

# 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 94, Extraordinario n.º 2, Noviembre 2009

[www.aehh.org](http://www.aehh.org) • [www.seth.es](http://www.seth.es)

## LI Reunión Nacional de la AEHH 25 Congreso Nacional de la SETH

Barcelona, 12-14 de noviembre de 2009

**RESÚMENES DE COMUNICACIONES**

# LI Reunión Nacional de la AEHH XXV Congreso Nacional SETH

Barcelona, 12-14 de noviembre de 2009

## PROGRAMA EDUCACIONAL

### XXII LECCIÓN CONMEMORATIVA ANTONIO RAICHS

#### SIMPOSIOS

#### CASOS CLÍNICO-CITOLÓGICOS

*Editores:* Álvaro Urbano Ispizua  
Joan Carles Reverter

### Agradecimientos

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

EHA (European Haematology Association), AECC (Asociación Española contra el Cáncer), AEAL (Asociación Española Afectados Linfoma), Alexion, Amgen, Astellas, Baxter, Bayer Schering Farma, Binding Site, Bioser, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Caridian BCT, Celgene, Cephalon, CSL Behring, Esteve, Fresenius, GlaxoSmithKline, Genzyme, Gilead, Grifols, Grupo Ferrer, Horiba ABX, Hospira España, Italfarmaco, Izasa, Janssen Cilag, Leo Pharma, Miltenyi Biotech, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Pierre Fabre, Ratiopharm direct, Roche, Rovi, Sanofi-Aventis, Shering Plough, Shire Pharmaceuticals, Siemens, Swedish Orphan International, Uriach, Wyeth Farma, Vivia Biotech

# LI Reunión Nacional de la AEHH XXV Congreso Nacional SETH

Barcelona, 12-14 de noviembre de 2009

## COMITÉ ORGANIZADOR

*Presidente:* Jordi Sierra  
*Vicepresidente:* Jordi Fontcuberta  
*Vocales:* Alberto Altés  
Isabel Badell  
Carles Besses  
Salut Brunet  
Pere Domènech  
Jesús Estella  
Alberto Fernández  
Joan García  
Antonio Julià  
Ramón López  
Fuensanta Millá  
Emili Montserrat  
Ana Muntañola  
Josep Nomdedéu  
Inmaculada Roig  
Miquel Rutllant  
Josep Sánchez de Toledo  
Joan Carles Souto  
Anna Sureda  
Aránzazu Ugarriza

## COMITÉ CIENTÍFICO

*Presidente:* Álvaro Urbano Ispizua  
*Vicepresidente:* Joan Carles Reverter  
*Vocales:* Carmen Burgaleta  
Joan Bargay  
Mercedes Corral  
José de Blas  
Ildefonso Espigado  
Jordi Esteve  
Lourdes Florensa  
Jorge Gayoso  
Ana Isabel Heiniger  
J.M. Martí Tutusaus  
Ángel Remacha  
Julia Rodríguez Villanueva  
José Román  
Josep M.<sup>a</sup> Ribera (coordinador del programa educacional)

*Presidente SETH:* Joan Carles Reverte  
*Vocales:* Javier Corral  
José Félix Lucía  
Pilar Llamas  
José Mateo  
José Antonio Páramo  
Dolors Tàssies (coordinadora del programa educacional)

## ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

*Presidente:* Evarist Feliu Frasnado  
*Vicepresidenta 1.<sup>a</sup>:* María Fernanda López Fernández  
*Vicepresidenta 2.<sup>a</sup>:* 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.<sup>a</sup> Luz Amigo Lozano  
Lourdes Florensa Brichs  
Fernando A. González Fernández  
Ángel León Lara  
Joaquín Martínez López  
Teresa Molero Labarta  
Montserrat Rovira Tarrats  
Marta Torrabadella Reynoso  
*Ex presidentes:* Agustín Aznar Gerner  
Ricardo Castillo Cofiño  
Gonzalo Díaz de Iraola  
Pedro Farreras Valentí  
José M.<sup>a</sup> Fernández Rañada  
Jerónimo Forteza Bover  
Manuel Giralt Raichs  
Luis Hernández Nieto  
Antonio López Borrasca  
Juan Maldonado Eloy-García  
Julio Outeriño Hernanz  
Antonio Raichs Solé  
Agustín Ríos González  
Eduardo Rocha Hernando  
Juan M. Rodríguez Fernández  
Ciril Rozman Borstnar  
Miquel Rutllant 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.<sup>a</sup> Ángeles Dasí Carpio  
*Vocales:* M.<sup>a</sup> Isabel Díaz Ricart  
Pere Domènech Santasusana  
Saturnino Haya Guaita  
Victor Jiménez Yuste  
José Mateo Arranz  
Juana Vallés Giner  
Virtudes Vila Liente  
*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

Tel.: 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

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

bordonez@accionmedica.com (publicidad)

Publicación mensual (más dos números extraordinarios).

Tarifa de suscripción anual:

Personas físicas 127,63 €

MIR/estudiantes Consultar

Empresas e instituciones 285,17 €

Precios válidos sólo para España

**Suscripciones:** ACCIÓN MÉDICA, S.A. c/ Fernández de la Hoz, 61,

entreplanta. 28003 MADRID. Tfno.: 91 536 08 14

publicaciones@accionmedica.com

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

**Haematologica:** se distribuye únicamente entre los profesionales de la medicina

Control voluntario de difusión realizado por

Impresa en España por: Impresos Izquierdo

Depósito legal:

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

# LI Reunión Nacional de la AEHH XXV Congreso Nacional SETH

Barcelona, 12-14 de noviembre de 2009

## SUMARIO

<b>SESIÓN PLENARIA</b>	<b>1</b>
<b>COMUNICACIONES</b>	
LEUCEMIAS AGUDAS	4
GAMMAPATÍAS MONOCLONALES	6
TRASPLANTE DE PROGENITORES (I)	8
SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS (I)	11
TROMBOSIS E HIPERCOAGULABILIDAD (I)	13
MISCELÁNEA, GESTIÓN DE CONTROL DE CALIDAD, HEMATOLOGÍA GENERAL	16
BANCO DE SANGRE Y HEMOTERAPIA	18
SERIE ROJA	20
BIOLOGÍA Y PATOLOGÍA HEMORRÁGICA (I)	22
BIOLOGÍA PLAQUETARIA Y ENDOTELIAL	25
MIELODISPLASIA Y APLASIA MEDULAR	27
SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS	29
TRASPLANTE DE PROGENITORES (II)	32
SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS (II)	34
TROMBOSIS E HIPERCOAGULABILIDAD (II)	36
CITOLOGÍA Y CITOMETRÍA. LABORATORIO BÁSICO	38
CITOGÉNÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR	41
INFECCIONES EN HEMATOLOGÍA	43
BIOLOGÍA Y PATOLOGÍA HEMORRÁGICA (II)	45
TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO	48

## PÓSTERS

LEUCEMIAS AGUDAS	51
GAMMAPATÍAS MONOCLONALES	58
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	64
SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS	75
SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS	89
MIELODISPLASIAS Y APLASIA MEDULAR	96
HEMATOLOGÍA GENERAL	102
MISCELÁNEA	105
HOSPITALES COMARCALES	110
INFECCIONES EN HEMATOLOGÍA	113
CITOGÉNÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR	117
CITOLOGÍA Y CITOMETRÍA	126
BANCO DE SANGRE Y HEMOTERAPIA	131
SERIE ROJA	137
GESTIÓN Y CONTROL DE CALIDAD	143
LABORATORIO BÁSICO	146
BIOLOGÍA PLAQUETARIA Y ENDOTELIAL	147
COAGULOPATÍAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS	150
COAGULOPATÍAS HEMORRÁGICAS CONGÉNITAS	152
LABORATORIO ESPECIALIZADO DE HEMOSTASIA	158
TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO	160
TROMBOSIS E HIPERCOAGULABILIDAD	162

<b>ANEXO. PUBLICACIÓN</b>	<b>167</b>
BANCO DE SANGREY HEMOTERAPIA	167
CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR	170
CITOLOGÍA Y CITOMETRÍA	173
GAMMAPATÍAS MONOCLONALES	175
HEMATOLOGÍA GENERAL	180
HOSPITALES COMARCALES	182
INFECCIONES EN HEMATOLOGÍA	183
LABORATORIO BÁSICO	184
LEUCEMIAS AGUDAS	184
MIELODISPLASIAS Y APLASIA MEDULAR	187
MISCELÁNEA	189
SERIE ROJA	191
SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS	192
SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS	200
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	204
COAGULOPATÍAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS	207
COAGULOPATÍAS HEMORRÁGICAS CONGÉNITAS	209
LABORATORIO ESPECIALIZADO DE HEMOSTASIA	210
TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO	211
TROMBOSIS E HIPERCOAGULABILIDAD	214
<b>ÍNDICE DE AUTORES</b>	<b>217</b>

# LI Reunión Nacional de la AEHH XXV Congreso Nacional SETH

Barcelona, 12-14 de noviembre de 2009

## Sesión Plenaria

### LA INACTIVACIÓN EPIGENÉTICA DE LA FAMILIA DEL MIRNA HSA-MIR-9 REGULA LA PROLIFERACIÓN CELULAR A TRAVÉS DE SUS DIANAS CDK6 Y FGFR1 EN LA LAL

SP-01

P. Rodríguez Otero<sup>1</sup>, J. Román Gómez<sup>2</sup>, A. Vilas Zomoza<sup>1</sup>, V. Martín<sup>2</sup>, E. San José Enériz<sup>1</sup>, L. Cordeu<sup>1</sup>, L. Garate<sup>1</sup>, J. Rifón<sup>1</sup>, M.J. Calasanz<sup>3</sup>, A. Torres<sup>3</sup>, X. Agirre<sup>1</sup>, F. Prósper<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>CIMA/Departamento de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. <sup>2</sup>Departamento de Hematología, Hospital Reina Sofía, Córdoba. <sup>3</sup>Departamento de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona

Los miRNAs son moléculas de ARN monocatenario de 19-25 nucleótidos de longitud que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional. En la leucemia aguda linfoblástica (LAL) nuestro grupo ha demostrado que la desregulación epigenética de distintos microRNAs es un evento patogénico fundamental. En este trabajo hemos estudiado el papel patogénico de la familia del miRNA hsa-miR-9 en la LAL.

**Metodos y resultados:** Mediante ChIP-on-CHIP y CHIP-cuantitativo específico, observamos un aumento de marcas de histonas de cromatina cerrada (2mK9H3) y disminución de marcas de cromatina abierta (3mK4H3) en los tres miembros de la familia del hsa-miR-9 (miR-9-1, 2 y 3) en líneas de LAL respecto a muestras de sangre periférica de donantes sanos (SP-DS). Seguidamente se analizó el estado de metilación de las islas CpG de estos 3 miRNAs observando una hipermetilación de los 3 en líneas de LAL con respecto SP-DS. La metilación se asoció con una disminución en la expresión del hsa-miR-9 maduro. El tratamiento con el agente desmetilante 5-Aza-2'-deoxycytidine indujo la desmetilación y la reexpresión del hsa-miR-9 indicando que tanto la metilación como la modificación de histonas son responsables, al menos en parte, de la disminución de la expresión del hsa-miR-9 en la LAL. Para determinar el papel del hsa-miR-9 en la LAL reexpresamos el miRNA en líneas de LAL mediante nucleofección observando una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) en la proliferación celular en la línea transfectada con el pre-miR-9 frente a la transfectada con un vector vacío (pre-miR-negativo) sin evidenciarse cambios en la apoptosis celular. A su vez hsa-miR-9 regula la expresión de CDK6 y FGFR1 y el tratamiento de las líneas tanto con el inhibidor de CDK6 el PD-0332991 y el de FGFR1 el PD-173074 disminuyó la proliferación de las células de LAL. Junto con el estudio en líneas celulares se analizaron muestras al diagnóstico de 321 paciente con LAL evidenciando mediante PCR cuantitativa específica de Metilación una hipermetilación del hsa-miR-9-1(34%), hsa-miR-9-2 (21%) y hsa-miR-9-3 (32%), estando al menos uno de ellos metilado en el 44% de las LAL. La metilación del promotor de hsa-miR-9 se asoció con una disminución en los niveles de expresión ( $p < 0,001$ ) y a su vez con una mayor tasa de recaída ( $p = 0,05$ ), mortalidad ( $p = 0,01$ ) así como una menor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) demostrando ser un factor pronóstico independiente.

**Conclusión:** Los resultados de nuestro estudio muestran que la inapropiada metilación y modificación de histonas que afectan a la familia del hsa-miR-9 en la LAL, conlleva, al menos en parte, una desregulación de dos vías oncogénicas de gran importancia implicadas en el control del ciclo celular, la diferenciación y la supervivencia celular, como son la vía de CDK6-Rb y FGFR1. Además la metilación del hsa-miR-9 es un factor de mal pronóstico independiente en términos de SG y SLE en pacientes con LAL. Todo ello abre la vía para un mejor conocimiento de la patogenia de esta enfermedad y la posibilidad de emplear nuevas estrategias terapéuticas.

### EFFECTO DE LA 5-AZACITIDINA SOBRE LOS LINFOCITOS T: PAPEL EN EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

SP-02

L.I. Sánchez Abarca, S. Gutiérrez Cosío, C. Santamaría, T. Caballero Velázquez, B. Blanco, C. Herrero Sánchez, S. Carrancio, P. Hernández Campo, M. Díez Campelo, T. Flores, C. Cañizo, J.F. San Miguel, J. A. Pérez Simón  
Hospital Clínico Universitario de Salamanca.  
Centro de Investigación del Cáncer

**Introducción y objetivo:** La expresión de genes de citocinas como IL-2, IFN o IL-4 está regulada a nivel epigenético, al igual que la de genes relacionados con el control de la respuesta inmune, como FOXP3. La 5-azacytidina (5-azaC) es un inhibidor de DNA metil-transferasa (DNMT) que induce demetilación y, por tanto, activación de la expresión de genes. Con estos antecedentes nos planteamos evaluar el efecto de la 5-azaC sobre los linfocitos T, que no ha sido descrito previamente.

**RESULTADOS:** La 5-azaC inhibe la activación y proliferación linfocitaria, bloqueando el ciclo celular en fase G0G1 y disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias como TNF $\alpha$  y IFN $\gamma$ . Estos hallazgos no se deben a un efecto pro-apoptótico de la droga sobre los linfocitos T sino a la infra-expresión de genes relacionados como la progresión del ciclo celular y activación linfocitaria como CCNG2, MTCP1, CD58, y ADK y la sobre-expresión de genes que provocan un bloqueo del ciclo celular como DCUN1D2, U2AF2, GADD45B o p53. Esta alteración en la expresión génica se aprecia tras 2 a 4 días de cultivo con el fármaco. A estos tiempos de cultivo no se apreció ningún efecto sobre el patrón de metilación génica. Sin embargo, una exposición más prolongada a la 5-azaC provocaba una demetilación de las islas CpG del promotor de FOXP3 que era más evidente a medida que aumentaban los días de exposición y que se relacionaba con un incremento progresivo de la expresión de FOXP3 por biología molecular y un incremento de linfocitos T reguladores CD4+CD25+CD127-FoxP3+. Para confirmar estos hallazgos se llevó a cabo un estudio in vivo empleando ratones Balb/c como receptores y C57BL/6 como donadores. La administración precoz de 5-azaC a las 60 y 84 horas posttrasplante incrementó de manera significativa la supervivencia de los ratones receptores disminuyendo la incidencia y severidad de la EICH. Además de esta administración precoz, la exposición más tardía y prolongada al fármaco (a los días 19, 21 y 23) disminuyó aún más la aparición de signos de EICH.

**Conclusión:** El presente estudio muestra por primera vez el efecto de la 5-azaC sobre los linfocitos T, que se debe tanto a un efecto precoz sobre la expresión de genes reguladores de la activación y proliferación celular como a un efecto tardío que se relaciona con la demetilación de genes que regulan la respuesta inmune como FOXP3, lo que provoca la expansión de linfocitos Treg. El presente estudio supone la base para utilización de 5-azaC como agente inmunomodulador posttrasplante.



### EXPRESIÓN GÉNICA DE CÉLULAS STEM MESENEQUIMALES DE SÍNDROME 5q- Y SU POTENCIAL ASOCIACIÓN CON LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

SP-03

C. Santamaría, O. López Villar, F. M. Sánchez Guijo, B. Blanco, P. Hernández Campo, M. González, J. San Miguel, M. Consuelo del Cañizo  
Hospital Universitario de Salamanca

**Fundamentos y objetivos:** El síndrome 5q- constituye un subtipo de síndrome mielodisplásico (SMD) asociado a buen pronóstico. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que las células stem mesenquimales (CSM) de pacientes con síndrome 5q- presentaban una serie de ganancias de material genómico detectadas por CGH-arrays (López-Villar et al., Leukemia, 2009) que podrían influir en el perfil clínico-biológico que distingue a estos pacientes, principalmente una anemia moderada y recuento plaquetario normal o aumentado. Así, nuestro objetivo para el presente trabajo fue identificar genes de interés dentro de estas regiones alteradas y comparar su nivel de expresión en CSM de pacientes síndrome 5q-, otros SMD y controles sanos.

**Métodos y pacientes:** Se analizaron 29 muestras de CSM de pacientes con SMD al diagnóstico (7 síndrome 5q-, 3 AR, 5 ARSA, 6 CRDM, 1 CRDM-SA, 3 AREB-I, 2 AREB-II y 2 SMD-I), además de 6 muestras de CSM provenientes de donantes sanos como control de expresión. Las CSM fueron expandidas in vitro hasta el tercer pase. Posteriormente, se extrajo ARN total y se sintetizó el ADN copia con kit comercial (Applied Biosystems). La expresión relativa de los distintos genes se cuantificó por medio de PCR cuantitativa, aplicando la fórmula  $2^{-DDCt}$ , siendo  $DDCt = Ct_{gen} - Ct_{gen\ control}$  y  $DDCt = DDCt_{muestra} - DDCt_{donantes}$  (promedio). La comparación de expresión entre los distintos grupos se realizó por pruebas no paramétricas.

**Resultados:** Dentro de las regiones con ganancias genómicas de las CSM de síndrome 5q- se encuentran genes asociados a regulación del metabolismo del hierro (EIF2AK1 en 7p22.1; GDF15 en 19p13.11), megacariopoyesis (PDGFA en 7p22.1; FGF4 en 11q13.1) y apoptosis mediada por TNF $\alpha$  (IL-32 en 16p13.3). Al analizar estos marcadores, se observó que las CSM de síndrome 5q- presentaban mayor expresión de IL32 ( $p = 0,01$ ), TNF $\alpha$  ( $p = 0,007$ ) and PDGFA ( $p = 0,027$ ) en comparación con CSM sanas. Cuando se comparó las CSM de síndrome 5q- con CSM de otros SMD, se observó que el primer grupo tenía una expresión media significativamente mayor de IL32 ( $36,1 \pm 24,4$  vs.  $19,7 \pm 53,5$ ;  $p = 0,01$ ) y FGF4 ( $5,2 \pm 5,7$  vs.  $1,7 \pm 4,1$ ;  $p = 0,032$ ); así como una tendencia a mayor expresión de TNF $\alpha$  ( $1,663 \pm 3,667$  vs.  $72 \pm 182$ ;  $p = 0,1$ ). Además, se observó una buena correlación entre IL32 y TNF $\alpha$  (coeficiente de Spearman =  $0,723$ ;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La sobreexpresión de los genes IL32 y FGF4 en CSM de síndrome 5q- pareciera promover un microambiente pro-apoptótico (dependiente de TNF $\alpha$ ) y trombopoyético que podría condicionar el perfil clínico-biológico observado en estos pacientes.

### TRATAMIENTO DEL LINFOMA B MEDIANTE FUSIONES DE CÉLULAS DENDRÍTICAS Y TUMORALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE CON CD40L

SP-04

E. Álvarez, E. Moga, J. Sierra, J. Briones  
Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

La fusión de células dendríticas y tumorales (FC) es un procedimiento novedoso para inducir respuestas inmunes antitumorales. La estimulación de las células dendríticas (CD) vía CD40 es fundamental para la activación de dichas células e incrementa significativamente la respuesta inmune antitumoral. **Objetivos:** Mejorar el efecto antitumoral de vacunas FC modificándolas genéticamente para que expresen el gen CD40L, en un modelo murino de linfoma B. **Métodos:** Las CD se obtuvieron a partir de un cultivo de médula ósea de ratón y fueron fusionadas con una línea sincónica de linfoma B murino (4T00). Las FC se generaron con polietilenglicol y fueron seleccionadas en un medio rico en HAT. El porcentaje de fusiones fue cuantificado determinando la coexpresión de un marcador específico de células dendríticas, CD11c y un marcador específico tumoral, CD138. Posteriormente, las FC fueron transducidas con un adenovirus recombinante que codifica para CD40L (FC-CD40L), o para proteína verde fluorescente (GFP) (FC-GFP) como control. A las 24 h, las FC transducidas que expresaban CD40L se utilizaron como vacunas. A grupos de ratones ( $n = 10$  por grupo) se les inyectó (i.v.)  $2,5 \times 10^5$  de células tumorales (día 0) y posteriormente fueron tratados (i.v.) con  $1 \times 10^6$  de FC, FC-GFP o FC-CD40L irradiadas los días +2, +6 y +10. **Resultados:** las FC fueron transducidas con una alta eficiencia, con una expresión media de CD40L del 50% ( $55\% \pm 5\%$ ), lo cual se tradujo en cambios fenotípicos y funcionales. Así, en comparación con las FC o las FC-GFP, las FC-CD40L expresaron niveles más altos de moléculas coestimuladoras (CD80, CD86, CD54) y de MHC de clase II ( $p = 0,011$ ) e indujeron una respuesta linfocitaria T más potente en cultivo mixto linfocitario sincónico ( $p < 0,001$ ). Además, las FC-CD40L presentaban una mayor capacidad migratoria hacia órganos linfoides secundarios, en particular, bazo y ganglios linfáticos ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, las células T obtenidas de ratones tratados con FC-CD40L secretaron grandes cantidades de IL-17, IL-6, e IFN $\gamma$ , lo cual conjuntamente con la secreción de TGF $\beta$  es característica de una respuesta Th17. *In vivo*, el tratamiento con vacunas de FC-CD40L fue capaz de erradicar tumores establecidos en un 40% de los ratones tratados ( $p = 0,012$ ), mientras que las FC control (FC o FC-GFP) no tuvieron eficacia antitumoral alguna ( $p = 0,43$ ). **Conclusión:** las FC transducidas con CD40L muestran mayor eficacia antitumoral y este efecto está asociado a una respuesta inmune tipo Th17. Los hallazgos descritos son relevantes para el diseño de ensayos de terapia celular en pacientes con linfoma.

### ESTUDIO DE UNA FAMILIA CON ANEMIA FERROPÉNICA REFRACTARIA AL HIERRO (IRIDA): IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS FUNCIONAL DE NUEVAS MUTACIONES EN LA MATRIPTASA-2 (TMPRSS5)

SP-05

A.J. Ramsay<sup>1</sup>, V. Cuesada<sup>1</sup>, M. Sánchez<sup>2</sup>, C. Garabaya<sup>1</sup>, M.P. Sardá<sup>3</sup>, M. Baiget<sup>4</sup>, A. Remacha<sup>5</sup>, G. Velasco<sup>6</sup>, C. López Otrín<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo. <sup>2</sup>European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg (Germany). <sup>3</sup>Departamentos de Hematología y <sup>4</sup>Genética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario de Toledo

La anemia ferropénica refractaria al hierro oral (IRIDA) es una causa congénita rara de anemia ferropénica. Sin embargo, hay varios defectos moleculares que pueden causar cuadros clínicos similares.

**Objetivo:** Se ha investigado una familia con IRIDA.

**Caso clínico:** Se trataba de 2 gemelas monogóticas provenientes de una familia sin consanguinidad. A la edad de un año se les diagnosticó de una anemia ferropénica que no respondió al hierro oral, con test de absorción de hierro negativo. Se realizó ocasionalmente tratamiento con hierro intramuscular, manteniendo anemias moderadas. A la edad de 15 años acudieron a nuestra consulta, donde recibieron Fe endovenoso con lo que la Hb pasó de  $96$  a  $114$  g/L y en su hermana pasó de  $119$  a  $129$  g/L. La primera paciente tenía una hipermenorrea. Dentro del estudio destacaba una elevación de la hepcidina en orina (N:  $71-1567$  ng/mg). Los datos hematológicos se recogen en la tabla adjunta.

	Madre	Padre	Probando 1	Probando 2
Edad a la evaluación	48	50	15	15
Sexo	F	M	F	F
Hb (g/L)	130	143	98	119
VCM (fL)	89	84	65	77
Fe ( $\mu$ mol/L)	10	9	3	5
Ferritina ( $\mu$ g/L)	54	409	123	388
TIBC ( $\mu$ mol/L)	72	59	53	51
Sat T (%)	14	15	6	9
TFR (mg/L)	4,8	4	13,5	6,6
Hepcidina orina (ng/mg)	ND	ND	5069	5.350

**Resultados:** Tras demostrar que los genes de la ferroporina y del DMT1 eran normales, se investigó el gen de la matriptasa-2 encontrándose dos mutaciones. La primera de ellas estaba causada por la inserción de 4 nucleótidos CCCG en el exón 16, y predecía una terminación de la traducción antes de la serina catalítica. La segunda mutación se detectó en el exón 3 ( $c > 467C.A$  y  $c.468C.T$ )

y provoca un cambio A118D en el dominio SEA de la región extracelular de la matriptasa-2. Usando modelización proteica, análisis western blot y ensayos con luciferasa en células Hep3B transfectadas, se demostró que ambas formas mutantes de matriptasa-2 son incapaces de regular negativamente la expresión de la hepcidina, lo cual causa en último término un grave defecto en el transporte de hierro del intestino al plasma. Estas mutaciones representan los primeros casos de IRIDA en el que cambios fuera del dominio catalítico contribuyen decisivamente al defecto funcional observado en la matriptasa-2 de estos pacientes. Conclusión: Se presenta una familia con IRIDA causada por mutaciones en la proteína matriptasa-2, que regula negativamente la hepcidina. Los estudios funcionales han demostrado que anomalías fuera del dominio catalítico de la matriptasa-2 también pueden causar esta forma de anemia ferropénica refractaria al hierro.

### SIGNIFICADO PRONÓSTICO A MUY LARGO PLAZO DE LA RESPUESTA EN ENFERMOS CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORRES HEMATOPOYÉTICOS EN LA DÉCADA DE LOS 90

SP-06

J. Martínez-López, M.C. Gómez, J. Bladé, A. Alegre, M.V. Mateos, J. García-Laraña, A. Sureda, J. de la Rubia, E. Conde, R. Martínez, F. Arriba, R. Saldaña, J. Besalduch, R. Cabrera, M.C. Viguera, J.D. González-San Miguel, J.M. Moraleda, J.C. García-Ruiz, J. San Miguel, J.J. Lahuerta  
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. En representación de los grupos GEM/PETHEMA

Aunque el significado pronóstico de la RC en el MM finalmente ha sido reconocido, los análisis disponibles se basan en series con medianas de seguimiento en torno a los 5 años, un periodo insuficiente teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad

**Objetivo:** Establecer el efecto real en el pronóstico de las diferentes categorías de respuesta en una cohorte de enfermos con MM tratados con trasplante autólogo después de una prolongada observación.

**Pacientes y métodos:** Se ha actualizado el seguimiento de 344 enfermos con MM del registro PETHEMA/GEM trasplantados entre 1989 y 1998 que ya en 1999 fueron incluidos en un estudio dirigido a establecer el valor de la respuesta en el MM y validar la clasificación EBMT (Br J Haemat 2000;109:438-46). Excepto en 22 pacientes por pérdida de seguimiento, ha sido posible establecer el estado de la misma serie a abril de 2009. En esta fecha 99 casos están vivos con una mediana de seguimiento de 153 meses (11-291). Se evaluaron 6 categorías de respuesta: i) Respuesta Completa (IF-) (RC) ii) Casi Respuesta Completa (EF-/IF+) cRC. iii) Muy Buen Respuesta Parcial (MBRP) (reducción <90% del componente M con EF+). iv) Respuesta Parcial RP (reducción del componente M entre 50%-90%). v) Enfermedad Estable (EE), y vi) Progresión (P). Los análisis de supervivencia se llevaron a cabo mediante las curvas Kaplan-Meier (test log-rank). Se empleó el test de regresión logística de Cox para establecer las variables asociadas a una mayor supervivencia.

**Resultados:** Las diferencias de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de evento (SLE) son significativas entre los grupos en RC y cRC ( $p 0,01$  y  $0,0022$  respectivamente), o entre RC y MBRP ( $p 0,0001$  y  $0,0035$ ), también, como en el estudio inicial, no se observan diferencias en el pronóstico cuando se comparan los grupos en cRC o MBRP entre sí ( $p 0,21$  y  $0,9$ ), o entre estos y el grupo en RP ( $p 0,1$  y  $p 0,8$ ). La SG y SLE de los pacientes sin respuesta al TAPH (EE o P) son inferiores al resto de los grupos. La supervivencia a los 12 años fue del 43% para los casos en RC, 21% en nRC, 20% en MBRP, 30% en RP, 8% en EE y 0% en P. Las medianas de SG y SLE, respectivamente, para cada grupo fueron: 91 y 36, 21 y 26, 20 y 15, 31 y 12, 8 y 5, y 6 y 1 meses. ãEn el estudio de "land-mark" a los 10 años puede observarse un "plateau" en la SG y SLE a partir de 11 años. Con un 22% de pacientes vivos en respuesta estable entre 11 y 17,4 años, sólo habían recaído 2 casos en el grupo de RP. En el estudio de regresión para supervivencia la variable respuesta fue la única estadísticamente significativa (RC  $P < 0,0000$ , OR  $0,044$ , IC-95%:  $0,020-0,30$ ). **Conclusiones:** En el MM la obtención de RC, tras TAPH, es el factor pronóstico más importante también a largo plazo. La tasa de recaídas es muy baja en los enfermos con supervivencias > 11 años, circunstancia, que en el caso de RC puede significar la curación.

**LOS PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI PRESENTAN ELEVADOS NIVELES DE IL-1SS CAPACES DE PROMOVER LA PROLIFERACION TUMORAL IN VITRO**

**SP-07**

C. Pipaón, A. Ibáñez, P. Río, J.A. Casado, J.A. Bueren, J.L. Fernández Luna  
 Servicio de Hematología y Unidad de Genética Molecular.  
 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Formación e Investigación-IFIMAV. Santander.  
 Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas. Ciemat. Madrid

La anemia de Fanconi (FA) es una enfermedad hereditaria caracterizada por malformaciones congénitas, fallo medular progresivo y una elevadísima predisposición a desarrollar cáncer, principalmente hematológico, aunque también carcinoma de células escamosas y otros tumores sólidos. La enfermedad es genéticamente heterogénea y está causada por la mutación de alguno de los 13 genes distintos que definen otros tantos grupos de complementación denominados con letras. Hoy en día se admite que las proteínas FANCA forman un complejo nuclear multiproteico involucrado en la reparación del DNA junto a muchas otras proteínas alteradas en otros síndromes de inestabilidad cromosómica. Sin embargo, no todos los aspectos de la enfermedad pueden ser explicados por la mera participación de estas proteínas en el complejo nuclear. En la presente comunicación describimos cómo los pacientes de FA presentan unos niveles de la citoquina proinflamatoria IL-1 $\beta$  en suero anormalmente altos. Estos elevados niveles de IL-1 $\beta$  son completamente revertidos mediante transducción del cDNA FancA agreste en linfocitos FA-A, demostrando que la sobreproducción es debida a la mutación de la proteína FANCA. A pesar de que NF- $\kappa$ B es un establecido regulador de la expresión de IL-1 $\beta$ , nuestros experimentos no muestran ningún indicio de una actividad NF- $\kappa$ B elevada en células FA-A.

En contraste, encontramos que la sobreexpresión de IL-1 $\beta$  en células FA-A se relaciona con una activación constitutiva de la ruta PI3K-AKT en estas células. Hemos obtenido evidencias de que el efecto de AKT sobre la activación de IL-1 $\beta$  es mediada por la inhibición de GSK3 $\beta$ .

Mediante inhibición química y genética hemos demostrado por primera vez que GSK3 $\beta$  es capaz de regular la expresión de esta citoquina. Además, nuestros datos indican que los niveles de IL-1 $\beta$  producidos por linfoblastos FA-A son suficientes para activar rutas de supervivencia en diferentes células tumorales y promover la activación de su ciclo celular in vitro. En conjunto, estos datos demuestran que la activación constitutiva de la ruta PI3K-AKT en células FA induce la expresión de IL-1 $\beta$  a través de un mecanismo independiente de NF- $\kappa$ B y que esta sobreproducción podría colaborar al fenotipo de propensión al cáncer de estos pacientes.

**PAPEL DE LOS miRNAs EN HEMOSTASIA**

**SP-09**

R. Teruel, J. Corral, I. Martínez Martínez, N. García Barberá, J.A. Guerrero, A. Miñano, B. Sánchez Vega, V. Vicente, C. Martínez  
 Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer.  
 Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia

Desconocemos la base molecular de la mayor parte de las variaciones fisiológicas en la expresión de proteínas hemostáticas. Además, la caracterización de nuevos mecanismos de control que afecten la expresión de dichas proteínas puede ser de gran relevancia en el desarrollo de episodios trombóticos y/o hemorrágicos. Los microRNAs (miRNAs) son moléculas recientemente caracterizadas con funciones esenciales en un número creciente de procesos biológicos a través de la regulación de los niveles de proteínas. **Objetivo:** Evaluar el papel de miRNAs en el control de expresión de proteínas hemostáticas. **Métodos:** El estudio se sustenta en la comparación del patrón de expresión de miRNAs hepáticos entre neonatos y adultos en un modelo murino, ya que los niveles de múltiples proteínas hemostáticas cambian radicalmente durante el desarrollo en un reducido espacio temporal. Empleamos un microarray de expresión que incluyó 700 miRNAs. Los resultados fueron validados por RT-PCR. La búsqueda in silico de potenciales dianas de miRNAs seleccionados se realizó en diferentes bases de datos. Utilizamos como proteína de estudio inicial la antitrombina (AT), por ser el anticoagulante más potente cuyas variaciones tienen demostrado papel en patología trombótica. Los niveles de RNAm de AT y los miRNAs con posible papel en la regulación de los niveles de esta serpina se determinaron mediante RT-PCR; se midieron los valores antigénicos circulantes y actividad anti-FXa de AT tras el nacimiento hasta la edad adulta de forma seriada. Finalmente, se realizaron experimentos de transfección con precursores de miRNAs en células NIH3T3. **Resultados:** 81 miRNAs presentaron un patrón diferencial de expresión entre hígados de ratones neonatos y adultos. Los niveles de AT fueron significativamente menores en neonatos (40% del adulto), y alcanzaron valores de adulto a los 13 días. El análisis *in silico* mostró que mmu-miR-18a, -19b y -130b, con AT como posible diana, se expresan de 8-32 veces más en neonatos que en adultos. Los niveles de expresión de estos miRNAs, disminuyeron gradualmente tras el nacimiento de forma inversa al incremento de RNAm de AT. Finalmente, resultados preliminares en NIH3T3 mostraron un efecto directo de mmu-miR-130b en la regulación de los niveles de RNAm de AT. **Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que los miRNAs pueden estar implicados en el control de los niveles de relevantes proteínas plasmáticas y, por tanto, ser candidatos a evaluar en la fisiopatología del sistema hemostático. Este efecto contribuiría a las diferencias observadas entre neonatos y adultos.

(PI08/1506, EMER07/035, 04515/GERM/06, RD06/0014/0004)

Premio Antonio López Borrascas para Proyectos de Investigación Básica o Clínica relacionados con la Trombosis y Hemostasia, con la colaboración de NovoNordisk Pharma, S.A. (2008)

**DETERMINANTES GENÉTICOS DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE FIBRINOGENO EN MUJERES: FINE-MAPPING DEL CROMOSOMA 17**

**SP-08**

I. Arbesú<sup>1</sup>, M. Sabater Lleal<sup>1</sup>, A. Buil<sup>1</sup>, L. Almasy<sup>2</sup>, S. López<sup>1</sup>, L. Rib<sup>1</sup>, J.C. Souto<sup>3</sup>, J. Blangero<sup>2</sup>, J. Fontcuberta<sup>3</sup>, J.M. Soría<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Unidad de Genética de Enfermedades Complejas. IRHSCSP. Barcelona. <sup>2</sup>Southwest Foundation for Biomedical Research. San Antonio. USA. <sup>3</sup>Unidad d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Fundamentos:** Los niveles elevados de fibrinógeno en plasma constituyen un factor de riesgo cardiovascular ampliamente aceptado. Estos niveles están determinados, en mayor parte, por factores genéticos, aunque la mayoría de estos factores son aún desconocidos. Previamente hemos descrito una señal de ligamiento genético significativa con los niveles de fibrinógeno en el cromosoma 17 (LÓD = 3,52; nominal p = 0,00003), presente únicamente en mujeres.

**Métodos:** Con el objetivo de acotar la región de 50 Mb determinada por la señal de ligamiento, que indica la presencia de un QTL en el cromosoma 17 responsable de los niveles de fibrinógeno en mujeres, se realizó un fine-mapping de esta región con 667 SNPs en 200 mujeres de la muestra GAIT y un estudio bioinformático in silico.

**Resultados:** El fine-mapping ha permitido acotar la región de interés bajo la señal de ligamiento hasta 10 Mb. Posteriormente, el estudio bioinformático de la región acotada ha revelado la presencia de varios genes que codifican para receptores específicos de hormonas esteroides que afectan los niveles de fibrinógeno. De particular interés son SREBF1 y EBBP, elementos reguladores relacionados con estrógenos.

**Conclusiones:** Aunque los mecanismos biológicos mediante los cuales los estrógenos afectan los niveles de fibrinógeno aún no han sido determinados con exactitud, la aparición de un QTL en mujeres reafirma la idea de que éste pueda indicar un gen relacionado con hormonas femeninas. Estos genes son por tanto, nuevos candidatos para explicar la regulación de los niveles de fibrinógeno en mujeres.

Este estudio supone la identificación del primer QTL específico de sexo relacionado con una enfermedad cardiovascular, demostrando que los análisis genéticos específicos de género incrementan la potencia para detectar fenotipos que afectan a rasgos complejos.

Apoyo financiero: No. 2 R01 HL070751-05 from the USA NIH, PI-08/0420, PI-08/0756.

**DETERMINANTES GENÉTICOS DE LOS NIVELES DE HOMOCISTEÍNA: IDENTIFICACIÓN DEL GEN ZNF366 MEDIANTE UN ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN GLOBAL DEL GENOMA EN POBLACIONES EUROPEAS**

**SP-10**

A. Mälarsztig<sup>1</sup>, A. Buil<sup>2</sup>, J.C. Souto<sup>3</sup>, R. Clarke<sup>4</sup>, F. Blanco<sup>5</sup>, J. Fontcuberta<sup>3</sup>, J. Peden<sup>6</sup>, M. Andersen<sup>1</sup>, A. Silveira<sup>7</sup>, S. Barlera<sup>8</sup>, U. Seedorf<sup>9</sup>, H. Watkins<sup>10</sup>, L. Almasy<sup>11</sup>, A. Hamsten<sup>12</sup>, J.M. Soría<sup>13</sup>  
<sup>1</sup>Atherosclerosis Research Unit, Karolinska Institutet, Sweden. <sup>2</sup>Unit of Genomics of Complex Diseases, IRHSCSP. <sup>3</sup>Department of Hematology and <sup>4</sup>Department of Biochemistry HSCS. <sup>5</sup>Clinical Trials Service and Epidemiological Studies Unit. <sup>6</sup>Department of Cardiovascular Medicine, UK. <sup>7</sup>Department of Cardiovascular Research, Milano, Italy. <sup>8</sup>Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung, Germany. <sup>9</sup>Department of Population Genetics, USA

**Introducción:** Los niveles de Homocisteína (Hcy) son un factor independiente de riesgo de trombosis venosa, infarto de miocardio, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, fracturas osteoporóticas y Alzheimer. Los niveles de Hcy presentan una importante componente genética. Sin embargo, se conocen muy pocos factores genéticos que influyen en los niveles de Hcy y su contribución es escasa.

**Material y métodos:** Con el objetivo de identificar los determinantes genéticos de este relevante fenotipo, 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 18 SNPs que presentaron valores significativos de asociación con los niveles de Hcy fueron replicados en la cohorte europea PROCARDIS (1.238 pacientes con infarto de miocardio prematuro). El análisis de asociación en la muestra GAIT se realizó usando Measured Genotype Analysis y sólo los SNPs que presentaron una p<0,0001 fueron incluidos en la fase de replicación. Para la fase de replicación en la muestra PROCARDIS se realizó una regresión lineal usando el paquete informático PLINK y SPSS.

**Resultados:** Del total de 317.000 SNPs, 18 SNPs (incluido el C677T en el gen del MTHFR) se asociaron con los niveles de Hcy con p<0,0001. La asociación más significativa se observó en 3 SNPs ubicados entre 20 y 30 kb alrededor del gen ZNF366 (p = 5 x 10<sup>-6</sup>). En el análisis de asociación de estos 18 SNPs con los niveles de Hcy en los 1.238 pacientes de la cohorte PROCARDIS son los SNPs adyacentes al gen ZNF366 los que presentaron asociación significativa (p=0,009). El gen ZNF366 está localizado en el cromosoma 5 y codifica para una proteína de la familia Kruppel-type zinc finger: factores de transcripción altamente conservados durante la evolución.

**Conclusiones:** Presentamos resultados del primer estudio de asociación a nivel de todo el genoma con diversas poblaciones europeas para identificar determinantes genéticos de los niveles de Hcy.

Nuestros resultados identifican al gen ZNF366 como determinante genético de los niveles de Hcy. Este resultado apunta hacia nuevas rutas en el metabolismo de la homocisteína que pueden tener una implicación clínica relevante.

Apoyo financiero: No. 2 R01 HL070751-05 from the USA NIH, PI-08/0420, PI-08/0756 y La Maratón de TV3, num. 060410

## Comunicaciones orales

### LEUCEMIAS AGUDAS

#### EFICACIA *IN VITRO* E *IN VIVO* DEL LBH589, INHIBIDOR DE HISTONA DEACETILASAS, EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

CO-001

X. Agirre<sup>1</sup>, A. Vilas-Zornoza<sup>1</sup>, L. Cordeu<sup>1</sup>, L. Gárate<sup>1</sup>, G. Abizanda<sup>1</sup>, V. Martín<sup>2</sup>, E. San José-Enériz<sup>3</sup>, P. Rodríguez-Otero<sup>3</sup>, C. Moreno<sup>3</sup>, J. Rifón<sup>3</sup>, A. Torres<sup>3</sup>, J.M. Ribera<sup>4</sup>, M.J. Calasanz<sup>5</sup>, J. Román-Gómez<sup>6</sup>, F. Prosper<sup>6</sup>

<sup>1</sup>CIMA/Dpto. de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. <sup>2</sup>Dpto. de Hematología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>3</sup>Dpto. de Inmunología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. <sup>4</sup>Dpto. de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). <sup>5</sup>Dpto. de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona

En la leucemia aguda linfooblástica (LAL), nuestro grupo ha demostrado que la metilación anormal de promotores génicos y la acetilación/metilación de los residuos lisina de las histonas juegan un papel fundamental en el silenciamiento de genes supresores de tumores y microRNAs (miRNA) (J Clin Oncol 2009; Cancer Res 2009), siendo determinantes en el pronóstico de la enfermedad (Blood 2007). A pesar de que estos resultados constituyen una base racional para el empleo de fármacos epigenéticos en el tratamiento coadyuvante de la LAL, no hay experiencias *in vivo* que lo demuestren. Con el objetivo de demostrar esta hipótesis hemos determinado la actividad antileucémica del paninhibidor de deacetilasas de histonas LBH589, tanto en modelos *in vitro* como en modelos murinos de LAL.

El tratamiento *in vitro* a dosis de 50nM de LBH589 de líneas celulares obtenidas de pacientes de los distintos subtipos genéticos de LAL-B [t(9;22); t(12;21); t(1;19); t(4;11) y t(8;14)] y de LAL-T indujo una disminución significativa de la viabilidad y proliferación celular acompañadas de un aumento de la apoptosis dependiente de caspasas en todas las líneas de LAL, asociado a un aumento significativo en la acetilación de las histonas 3 y 4. Este efecto fue significativamente mayor que el obtenido con otros fármacos con actividad demostrada en la LAL como dexame-tasona, citarabina o incluso con el agente desmetilante decitabina ( $p < 0,05$ ). Para determinar la eficacia *in vivo* del LBH589 utilizamos dos modelos: en el primer modelo inyectamos células de líneas celulares de LAL subcutáneamente en ratones inmunosuprimidos BALB/cA-RAG2-/-g-c-/- . En el segundo modelo, utilizamos células primarias de pacientes con LAL inyectadas por vía intravenosa y que generan una LAL humana en los ratones que pudo ser transferida a varias generaciones. Ambos grupos recibieron tratamiento con tres ciclos de LBH589 intraperitoneal (1 ciclo = 5 días LBH589 a 5 mg/kg seguido de dos días de descanso). Mientras que el tratamiento en el modelo subcutáneo indujo una disminución significativa del volumen tumoral de las células leucémicas, que se mantuvo hasta el día 24 de seguimiento de los ratones ( $p = 0,026$  en comparación con los controles), en el caso del modelo de LAL humanizado, el tratamiento con LBH589 inhibió el desarrollo de la LAL y aumentó significativamente la supervivencia global de los ratones ( $p = 0,01$ ). Esta mejora de la supervivencia se asoció con una disminución del peso y volumen del bazo y de los blastos en sangre. En conclusión, nuestros resultados indican que el tratamiento con LBH589 es activo en la LAL, asociándose a un aumento en la supervivencia de los ratones y a un efecto inductor de apoptosis dependiente de la reversión de las alteraciones epigenéticas existentes en esta enfermedad. Estos resultados apoyarían el desarrollo de terapias combinadas con LBH589 en pacientes con LAL.

#### TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DE ALTO RIESGO SIN CROMOSOMA FILADELFIA (PH-) EN ADULTOS EN FUNCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO BASALES Y LA ENFERMEDAD RESIDUAL.

CO-002

##### RESULTADOS DEL PROTOCOLO PETHEMA LAL-AR-03

J.M. Ribera, A. Oriol, M. Morgades, J. Sarrá, M.A. Sanz, S. Brunet, R. Guardia, P. Fernández-Abellán, M.T. Bernal, A. Bermúdez, M.J. Moreno, K. Parody, E. del Potro, A. Llorente, R. García-Boyer, J. Esteve, M.J. Rabañal, J.M. Bergua, C. Grande, J. Bueno, A. Cladera, C. Bethencourt, V. Martín-Reina, M.L. Amigo, J.M. Hernández-Rivas, J.J. Ortega, E. Feliú; en representación del Grupo PETHEMA ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

**Fundamento y objetivo:** Los protocolos actuales de tratamiento de la LAL del adulto incluyen en la toma de decisiones la dinámica de eliminación de ER junto a los factores de riesgo basales (edad, recuento de leucocitos, inmunofenotipo y citogenética) y la rapidez de la respuesta al tratamiento de inducción. Por otra parte, la práctica sistemática del trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (aloTPH) a todos los paciente adultos con LAL AR Ph- todavía es motivo de controversia. El objetivo del estudio PETHEMA LAL-AR-03 fue evaluar la respuesta a un tratamiento diferenciado (quimioterapia o aloTPH) en función de la rapidez de la respuesta al tratamiento de inducción y del aclaramiento de la ER al final de la consolidación en pacientes adultos con LAL-AR Ph-.

**Pacientes y método:** Se definió la LAL de alto riesgo en función de la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: edad 30-60 a., leucocitos  $> 25 \times 10^9/L$  o reordenamientos 11q23 o MLL. El tratamiento de inducción incluyó vincristina, prednisona y daunorubicina durante 4 semanas. Los pacientes con respuesta citológica lenta al día 14 ( $\geq 10\%$  blastos en médula ósea) recibieron una inducción intensificada con mitoxantrona y citarabina a altas dosis. El tratamiento de consolidación incluyó 3 ciclos con rotación de fármacos, incluyendo metotrexato a altas dosis, altas dosis de ARA-C y altas dosis de asparaginasa. Los pacientes con respuesta citológica lenta al día 14 o ER  $> 0,05\%$  después de la consolidación se asignaron a aloTPH (a partir de hermano HLA idéntico o de donante no emparentado) y los que tenían respuesta citológica estándar al día 14 y ER  $< 0,05\%$  después de la consolidación recibieron 3 ciclos adicionales de consolidación tardía (idénticos a los de la consolidación temprana) seguidos de tratamiento de mantenimiento hasta completar 2 años en remisión completa (RC).

**Resultados:** En abril de 2009, 226 pacientes eran evaluables (edad media (DE) 37(15) años, 122 varones, 119 con LAL de precursos B, 73 con LAL T, leucocitos  $64(96) \times 10^9/L$ ). Muerte en inducción: 19 (9%), resistencia: 12 (6%), RC: 195 (86%). En 105/149 (70%) pacientes en RC se constató ER  $< 0,1\%$ . Se completó la consolidación en 153 pacientes y en 82/103 (80%) se constató ER  $< 0,05\%$  al final de la misma. Se efectuó aloTPH a 36 pacientes y quimioterapia a 100. La probabilidad de SLE a 4 años fue de  $34 \pm 8\%$ . Mediante análisis por intención de tratar la SLE fue de  $39 \pm 16\%$  para los enfermos asignados a aloTPH y de  $49 \pm 13\%$  para los asignados a quimioterapia. La respuesta citológica lenta al día 14 se asoció a menor probabilidad de RC y a mayor mortalidad en inducción. Ninguna variable basal se asoció a una mayor probabilidad de ER  $> 0,05\%$  al final de la consolidación.

**Conclusiones:** En pacientes adultos con LAL-AR Ph- con respuesta estándar a la inducción y aclaramiento adecuado de la ER al final de la consolidación los resultados del tratamiento no están penalizados por no efectuar aloTPH. A su vez, en pacientes lentos respondedores o con mal aclaramiento de ER el aloTPH ofrece resultados esperanzadores.

Financiada en parte con las becas P-EF/08 de la Fundación José Carreras y RD06/0020/1056 de RETICS

#### LA REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE LA VIA WNT NO-CANÓNICA TIENE IMPACTO PRONÓSTICO EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

CO-003

V. Martín<sup>1</sup>, A. Valencia<sup>2</sup>, X. Agirre<sup>3</sup>, J. Cervera<sup>3</sup>, E. San José-Enériz<sup>3</sup>, A. Vilas-Zornoza<sup>3</sup>, P. Rodríguez-Otero<sup>3</sup>, M.A. Sanz<sup>3</sup>, C. Herrera<sup>1</sup>, A. Torres<sup>1</sup>, F. Prosper<sup>4</sup>, J. Román-Gómez<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>2</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia. <sup>3</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

**Introducción:** Wnt5a es un miembro de la familia de proteínas Wnt, que a través de la vía no canónica Wnt/Ca<sup>++</sup> suprime la expresión de ciclina D1. La desregulación de esta vía se relaciona con la patogenia de diversos tumores incluídas las leucemias. Estudios animales sugieren que Wnt5a actuaría como un gen supresor tumoral en la leucemogénesis mielóide y su expresión podría estar regulada epigenéticamente.

**Material y métodos:** El estado de metilación de tres regiones diferentes de la isla CpG del promotor-exón1 de Wnt5a fue analizado mediante PCR metilación-específica y secuenciación en once líneas celulares LAM (MUTZ-3, F-39P, TF-1, HL-60, NOMO, KG-1, MV4-II, MOLN-13, KAG-1, EOL y HEL) y en 252 pacientes diagnosticados de LAM de novo no M3. La expresión de Wnt5a y de su gen diana, ciclina D1 fue analizada mediante PCR cuantitativa en tiempo real.

**Resultados:** Wnt5a estaba hipermetilado en 7 líneas celulares y en un 43% de los pacientes LAM (107/252). El estado de metilación de Wnt5a se asoció con un descenso significativo de la expresión de ARNm del gen ( $p < 0,001$ ) y esta expresión fue restaurada tras la exposición al agente desmetilante 5-Aza-2'-deoxicitidina. La hipermetilación de Wnt5a se asoció a la sobre-expresión de ciclina D1 ( $p < 0,001$ ). Las tasas de recaídas y de mortalidad fueron significativamente inferiores en el grupo de pacientes que no presentan Wnt5a metilado ( $p = 0,02$  y  $p < 0,0001$ , respectivamente). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) a los 6 y 7 años, respectivamente fue de un 60% y un 27% para los pacientes que no presentaban metilación de Wnt5a, y de un 20% y un 0% para los pacientes metilados ( $p < 0,0001$  y  $p = 0,04$ ). Estas diferencias significativas entre los dos grupos, se mantuvieron inalteradas en el análisis ajustado según el riesgo citogenético. El análisis multivariante demostró que la metilación de Wnt5a era un factor pronóstico independiente en la predicción de la SLE y la SG.

**Conclusiones:** 1. Wnt5a constituye un excelente candidato a gen supresor de tumores cuya expresión en la LAM está regulada epigenéticamente por la hipermetilación de su promotor. 2. Este evento epigenético regula la sobre-expresión de ciclina D1, gen básico en la activación de la proliferación celular. 3. Wnt5a podría servir como marcador pronóstico, seleccionando un grupo de riesgo desfavorable independientemente de las alteraciones citogenéticas. 4. Estos hallazgos constituyen una base racional para el empleo de agentes desmetilantes en la LAM.

**ESTUDIO FASE I/II NACIONAL, MULTICÉNTRICO, DE BORTEZOMIB (VELCADE, BZ) Y FLAG-IDA (V-FLAG-IDA) EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA REFRACTARIA O EN RECAÍDA** **CO-004**

M.V. Mateos<sup>1</sup>, R. Martínez, M.L. Amigo<sup>2</sup>, A. Oriol<sup>3</sup>, J. Esteve<sup>4</sup>, S. Brunet<sup>5</sup>, J.J. Lahuerza<sup>6</sup>, L. Palomera<sup>7</sup>, J. Bueno<sup>8</sup>, J. de la Rubia<sup>9</sup>, J.E. San Miguel<sup>10</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca. <sup>2</sup>Hospital Clínico. Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Morales Messeguer. Murcia. <sup>4</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). <sup>5</sup>Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. <sup>6</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>7</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>8</sup>Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>9</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>10</sup>Hospital Universitario La Fe. Valencia

El tratamiento estándar de la LMA consiste en una fase de inducción a la remisión y una terapia postremisión, cuyas diversas opciones se eligen en función de las características del paciente (edad, alteraciones citogenéticas...). Con los tratamientos convencionales se alcanzan tasas de remisiones completas (RC) del 50-80%; sin embargo, la incidencia de recaídas durante los dos primeros años es del 50%, con una tasa de respuestas a la QT de rescate del 15-20%. Por tanto, la estrategia terapéutica de los pacientes con LMA/r debe cambiar con el objetivo de mejorar la tasa de RC. El presente ensayo clínico es un estudio fase I/II diseñado para determinar, en primer lugar, la dosis apropiada de citarabina dentro del esquema Flag-Ida en combinación con Bz y, posteriormente, evaluar la eficacia y la seguridad de V-Flag-Ida, así como Bz en monoterapia en un grupo de 40 pacientes con LMA/r. El esquema de tratamiento consistió en la administración alternante de un ciclo Flag-Ida en combinación con Bz, seguido de un segundo ciclo de Bz en monoterapia. El mismo esquema alternante fue repetido en ausencia de progresión o toxicidad. Durante la fase I del estudio se incluyeron 3 cohortes de 3 pacientes cada una que recibieron dosis escaladas de citarabina de 200, 500 y 1.000 mg/m<sup>2</sup>. Durante la fase II del estudio se definió la dosis de 1.000 mg/m<sup>2</sup> como la dosis apropiada de citarabina para la fase II. Entre abril de 2008 y marzo de 2009 se incluyeron 18 pacientes, nueve en recaída y nueve refractarios a la última línea de tratamiento. Tras el primer ciclo de tratamiento (V-Flag-Ida), dos pacientes obtuvieron RC, uno RCp (sin recuperación de plaquetas), uno RP y 13 fueron resistentes. Cuatro pacientes iniciaron el segundo ciclo (Bz en monoterapia), siendo tres evaluables; uno se mantiene en RC, otro en RCp y el paciente en RP ha mejorado su respuesta a RCp. Por tanto, la tasa global de respuestas es del 21%, incluyendo 10% de RCs y 10% de RCp. La evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR) en los pacientes en respuesta presentó los siguientes resultados: un paciente en RCp tras el primer y segundo ciclo presentó EMR negativa. En cambio, en el paciente en RC se detectó persistencia de 0,1% de células con fenotipo leucémico. En el paciente en RP, la EMR fue lógicamente positiva. Con respecto al perfil de toxicidad, los hallazgos más relevantes tras el primer ciclo fueron: mucositis G3-4 en el 10%, infección G3-4 en el 25%, insuficiencia cardíaca G3 en el 5% y neuropatía periférica G3 en el 5%. Tras el segundo ciclo de bortezomib en monoterapia, tres pacientes son evaluables, siendo la toxicidad más relevante: diarrea G3 y neuropatía G3 en 1 paciente y neuropatía G4 en otro. En conclusión, la eficacia del esquema propuesto es limitada (20% RC/RCp), aunque es importante destacar que 3 de los 4 pacientes que respondieron fueron incluidos una vez que se había definido la dosis apropiada de citarabina. Igualmente, Bz en monoterapia fue capaz de convertir un paciente en RP a RCp. Finalmente, la tolerancia del esquema propuesto es aceptable, sin observarse toxicidades significativas.

**LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA SIN CROMOSOMA F1A DELFIA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA SIN COMORBILIDAD. RESULTADOS PRELIMINARES EN ESPAÑA DEL PROTOCOLO EWALL ELDERLY (PETHEMA LAL-07OLD), DEL EUROPEAN WORKING GROUP FOR ADULT ALL (EWALL)** **CO-006**

J.M. Ribera, O. García, A. Oriol, M.T. Bernal, J. González-Campos, M. Monteserín, F. Fernández-Abellán, J. del Río, M. Tormo, S. Brunet, M. Colorado, G. Deben, J. Sarrá, M. Sierra, M. Cabezo, M.J. Jiménez, E. Felu, N. Goekbuget, D. Hoelzer, en representación de los grupos PETHEMA y GMALL  
 ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

**Fundamento y objetivo:** Los pacientes de edad avanzada (>55 años) con LAL tienen un pronóstico muy desfavorable. La aplicación de tratamientos intensivos propios de adultos jóvenes comporta una elevada mortalidad y los tratamientos paliativos se asocian a una alta tasa de resistencia. En enero de 2007 el grupo cooperativo europeo EWALL (que integra a los grupos GIMEMA, GMALL, GRAALL, NILG, PALG y PETHEMA) diseñó un tratamiento de intensidad intermedia con los siguientes objetivos: 1: reducir la mortalidad en inducción. 2: efectuar un tratamiento de consolidación semintensivo al objeto de evitar en lo posible las recaídas y 3: constituir una plataforma para la investigación de nuevos fármacos en el contexto de ensayos clínicos de ámbito europeo. En noviembre de 2008 se presentaron los primeros datos de aplicabilidad y eficacia (N Goekbuget, ASH 2008). En la presente comunicación se analizan los resultados del tratamiento de los pacientes españoles incluidos en el citado estudio.  
**Pacientes y métodos:** Se incluyeron los pacientes mayores de 55 años con LAL Ph-, con buen estado general y sin comorbilidad importante. El tratamiento de inducción consistió en vincristina (VCR), dexametasona (DXM) e idarubicina (inducción-1), seguido de ciclofosfámido y ARA-C a dosis bajas (inducción-2). La fase de consolidación incluyó ciclos alternantes de metotrexato (MTX, 1g/m<sup>2</sup>) y asparaginasa (ASP) (1, 3 y 5) y ARA-C (1g/m<sup>2</sup> durante 3 días) (2, 4 y 6). El tratamiento de mantenimiento consistió en mercaptopurina y MTX con 7 reinducciones trimestrales con VCR y DXM hasta completar 2 años de tratamiento.  
**Resultados:** Hasta junio de 2009 se habían incluido 16 pacientes en 12 hospitales, de los que 14 fueron válidos para el análisis. Edad mediana 65 (56-72) años, 5 varones. ECOG 1-2: 12, 3-4: 2. LAL de precursores B: 12, LAL-T: 2, leucocitos X(DE): 46(70) x 10<sup>9</sup>/L, citogenética: normal 4, hipodiploide 2, hiperdiploide 2, t(4;11) 1, otras alteraciones 1, no metafases 4. Resultado inducción: muerte 2 pacientes (infección 1, progresión LAL 1), resistencia 2, remisión completa (RC): 10 (71%). En el momento actual 2 pacientes han recaído, 2 han abandonado el tratamiento (toxicidad 1, SMD 1), 1 ha sido exitus y 5 siguen en tratamiento (consolidación 3, mantenimiento 2). La probabilidad de SLE al año es del 55%. Seis pacientes han fallecido, con una probabilidad de SG al año del 69%. Se objetivó toxicidad hematológica de grado III-IV en inducción en 11 pacientes (79%), con infecciones grado III-IV en 6 (43%); otras toxicidades de grado III-IV fueron neurológica (n=3), metabólica (n=1) y digestiva (n=1). En la fase de consolidación (10 pacientes) ocurrieron las siguientes toxicidades de grado III-IV: hematológica (n=8), infecciones (n=2), digestiva (n=2), metabólica (n=1) y neurológica (n=1).  
**Conclusiones:** El protocolo EWALL Elderly (LALOLD07) es plenamente aplicable a pacientes con LAL Ph- de más de 55 años. Su toxicidad es moderada, teniendo en cuenta que emplea fármacos como el MTX y ARA-C a dosis intermedias/altas y la ASP. La tasa de RC es prometedora. Está plenamente justificado continuar incluyendo pacientes en este estudio.  
 Financiado en parte con las becas Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. DJCL SH 06/03. I y RD06/0020/1056 de RETICS.

**INFILTRACIÓN NEUROMENÍNGEA EN PACIENTES CON LEUCEMIAS AGUDAS: COMPARACIÓN DE LA CITOLOGÍA CONVENCIONAL CON LA CITOFUOROMETRÍA** **CO-005**

D. Esteban, J.M. Sancho, J. Juncà, N. Lloveras, M. Morgades, A. Barberà, C. Motlló, M. Moreno, I. Rodríguez, S. Vives, A. Oriol, M.J. Jiménez, E. Millá, E. Felu, J.M. Ribera  
 Servicio de Hematología. ICO-Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona

**Fundamento y objetivo:** El diagnóstico de infiltración del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con LA se basa en la observación morfológica de blastos en una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) tras citocentrifugación. La utilización de la CFM podría aumentar la sensibilidad en la detección de células neoplásicas en LCR, aunque no se dispone de suficientes estudios. Los objetivos de este estudio fueron: 1) comparar los resultados de la CC y la CFM en el estudio de la infiltración neuromeningea en LA y 2) determinar el significado de la presencia de células malignas en LCR evaluada mediante CFM.  
**Pacientes y método:** Entre agosto de 2005 y abril de 2009 se incluyeron 30 pacientes diagnosticados de LA con criterios de cribado de infiltración del SNC en un solo centro. Los diagnósticos fueron: LAM en 16 casos, LAL en 13 y LA bifenotípica en 1 caso. En todos los pacientes se analizaron los datos clínicos y biológicos, así como la presencia o no de infiltración del SNC analizado por CMF y CC, y la profilaxis y tratamiento intratecal y sistémico administrados.  
**Resultados:** En conjunto, 18 pacientes (60%) presentaron infiltración del LCR por CFM frente a 5 (17%) por CC (p < 0,001). Esta sensibilidad superior de la CFM se observó asimismo en pacientes con LAM y LAL (7 [54%] frente a 2 [15%] y 6 [35%] frente a 3 [18%], respectivamente). Sólo 3 enfermos tenían síntomas neurológicos al diagnóstico y 2 de ellos presentaban infiltración del LCR por CFM (uno de ellos por CC). El número de leucocitos en LCR en los pacientes con CC positiva (media [DE] de 326,33 [531,74] leucocitos/mm<sup>3</sup>) fue significativamente superior respecto a los grupos con sólo CFM positiva (1,08 [1,16] leucocitos/mm<sup>3</sup>) y pacientes con CFM negativa (2,22 [2,64] leucocitos/mm<sup>3</sup>) (p = 0,015), sin diferencias entre los grupos en el resto de parámetros bioquímicos de LCR estudiados, en el recuento de leucocitos en sangre periférica ni en el valor de LDH sérica. Con una mediana de seguimiento de 13 meses (extremos 1-40) no se constató ningún caso de progresión o recaída neurológica.  
**Conclusiones:** La aplicación de CFM al cribado de la infiltración neuromeningea en pacientes con LA detecta un porcentaje mayor de pacientes con infiltración del SNC respecto a la CC. Aunque el seguimiento es corto y la totalidad de pacientes sin infiltración del LCR detectada por CC recibió profilaxis del SNC, en nuestra serie, la presencia de enfermedad en LCR detectada mediante CFM no se asoció a un mayor riesgo de recaída neuromeningea.  
 Financiado en parte con la beca P-EF/08 de la FJJC y RD06/0020/1056 de RETICS.

**VALOR PRONÓSTICO DEL CARIOTIPO MONOSÓMICO EN UNA SERIE DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA** **CO-007**

I. Granada, S. Brunet, M. Hoyos, D. Costa, A. Aventín, I. Marugan, T. Vallespi, M. Barnues, J.J. Duarte, E. Solé, M. Teixidó, M. Mascaró, F. Millá, A. Llorente, R. Guardia, M. Tormo, R. Duarte, J. Esteve, J.M. Ribera, J. Sierra  
 Grupo Cooperativo CETLAM

**Introducción:** Recientemente, el grupo cooperativo HOVON-SAKK ha precisado el impacto pronóstico de las alteraciones citogenéticas en la leucemia aguda mielooblástica (LMA), con la introducción del concepto de cariotipo monosómico (CM): ≥ 2 monosomías autosómicas o una monosomía autosómica más una alteración estructural como mínimo. El CM sería lo que justificaría el mal pronóstico asociado a la LMA con cariotipo complejo.  
**Objetivo:** Determinar el valor pronóstico del CM en una serie de pacientes diagnosticados de LMA, incluidos en protocolos del grupo CETLAM (LMA 94/99/03), y analizar su valor predictivo añadido a la clasificación citogenética del Medical Research Council (MRC).  
**Método:** Análisis retrospectivo de los datos de un total de 1.149 pacientes. Se revisó el cariotipo y se clasificó según los criterios de CM y grupo de riesgo MRC. La fórmula cromosómica ha sido revisada de forma estandarizada. Se calcularon la tasa de remisión completa (RC), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG).  
**Resultados:** De 1.149 pacientes incluidos, el cariotipo fue valorable en 904 casos: 145 (16%) eran CBF positivos, en 437 (48,3%) el cariotipo fue normal (CN), en 253 (28%) el cariotipo no fue monosómico (61 (24%) incluidos en el grupo de mal pronóstico: 17 casos con cariotipo complejo ≥ 5 anomalías, 7 casos con reordenamientos 3q, 13 casos con -7, 9 casos con alteraciones 5q y 16 casos con la t(6;9)) y en 69 (7,7%) el cariotipo fue monosómico (59 (85,5%) incluidos en el grupo de mal pronóstico: 43

	CBF	CN	CM-(P)*	CM-(MP)**	CM+***	p
RC	92%	82%	76%	68%	52%	<0,001
SLE (4 años)	58% ± 5	45% ± 3	38% ± 5	20% ± 8	15% ± 7	<0,001
Mediana (meses)	114,8	22,6	16,3	12,3	4,73	
SG (8 años)	62% ± 4	35% ± 3	34% ± 4	16% ± 6	3% ± 3	<0,001
Mediana (meses)	-	21,2	16,0	12,8	6,6	

casos con cariotipo complejo ≥ 5 anomalías, 6 casos con reordenamientos 3q, 5 casos con -7, 5 casos con alteraciones de 5q). En la siguiente tabla se presentan los datos de la RC, SLE y SG:  
**Conclusiones:** La incorporación del CM a los grupos citogenéticos del MRC contribuye a definir el pronóstico con mayor precisión. En nuestra serie, se confirma el significado muy adverso del CM. Es de destacar que los pacientes con CM tuvieron una SG muy inferior a los pacientes con citogenética adversa del MRC sin CM.  
 Financiado en parte por: GR1-01075, ECO07/90065, PI080672 y RD06/0020/0101.

**IMPACTO PRONÓSTICO DEL GENOTIPO DE LA LMA EN LA OBTENCIÓN DE LA REMISIÓN COMPLETA****CO-008**

S. Brunet, M. Tormo, J. Esteve, J.M. Ribera, M. Hoyos, J.F. Nomdedéu, R. Duarte, A. Llorente, R. Guardia, M.P. Queipo de Llano, J. Besalduch, I. Heras, J. Bargay, C. Pedro, J.M. Martí, J. Bueno, P. Torres, D. Hernández, J. González, A. García, L. Font, M. Arnan, A. Oriol, D. Gallardo, R. Goterris, E. Montserrat, J. Sierra  
 Grupo Cooperativo CETLAM. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Objetivos:** Analizar el impacto de las alteraciones citogenéticas (AC) y moleculares (AM) en la obtención de la remisión completa (RC), en pacientes con LMA *de novo* (M3 excluida).

**Métodos:** Entre 2003 y 2009, 603 pacientes (pcs) < 70 años (a) se incluyeron en el protocolo LMA-03. La inducción fue el esquema IDICE-G con *priming* con G-CSF, idarubicina, citarabina en dosis intermedia y VP-16100 mg/m<sup>2</sup> iv días 1, 2 y 3. Se utilizó la clasificación citogenética del MRC: grupo de pronóstico favorable (PF), intermedio (PI) y adverso (PA). En el grupo de PI, se estudiaron las mutaciones de NPM1 (NPM1+), las de CEBPA y la duplicación interna en tándem (DIT) de FLT3. En el grupo de PA se consideró la ausencia (MK-) o presencia de cariotipo monosómico (MK+, 2 o más monosomías, o una monosomía y > 1 alteración estructural).

**Resultados:** La mediana de edad en 599 pcs evaluables fue de 53 a (16-73). De 515 (87%) pcs con citogenética evaluable, 56 (10,8%) tuvieron PF, 355 (70%) PI y 104 (20,4%) PA. El grupo de PF incluyó 31 (5,4%) LMA con AML1/ETO y 28 (4,3%) con CBF/MYH11. En los pcs de PI, se detectaron 109 (31%) NPM1+ de 246 analizados, 194 (26,5%) con DIT/FLT3 de 230 analizados y 18 (5%) CEBPA+ de 191 analizados. De los pcs de PA 85 tenían KM- y 13 KM+. De 576 pcs evaluables, 440 (76,3%) alcanzaron la RC. La tasa de RC según la citogenética fue: PF 92%, PI 78% y PA 70%,  $p = 0,013$ . En la LMA AML1-ETO+ o LMA CBF/MYH11+, la tasa de RC fue del 90% y 93%, respectivamente, sin observarse refractariedad. En el grupo citogenética de PI, la proporción de RC según las AM fue: NPM1+/FLT3- 91%, CEBPA+/FLT3- 92,9%, sin mutaciones 80,3% y DIT/FLT3+ 68,9% ( $p = 0,014$ ). Tampoco hubo casos refractarios a la inducción en los dos grupos de PI con AM favorables ( $p = 0,001$ ). En los pcs del grupo de PA ( $n = 103$ ), la tasa de RC fue del 77% en los casos MK- y del 57% en los MK+ ( $p = 0,07$ ). El valor pronóstico de la citogenética y las alteraciones moleculares se confirmó en el análisis multivariado.

**Comentarios:** La caracterización genética de la LMA es muy importante. La tasa de RC es elevada y la refractariedad excepcional en los pacientes con LMA y reordenamiento de AML1-ETO, CBF/MYH11, mutaciones NPM1 o CEBPA sin DIT/FLT3. Por el contrario, la probabilidad de RC es baja en el grupo de PA, sobre todo si se detecta MK+, por lo que deben investigarse pautas de inducción novedosas en el contexto de ensayos clínicos.

Proyecto financiado en parte por las ayudas: GR1/01077 del DURSI, RD06/0020/0101, EC07/90065 y PI080672 del ISCIII.

**TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE E INSUFICIENCIA RENAL CON HEMODIALISIS****CO-009**

M. Roig, A. Ibáñez, I. García, J.A. Vera, C. Aguilar, M. Arnao, R. del Campo, R. Martínez, L. Palomera, I. Picón, J.N. Rodríguez, J. de la Rubia  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Aunque el significado pronóstico de la RC en el MM finalmente ha sido reconocido, los análisis disponibles se basan en series con medianas de seguimiento en torno a los 5 años, un periodo insuficiente teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad. **Objetivo:** Establecer el efecto real en el pronóstico de las diferentes categorías de respuesta en una cohorte de enfermos con MM tratados con trasplante autólogo después de una prolongada observación.

**Pacientes y métodos:** Se ha actualizado el seguimiento de 344 enfermos con MM del registro PETHEMA/GEM trasplantados entre 1989 y 1998 que ya en 1999 fueron incluidos en un estudio dirigido a establecer el valor de la respuesta en el MM y validar la clasificación EBMT (Br J Haemat 2000;109:438-46). Excepto en 22 pacientes por pérdida de seguimiento, ha sido posible establecer el estado de la misma serie a Abril de 2009. En esta fecha 99 casos están vivos con una mediana de seguimiento de 153 meses (11-291). Se evaluaron 6 categorías de respuesta: i) Respuesta completa (IF-) (RC) ii) Casi respuesta completa (EF-/IF+) cRC. iii) Muy buen respuesta parcial (MBRP) (reducción < 90% del componente M con EF+). iv) Respuesta parcial RP (reducción del componente M entre 50-90%). v) Enfermedad estable (EE), y vi) Progresión (P). Los análisis de supervivencia se llevaron a cabo mediante las curvas Kaplan-Meier (test *log-rank*). Se empleó el test de regresión logística de Cox para establecer las variables asociadas a una mayor supervivencia.

**Resultados:** Las diferencias de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de eventos (SLE) son significativas entre los grupos en RC y cRC ( $P 0,01$  y  $0,0022$  respectivamente), o entre RC y MBRP ( $P 0,0001$  y  $0,0035$ ), también, como en el estudio inicial, no se observan diferencias en el pronóstico cuando se comparan los grupos en cRC o MBRP entre sí ( $P 0,21$  y  $0,99$ ), o entre estos y el grupo en RP ( $P 0,1$  y  $p 0,8$ ). La SG y SLE de los pacientes sin respuesta al TAPH (EE o P) son inferiores al resto de los grupos. La supervivencia a los 12 años fue del 43% para los casos en RC, 21% en nRC, 20% en MBRP, 30% en RP, 8% en EE y 0% en P. Las medianas de SG y SLE, respectivamente, para cada grupo fueron: 91 y 36, 21 y 26, 20 y 15, 31 y 12, 8 y 5, y 6 y 1 meses. En el estudio de *land-mark* a los 10 años puede observarse un "plateau" en la SG y SLE a partir de 11 años. Con un 22% de pacientes vivos en respuesta estable entre 11 y 17,4 años, sólo habían recaído 2 casos en el grupo de RP. En el estudio de regresión para supervivencia la variable respuesta fue la única estadísticamente significativa (RC  $P < 0,0000$ , OR 0,044, IC-95%: 0,020-0,30).

**Conclusiones:** En el MM la obtención de RC, tras TAPH, es el factor pronóstico más importante también a largo plazo. La tasa de recaídas es muy baja en los enfermos con supervivencias > 11 años, circunstancia, que en el caso de RC puede significar la curación.

**Comunicaciones orales****GAMMAPATÍAS MONOCLONALES****POMALIDOMIDA: UN NUEVO IMID CON MAYOR POTENCIA QUE LENALIDOMIDA EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE****CO-010**

D. Fernández-Lázaro, E.M. Ocio, E. de Queiroz, L. San Segundo, J. Serrano López, A. Pandiella, J. San Miguel  
 Centro de Investigación del Cáncer. IBMCC-CSIC. Universidad de Salamanca

**Introducción:** Los IMiD como la lenalidomida o la talidomida, junto otros fármacos como el bortezomib, han cambiado el pronóstico del mieloma. Sin embargo, esta enfermedad sigue siendo incurable, por lo que es necesario el desarrollo de nuevos fármacos. Una importante línea de investigación en este sentido es la búsqueda de nuevos IMiDs, con el fin de aumentar la eficacia, disminuir la toxicidad o ser capaces de revertir la resistencia a los IMiDs anteriores. En el presente trabajo se ha comparado el efecto *in vitro* de uno de estos nuevos IMiDs, pomalidomida (CC-4047), con el de lenalidomida.

**Material y métodos:** Se utilizaron 9 líneas celulares de MM; sensibles (MM1S, U266, RPMI-8226, MM144, OPM-1) y resistentes (MM1R, RPMI-LR5, U266-LR7, OPM-2). 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 cocultivo con células de estroma de la médula ósea de paciente con MM y experimentos de Western-Blot en la línea MM1S.

**Resultados:** El tratamiento individual con pomalidomida y lenalidomida a 5 días sobre las 9 LC mostró claro efecto antiproliferativo, siendo MM1S y MM1R especialmente sensibles con IC50 en torno a 100 nM. En todos los casos, pomalidomida fue más potente. Para conocer el mecanismo de acción se realizaron estudios de Ciclo Celular en los que ambos fármacos indujeron una disminución de la fase de síntesis, más acentuada a partir de los 5 días de tratamiento, y más evidente con pomalidomida. También se observó una clara inducción de apoptosis con diferencias entre pomalidomida y lenalidomida: 80% tras 5 días de tratamiento a 1  $\mu$ M con la primera frente a un 65% con lenalidomida. Los estudios de Western-Blot confirmaron el procesamiento de PARP y de varias caspasas.

La pérdida del potencial de membrana mitocondrial indica la activación de la vía mitocondrial de apoptosis: cinco días de tratamiento con pomalidomida a 1  $\mu$ M provocó una pérdida de potencial de un 60%, mientras que con lenalidomida fue de un 50%. Es interesante reseñar que ambos fármacos son capaces de vencer la resistencia conferida por microambiente, ya que mantienen su eficacia en la línea MM1S cuando está en cocultivo con células estromales, mostrando de nuevo mayor eficacia pomalidomida. El último objetivo fue comparar la eficacia de estos fármacos en combinación. La combinación de pomalidomida o lenalidomida con dexametasona, melfalán, bortezomib y doxorubicina aumentó el efecto, siendo mayor la potenciación en las combinaciones de pomalidomida. Respecto a las triples, la combinación de IMiDs + dexametasona + bortezomib resulta especialmente atractiva.

**Conclusión:** La clara actividad *in vitro* de pomalidomida sola y en combinación con otros agentes proporcionan fundamentos suficientes para su uso en el tratamiento de pacientes con MM.

**RESPUESTA DE CASOS DE PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR CON ESQUEMAS DE LENALIDOMIDA: SUBANÁLISIS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE TERAPIA COMPASIVA**

**CO-011**

A. Alegre, B. Aguado, E. Ríos, A. Cánovas, A. Ibañez, J.N. Nicolás, C. Menchaca, J. Vercher, A.P. González, M.J. Arilla, G. Ramírez, R. Pérez, A. Asensio, C. Aguilar, V. Ansó, J.M. Calvo, M. Casanova, M. Fuertes, P. Giraldo, J.L. Guzmán, A. López, J. Martínez, J.I. Ollalla, A. Oriol, S. Osorio, P. Ríos, L. Villalón, J. Petit, J. de la Serna, F. Lara, B. Aguado, V. Gómez, J.J. Lahuerta  
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

**Introducción:** Los plasmocitomas extramedulares (PE) representan un patrón clínico de recidiva o progresión del MM cada vez más frecuente con la incorporación de los nuevos agentes y la duración del control de la enfermedad siendo difícil su tratamiento e imprevisible su evolución. El bortezomib sólo o combinado ha mostrado respuesta en estas situaciones no recomendándose el empleo de talidomida por resultar infratratamiento y haberse comunicado su resistencia. No hay datos claros sobre el efecto de la lenalidomida en los PE. Presentamos un subanálisis en el que se evalúa el impacto del tratamiento sobre los casos de plasmocitoma extramedular, junto con un caso clínico particular.

**Material y métodos:** Análisis transversal y retrospectivo, multicéntrico, de 111 casos tratados hasta 12-2007, de forma compasiva, en MM refractario o recidiva, fuera de ensayos clínicos. La decisión de tratar a estos pacientes fue anterior e independiente de la decisión de realizar el presente análisis y dependió únicamente del criterio clínico de los médicos responsables. Los pacientes incluidos debían tener al menos una evaluación de respuesta. Se realizó subanálisis específico de la respuesta de los casos con plasmocitoma extramedular.

**Resultados:** La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 3 (1-8). La asociación más frecuente con lenalidomida fue dexametasona a dosis bajas. La mediana de duración del tratamiento fue 7,7 meses (1-21). Se observó respuesta global favorable en 66% de los pacientes (14% con respuesta completa RC). Mediana de tiempo hasta la progresión de 7,3 meses (6,3-8,3), mediana de supervivencia global (SG) desde el inicio de lenalidomida fue de 17,8 meses (11-24,5). Se documentó plasmocitoma extramedular en 27 pacientes, objetivándose respuesta en el 36% de ellos, la mayoría con Len + dex dosis intermedias. *Caso clínico:* varón de 79 años con MM IgGκIIA. Inició MP por no aceptar participación en con nuevos agentes. Tras 10 ciclos alcanzó RP estable de 6 meses, mostrando progresión con nuevas lesiones óseas precisando radioterapia lumbar + bortezomib + dex. Tras 6 ciclos de bortezomib + dex mostró progresión con PE en brazo izdo. de 3 cm Se inició esquema Len + dex mostrando respuesta tras primer ciclo con desaparición del plasmocitoma del PE (Se presentará documentación gráfica del caso).

**Conclusiones y comentarios:** Los resultados de este análisis muestran eficacia de esquemas de Len + dex en pacientes con recidiva/progresión en forma de plasmocitoma extramedular. Se precisa mayor experiencia siendo de interés el realizar un registro específico de estos casos con la disponibilidad de nuevos esquemas.

**IDENTIFICACIÓN INMUNOFENOTÍPICA DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO CON ALTO RIESGO DE PROGRESIÓN O ASOCIADAS A CONDICIONES INMUNES**

**CO-013**

A. Jerez<sup>1</sup>, F.J. Ortuño<sup>1</sup>, M.M. Osma<sup>1</sup>, I. Español<sup>2</sup>, A. González<sup>3</sup>, E. López<sup>1</sup>, V. Roldán<sup>1</sup>, F. de Arriba<sup>1</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Universitario Morales Meseguer. Hospital Reina Sofía. <sup>2</sup>Hospital Rafael Méndez. Lorca. <sup>3</sup>Hospital Los Arcos. Santiago de la Ribera. Murcia

**Fundamentos:** La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) progresa a mieloma múltiple o desorden relacionado en un 1% por año aproximadamente. Por otro lado, se ha descrito una elevada prevalencia de GMSI en series de pacientes con enfermedades autoinmunes o infecciones crónicas. La citometría de flujo multiparamétrica permite identificar y cuantificar dos poblaciones de células plasmáticas (CP): aberrantes y normales. El principal objetivo de nuestro estudio es determinar la influencia de la relación cuantitativa entre las poblaciones de CP aberrante y normal (ratio A/N) como factor pronóstico de progresión o como marcador de la presencia de una enfermedad con respuesta crónica inmune.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de cohortes y estudio transversal de asociación para analizar el valor de la relación entre la población en médula ósea de CP aberrantes (CD38++CD138+ CD19-CD45débil) y normales (CD38++CD138+ CD19+CD45+) al diagnóstico de GMSI IgG o IgA como factor pronóstico del desarrollo de una discrasia de células plasmáticas sintomática o como marcador de asociación con una enfermedad con respuesta crónica inmune, respectivamente. Se incluyeron como posibles variables predictivas o de asociación a otras 13 variables demográficas, bioquímicas, hematimétricas y citomorfológicas.

**Resultados:** Entre marzo de 1997 y abril de 2008 se incluyeron 322 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 46 meses, 23 pacientes evolucionaron a discrasia de células plasmáticas y 42 presentaban una enfermedad inmune o infección crónica al diagnóstico. El análisis Cox mostró que una ratio A/N ≥ 4 resultó el principal factor pronóstico independiente de progresión (OR: 10,7). También resultaron estadísticamente significativos la hipogammaglobulinemia policlonal (OR 5,3) y un tamaño del componente monoclonal ≥ 10g/L (OR 4,8). Por otro lado, el estudio de regresión logística encontró que una ratio A/N ≤ 0,20 (OR 20,9), la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal (OR 5,1) y una edad igual o inferior a 65 años (OR 3,5) se asociaban de manera independiente con la presencia de una enfermedad autoinmune o una infección crónica.

**Conclusión:** Los valores extremos de la ratio A/N al diagnóstico parecen relacionarse con dos entidades distintas dentro de la GMSI: un grupo con elevado riesgo de progresión y otro grupo frecuentemente asociado a la presencia de una enfermedad con respuesta inmune crónica. Los datos encontrados podrán facilitar el seguimiento de pacientes con GMSI.

Aceptada el 02/06/09 para publicación en *Annals of Medicine (Factor Impacto 2007: 5,78)* (En prensa).

**VALOR DE LA PET-TAC EN LA IDENTIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LESIONES ÓSEAS EN MIELOMA MÚLTIPLE. ESTUDIO PILOTO**

**CO-012**

M.J. Moreno<sup>1</sup>, F. de Arriba<sup>1</sup>, J.F. Contreras<sup>2</sup>, M. Martínez<sup>3</sup>, L. Frutos<sup>2</sup>, A. Blanco<sup>3</sup>, M.L. Amigo<sup>1</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Morales Meseguer. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>3</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

La radiología simple y RNM identifican lesiones óseas en la mayoría de los pacientes con MM al diagnóstico; sin embargo estas técnicas no permiten valorar la respuesta de la afectación ósea al tratamiento. En la última década la PET-TAC ha demostrado su utilidad en la estadificación y valoración de la respuesta de tumores sólidos y linfomas, mientras que no está bien establecida su utilidad en las discrasias de células plasmáticas.

El objetivo de este estudio piloto ha sido valorar el papel de la PET-TAC en el MM. Incluimos 16 pacientes con MM sintomático en diferentes fases de la enfermedad: a) 9 en fases iniciales, previo a la administración de tratamiento sistémico; 7 MM *de novo* y 2 plasmocitomas óseos solitarios evolucionados a MM; b) 9 casos en RC (IF-) (2 también fueron evaluados al diagnóstico). Además de la serie ósea realizada al diagnóstico, en el momento del estudio se realizó una PET-TAC y una RNM de columna y pelvis. Con cada técnica, valorada por un observador independiente, se analizó la presencia o no de lesiones compatibles con MM en 6 áreas: cráneo, tórax, columna vertebral, pelvis, extremidades superiores e inferiores.

**Resultados:** La afectación de calota, presente al diagnóstico en 4 pacientes, no pudo ser valorada por la PET-TAC, debido a la captación fisiológica del trazador por el SNC.

En las fases iniciales de la enfermedad, 6 pacientes presentaron un número de áreas afectas por PET-TAC igual (4 casos) o superior (2 casos) al observado por la radiología convencional, mientras que sólo 2 pacientes mostraron una mayor sensibilidad de la radiología convencional; en un caso hubo discrepancia entre las técnicas de imagen según el área estudiada. En ningún paciente, la incorporación de la PET para la valoración de lesiones óseas suponía un cambio de estadio (Durie-Salmon).

En los 9 pacientes con RC (IMWG) no hubo depósito patológico de trazador en la PET-TAC en 6 casos (67%), 1 caso mostró lesiones parcialmente desvitalizadas y en 2 casos fue patológica.

La evolución de la PET-TAC fue concordante con el comportamiento clínico y biológico en los dos pacientes con estudio evolutivo (al diagnóstico y en RC).

**Conclusión:** Nuestro estudio sugiere que la PET-TAC: 1) tiene un valor limitado en la estadificación inicial del MM; 2) permite evaluar la evolución de la afectación ósea y, en los casos que alcanzan RC (IF-), discrimina dos grupos (PET+ y PET-), aunque el impacto sobre el pronóstico o su peso para decidir la actitud terapéutica está por definir; 3) presenta dificultades para la valoración de lesiones en calota.

**COCIENTE DE CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO ANORMAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RESPUESTA COMPLETA CON BANDAS OLIGOCLONALES**

**CO-014**

C. Fernández de Larrea, M.T. Cibeira, M. Elena, J.I. Arostegui, L. Rosiñol, M. Rovira, X. Filella, J. Yagüe, J. Bladé  
Servicios de Hematología, Bioquímica e Inmunología. Hospital Clínic. Barcelona

**Fundamentos:** El International Myeloma Working Group (IMWG) ha propuesto recientemente la incorporación del cociente de cadenas ligeras libres (CLL) kappa/lambda en suero normal para alcanzar una respuesta completa estricta (RCs) en pacientes con mieloma múltiple (MM), junto a menos de 5% de células plasmáticas clonales en médula ósea e inmunofijación sérica y urinaria negativa. Sin embargo, existen datos limitados sobre el significado pronóstico de la RCs. Por otra parte, 10 a 33% de los pacientes con MM en RC tienen bandas oligo- o monoclonales, un hecho asociado a pronóstico favorable. El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de un cociente de CLL sérico anormal en pacientes en RC tras trasplante de progenitores hematopoyéticos.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 34 pacientes con MM en respuesta completa sostenida tras trasplante hematopoyético (26 autólogos y 8 alogénicos) con inmunofijación en suero y orina negativas para la banda monoclonal original y menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea. La mediana de seguimiento fue 5 años (rango 1 a 23,2 años). La determinación de CLL en suero fue realizada por inmunonefelometría (FREELITE™, The Binding Site Ltd., Birmingham, UK).

**Resultados:** Catorce de los 34 pacientes (41,2%) presentaron una banda oligoclonal en suero y/u orina. Ocho (57,1%) tuvieron un patrón fluctuante durante el seguimiento, mientras que el resto mostraron un solo tipo de inmunoglobulina oligoclonal. Once de los 34 pacientes (32,4%) tenían un cociente de CLL en suero anormal. Todos los cocientes anormales se encontraron por encima del rango normal, indicando un exceso relativo de producción de cadena ligera kappa. Ocho de los 11 pacientes con cociente de CLL anormal tenían bandas oligoclonales. En contraste, entre los 23 pacientes con cociente de CLL en suero normal, sólo 6 (26%) tenían una banda monoclonal (p = 0,023). Más aún, en los pacientes con bandas oligoclonales, la mediana del valor del cociente de CLL fue 2,55 (IC 95% 1,89 a 3,20) comparado con 0,87 (CI 95% 0,70 a 1,04) para aquellos sin inmunoglobulinas oligoclonales (p = 0,011).

**Conclusiones:** Este es el primer trabajo que indica que la presencia de bandas oligoclonales en pacientes con MM en RC produce un cociente de CLL en suero anormal. Estos resultados cuestionan la definición actual de RCs y sugieren que el posible impacto pronóstico de la misma debería ser aplicado sólo en pacientes con inmunofijación negativa sin bandas oligoclonales.

## ESTUDIO DE COHORTE POBLACIONAL DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO (GMSI) EN SEGOVIA CAPITAL: DATOS PRELIMINARES

### CO-015

J.M. Hernández<sup>1</sup>, R. Caro<sup>2</sup>, M.S. Fragua Gil<sup>3</sup>, M.J. Jiménez<sup>2</sup>, L. González<sup>2</sup>, H. Muñoz<sup>2</sup>, E. Martín Tomero<sup>2</sup>, J.A. Queizán<sup>1</sup>, S. Vega<sup>4</sup>  
 Servicios de <sup>1</sup>Hematología y <sup>2</sup>Análisis Clínicos. Hospital General de Segovia. <sup>3</sup>Centro de Salud. Segovia. <sup>4</sup>Atención Primaria. Segovia

Un 1% anual de las GMSI puede evolucionar a neoplasias linfoplasmáticas. Se han descrito factores de riesgo, que agrupados en sistemas de puntuación pronóstica permitirían predecir la probabilidad de evolución.

Hay pocos estudios poblacionales en nuestro país. Muchos sistemas pronósticos no han sido validados en grandes series españolas. Por ello, hemos iniciado un estudio de tres años de duración, cuyos primeros resultados tras 8 meses comunicamos aquí.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de cohorte, dos de cuyos objetivos son estudiar la incidencia de GMSI detectadas en la población mayor de 50 años de Segovia capital, así como las características clínico-biológicas y factores de riesgo evolutivos de esta cohorte. El estudio, de tres años de duración, se realizará sobre una población total de 20.048 personas. El acceso a la población se realizará a través de los centros de salud o mediante carta personalizada. Hemos clasificado a nuestros pacientes según el modelo de estratificación del riesgo de la Clínica Mayo. *Metodología estadística:* estadísticos descriptivos.

**Resultados:** En los 8 primeros meses de estudio se han analizado 1.640 sueros. La mediana de edad de las personas a las que se les realizó proteinograma, fue de 70 años (50/97), 58% eran mujeres y 42% hombres. La mediana de tiempo entre la extracción de las muestras y el análisis de las mismas fue 4 días (0/14). Como resultado del cribaje se han detectado 46 gammapatías monoclonales (1 MM sintomático, 1 MM asintomático, 1 Waldenström, 42 GMSI y 1 gammapatía asociada a síndromes linfoproliferativos). En total, la incidencia de GMSI detectada ha sido 2,43%. El tipo de CM de las GMSI detectadas fue: 67,4% IgG, 27,9% IEA y 4,6% IgM. La mediana de CM de las GMSI fue 0,34 g/dl (0,1/1,69). Un 6,5% presentaban valores de CM iniciales mayores de 1,5 g/dl. En un 33,3% de los casos, la ratio de cadenas ligeras libres séricas resultó anormal. Cuando clasificamos a las GMSI detectadas según el score de la clínica Mayo: un 88,8% pertenecían a los grupos de riesgo bajo (0 o 1 factor de riesgo), mientras que un 11,1% pertenecían a los grupos de alto riesgo (2 o 3 factores de riesgo). Estos resultados serán actualizados en el Congreso.

**Conclusiones:** La incidencia de GMSI en las personas mayores de 50 años que residen en Segovia capital, revela cifras similares a las informadas en otros estudios poblacionales, mostrando una distribución por factores de riesgo similar a la comunicada en la literatura.

Realizado con la Beca GRS 242/A/08 PI Atención Especializada SACYL.

## ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA SERIADA ÓSEA CONVENCIONAL Y LA RESONANCIA MAGNÉTICA DE CUERPO ENTERO, EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE

### CO-016

T. Gimenez<sup>1</sup>, E. Abella<sup>1,3</sup>, A. Solano<sup>2</sup>, J. Ares<sup>2</sup>, C. Pedro<sup>1</sup>, B. Sanchez<sup>1,3</sup>, E. Gimeno<sup>1,3</sup>, J. Tena<sup>1</sup>, S. Saumell<sup>1</sup>, A. Álvarez-Larrán<sup>1,3</sup>, A. Salar<sup>1,3</sup>, C. Besses<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica. <sup>2</sup>Servicio de Radiología-RX. Hospital del Mar. <sup>3</sup>Grup de Recerca Aplicada en Neoplàsies Malignes Hematològiques. Barcelona

**Introducción:** el estudio radiológico convencional (RX) es la prueba de imagen principal para el estadije del mieloma múltiple (MM). La incorporación de otras técnicas tales como la resonancia magnética de cuerpo entero (RMN-CT) son útiles en los casos de lesiones líticas o infiltrativas dudosas y para descartar plasmocitomas. En la nueva clasificación Durie/Salmon PLUS, los datos obtenidos en la RMN-CT pueden influir.

**Objetivo:** comparar los resultados observados entre la RMN-CT y la RX en una serie de pacientes afectados de MM en nuestro centro.

**Material y métodos:** estudio descriptivo y retrospectivo de 11 pacientes diagnosticados de MM entre 2001 y 2008 en diferentes estadios (Ei:5, Eii:1, Eiii:4, leucemia de células plasmáticas 1). En todos los casos se realizó RX y RMN-CT en un intervalo de tiempo menor de 1 mes. 9/11 pacientes no habían realizado tratamiento previamente.

**Resultados:** la RX y la RMN-CT coincidieron en 10/11 (90%) pacientes: 8 casos con alteraciones y 2 casos con estudio normal. Un caso presentó discordancia (un plasmocitoma óseo dorsal que no se visualizó en la RX). En 6/8 pacientes con RMN-CT y Rx alteradas, la RMN-CT dio información sobre nuevas lesiones y en 2 pacientes, objetivó la presencia de plasmocitomas tanto óseos como extraóseos. En 4/11 pacientes se cambió de actitud terapéutica gracias a la información adicional de la RMN-CT. En 2 pacientes la RMN-CT puso de manifiesto nuevas lesiones que la RX no objetivaba, lo que determinó un cambio de estadio clínico y de inicio de tratamiento. En los otros 2 pacientes la RMN-CT confirmó el origen no mielomatoso de las lesiones óseas que se observaban.

**Conclusión:** la RMN-CT es una técnica útil para el estudio de lesiones óseas o plasmocitomas que no se observan en la RX y permite un mejor estadije inicial de los pacientes con MM. En nuestro estudio se ha observado la misma concordancia entre RX y RMN-CT (90%) que en estudios previos, como también una mayor sensibilidad de la RMN-CT para detectar mayor número de lesiones óseas y extraóseas. Aunque la RMN-CT no es una técnica habitual en el estudio del MM, los datos obtenidos sugieren que se trata de una exploración que puede cambiar decisiones terapéuticas y correlacionarse más estrechamente con el pronóstico de algunos pacientes.

## Comunicaciones orales

### TRASPLANTE DE PROGENITORES (I)

## LA DISPARIDAD GENÉTICA ENTRE DONANTE Y RECEPTOR EN GSTT1 SE ASOCIA A MAYOR INCIDENCIA DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPES HEPÁTICA TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

### CO-017

I. Tallón<sup>1</sup>, R. Cardesa<sup>1</sup>, O. Pérez<sup>1</sup>, M. Martínez Bravo<sup>2</sup>, I. Aguilera<sup>2</sup>, I. Espigado<sup>1</sup>, A. Núñez<sup>2</sup>, A. Urbano Ispizua<sup>1</sup>  
 Servicios de <sup>1</sup>Hematología e <sup>2</sup>Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina. Sevilla

**Introducción:** La glutatión S-transferasa T1 (GSTT1) es una enzima detoxificante involucrada en la fase II del metabolismo hepático. Se expresa principalmente en células hepáticas, renales y hematíes. El 20% de la población caucásica presenta una delección en el gen GSTT1 "genotipo nulo", lo cual da lugar a la ausencia de la enzima. Previamente nuestro grupo ha publicado una mayor frecuencia de rechazo en pacientes trasplantados hepáticos y renales en los que había una disparidad genética en GSTT1 con el donante. La influencia del genotipo GSTT1 en reacciones inmunológicas y tóxicas hepáticas tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) no ha sido estudiada.

**Objetivo:** Analizar la asociación de las variantes polimórficas de GSTT1 con la incidencia de complicaciones hepáticas en pacientes receptores de alo-TPH.

**Métodos:** Estudiamos de forma retrospectiva un total de 73 pacientes sometidos a alo-TPH a partir de un hermano HLA-idéntico, con régimen de acondicionamiento mieloablativo. La mediana de seguimiento fue de 95 meses (extremos 1-176 meses). Las variantes genotípicas de GSTT1 fueron analizadas por método de PCR. La distribución de pacientes fue: Grupo 1: donante GSTT1 nulo y receptor GSTT1 positivo (n = 9); Grupo 2: donante GSTT1 positivo y receptor nulo (n = 4); Grupo 3: donante GSTT1 positivo y receptor positivo (n = 51); Grupo 4: donante GSTT1 negativo y receptor negativo (n = 9). La hipótesis de trabajo es que los grupos 1 y 2 al tener disparidad genética en GSTT1 entre donante y receptor podrían tener mayor riesgo de EICH hepática, y que los pacientes de los grupos 2 y 4 al no sintetizar la enzima GSTT1 podrían tener un mayor riesgo de toxicidad hepática.

**Resultados:** Ver tabla.

**Conclusiones:** 1) La disparidad genética en GSTT1 entre donante y receptor se asocia a una mayor incidencia de EICH hepática (54% vs. 15%; P = 0,001). Esta información puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial y en la prevención de las complicaciones hepáticas tras alo-TPH.

	Donante - receptor + (grupo 1)	Donante + receptor (grupo 2)	Donante + receptor + (grupo 3)	Donante - receptor (grupo 4)	Comparación entre grupos
EICH hepática	4/9 (44,4%)	3/4 (75%)	8/51 (15,7%)	1/9 (11,1%)	*Disparidad genética DR <sup>2</sup> (1 + 2 vs. 3 + 4) P = 0,001
Día aparición (mediana)	+24,5 (extremos +14, +34)	+18 (extremos +24, +240)	+59 (extremos +18, +210)	+13	
Toxicidad hepática	3/9 (33,3%)	2/4 (50%)	12/51 (23,5%)	5/9 (55,5%)	*Genotipo Rec. GSTT1 nulo <sup>2</sup> (2 + 4 vs. 1 + 3) P = 0,08
Día aparición (mediana)	+4 (extremos +2, +7)	+5,5 (extremos +4, +7)	+5 (extremos +3, +10)	+5 (extremos +2, +6)	

2) Los pacientes sometidos a alo-TPH que no expresan la enzima GSTT1 tienen una mayor tendencia a presentar toxicidad hepática postrasplante (54% vs. 25%; P = 0,08).

**INFLUENCIA DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA ENTRE DONANTE Y RECEPTOR DE LOS ALELOS NULOS GSTM1 Y GSTT1 EN LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA**

**CO-018**

M.M. Alcalá Peña, A. Contento Gonzalo, A. Jiménez Velasco, M. Barrios, M.E. González Valentin, M.C. Villalta, M.J. Pascual, M.A. Cuesta, M. Ortiz, A.I. Heiniger  
*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga*

**Introducción:** La familia de enzimas glutation S-transferasas (GSTM1 y GSTT1) está involucrada en el metabolismo de carcinógenos ambientales y drogas quimioterápicas. Su capacidad inmunógena y relación con el rechazo ha sido demostrada en el trasplante de órganos sólidos. En el presente estudio hemos analizado si la variabilidad genética (ausencia frente a presencia del gen entre donante y receptor) podría relacionarse con la incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHag) en pacientes con leucemia aguda sometidos a trasplante allogenico (alo-TPH) mieloablatoivo.

**Pacientes y métodos:** Estudiamos 92 pacientes sometidos a alo-TPH con acondicionamiento mieloablatoivo por leucemia aguda (45 LMA y 47 LLA), con un seguimiento mínimo de 100 días. En un 70% el donante fue emparentado (DE) y sólo en el 13% del total existió disparidad en el HLA. Como fuente de progenitores se utilizó médula ósea en 41 (44%), sangre periférica en 43 (46%) y cordón umbilical en 8 (10%). En el acondicionamiento se administró irradiación corporal total (ICT) en 29 (32%). La profilaxis del EICH se realizó con ciclosporina-methotrexate en los trasplantes de DE y en los de DNE combinaciones de tacrólimus, sirolimus, ATG y ciclosporina. La positividad (presencia del gen en homocigosis o heterocigosis) o negatividad de los genes GSTM1 y GSTT1 se estudió mediante PCR en tiempo real.

**Resultados:** El 75% de los receptores fue GSTT1+ y el 55% GSTM1+. El 75% de los donantes fue GSTT1+ y el 53% GSTM1+.

De los 92 pacientes, 40 (37%) desarrollaron EICHag grado II-IV. La incidencia de EICHag. II-IV en los receptores GSTM1+ fue del 80% frente al 20% en los receptores GSTM1 negativos. En el análisis univariante se observaron cuatro variables relacionadas con el desarrollo de EICHag II-IV: acondicionamiento con ICT (p = 0,024), DNE (p = 0,014), tipo de progenitores (p = 0,034) y receptores GSTM1+ frente a los negativos (p = 0,0013). En el análisis multivariante, sólo dos variables se relacionaron de forma significativa con la probabilidad de EICHag. II-IV: DNE (p = 0,011) y la positividad de GSTM1 en el receptor (p = 0,018). No observamos relación entre la variabilidad genética de GSTT1 y la incidencia de EICHag. No encontramos diferencias significativas en la supervivencia global de los pacientes en función de la variabilidad genética de GSTM1 o GSTT1 entre donante y receptor.

**Conclusiones:** Los receptores GSTM1 positivos frente a los negativos, presentan mayor probabilidad de desarrollar EICHag grado II-IV (p = 0,0013) independientemente de otros factores de riesgo conocidos. La detección del gen GSTM1 (homocigoto o heterocigoto) podría utilizarse para valorar el riesgo de EICHag.

**IMPACTO DEL POLIMORFISMO CT60 DEL GEN CTLA-4 EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE DONANTE FAMILIAR HLA-IDENTICO CON SELECCIÓN POSITIVA CD34**

**CO-020**

A. Bosch, A. Pérez-García, I. Buño, C. Solano, S. Brunet, J.M. Ribera, C. Martínez, G. Sanz, C. Manzano, V. Guillén, D. Gallardo  
*Subcomité de EICH/Inmunoterapia del GETH*

**Fundamentos y objetivos:** CTLA-4 es una molécula clave en la inhibición de las respuestas mediadas por los linfocitos T citotóxicos y asociada a procesos de tolerancia inmunológica. Se ha descrito que el genotipo CT60 AG/GG en el gen de CTLA-4 se asocia con aparición de enfermedades autoinmunes, y por lo tanto, con menor tolerancia inmunológica. El objetivo de este estudio fue determinar si el polimorfismo CT60 (A/G) del gen CTLA-4 tenía alguna influencia sobre la incidencia de recidivas tras trasplante allogenico de donante familiar con selección positiva CD34 (aloTPH-CD34).

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron en el estudio 92 pacientes entre 21 y 59 años, sometidos a aloTPH-CD34 entre los años 1996 y 2007. Se genotipó a los donantes para el polimorfismo CT60 mediante PCR-RFLP. El análisis estadístico para recidiva se hizo mediante análisis de incidencia acumulada con riesgos competitivos, mientras que para la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años se hizo mediante el método de Kaplan-Meier. Para el análisis multivariante se usó el método de Cox.

**Resultados:** Los pacientes que recibieron un trasplante de un donante con genotipo CT60 AA presentaban una peor SG a 5 años en comparación con los pacientes con genotipo AG/GG (38,6% vs. 66,1%; p: 0,010). En el análisis multivariante, CT60 fue identificado como factor de riesgo independiente para SG (p: 0,003; HR: 3,42, 95% CI: 1,50-7,80). La SLE también fue inferior para los pacientes con un donante con genotipo CT60 AA (22,8% vs. 58,6%; p: 0,001). Este descenso en la SG y la SLE fueron mediados por una mayor incidencia de recidiva en los casos con genotipo CT60 AA (66,2% vs. 49,5%; p: 0,009). El análisis multivariante mostró al genotipo CTLA-4 CT60 del donante como factor de riesgo independiente para recidiva (p: 0,011; HR: 3,04, 95% CI: 1,29-7,18). No hubo asociación con la aparición de enfermedad del injerto contra el huésped.

**Conclusiones:** Este es el primer estudio que encuentra asociación entre polimorfismos en el gen CTLA4 del donante y la incidencia de recidiva en pacientes que reciben un aloTPH-CD34, sugiriendo que la inmunidad del donante puede jugar un papel en controlar o erradicar la enfermedad mínima residual incluso después de una depleción T exhaustiva.

*Trabajo realizado gracias a un proyecto de investigación Fundación Mutua Madrileña 2008 y al proyecto FIS 08413.*

**ANÁLISIS DE LAS POBLACIONES LINFOCITARIAS CD8+ ANTIGENO-ESPECÍFICAS ANTI WT1, PROTEINASA, SURVIVINA MEDIANTE PENTÁMEROS-HLA-0201 POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS**

**CO-019**

J. Serrano López, J. Sánchez-García, J. Serrano, C. Casañó, C. Martín, F. Martínez, P. Gómez, J.M. García-Castellano, A. Rodríguez, C. Herrera, A. Torres-Gómez  
*Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

**Introducción:** El trasplante allogenico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH) es una modalidad potencialmente curativa para pacientes afectados de neoplasias hematológicas. Los linfocitos T del donante alorreactivos ejercen un efecto beneficioso antineoplásico (injerto contra leucemia) al reconocer antígenos de sobreexpresión tumoral, principalmente: proteína tumor Wilms, (WT1), proteína 1 (PR1) o survivina (SURV). Actualmente uno de los objetivos principales de la inmunología del alo-TPH es la manipulación celular específica para prevenir la EICH sin menoscabo del efecto ICL. En este estudio analizamos la presencia linfocitos T CD8 del donante en sangre periférica específicos para ICL (WT1, PR, y survivina) post alo-TPH.

**Pacientes y métodos:** Incluimos en el estudio prospectivo un total de 43 pacientes HLA 0201\* (homo-heterocigotos) consecutivos sometidos a Alo-TPH en nuestro centro por neoplasias hematológicas. El donante fue HLA-identico familiar en 26 (60,5%) y No emparentado en 17 (39,5%). El 55,8% recibieron un acondicionamiento mieloablatoivo y 44,2% de intensidad reducida. La fuente de progenitores fue Médula ósea (MO) en 18 pacientes y sangre periférica en 20 y Cordón umbilical en 5. Como profilaxis de EICH se empleó ciclosporina (CsA) + metotrexato (MTX) (n = 20) o CsA + MMF (n = 23). Además, 22 pacientes (49%) recibieron ATG (Timoglobulina® de conejo 6-8mg/kg). 4 pacientes (9,3%) presentaron recaída de su neoplasia de base 9-14 meses post TPH. Analizamos la presencia de poblaciones linfocitarias T antígeno-especificas en muestras de sangre periférica obtenidas con una mediana de 7 meses post-TPH (rango 2-38) estando el paciente en quimera completa del donante. Se empleó citometría de flujo multiparamétrica (CMF) en FACSCanto II, adquiriendo 5 x 10<sup>6</sup> eventos linfoides viables (oduro de propidio low) marcados con los siguientes AcMn: CD8-FITC y CD3-APC/PE. Se emplearon pentámeros HLA clase I-PE/APC (Proimmune, London, UK) contra los siguientes nona-péptidos: proteína 1: VLQELNVTV (169-177) WT1: RMEFNAPYL (126-134), survivina: ELTLEGFLKL (95-104). Se empleó como péptido de control positivo CMV pp65: NLPVPMVATV (495-503) y como controles negativos se emplearon nonapéptido irrelevante y pacientes no A0201.

**Resultados:** El 61% de los pacientes presentaron población CD8 específica anti-CMV pp65 en la muestra analizada con una mediana de 0,1% (rango 0,03-13%). Se detectaron poblaciones CD8 específicas para PR1, WT1 y Survivina en un 65,2%, 47,8% y 39,1% de pacientes respectivamente. La mediana de porcentaje sobre la población linfocito CD3+CD8+ fue de 0,1% (rango 0,04-1%) para PR1 y WT1 y de 0,1% (rango 0,01-0,2%) para Survivina. La presencia de linfocitos CD8+ anti WT1 se asocio de forma significativa a neoplasia de base linfocito (p = 0,04). La presencia de poblaciones linfoides específicas de antígeno no tuvo asociación estadística con el tipo de acondicionamiento (convencional/reducida), tipo de donante (familiar/no emparentado), grado de disparidad HLA o uso de ATG. Sin embargo, los 4 pacientes que recayeron carecían de poblaciones linfocitos CD8+ específicas para alguno de los péptidos estudiados.

**Conclusiones:** La CMF permite detectar y cuantificar poblaciones linfoides minoritarias derivadas del donante y específicas para antígenos de expresión preferencial tumoral como PR1, WT1 y Survivina. La presencia de linfocitos anti WT1 post-TPH es más frecuente en los pacientes afectados de neoplasia linfocito. La ausencia de linfocitos anti WT1, PR1 o Survivina podría asociarse a un riesgo incrementado de recaída.

*Financiación: J. Serrano López es becario de la Fundación Española de Hematología y Hemoterapia.*

**DISPARIDAD DEL ANTÍGENO MENOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD HA-2: UNA CIRCUNSTANCIA POCO FRECUENTE PERO ASOCIADA A MAYOR MORTALIDAD RELACIONADA CON EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE DONANTE FAMILIAR HLA-IDENTICO**

**CO-021**

A. Bosch, A. Pérez-García, I. Buño, C. Solano, J. Román-Gómez, R. de la Cámara, M. González, J.B. Nieto, S. Brunet, A. Jiménez-Velasco, C. Manzano, V. Guillén, D. Gallardo  
*Subcomité de EICH/Inmunoterapia del GETH*

**Fundamentos:** El antígeno menor de histocompatibilidad HA-2 es un péptido derivado de una proteína endógena de la familia de las miosinas, codificada por el gen MYO1G. La secuencia de aminoácidos es YIGEVLSV para el alelo antígeno (HA-2V). El alelo no antígeno (HA-2M) presenta una metionina en lugar de la valina final. La disparidad ocurre cuando el donante es homocigoto HA-2 MM y el receptor tiene al menos un alelo antígeno. La restricción se produce a través de HLA-A\*0201 y se expresa en tejido hematopoyético. No hay estudios con respecto a su papel en el trasplante allogenico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH).

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron en el estudio 175 pacientes entre 2 y 57 años, sometidos a aloTPH de donante familiar HLA-identico entre 1991 y 2007. Todos ellos fueron tipificados como HLA-A\*0201. Se genotipó a los pacientes y a los donantes para antígeno menor de histocompatibilidad HA-2 mediante PCR-SSP. El análisis estadístico para enfermedad del injerto contra el huésped aguda (EICHa) y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) se hizo mediante análisis de incidencia acumulada con riesgos competitivos, mientras que para la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) se hizo mediante el método de Kaplan-Meier. Para el análisis multivariante se usó el método de Cox.

**Resultados:** De los 175 pacientes, sólo 9 presentaron disparidad en HA-2. En el análisis univariante se observó una peor SG con un tiempo de seguimiento máximo de 7,5 años en los pacientes trasplantados a través de dicha disparidad (44,4% versus 59%, p: 0,045). Por el contrario, no hubo diferencias en SLE entre los dos grupos. Al analizar la MRT, se evidenció que 5 de los 9 casos con disparidad HA-2 (55,6%) murieron por causas relacionadas con el procedimiento, contra tan sólo 26 de 166 en el grupo sin disparidad (15,6%). Aunque el número de casos con disparidad es bajo, el análisis multivariante detectó a la disparidad HA-2 como factor de riesgo independiente para MRT. Esta mortalidad fue a expensas de una mayor incidencia de EICHa III-IV (44,4% vs. 14,4%, p: 0,027).

**Conclusiones:** Este es el primer estudio que encuentra asociación entre disparidad HA-2 y aumento de la mortalidad relacionada con el trasplante. Aunque la incidencia de esta disparidad es muy baja, parece razonable intentar identificar a los pacientes que la presenten para intensificar la profilaxis de la EICH.

*Trabajo realizado gracias a un proyecto de investigación Fundación Mutua Madrileña 2008 y al proyecto FIS 08413.*



### IMPACTO DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS HERPES HUMANO 6 (HHV-6) EN LA INFECCIÓN ACTIVA POR CITOMEGALOVIRUS (CMV) DESPUÉS DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO (TALOG)

CO-022

C. Solano<sup>1</sup>, N. Tormo<sup>2</sup>, R. de la Cámara<sup>3</sup>, A. García-Noblejas<sup>4</sup>, L. Cardenoso<sup>5</sup>, M.A. Clari<sup>1</sup>, J. Nieto<sup>6</sup>, J. López, J.C. Hernández-Boluda<sup>7</sup>, M.I. Remigia<sup>1</sup>, I. Benet<sup>1</sup>, D. Navarro<sup>8</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. <sup>2</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.  
<sup>3</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. <sup>4</sup>Servicio de Hematología y <sup>5</sup>Servicio de Microbiología Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.  
<sup>7</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>8</sup>Departamento de Microbiología. Universidad de Valencia

**Introducción:** A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la infección por CMV post-TALOG sigue siendo una complicación frecuente con potenciales efectos negativos directos e indirectos, incluyendo la toxicidad asociada al tratamiento antiviral. El herpes virus humano 6 (HHV-6) es otro  $\beta$ -herpes virus cuya reactivación post-TALOG ha sido asociada a distintas complicaciones, incluyendo la facilitación de la replicación de CMV por suprimir su reconstitución específica.

**Objetivos:** Determinar si la infección activa de HHV-6 predispone a la reactivación de CMV y/o influye en la cinética de la replicación de CMV y su recuperación inmune específica durante los primeros 100 días post-TALOG.

**Pacientes y métodos:** Se han estudiado de forma prospectiva 68 pacientes consecutivos tratados con TPH-Alog de donante emparentado (n = 36) o no emparentado (n = 32), entre Nov-05 y Feb-08. Edad: 45 años (18-70); Sexo (VM): 37/31; Diagnóstico: LAM/SMD (n = 27), LAL (n = 10), síndrome linfoproliferativo (n = 17), MM (n = 4), LMC (n = 3), otros (n = 7). Serología CMV+ (R/D)(%): 88/60. Tipo TPH: SP: 53 (78%); TSCU: 13 (19%); MO: 2 (3%). Acond.: AIR: 40, mieloablatoivo: 28. Se realizaron determinaciones pre-TPH y 1 vez/semana hasta día +100. Si Ag/PCR+: 2 veces/semana. Ag-CMV en leucocitos PMN (Light Diagnostics, Chemicon Intern.). Pos:  $\geq 1$  cel+/200.000. Plasma DNA-CMV: PCR-RT Abbott o AmpliCor CMV Monitor Roche. Plasma DNA-HHV6: Q-PCR Alert Amplimix, Nanogen Adv. Diag., con límite detección de 10 copias/mL plasma. Cuantificación de linfocitos T CD8+ y CD4+ pp65 y IE-1 CMV-específicos productores de IFN $\gamma$  mediante citometría de flujo (BD FACSimmune, BD-Beckton Dickinson). Tratamiento antiviral anticipado, si Ag+( $\geq 1$  cel+).

**Resultados:** La presencia de DNA-HHV-6 ocurrió en 27 de los 68 pacientes (40%), en una mediana de 20 días post-TALOG (7-44), con un valor pico de 345 copias/ml (26-13.661) alcanzado en la 4ª semana en el 52% de los pacientes y con una duración media de 10 días (3-35). La presencia de DNA-HHV6 se asoció de forma significativa a la presencia de DNA-CMV subsecuente en el análisis univariado (p = 0,01) pero no en el multivariado (p = 0,056), incluyendo las siguientes variables: donante no emparentado, donante HLA no idéntico, acondicionamiento mieloablatoivo, TSCU, uso de prednisona como profilaxis EICH, presencia de DNA-HHV6. El valor pico de HHV-6 DNAemia no fue predictivo de desarrollo de CMV-DNAemia. El momento y la cinética de la infección activa de CMV fue comparable en pacientes con o sin HHV-6 DNAemia previa. La presencia de HHV-6 DNAemia no tuvo impacto en el nivel de recuperación de inmunidad T CMV-específica de forma precoz post-TALOG. El uso de DNE fue la variable asociada con mayor potencia a la coactivación de HHV-6 y CMV.

**Conclusión:** A pesar de la evidente asociación entre la activación de HHV6 y CMV en el periodo precoz post-TALOG, no se ha podido confirmar la relación causal ya que no se ha observado una correlación entre nivel de carga HHV6 y una mayor incidencia de CMV-DNAemia ni con el nivel de recuperación inmune. Por el contrario, los datos de este estudio sugieren que un estado de inmunosupresión basal y post-Alog favorece la coactivación de ambos virus.

### AOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS EN GENES DE LA VÍA TGF- $\beta$ (EP300) Y GENES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS (ALO-TPH)

CO-024

B. Martín-Antonio, I. Álvarez, F. J. Márquez, P. Trujillo, M. Carmona, J. Falantes, I. Espigado, A. Urbano-Ispizua  
 Departamento de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. IBIS. Sevilla

**Introducción:** recientemente se ha descrito una asociación entre la expresión de RNAm en linfocitos del donante de genes de la vía TGF- $\beta$  y de genes asociados al crecimiento y proliferación celular con EICH. Uno de los factores que influyen en la mayor o menor expresión de RNAm de un gen es la presencia de polimorfismos en ese gen. El polimorfismo genético más frecuente en humanos es el de un único nucleótido (SNP).

**Objetivos:** analizar la potencial asociación de la variabilidad genética del donante de genes de la vía TGF- $\beta$  y genes asociados al crecimiento y proliferación celular con la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y con la supervivencia tras el alo-TPH.

**Métodos:** Se analizaron en 106 donantes 8 SNPs de genes relacionados con TGF- $\beta$  (SMAD3, EP300, TGFB1) y genes asociados al crecimiento y proliferación celular (ATBF1, NFAT5, NM1, CD151, TCIRG1). Todos los casos correspondían a alo-TPH de pacientes adultos a partir de hermano HLA idéntico, siendo un 74% de tipo mieloablatoivo y siendo la sangre periférica movilizada en un 98% de los casos la fuente de progenitores hemopoéticos. Los parámetros clínicos se analizaron mediante curvas actuariales y se compararon por Kaplan-Meier según el genotipo del donante. Los SNPs que se asociaron a un evento clínico en el univariado se incluyeron en el análisis multivariado por regresión de Cox en el que también se incluyó la fase de la enfermedad y la edad del receptor.

**Resultados:** el genotipo GG dominante del SNP rs6597975 en CD151 estuvo asociado a una menor supervivencia (RR = 0,63; [0,4-0,9], P = 0,031). Los genotipos dominantes AA del SNP rs719327 en ATBF1 y AA del rs759336 en NFAT5 se asociaron a una menor supervivencia libre de recaída (SLE) (P = 0,035 y 0,034 respectivamente) y el genotipo AA dominante del rs20551 en EP300 se asoció a una mayor SLE (P = 0,037) siendo en el multivariado, el genotipo dominante AA del SNP rs20551 la variable más predictiva en la SLE (RR = 0,35; [0,35-0,94], P = 0,027). Los genotipos dominantes AA del SNP rs719327 y CC del SNP rs884826 en TCIRG1 se asociaron a una mayor y menor recaída (P = 0,014 y P = 0,017, respectivamente), siendo en el análisis multivariado, el rs719327 la variable más predictiva en la recaída (RR = 2,1 [1,1-3,8], P = 0,017).

**Conclusión:** Estos resultados sugieren que la variabilidad genética del donante en el gen EP300 de la vía del TGF  $\beta$  y en los genes ATBF1, NFAT5 y CD151 asociados al crecimiento y proliferación celular son importantes factores en el pronóstico tras alo-TPH.

### LA CUANTIFICACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE WT1 EN PACIENTES CON LMA TRAS TPH ALOGÉNICO PREDICE MEJOR LA RECAÍDA COMPARADO CON LA CITOMETRÍA DE FLUJO Y EL QUIMERISMO

CO-023

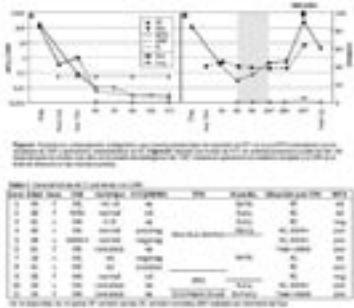
M. Kwon, B. Fernández, J. Anguita, A. Pérez Corral, David Serrano, J. Gayoso, G. Rodríguez, A. Gómez Pineda, J.L. Díez Martín, I. Buño  
 Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El 65% de pacs. con LMA carecen de marcadores moleculares. El gen del tumor de Wilms (WT1) se sobreexpresa en más del 80% de las LMA por lo que es un marcador útil para el seguimiento de EMR. Nuestro objetivo es valorar la utilidad de WT1 para el estudio de pacs. con LMA tras TPH alogénico y correlacionarlo con los datos de citometría de flujo (CMF) y quimerismo.

**Métodos:** Se estudiaron de forma retrospectiva 149 muestras, 63 de MO y 86 de SP, de 11 pacs. con LMA (Tabla 1) carentes de otros marcadores moleculares de seguimiento, sometidos a TPH alogénico en nuestro centro entre 2003 y 2008. La cuantificación de la expresión de WT1 se realizó mediante PCR cuantitativa en tiempo real (LightCycler 1.2) utilizando la línea celular K562 como calibrador y el gen ABL como gen de referencia (cuantificación relativa). El valor de positividad fue definido en 0,5% en MO y 0,01% en SP.

**Resultados:** La presencia de enfermedad preTPH se correlacionó con la sobreexpresión de WT1 (Tabla 1). PostTPH, 5 de 11 pacs. mostraron niveles bajos estables de WT1 en MO y SP, manteniéndose en RC (mediana seguimiento 48 meses, rango 8-61). Estos 5 pacs. mostraron quimerismo completo y EMR negativa por CMF (Figura A). 6 de 11 pacs. presentaron sobreexpresión de WT1 postTPH: 4 de ellos tras negativizarse inicialmente mostraron aumento significativo hasta positivizarse en una mediana de 139 días (50-167), mientras que 2 pacs. mostraron niveles positivos de forma continua, con un descenso inicial y posterior aumento progresivo. Dos pacs. mostraron niveles positivos sólo en SP, uno sólo en MO y 3 en MO y SP. De estos 6 pacs., 5 desarrollaron recaída hematológica (1 con enfermedad extramedular y WT1 positivo sólo en SP) en una mediana de 9 meses postTPH (2,4-11). En un paciente la positivización de WT1 coincidió con la recaída, mientras que en los restantes 4, la recaída se presentó en una mediana de 137 días (134-170) desde el aumento significativo en los niveles en dos muestras sucesivas. En los 5 pacs. ni la CMF ni el análisis del quimerismo anticiparon la recaída (Figura B).

**Conclusiones:** La cuantificación de sobreexpresión de WT1 se correlacionó con los niveles de enfermedad en pacs. con LMA tras TPH. En los pacs. que recayeron, se adelantó a la recaída hematológica tanto medular como extramedular de forma significativa con respecto a la CMF y al quimerismo. Su cuantificación debería ser utilizado (en MO y en SP) para detectar la recaída extramedular para el seguimiento de la EMR post-TPH con el fin de facilitar el manejo de la inmunosupresión y la selección de pacs. candidatos a ILD.



## Comunicaciones orales

# SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS (I)

### VALOR PRONÓSTICO DE LA METILACIÓN DE GENES SUPRESORES DE TUMORES EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B

CO-025

J.M. Paz-Carreira<sup>1</sup>, C. Méndez<sup>2</sup>, A. García-Rivero<sup>3</sup>, R. Losada<sup>3</sup>, M. Alborns<sup>4</sup>, A. Álvarez<sup>5</sup>, F. Bal<sup>6</sup>, J. Alba<sup>6</sup>, G. Deben<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica. <sup>3</sup>Servicio de Genética. Centro Oncológico de Galicia. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. <sup>5</sup>Atención Primaria. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña. <sup>6</sup>Atención Primaria. Complejo Hospitalario Xeral Calde. Lugo

**Introducción:** Los Linfomas Difusos de Célula Grande B (LDCGB), los más frecuentes dentro de los linfomas, son extremadamente heterogéneos desde un punto de vista clínico, morfológico, molecular y de respuesta al tratamiento. El silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumores, asociado con metilación del ADN, es un evento epigenético descrito en neoplasias linfoides. Muchos de los estudios sobre la metilación aberrante de promotores en LDCGB se han centrado en kinasas dependientes de ciclinas y genes reparadores del DNA. OBJETIVO: investigar el significado biológico y el valor pronóstico de el estado de metilación de cinco genes, DAP-k, SHP1, p14, MGMT y RARb en pacientes con LDCGB

**Materiales y métodos:** Se analizó el ADN genómico extraído de 30 muestras con LDCGB incluidas en parafina. Se analizó mediante reacción de polimerasa específica de metilación (MS-PCR) la hipermetilación del promotor de DAP-k, SHP1, RARb, p14 y MGMT. El diagnóstico se realizó mediante criterios morfológicos e inmunohistoquímicos. Se revisaron las historias y se recogieron los datos clínicos más relevantes. La estadística descriptiva y el estudio de supervivencia se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS 17.0 para Windows.

**Resultados:** Se analizaron 30 muestras que se obtuvieron de ganglio, bazo, intestino y amígdala. La edad media de los pacientes era de 71 años con predominio de mujeres (60%). El 13% tenían síntomas B, el 23% masa Bulky y el 10% infiltración medular. Estadios I-II presentaban el 13% y III-IV el 77%, con IPI 3-4 el 56%. Estaba hipermetilado el 1 promotor de DAP-k en el 87% de los casos, el de RARb en el 23%, el de MGMT en el 23% y el de SHP1 en el 20%. El promotor de p14 estaba hipermetilado sólo en el 2% de los casos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes según estuviesen metilados o no DPAK (log-rank = 0,511), RARb (log-rank = 0,3), MGMT (log-rank = 0,62), SHP1 (log-rank = 0,123), p14(log-rank = 0,79). En el análisis multivariante influyeron sobre la supervivencia los niveles de  $\beta 2$  microglobulina (p = 0,004) y de LDH (p = 0,037).

**Conclusiones:** La inactivación de DAP-K parece ser un evento patogénico relevante en el desarrollo de LDCGB, su papel en la progresión de la enfermedad es discutible. La inactivación de SHP1, RARb y MGMT está presente en similar proporción en esta enfermedad, un 20%. Su papel en la patogenia del LDCGB es cuestionable y en su papel pronóstico parece ser irrelevante. La inactivación de p14 mediante la hipermetilación de su promotor no parece jugar un papel relevante en los LDCGB. Curiosamente los únicos factores pronósticos con influencia en la supervivencia fueron los clásicos,  $\beta 2$  y LDH, lo que apunta al largo camino que queda por recorrer con estudios prospectivos, multicéntricos y con mayor seguimiento.

### EL ESTUDIO DEL EXOMA Y DEL TRANSCRIPTOMA EN LLC-B CON MUCHAS PÉRDIDAS DE 13Q REVELA ALTERACIONES EN LA VÍA DE PI3K-MAPK Y EN EL CICLO CELULAR

CO-026

A.E. Rodríguez<sup>1</sup>, M. González<sup>2</sup>, A. Risueño<sup>3</sup>, E. Ferriñán<sup>1</sup>, E. Lumbreras<sup>1</sup>, V. Sandoval<sup>4</sup>, R. Cuello<sup>5</sup>, I. Recio<sup>6</sup>, M.J. Pozo<sup>7</sup>, J. de las Rivas<sup>8</sup>, J.M. Hernández<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. <sup>3</sup>Unidad de Bioinformática. <sup>4</sup>Servicio de Genómica. Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca. <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen Blanca. León <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico. Valladolid

Los enfermos con 13q- presentan el pronóstico más favorable en la LLC-B. Sin embargo, se ha descrito que los enfermos con LLC-B con un elevado porcentaje de linfocitos clonales con 13q- tienen peor pronóstico que los casos sin alteraciones genéticas.

**Objetivos:** 1. Determinar los cambios biológicos presentes en las LLC-B con elevada pérdida de 13q. 2. Analizar los fenómenos de *splicing* alternativo que tienen lugar en este grupo de enfermos.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 113 casos de LLC-B. En todos se disponía de datos clínicos, FISH y mutación somática de IGH. El 75% de los pacientes presentaban alteraciones por FISH y el 56% tenían mutación somática de IGH. En todos se analizó el perfil de expresión génica mediante el *array* HG-U133Plus de Affymetrix. Además, en un grupo de 33 casos (13 con delección 13q como alteración única -7 con un porcentaje de células 13q- > 80%, grupo 13qA, 6 con un porcentaje < 60%, grupo 13qB- y 15 con otras alteraciones) se analizó el exoma mediante el *array* GeneChip Human Exon 1.0ST, que contiene 1,4 millones de sondas, que analizan más de 1 millón de exones. Para el análisis se usaron los programas: Cluster, TreeView, SAM, ASE y FIRMA (análisis de *splicing* alternativo). Los resultados se confirmaron mediante PCR cuantitativa.

**Resultados:** El análisis del perfil de expresión mediante el *array* de exones confirmó los resultados obtenidos con el *array* de expresión. El análisis del *splicing* alternativo demostró que los pacientes del grupo 13qA tenían 1042 genes con más de un 30% de exones afectados respecto del grupo 13qB. La mayoría de estos genes estaban implicados en la regulación del ciclo celular, que estaría alterado tanto por la activación de la vía PI3K-MAPK, que libera el control negativo sobre el ciclo e induce la entrada en éste, como por el *splicing* de moléculas reguladoras del punto de restricción G1/S: ciclinas A, B, E y D; Cdk1, Cdk2, Cdk6 y p18, así como miembros de la familia E2F. Por el contrario, no se observaron diferencias en la expresión ni en el *splicing* al comparar el grupo 13qB con los enfermos sin ninguna alteración citogenética, lo que podría relacionarse con el comportamiento clínico similar de estos grupos.

**Conclusiones:** 1. Hay una buena correlación entre los resultados obtenidos con el *array* de expresión y el de exones. 2. Los enfermos con LLC-B y pérdida de 13q son un grupo heterogéneo, donde la cantidad de células afectadas por esta alteración citogenética podría influir en el comportamiento clínico, al condicionar cambios en genes implicados en funciones celulares esenciales.

### IMPLICACIONES DE LA REGULACIÓN DE JAK2 POR MIR-135A EN EL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

CO-027

T. Díaz<sup>1</sup>, A. Navarro<sup>1</sup>, A. Martínez<sup>2</sup>, A. Gaya<sup>3</sup>, B. Gel<sup>1</sup>, A. Pons<sup>1</sup>, C. Codony<sup>3</sup>, G. Ferrer<sup>3</sup>, E. Monserrat<sup>3</sup>, M. Monzó<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Anatomía Humana. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Servicios de <sup>2</sup>Hematopatología y <sup>3</sup>Hematología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona

**Introducción:** Los microRNAs (miRNAs) tienen un papel importante en el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) regulando la expresión de genes cruciales en el proceso de transformación y rescate de la apoptosis de células de Hodgkin/Reed-Sternberg. Previamente, describimos una firma de 25 miRNAs del LHC y analizamos su influencia en la evolución clínica en una serie de 89 pacientes tratados de forma homogénea. Se observó que los pacientes con niveles bajos de expresión de miR-135a presentaban una mayor probabilidad de recaída. El objetivo de este estudio fue analizar la función de miR-135a en las células de LHC y determinar sus posibles moléculas diana.

**Materiales y métodos:** Utilizando la línea celular L-428 se transfectó pre-miR-135a y pre-miRNA control negativo mediante nucleofección. A las 48 horas se evaluaron los niveles de apoptosis por "Caspase-Glo3/7 assay" y a las 72 horas se analizó la proliferación. Los niveles proteicos de JAK2, Stat-5P y Bcl-xL se determinaron por Western immunoblotting y los niveles de ARNm de Bcl-xL mediante RT-PCR. Para demostrar que JAK2 es una diana de miR-135a, se realizó el ensayo de Renilla/Luciferasa utilizando el vector psiCheck2 que contenía la región de unión de miR-135a a JAK2. Estos resultados se validaron en otras 2 líneas celulares (L-1236 y HDMYZ).

**Resultados:** Las células en las que incrementamos los niveles de miR-135a presentaban unos niveles mayores de apoptosis (p < 0,05) y menor tasa de proliferación (p < 0,05) que las células control. El estudio bioinformático mostró a JAK2 como posible diana de miR-135a. El análisis proteico de JAK2 mostró una disminución en las células transfectadas con pre-miR-135a respecto a las células control. Esta disminución se correlacionó con una reducción en la fosforilación de Stat-5 que se tradujo en una menor expresión de la molécula antiapoptótica Bcl-xL. Finalmente, se observó una disminución del 30% de la actividad Renilla/Luciferasa en las células transfectadas con el vector modificado y el pre-miR-135a respecto a las células control (p < 0,05).

**Conclusiones:** miR-135a participa en la regulación de la apoptosis y la proliferación en las células de LHC actuando sobre la vía de señalización JAK/STAT donde regula la traducción de su gen diana JAK2. Estos resultados podrían explicar el valor pronóstico de miR-135a en la evolución clínica de los pacientes afectados de LHC.

	<b>CO-028</b>
--	---------------

**LOS ARRAYS GENÓMICOS DEFINEN EN LOS LEZM LA PÉRDIDA DE UNA NUEVA REGIÓN EN 7Q22.1 Y ASOCIAN LA PÉRDIDA EN P53 CON LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD**

C. Robledo<sup>1</sup>, E. Lumbreiras<sup>1</sup>, R. Benito<sup>1</sup>, E. García<sup>2</sup>, M. Mollejo<sup>3</sup>, T. Flores<sup>4</sup>, J.A. Martínez-Climent<sup>5</sup>, M. Arellano<sup>6</sup>, L. Díaz<sup>7</sup>, J.M. Hernández<sup>8</sup>, J.L. García<sup>9</sup>  
<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca. <sup>2</sup>Unidad de Genómica, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC. <sup>3</sup>Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo. <sup>4</sup>Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Salamanca. <sup>5</sup>CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona. <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Salamanca. <sup>7</sup>Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León

**Introducción:** Los CGH-arrays proporcionan una mayor resolución que las técnicas citogenéticas con un mapeo más preciso de las regiones genómicas. En el presente estudio se emplearon los CGH-arrays para el estudio de las alteraciones genómicas en los linfomas esplénicos de la zona marginal (LEZM).

**Objetivos:** Analizar e intentar definir nuevas regiones genómicas implicadas en los LEZM mediante 4 plataformas de CGH-arrays. Relacionar los resultados obtenidos con la progresión de la enfermedad.

**Material y métodos:** Se estudiaron un total de 68 LEZM, de los cuales 44 procedían de bazo y 24 de sangre periférica. Se realizaron estudios de CGH-arrays con 4 plataformas diferentes: a) 68 pacientes con BAC-array de 3.500 clones (BACs y PACs), resolución 1Mb; b) 8 pacientes con una plataforma comercial de Agilent, 44K; c) 11 con la plataforma de NimbleGen, 72K; y d) 4 con "Tiling array 358K" específico del cromosoma 7 (NimbleGen). Los datos obtenidos se analizaron mediante GEPAS y NimbleScan v2.5. Para confirmar los datos se utilizó la hibridación *in situ* fluorescente (HISF).

**Resultados:** La mediana de edad fue de 69 años (rango 44-86). Mediante los BAC-array (1Mb) se observaron cambios genómicos en la mayoría de los pacientes (84%). En los pacientes que mostraron alteraciones (n = 57) las ganancias más frecuentes afectaron a 4q22.1, 1q21.3 (>20%), 6q25.3, 20q13, 3q28, 22q (<20%) y las pérdidas a 7q, 2q23.3, 17p13, 4q31.3 (>30%) y 3p26.1 (<30%). Todos los pacientes analizados con los arrays de Agilent y NimbleGen mostraron alteraciones. Las ganancias estaban localizadas a nivel de 3q27 (25%) y 20q13 (18%) y las pérdidas en 7q31.2-q35 (36%). Mediante el análisis de los LEZM con el array de alta densidad específico del cromosoma 7 se confirmaron las pérdidas que afectaban al cromosoma 7 y que se habían observado con las plataformas comerciales y con el BAC-array. Además se observaron deleciones a nivel de 7q22, con un tamaño inferior a 1Mb. Con la HISF se detectaron traslocaciones a nivel de 7q22 en dos de los casos analizados. Tanto en el análisis univariante como en el multivariante la edad (≤70 años) y las pérdidas en 17p13 (TP53) mostraron relación con la progresión a la enfermedad (p < 0,05).

**Conclusiones:** Los cambios más frecuentemente observados en los LEZM fueron pérdidas en 7q, 2q, 17p y 4q y ganancias en 4q, 1q, 6q y 20q. El análisis detallado del cromosoma 7 detectó una región comúnmente perdida en 7q22. Los perfiles citogenéticos moleculares detectados por *microarrays* genómicos deben ser considerados en el estudio de los enfermos con LEZM.

**PATRÓN DE EXPRESIÓN DE MICRORNAS EN PACIENTES CON LINFOMA MALT GÁSTRICO**

**CO-029**

A. Pons<sup>1</sup>, A. Salar<sup>2</sup>, B. Sánchez-González<sup>2</sup>, M. García-García<sup>3</sup>, E. Gimeno<sup>2</sup>, S. Pairet<sup>1</sup>, R. Longarón<sup>3</sup>, A. Seoane<sup>4</sup>, C. Besses<sup>2</sup>, S. Serrano<sup>3</sup>, B. Bellosillo<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Fundació IMIM, Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona. <sup>2</sup>Servicios de Hematología, <sup>3</sup>Patología y <sup>4</sup>Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona

**Introducción:** Los microRNAs son pequeñas moléculas de RNA no codificante de 20-22 nucleótidos. La expresión aberrante de microRNAs se ha asociado a muchos tipos de cáncer, incluyendo tumores sólidos y neoplasias hematológicas.

**Objetivos:** Analizar el patrón de expresión de 365 microRNAs en pacientes con linfoma Malt gástrico.

**Material y métodos:** Se analizaron un total de 10 pacientes con linfoma MALT gástrico y 3 con gastritis crónica. La mediana de edad era de 63 años (rango 32-85). Un 50% presentaban la translocación t(11;18) (q21; q21) y la clasificación de Ann Arbor era de 60% estadio I, 20% estadio II y 20% estadio IV. El RNA fue extraído de las biopsias de 10 pacientes, 3 gastritis crónica y 2 amígdalas como controles mediante el Kit MirVana™ (Applied Biosystems). La cuantificación de la expresión de los microRNAs se realizó mediante PCR a tiempo real utilizando tarjetas microfluidicas, TaqMan microRNA assays. Los resultados se normalizaron por el RNU44, la cuantificación relativa se calculó con el método del 2-ΔΔCt. La mediana de las muestras de pacientes con gastritis se utilizó como calibrador para todas las muestras y los resultados fueron analizados con BRB Array Tools y TIGR multiexperiment viewer.

**Resultados:** 34 de los microRNAs analizados se encontraban diferencialmente sobreexpresados en los pacientes con linfoma MALT respecto a las gastritis. Al analizar las diferencias entre aquellos que presentaban la t(11;18) y los que no, se encontraron once microRNAs diferencialmente expresados, de los cuales miR-550 (p = 0,0015) y miR-487b (p = 0,0037) permitían discriminar entre ambos subgrupos mediante PAM (Prediction Analysis of Microarrays). También se encontraron diferencias significativas al comparar los estadios clínicos de Ann Arbor: miR-132, miR-142-5p, miR-151, miR-203 y miR-429 (p < 0,01) estaban significativamente sobreexpresados en pacientes en estadio I.

**Conclusiones:** Los pacientes con linfoma MALT gástrico presentan un patrón de expresión de microRNAs diferencial a los pacientes con gastritis crónica. La expresión de miR-550 y miR-487b permiten discriminar los pacientes portadores o no de la t(11;18).

Este estudio ha sido financiado con la beca FIS PI070586/FEDER

**EVOLUCIÓN CLONAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA. EXPERIENCIA DE DOS CENTROS**

**CO-030**

J. Loscertales<sup>1</sup>, E. Arranz<sup>2</sup>, M. A. Sanz<sup>2</sup>, C. Burgaleta<sup>3</sup>, J.J. Gil-Fernández<sup>2</sup>, N. García-León<sup>1</sup>, S. Martínez-Rodríguez<sup>1</sup>, M. Royg<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicios de Hematología y <sup>2</sup>Genética, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid)

**Antecedentes:** La adquisición de alteraciones citogenéticas durante la evolución de la leucemia linfática crónica (LLC) enfermedad podría conferir mal pronóstico.

**Objetivo del estudio:** Analizar la frecuencia de evolución clonal en LLC y su relación con la evolución clínica.

**Material:** Revisamos 80 casos que contaban con un mínimo de dos estudios de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), con sondas para el gen ATM (11q22), gen p53 (17p13), región 13q14 y centrómero del cromosoma 12. Estudio inicial: negativo en 9 casos, del(13q14) en 5 y +12 en 2. La mediana de tratamientos fue 1 (0-6): clorambucil 7, fludarabina 1, ciclofosfamida 1, FC 3, FCR 2, Campath 3, CVP 2, CHOP 1, TASPE 1, Bendamustina 4. CD38 fue positivo en 5/9 casos analizados, y el ZAP70 en 3/6. De los 13 pacientes tratados, 2 alcanzaron RC y 8 RP. La duración de respuesta (DR) mediana fue de 14 meses (0-42), con tiempo hasta siguiente tratamiento (TTR) 18 meses (1-60).

**Resultados:** Encontramos evolución clonal en 16 de los 80 casos (20%), 8 varones y 8 mujeres, mediana de edad 70 (41-80). Las alteraciones halladas fueron: del(p53) en 8 casos, del(ATM) en 7 casos (2 asociados a deleción de p53); del(13q) en 3, homocigota en 2 casos. Requieren tratamiento 12 (75%), por adenopatías 10 (67 casos con del(ATM) y 7/8 con del(p53)), anemia en 5 y/o trombopenia en 4 (todos con del(p53)), TDL corto en 3 o síntomas B en 3 de los enfermos. Los tratamientos de rescate fueron: FC (4), FR (1), FCR (1), PR (1), Campath (1), ciclofosfamida (2), CHOP+R (1), aloTPH (1). 7/12 respondieron, incluyendo 1 RC, con una mediana de DR de 5 meses (0-29) y TTR 9 (1-41). Como siguientes líneas recibieron: Campath ± MP (3), clorambucil (1), CVP (1), CHOP (1), rituximab (1), FR (1), bendamustina (1). Tras una mediana de seguimiento de 9 meses (3-60) desde la evolución clonal, 5/16 han fallecido tras 3-32 meses (mediana 9). Un caso tuvo una 2.ª neoplasia, falleciendo de Ca de próstata metastático.

**Conclusiones:** Esta serie muestra la relevancia de la evolución clonal en la LLC. La selección de clones con deleción de ATM o p53 suelen asociarse a progresión adenopática, y en el caso de p53 con citopenias. La supervivencia libre de tratamiento y global parecen comprometerse notablemente. La conveniencia de realizar FISH a intervalos regulares merece futuros estudios.

**REORDENAMIENTOS INCOMPLETOS DEL GEN IGH, UN NUEVO FACTOR PRONÓSTICO ADVERSO EN MIELOMA MÚLTIPLE**

**CO-031**

E. Fernández-Redondo, P. Martínez-Sánchez, J. San Miguel, M.V. Mateos, J. Bladé, L. Rosiñol, M.L. Martín, M. Fernández-Guijarro, J. Besalduch, J. Bargay, E. Conde, M. Canales, A. Alegre, J. García-Laraña, R. Martínez, J.F. Tomás, J.J. Lahuerta, J. Martínez-López; Grupo Español de Mieloma y Fundación Pethema  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Objetivos:** 1) Determinar el valor pronóstico de la presencia de reordenamientos incompletos (DHJ) en el gen IGH al diagnóstico 2) Correlacionar la presencia de reordenamientos DHJ con las variables clínicas, la citogenética y el tipo de cadena H y L.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 309 pacientes diagnosticados de MM mediante los criterios SWOG. 81 de ellos participaron en el ensayo clínico GEM2000 y los 228 restantes en el ensayo GEM2005. A partir de los aspirados de MO al diagnóstico se extrajo el ADN genómico. PCR cualitativa fluorescente: se empleó una mezcla de 6 cebadores forward (DH1-6) en la región DH y un cebador-JH reverse, marcado en el extremo 3' con 6-FAM, en la región JH. Las condiciones de PCR adoptadas en este trabajo, resultaron ligeramente diferentes a las propuestas por el grupo europeo BIOMED-2. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa estadístico SPSS versión 11.5. Las asociaciones entre variables discretas y categóricas se realizaron mediante tablas de contingencia, considerando la prueba de  $\chi^2$ . Los análisis de supervivencia se llevaron a cabo mediante las curvas Kaplan-Meier (test *log-rank*). Se empleó la regresión logística para valorar las variables asociadas a la presencia de reordenamientos.

**Resultados:** Los análisis de supervivencia mostraron una menor supervivencia libre de progresión (SLP) en aquellos pacientes que presentaron reordenamientos DHJ al diagnóstico (*log-rank*,  $p = 0,009$ ). En cuanto a la supervivencia global, se observó que los pacientes con reordenamiento DHJ presentan una tendencia a vivir menos (*log-rank*,  $p = 0,069$ ). No se encontraron diferencias significativas entre la presencia de reordenamientos DHJ y el tipo de cadena pesada ni ligera ( $p = 0,267$  y  $p = 0,157$ , respectivamente). No se encontró asociación entre la presencia de reordenamientos DHJ y las translocaciones que afectan al gen IGH localizado en la región 14q32  $p(0,997)$ . Sin embargo, en la  $t(4;14)(p16;q32)$ , se observa una cierta tendencia a presentar el reordenamiento DHJ ( $\chi^2 = 4,876$ ,  $p = 0,088$ ).

**Conclusiones:** La presencia de reordenamientos DHJ al diagnóstico se asocia con un pronóstico desfavorable independientemente del tratamiento empleado. No se observó correlación entre la presencia de reordenamiento DHJ y la presencia de translocaciones que afectan al gen IGH.

**Comunicaciones orales**

**TROMBOSIS E HIPERCOAGULABILIDAD (I)**

**ESTADO MUTACIONAL Y USO DE SEGMENTOS GENÉTICOS DE IGVH EN UNA COHORTE DE 224 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B**

**CO-032**

J.A. Hernández, J.M. Hernández, P. Martín, M.E. Sabisrqueta, A. Rodríguez, V. Sandoval, K. Fisac, A. García de Coca, M. Romero, I. Recio, J. Galende, G. López-Núñez, L. García-Frade, M. González  
Servicio de Hematología, Hospitales Infanta Leonor, Madrid. Hospital Clínico Universitario, Salamanca. Hospital de León. Hospital General de Segovia. Hospital Clínico, Valladolid. Hospital Río Hortega, Valladolid. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Avila. Hospital de El Bierzo. Hospital de Ponferrada, León. Hospital de Plasencia, Cáceres

**Fundamento:** En los pacientes diagnosticados de LLC-B el estado mutacional del gen IgVH identifica pacientes con diferente curso clínico. Así, los enfermos con estado no mutado tienen peor pronóstico. Sin embargo, la información referente al uso de los diferentes segmentos del gen IgVH y su relación con las características de los pacientes y su pronóstico es controvertida y las series publicadas escasas.

**Objetivos:** i) Evaluar la frecuencia del uso de los diferentes segmentos de IgVH y el estado mutacional de IgVH en una serie amplia de pacientes con LLC-B. ii) Correlacionar los resultados con la expresión del CD38 y la presencia de alteraciones citogenéticas determinadas mediante FISH. iii) Analizar la supervivencia y el tiempo hasta la administración del primer tratamiento de los pacientes de acuerdo con el uso de los diferentes segmentos y el estado mutacional de IgVH.

**Pacientes y métodos:** Se analizó el estado mutacional de IgVH en una serie de 224 pacientes diagnosticados de LLC-B (152 varones; ratio: 2,1). Edad mediana: 63 años (extremos: 29-90). La mayoría de los casos (77%) se clasificaron como estadios A de Binet y el 46% expresaron el antígeno CD38. El 67% de los pacientes (150 casos) presentaban alteraciones citogenéticas: del 13q en el 47,5% de los enfermos, +12 en el 14,3%, del 11q en el 9,4%, reordenamientos del gen IGH en el 5,8% y del 17p en el 4,5%. El estado mutacional y la determinación de los usados de IgVH se investigaron mediante PCR y secuenciación (Ghia P, et al. Leukemia 2007; 21:1-3). Se consideró el caso como no mutado cuando la homología VH era igual o superior al 98%.

**Resultados:** Un 55,8% de los casos (125 pacientes) presentaron patrón mutado. Los segmentos VH más frecuentemente usados fueron VH3 (49%), VH1 (24%) y VH4 (18%), mientras que VH5 y VH7 lo fueron únicamente en el 4% y en < 1%, respectivamente. No se observó expresión de los segmentos VH2 ni VH6. La familia VH1 mostró un predominio de casos no mutados (68,5%), la subfamilia VH1-69 fue la más frecuentemente usada y se asoció con patrón no mutado de IgVH (96%,  $p < 0,0001$ ) con predominio de varones. La mayoría de los pacientes de la familia VH3 eran casos mutados ( $p = 0,004$ ), principalmente VH3-23 y VH3-74. Por el contrario, todos los pacientes VH3-11 ( $n = 5$ ) fueron no mutados ( $p = 0,0016$ ). Los segmentos VH más utilizados fueron VH3-30 ( $n = 22$ ) y VH3-23 ( $n = 19$ ). Es de resaltar que sólo el 3,1% de los pacientes pertenecían a la subfamilia VH3-21 y la mayoría presentaban patrón mutado (6 de los 7 casos). La familia VH4 se presentó con más frecuencia en mujeres con patrón mutado ( $p = 0,022$ ). Todos los casos excepto uno que expresaron el segmento VH5 usaron la región VH5-51. Interesantemente, todos los pacientes VH5 eran no mutados ( $p = 0,023$ ) y todos eran varones. Los pacientes mutados se correlacionaron con la ausencia de expresión de CD38 ( $p < 0,001$ ) y la del 13q ( $p = 0,011$ ), mientras que los casos no mutados lo hicieron con la del 11q ( $p < 0,0001$ ), del 17p ( $p < 0,0001$ ) y +12 ( $p = 0,004$ ). Tres de los ocho casos VH5 mostraron el 11q ( $p = 0,025$ ), mientras que los 5 casos con VH4-04 presentaban del 13q ( $p = 0,023$ ). La supervivencia global fue mejor en los pacientes mutados (215 meses vs. 117 meses,  $p = 0,027$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias cuando el análisis se realizó según los diferentes usos de IgVH. Además, el tiempo transcurrido hasta la administración del primer tratamiento fue superior en los pacientes mutados (227 meses vs. 29 meses,  $p < 0,001$ ). Cabe destacar que sólo 29 de los 107 pacientes VH3 requirieron tratamiento ( $p = 0,016$ ) mientras que 6 de los 7 casos pertenecientes a la familia VH5 fueron tratados durante el seguimiento ( $p = 0,01$ ). Se observó una tendencia ( $p = 0,07$ ) a requerir tratamiento precoz en los pacientes VH3-21.

**Conclusiones:** En los pacientes diagnosticados de LLC-B, la identificación de los segmentos del gen IgVH puede proporcionar información adicional en lo referente al curso clínico de la enfermedad. El uso de VH3-21 tuvo una incidencia baja en nuestra serie, mientras que VH5-51 identificó un grupo de pacientes con mal pronóstico. La supervivencia global y el tiempo hasta la administración del primer tratamiento se relacionaron significativamente con el estado mutacional de IgVH.

**IMPACTO DE UN SISTEMA DE ALERTAS ELECTRÓNICAS PARA LA PREVENCIÓN DEL TEV EN PACIENTES HOSPITALIZADOS: VALORACION TRAS 4 AÑOS**

**CO-033**

R. Lecumberri<sup>1</sup>, M. Marqués<sup>2</sup>, E. Panizo<sup>1</sup>, C. Pegenaute<sup>1</sup>, S. Varea<sup>1</sup>, A. García-Mouriz<sup>3</sup>, J.A. Páramo<sup>1</sup>  
Servicios de <sup>1</sup>Hematología, <sup>2</sup>Documentación e <sup>3</sup>Informática. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** La utilización de un sistema de alerta electrónica para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) se ha asociado con una mejor utilización de las medidas de profilaxis antitrombótica en los pacientes hospitalizados y una reducción en la incidencia de TEV. La recomendaciones del ACCP en sus guías del año 2008 incluyen por primera vez la recomendación de emplear estrategias hospitalarias activas dirigidas a aumentar la adherencia a la tromboprofilaxis. Sin embargo, en general, el éxito observado tras la aplicación de diversas medidas para incentivar el uso de una correcta tromboprofilaxis se diluye con el tiempo.

**Objetivo y métodos:** actualización de los resultados obtenidos desde la implantación del sistema de alertas electrónicas para la prevención del TEV en la Clínica Universidad de Navarra en enero de 2006, prestando especial énfasis a posibles variaciones temporales en el impacto de la actuación. Se valora la tasa de adecuación de la profilaxis e incidencia de TEV durante la hospitalización en los periodos 2005 (grupo control), 2006, 2007 y 2008 (en el Congreso se presentarán también los datos correspondientes a 2009).

**Resultados:** Desde la puesta en marcha del sistema observamos una tasa de profilaxis adecuada en la población total superior al 80%. Destaca el aumento en la cumplimentación de una profilaxis adecuada en pacientes médicos (49% en 2006, 65% en 2008;  $p < 0,01$ ). Globalmente, la incidencia de TEV durante la hospitalización se ha reducido de 3,26 casos/1.000 pacientes en 2005 (antes de la puesta en marcha del sistema) a 1,68 caso/1.000 pacientes (tras la implementación del mismo); OR: 0,49 IC95% (0,28-0,84). El impacto ha sido particularmente relevante en los pacientes médicos, pasando de 4,13 casos/1.000 pacientes a 1,89 casos/1.000 pacientes; OR: 0,46 IC95%(0,23-0,92).

**Conclusiones:** Después de más de 3 años de funcionamiento, se mantiene el beneficio observado tras la puesta en marcha del sistema de alerta electrónica. Hasta el momento no se observan signos que sugieran una pérdida de motivación por parte de los profesionales sanitarios implicados.

### EL SÍNDROME METABÓLICO Y SUS COMPONENTES INDIVIDUALES COMO FACTORES DE RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

A. Vayá<sup>1</sup>, M. L. Martínez<sup>2</sup>, F. España<sup>3</sup>, J. Todolí<sup>4</sup>, D. Corella<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Unidad de Hemostasia. Servicio de Análisis Clínicos. <sup>2</sup>Centro de Investigación. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Fe. <sup>4</sup>Servicio de Epidemiología. Facultad Medicina. Valencia

CO-034

**Introducción:** El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular caracterizado por obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, intolerancia a la glucosa, niveles de HDL-colesterol bajos e hipertensión arterial. La asociación entre dicho síndrome y el tromboembolismo venoso no está claramente establecida, a la vez que estudios recientes apuntan que alguno de los factores que caracterizan al SM puede tener una mayor asociación con el tromboembolismo venoso que el propio SM.

**Objetivo:** Evaluar mediante un estudio de casos y controles la posible asociación entre tromboembolismo venoso y SM y entre el primero y los diversos factores de riesgo cardiovascular que caracterizan al SM.

**Pacientes y métodos:** Durante los años 2003-2008 se han analizado 144 pacientes (81 hombre, 63 mujeres) con edad media de 44 ± 11 años con trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores y o embolismo pulmonar remitidos a nuestra Unidad para estudio de trombofilia. Adicionalmente al estudio trombofílico se registraron los parámetros antropométricos (cintura, cadera, peso, talla), glucosa, perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, HDL, triglicéridos, Lpa), parámetros inflamatorios (PCR ultrasensible, fibrinógeno, viscosidad plasmática), así como la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, tabaco, hiperlipemia, obesidad y diabetes). El grupo control estuvo constituido por 144 controles (68 hombres, 76 mujeres) con edad media de 43 ± 13 años, procedentes del staff de nuestro hospital, en los que se había descartado la presencia de tromboembolismo previo.

En los pacientes se objetivaron los eventos trombofílicos con las técnicas habituales, reconociéndose los factores circunstanciales de riesgo trombofílico (médicos, quirúrgicos, traumatismo e inmovilización). Los participantes fueron clasificados como SM según los criterios del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATPIII).

**Resultados:** El 10% de los casos vs. el 3,5% de los controles (p = 0,003) presentó SM. Cuando se consideraron individualmente los factores que caracterizan al SM, se observó que el 58% de los casos vs. el 15% de los controles presentaba obesidad abdominal (p < 0,001) y el 22% vs. el 10% hipertrigliceridemia (p = 0,007), no observándose diferencias en el resto de factores que definen al SM (p > 0,05). En el análisis de regresión se encontró que tanto el SM como la obesidad abdominal y la hipertrigliceridemia constituyen factores de riesgo de tromboembolismo venoso, aunque sólo la obesidad abdominal permaneció significativamente asociada en el análisis multivariante: OR 8,1; 95% CI 4,3-15, p < 0,001.

**Conclusión:** El SM constituye un factor de riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes menores de 55 años, asociado fundamentalmente a la presencia de obesidad abdominal. Entre los diversos factores que caracterizan al SM, la obesidad abdominal es el único factor de riesgo independiente de TVP.

### AUMENTO DE MMP-10 EN PACIENTES CON SEPSIS: EVIDENCIA IN VIVO E IN VITRO DE UN MECANISMO MEDIADO POR TROMBINA/CD40L

S. Martínez de Lizarondo<sup>1</sup>, J. Orbel<sup>1</sup>, J.A. Rodríguez<sup>1</sup>, L. Montori<sup>1</sup>, N. Varo<sup>2</sup>, L. Lorente<sup>3</sup>, J.A. Páramo<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Laboratorio de Aterosclerosis. Área de CC. Cardiovasculares. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Servicio Bioquímica Clínica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>3</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

CO-036

**Introducción:** La trombina es una serinoproteasa con capacidad de activar diversos tipos celulares e inducir la expresión plaquetar de CD40L, un miembro de la familia del TNF, que promueve acciones proinflamatorias, protrombóticas y proteolíticas. Hemos analizado la regulación de metaloproteinasas-10 por trombina y CD40L en células endoteliales y en pacientes con sepsis.

**Material y métodos:** Se cultivaron células endoteliales humanas (HUVEC) que se estimularon con trombina (0,1-1 U/mL), rCD40L (0,1-1 µg/mL) y ambos simultáneamente. Se analizó la expresión de MMP-10 mediante RT-PCR y su secreción al medio de cultivo mediante ELISA (R&D Systems).

Se midieron los niveles circulantes de CD40L, MMP-10 y Dímero D (como marcador indirecto de la generación de trombina) con técnicas específicas de ELISA, en una serie de 190 pacientes con sepsis ingresados en una UCI en los que se estableció el grado de severidad (ácido láctico y score SOFA de fallo multiorgánico: respiratorio, hepático, renal, SNC, cardiovascular y grado de coagulopatía) y en 50 controles sanos.

**Resultados:** La expresión y secreción de MMP-10 aumentó significativamente en presencia de trombina y CD40L (p < 0,01), pero se observó un potente efecto sinérgico de la combinación sobre la producción endotelial de la MMP-10 a nivel del mensajero (3,6 veces su efecto aditivo) y proteína (6 veces) (p < 0,001). Dicho efecto fue similar al de un agonista de PAR-1 (TRAP-1), siendo neutralizado en presencia de hirudina, y anticuerpos anti-PAR-1 y anti-CD40L.

A nivel clínico, se observó un incremento estadísticamente significativo de MMP-10 (p < 0,001), CD40L (p < 0,01) y Dímero D (p < 0,001) en los pacientes sépticos en relación a los controles. Los niveles de MMP-10 correlacionaron positivamente con ácido láctico y SOFA (p < 0,001), mientras que CD40L correlacionó positivamente con las plaquetas (p < 0,001) y negativamente con el SOFA (p < 0,05). Los pacientes en el tercil más elevado de MMP-10 mostraban niveles significativamente elevados de Dímero D (8,7 ± 1,3 mg/l vs. 4,4 ± 0,8 mg/L, p < 0,01), sin diferencias en CD40L.

**Conclusión:** Existe una estrecha relación entre trombina y CD40L in vivo e in vitro que puede ser importante en el aumento de generación de MMP-10 y representar un nexo entre inflamación y trombosis. La MMP-10 podría constituir un nuevo biomarcador de severidad en pacientes sépticos.

### MARCADORES INFLAMATORIOS, CITOQUINAS Y MOLÉCULAS DE ADHESIÓN EN SUJETOS CON HIPERINSULINEMIA E INSULINORRESISTENCIA

A. González-Ordóñez, M. Morán Alcalá, J.M. Fernández Carreira, C. Fernández Canal, E. González García, A. García Arias, M. López Sampayo, J.M. Vicente  
 Servicio de Hematología e Investigación. Hospital San Agustín. Avilés

CO-035

La tendencia de los sujetos con hiperinsulinemia y resistencia a insulina a desarrollar patología aterotrombótica ha sido establecida, habiéndose invocado tanto al daño del endotelio vascular como al estatus inflamatorio sistémico que suele asociar (evidenciado por marcadores como la proteína C reactiva medida por un método ultrasensible/PCR-us). Investigamos la eventual relación entre niveles elevados de insulina e insulinoresistencia (IR) y un panel de marcadores inflamatorios sistémicos incluyendo citoquinas y moléculas de adhesión celular implicadas en patología vascular.

**Población y métodos:** Estudio observacional analítico incluyendo 80 sujetos libres de antecedentes tromboticos (44 hombres y 36 mujeres) con 63,0(12,4) años [media(DE)]. El índice de insulinoresistencia (IIR) se estableció siguiendo un modelo matemático (HOMA /homeostasis model assessment) a partir de la glucosa y la insulina (enzimoinmunoensayo) séricas basales. Se evaluó un panel de marcadores inflamatorios y de lesión endotelial incluyendo: fibrinógeno, FVIIIc (coagulométricos), PCR-us (nefelométrica), TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-10, MCP-1 y las formas solubles de P-selectina, E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1 (enzimoinmunoensayos).

**Resultados:** La insulinemia mostró correlación positiva clara con la PCR-us (r = 0,31) (p < 0,01) y dudosa con el FVIIIc (r = 0,22) (p = 0,06). Asimismo, mostró correlación positiva con IL-6 (r = 0,29) (p < 0,01) y E-selectina (r = 0,26) (p < 0,05) y negativa con la citoquina de efecto "antiinflamatorio" IL-10 (r = -0,36) (p < 0,001). El IIR mostró una situación similar (más neta) apreciándose además, una débil correlación negativa con IL-1beta.

Sujetos en el cuartil superior de la distribución de insulina (>14,6 mcU/ml) tenían valores más elevados de FVIIIc (p < 0,05) y especialmente IL-6 y PCR-us (p < 0,01); de forma análoga aquellos situados en el cuartil superior de IR (>72) tenían valores más altos de PCR-us (p < 0,05) y de IL-6 y E-selectina (p < 0,01).

**Conclusión:** La hiperinsulinemia y un índice alto de insulinoresistencia cursan con un incremento de mediadores de estado proinflamatorio/procoagulante sistémico entre los que destacan el FVIIIc, la IL-6 y la PCR-us; la situación se agrava con la pérdida de una citoquina antiinflamatoria como IL-10 y con el daño endotelial que manifiesta el aumento de E-selectina soluble.

Financiado con presupuestos correspondientes a los proyectos FIS #010839 y FIS #03/1553.

### GENERACIÓN DE TROMBINA ASOCIADA A MICROPARTÍCULAS: REGULACIÓN POR FOSFATIDIL SERINA Y FACTOR TISULAR

V. Vila, V. Martínez-Sales, T. Fleitas, E. Régnan  
 Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia

CO-037

Las micropartículas circulantes (MPs), son pequeñas vesículas celulares, fosfatidil-serina (FS) positivas, derivadas mayoritariamente de plaquetas, células endoteliales y leucocitos. La superficie de las MPs facilita la generación de trombina (GT) y por ello las MPs pueden jugar un papel en la respuesta hemostática normal al daño vascular y participar en las actividades biológicas de coagulación e inflamación.

**Objetivo:** Valorar, en sujetos normales, la generación de trombina (GT) derivada de las MPs, y su regulación dependiente de la FS y de la vía del factor tisular (FT).

**Metodos:** Se valoraron muestras de plasma libre de células (PLC) y libre de MPs (PLMP), obtenidas por centrifugación de sangre citratada procedente de 50 sujetos sanos, en las que se analizó la GT y el número de MPs totales. La GT se cuantificó por medida de la fluorescencia generada después de la adición de Cl2Ca y sustrato fluorogénico (Fluka-kit, Thromboscope BV), en presencia o ausencia de annexinV, Anti-FT y TFPI, por método automático (CÁT) (Fliroskan Ascent FL, Thermo Científico) y se determinó el tiempo de latencia (TL, min), pico de trombina (PT, nM) y área de la curva (ETP, nM/min). El número total de MPs-FS positivas, de tamaño entre 0,5-1 µm, (standard Megamix<sup>®</sup>, Stago) se analizó por citometría de flujo con AnnexinV-FITC (Miltenyi Biotec) en un citómetro EPICS-XL (Beckman-Coulter).

**Resultados:** En PLC, la GT asociada a MPs mostró un TL: 14 ± 4 min; PT: 184 ± 74 nM; y ETP: 1.793 ± 482 nM/min. El número de MPs-FS positivas fue 247 ± 226 /µl. En PLMP la ausencia de MPs (<11 ± 7/µl) determinó una importante disminución de la GT (TL: 33±16 min; PT: 8,4 ± 13,5 nM; ETP: 24 ± 56 nM/min; p < 0,001). La GT del PLC, en presencia de annexinV (0,2µg/ml) y de TFPI (70ng/ml), mostró una reducción del 100%. Sin embargo, cantidades crecientes de anti-FT (0,5-2 µg/ml) sólo alcanzaron una parcial inhibición del TL, PT y ETP (36%). El número de MPs se correlacionó con la GT, positivamente con el máximo de trombina (r = 0,62, p < 0,001) y negativamente con el tiempo de latencia (r = -0,33, p = 0,029).

**Conclusión:** La capacidad de generación de trombina del plasma de sujetos sanos se asocia con el número de micropartículas totales, y es dependiente tanto de la presencia de fosfatidil-serina como de factor tisular.

Fis, PI 080124

**MODIFICACIONES FUNCIONALES Y BIOQUÍMICAS EN LA ANTITROMBINA CAUSADAS POR EL ALDEHÍDO ACROLEÍNA. IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS**

**CO-038**

A. Ordóñez<sup>1</sup>, J.A. Guerrero<sup>1</sup>, S. Pedersen<sup>2</sup>, A. Miñano<sup>1</sup>, R. Teruel<sup>1</sup>, C. Martínez<sup>1</sup>, L. Velázquez<sup>1</sup>, S.R. Kristensen<sup>2</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>, J. Corral<sup>1</sup>, I. Martínez-Martínez<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. <sup>2</sup>Department of Clinical Biochemistry. Cardiovascular Research Centre. Aalborg Hospital. Dinamarca

**Introducción/objetivo:** La elevada incidencia de trombosis venosa idiopática justifica la búsqueda de nuevos factores protrombóticos tanto ambientales como genéticos. La antitrombina, como principal anticoagulante, es una de las dianas más importantes. Además, la antitrombina es una serpin con significativa flexibilidad estructural, necesaria para su funcionalidad, que la hace especialmente sensible a factores que puedan alterar sus dominios estructurales y funcionales. Las mutaciones que afectan este gen son severas pero poco frecuentes, por lo que buscamos factores ambientales capaces de afectar la funcionalidad o niveles de antitrombina. La acroleína es un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado presente en el humo de los cigarrillos o en herbicidas, y es uno de los productos metabólicos de la ciclofosfamida, alcanzando concentraciones elevadas cuando hay fallo renal. Este aldehído provoca la formación de aductos en residuos lisina, cisteína e histidina de cualquier proteína, alterando sus propiedades bioquímicas y/o funcionales. Métodos: Estudiamos el efecto de la acroleína (hasta 2 mM) en la antitrombina (purificada y plasmática) mediante: 1) fluorescencia intrínseca, 2) estudios funcionales (actividad anti-FXa y anti-IIa), 3) inmunolectroforesis cruzada en presencia de heparina, 4) electroforesis (geles SDS, nativos con o sin urea). Finalmente, se realizaron experimentos *in vivo* en ratones.

**Resultados:** El estudio de la fluorescencia intrínseca mostró que la acroleína inducía un cambio conformacional de la proteína en dos pasos. En un primer paso (30 min de incubación) observamos una liberación de energía mientras que la incubación más prolongada produce una disminución de fluorescencia, compatible con significativas reorganizaciones de triptófanos. Estos resultados son compatibles con los cambios de movilidad electroforética que sugieren modificaciones dependientes de tiempo. Desde el punto de vista funcional, destacamos que la acroleína, incluso a bajas dosis (0,5 mM), reduce significativamente la función anticoagulante de la antitrombina al provocar una reducción de la afinidad por heparina. Además, la presencia de heparina protege a la antitrombina de los efectos deletéreos de la acroleína. La acroleína no aumenta la forma latente o polimérica. Aunque las consecuencias de la acroleína sobre la antitrombina *in vitro* son severas, *in vivo* son mucho menores. Así, son necesarias altas concentraciones de acroleína (2 mM) y largas incubaciones (24 horas) para provocar un efecto funcional moderado en la antitrombina plasmática y en el modelo murino, sin que tenga consecuencias trombóticas en un modelo de trombosis inducida por FeCl<sub>3</sub> en carótida murina.

**Conclusión:** La acroleína modifica de forma severa el dominio de unión a heparina con claras consecuencias funcionales, pero su relevancia en clínica trombótica parece ser menor.

Proyectos: 04515/GERM/06; RD06/0014/0004; SAF 2006-06212.

**DETECCIÓN DE ANTITROMBINA CITRULINADA *IN VIVO*. IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS**

**CO-040**

A. Ordóñez<sup>1</sup>, I. Martínez-Martínez<sup>1</sup>, P. Conesa-Zamora<sup>2</sup>, A. Miñano<sup>1</sup>, M.E. de la Morena<sup>1</sup>, J. Padilla<sup>1</sup>, S. Kristensen<sup>3</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>, J. Corral<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. <sup>2</sup>Hospital del Rosell. Cartagena. <sup>3</sup>Department of Clinical Biochemistry. Cardiovascular Research Centre Aalborg Hospital. Aarhus University Hospital. Dinamarca

**Introducción/objetivos:** La citrulinación, una modificación postraduccional importante en procesos fisiológicos y patológicos como la artritis reumatoide, convierte residuos arginina en citrulina. Nuestro grupo ha demostrado que la citrulinación *in vitro* de la antitrombina (AT) por la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD) causa la pérdida de su actividad anticoagulante, al citrulinar entre otros el residuo P1 (Arg393) clave en su funcionalidad. Además, la citrulinación *in vitro* de la AT causa su polimerización. Dado que la citrulinación de proteínas se ha descrito en diferentes enfermedades, nuestro objetivo fue evaluar la importancia fisiopatológica de esta modificación post-traduccional en la AT y su posible implicación en el riesgo trombótico.

**Métodos:** Generamos un anticuerpo monoclonal específico contra la AT citrulinada que nos permitió su cuantificación y detección en muestras biológicas mediante un ELISA y *western-blot* en geles nativos. La presencia de AT citrulinada y sus niveles se estudiaron en el plasma citratado de 60 sujetos sanos, 17 pacientes con artritis reumatoide y 20 pacientes con trombosis venosa durante el evento agudo. Además, en estas muestras determinamos los valores de actividad anti-FXa.

**Resultados:** Demostramos la existencia de AT citrulinada en plasma de sujetos sanos ( $0,503 \pm 0,247$  ng/mL), y de niveles significativamente superiores en pacientes con artritis reumatoide ( $1,03 \pm 1,30$  ng/mL) ( $p = 0,005$ ). El empleo de *western-blot* en geles nativos confirmó la presencia de AT citrulinada y su correlación con los resultados del ELISA. Sin embargo, el aumento de AT citrulinada en pacientes con artritis reumatoide no se correlacionó con un descenso significativo de la actividad anti-FXa de la AT plasmática ( $98,8 \pm 15,6\%$  en pacientes con artritis vs.  $101,7 \pm 5,2\%$  en controles). Tampoco se identificaron polímeros de AT en plasma de estos pacientes. Así, el paciente con mayores niveles de AT citrulinada ( $5,19$  ng/mL) presentaba niveles de actividad anti-FXa del 97,4% sin evidencias de polímeros circulantes. Por otra parte, los pacientes con trombosis venosa durante el evento agudo no mostraron niveles significativamente mayores de AT citrulinada que los controles ( $0,58 \pm 0,51$  ng/mL  $p = 0,300$ ), aunque un paciente presentó niveles significativamente elevados ( $2,44$  ng/mL).

**Conclusión:** Nuestros resultados muestran trazas de AT citrulinada en plasma de sujetos sanos. También objetivamos un aumento significativo de AT citrulinada en pacientes de artritis reumatoide. Sin embargo, los niveles de formas modificadas circulantes que se puedan alcanzar en situaciones en las que se pueda citrulinar la AT son tan bajos (0,4% del total de AT en pacientes con mayores niveles), que no distorsionan la capacidad anticoagulante, aunque podrían contribuir al riesgo trombótico.  
 04515/GERM/06; RD06/0014/0004; SAF 2006-06212.

**POLIMERIZACIÓN Y OLIGOMERIZACIÓN DE ANTITROMBINA**

**CO-039**

A. Ordóñez<sup>1</sup>, A. Miñano<sup>1</sup>, M.F. López<sup>2</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>, J. Corral<sup>1</sup>, I. Martínez-Martínez<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario. La Coruña

Las serpinas son moléculas cruciales de múltiples sistemas (coagulación, fibrinólisis, inflamación, apoptosis, etc.) debido a su potente actividad inhibitoria de serinoproteasas. Esta actividad requiere una flexibilidad estructural que la hace vulnerable a factores (genéticos y ambientales) capaces de inducir cambios conformacionales que generan formas poliméricas más estables. Estos efectos tienen consecuencias patológicas (serpinopatías). Para profundizar en el mecanismo de polimerización de antitrombina (AT), estudiamos la polimerización de esta serpin inducida por diferentes factores ambientales, así como distintos mutantes naturales asociados con presencia de oligómeros en plasma. Los polímeros de AT generados al tratar proteína purificada con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (400 mM, 30 min), DTT (50 mM, 30 min), calor (60 °C, 10min), pH 4 (100 mM acetato, 30 min) y citrulinación (PAD, 6h) se evaluaron en geles nativos. El patrón electroforético era diferente, sugiriendo un mecanismo de polimerización distinto en cada caso. Sin embargo, el tratamiento de estos polímeros con la metaloproteasa Asp-N (relación en peso proteasa/antitrombina 1:65, 24 h 4 °C) generó un patrón proteolítico similar en todos los casos. Además, el estudio de los péptidos generados mediante secuenciación de Edman identificaba en todos los casos el Asp542, mostrando la accesibilidad a la proteasa de este residuo (localizado en la forma nativa en la hélice I). Estos resultados, similares a los recientemente descritos para la polimerización por calor (Yamasaki *et al.*, Nature 2008) sugieren que estos factores provocan una profunda desestructuración de la conformación nativa por diferentes mecanismos y la molécula modificada adquiere mayor estabilidad estructural por un proceso de intercambio de dominios (*domain swap*) que implica desde la s5A al loop reactivo, quedando la hélice I como interconector. Estos procesos están lejos de ser fisiopatológicos (la excepción podría ser la citrulinación), por lo que estudiamos diferentes deficiencias de AT causadas por mutaciones *missense* e identificamos 5 pacientes con dímeros de antitrombina estables y unidos por puentes disulfuro que presentan diferentes mutaciones: P80S, Q101P, H369Y, G424R, S349P. Las 4 primeras se localizan en el *shutter*, mientras que la última está cercana a la hélice I. Estos cambios deben afectar el plegamiento de la molécula en el retículo endoplásmico, que de acuerdo al modelado estructural realizado, deben permitir un profundo intercambio de dominios que abarcan desde la s5A al extremo C-terminal de dos moléculas. Si esta interacción es bilateral, se genera un dímero, incapaz de progresar, que para la antitrombina permite la formación de un puente disulfuro entre las dos moléculas. Estos dímeros podrían ser secretados, explicando su presencia en plasma. Si la interacción es secuencial, se generarían polímeros intracelulares que quedarían retenidos, explicando la reducida expresión de la variante en plasma.  
 SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06.

## Comunicaciones orales

# MISCELÁNEA, GESTIÓN DE CONTROL DE CALIDAD, HEMATOLOGÍA GENERAL

### TERAPIA CELULAR CON PROGENITORES DE MÉDULA ÓSEA AUTÓLOGA Y LÁSER PARA REVASCULARIZACIÓN TRANSMIOCÁRDICA (RTM) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA DIFUSA (ECD)

**CO-041**

B. Aguado<sup>1</sup>, A. Alegre<sup>1</sup>, G. Reyes<sup>2</sup>, J. Duarte<sup>2</sup>, C. Cámara<sup>1</sup>, M.J. Fernández-Villalta<sup>1</sup>, C. Muñoz<sup>3</sup>, F. Sánchez-Madrid<sup>3</sup>, M. Ortiz de Landázuri<sup>3</sup>, F. Lara<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Servicio de Cirugía Cardiovascular. <sup>3</sup>Servicio de Inmunología. <sup>4</sup>Fundación de Investigación Biomédica (FIB). Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

**Introducción y objetivos:** La terapia celular con células madre en pacientes con enfermedad coronaria difusa es una estrategia terapéutica en desarrollo en la actualidad 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. Presentamos nuestros resultados preliminares de una serie de pacientes con ECD en un programa de Terapia Celular de RTM mediante láser y Médula Ósea Autóloga.

**Pacientes y métodos:** 17 pacientes con enfermedad difusa coronaria y angina refractaria clase III/IV, con edad mediana de 66 años (52-80), 14 hombres y 3 mujeres. Se aspiraron 120 cc MO de cresta ilíaca posterior y se concentraron usando un kit y sistema especial (HARVESTTM, Harvest Technologies Inc, GMBH, Munich) obteniéndose 20 cc. La cirugía consistió en toracotomía anterior con incisión 4<sup>o</sup> y 5<sup>o</sup> espacio. Se realizaron entre 15 y 30 canales transmiocárdicos con el Sistema Aplicador Láser 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 número total de CMN y se tipificaron poblaciones de células madre específicas tales como las células CD34+ y CD133+.

**Resultados:** El tiempo medio necesario para el aspirado de médula ósea y la concentración fue de 30 minutos. El procesado completo se realizó en 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 postconcentración fue significativamente alto (Tabla 1). No se detectó correlación entre el contaje celular y los datos

ASPIRADO MEDULAR	Preconcentrado (120 cc)	Postconcentrado (20 cc)	Concentración 20 cc %
Media CMN (x10 <sup>6</sup> /ml)	27,9 (15,1-45,0)	83,6 (43,7-156,8)	300%
Media CD34+ (x10 <sup>6</sup> /ml)	0,14 (0,04-0,3)	0,6 (0,1-1,4)	428%
Media CD133+ (x10 <sup>6</sup> /ml)	0,11 (0,001-0,2)	0,34 (0,001-0,7)	310%

demográficos del paciente. El seguimiento es de 12 meses (3-24). 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 (Tabla 2).

PACIENTES	Clase funcional angina	N <sup>o</sup> pastillas/mes	Nitratos SL	Ingresos hospitalarios
Precirugía	3,4 ± 0,5	349 ± 118	22,1 ± 30,4	2,6 ± 1,9
Postcirugía	1,4 ± 0,5	201 ± 92	1,4 ± 1,3	0,5 ± 0,8
p	<0,001	0,001	0,02	<0,001

**Conclusiones y comentarios:** Nuestros datos muestran que RTM con láser junto con MO autóloga es un método seguro con eficacia clínica en pacientes con ECD sin otras opciones terapéuticas. El método HARVESTTM ofrece seguridad, rapidez y eficiencia en la concentración de células madre. Se precisa de una mayor casuística y seguimiento, así como evaluaciones funcionales posteriores, evaluando las poblaciones celulares administradas y su correlación clínica para evaluar su aplicación real.

### RED DE HEMOVIGILANCIA EN LA AUTONOMÍA ASTURIANA DEL AÑO 2006 AL AÑO 2009

**CO-042**

P. Rodríguez-Vicente, J.A. Buelga, J.A. Benito, C. Colunga, C. Chamorro, C. Fernández, E. Martínez, J.M.<sup>a</sup> García, J. Medina, C. Muñoz, C. Rosón, S. Rozada, M. Vargas, F. San Román, M. Vargas, F. García  
 Hospital Central de Asturias. Hospital Naranco. Hospital Centro Médico. Hospital Jove. Hospital Arriandás. CCST. Hospital Cabuñes. Hospital Cangas. Hospital San Agustín. Hospital Cruz Roja. Hospital Valle del Nalón. SESPA. Hospital Jarrío

**Objetivo:** La puesta en marcha del Sistema de Hemovigilancia en Asturias en febrero del 2004 representa para todos los usuarios del sistema sanitario una mayor calidad y seguridad de la transfusión y donación de sangre. El objetivo de este trabajo es conocer y analizar los efectos adversos que se han producido desde la extracción hasta la transfusión, pasando por la donación de sangre alogénica y autóloga, en los tres últimos años.

**Materiales:** Análisis descriptivo del periodo 2006-2009 de los datos enviados por todos los hospitales públicos y privados más el Centro Comunitario de Donación de la Autonomía asturiana, mediante un cuestionario diseñado al efecto, registrados en Excell.

**Resultados:** Participaron en las reuniones periódicas cuatrimestrales en la Consejería y enviando sus datos, los quince hospitales con servicio de transfusión (ST), tanto públicos como privados y el Centro Comunitario de Sangre y Tejidos (CCST). Han sido analizados 124.321 donaciones (Ds) de sangre total, más 2601 aféresis. Comunicaron 1426 EA; incidencia (Icd.): 1,1% Ds. Asimismo, seis seroconversiones. Incidencia de EA 1,1 /1000 Ds, y 1 seroconversión cada 21.391 Ds (VIH:5;1:VHC;1:VHB). Las autólogas de ST fueron 3.424Ds, y EA:11.Icid. de 0,3%.U. Las Tx. autólogas fueron 3,2 de las alogénicas. Respecto a transfusión (TX) se han analizado 157.904 componentes. CH 115.628U; PFC:10.77U; C. plaq mezcla: 27.668U; aféresis: 3.050 U. En total fueron registrados 335 efectos adversos; Icd. 1/500 TX; tipo alérgico: 93, ninguna anafiláctica; febriles: 147; hemolíticas por incompatibilidad ABO: 2; Icd. 1/78.000 Tx.; No ABO, 12, por anticuerpos especificidad: Jkb, Dfy a, c, C, Kell. Icd. 1/11.000 Tx de CH. EA menos frecuentes fueron: infección bacteriana: 0; infección vírica: 2 (VHC); parásitos: 0, EICH (0); TRALI: 1, por TX de C plaq.; hemosiderosis: 6; púrpura posttransfusional: 1; EPC: 8; error de administración de CH sin hemólisis: 1. Casi errores: 33, debidas a anomalías de laboratorio; errores de etiquetado de muestras, de solicitudes de petición, de etiquetado de bolsas, transfusión de producto diferente.

**Conclusiones:** 1. Participación del 100% de los centros de transfusión y donación. 2. Incremento de la recogida de efectos adversos favorecida por la implantación de la Red informatizada de Hemovigilancia autonómica en todos los Servicios de Transfusión y donación. 3. Conocimiento de la incidencia de casi errores que favorece la posibilidad de realizar su control, seguimiento y prevención.

### ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON MUTACIONES DE ENFERMEDAD DE GAUCHER DISTINTAS DE N370S INCLUIDOS EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMEDAD DE GAUCHER

**CO-043**

P. Giraldo, P. Alfonso, P. Irún, P. Latre, J. Gervas, J.L. Capablo, A. Saénz de Cabezón, M. Pocoví; por el Grupo Español de Enfermedad de Gaucher  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

La enfermedad de Gaucher (EG) es consecuencia de mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa ácida (GBA) lisosomal localizado en el brazo largo del cromosoma 1. Se han descrito en España más de 50 mutaciones distintas asociadas a EG. La mayoría de los genotipos incluyen la mutación N370S la cual suele estar relacionada con los fenotipos más benignos. Del Registro Español de EG (318 pacientes), se han seleccionado aquellos pacientes con mutaciones distintas de N270S. El objetivo de este estudio es relacionar las características clínicas y de respuesta al tratamiento de los pacientes con genotipos distintos a N370S.

**Material y métodos:** Un total de 36 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Variables: características demográficas: edad, sexo, fecha de diagnóstico, índice de gravedad, mutaciones en el gen de GBA identificadas por análisis de restricción y/o secuenciación para detectar mutaciones complejas, características clínicas, biomarcadores, tipo de tratamiento y respuesta. Se ha realizado estadística descriptiva y análisis de correlación.

**Resultados:** El 62,2% eran varones (23/13), la edad media al diagnóstico fue de 17,5 años (0-55). SSI: 16,5 (2-31), la media de hemoglobina al diagnóstico era de 11,9 g/dL (6,8-17,3), plaquetas 115 x 10<sup>9</sup>/L (19-330), tamaño hepático: 3 (2-5) tamaño esplénico 11,0 cm (0-37). Quitotriosidasa. 9,225 nM/mL (0-57,486), 3 de los pacientes eran negativos para actividad QIT. Los alelos más frecuentes fueron L444P (22/72; 30,5%), seguido de G377S y D409H (13/72; 18,0%). El genotipo más frecuente fue G377S/D409H (25%), L444P/otros (25%) y L444P en homocigosis (13,9%). El 61% presentaba algún tipo de afectación neurológica, 9 de ellos cumplían criterios de EG tipo 2. 13 pacientes habían fallecido, el 75% de ellos lo hizo antes de los dos años de edad y los restantes lo hicieron entre los 18 y 47 años. A esa edad el 45% de los pacientes siguen vivos. El 42% de los pacientes tenían enfermedad ósea, 5 pacientes (13,8%) habían sido esplenectomizados. Respecto al tratamiento 15 pacientes recibieron TES (40,5%) a dosis entre 30 y 240 U/kg por un periodo medio de 5 años (1-13), 4 pacientes recibieron SRT (10,8%) y 6 tratamiento combinado ERT+SRT (16,2%). Al comparar con el grupo de pacientes homocigotos para N370S y heterocigotos para esta mutación presentaban diferencias significativas en relación a edad de aparición, supervivencia, SSI y enfermedad neurológica. El resto de los indicadores (Hb, QIT, tamaño hepático, esplénico) no mostraban variaciones significativas.

**Comentarios:** Aunque no existe una correlación exacta genotipo-fenotipo, los pacientes de RG con mutaciones diferentes de N370S, están en riesgo alto de padecer una enfermedad grave y con complicaciones poco sensibles al tratamiento. Este hecho debe tenerse en cuenta a la hora de realizar consejo genético.

*Este estudio ha sido financiado por los proyectos 06/1253, 07/90737, 07/90938 del FIS y fondos de proyectos CIBERER.*

**GRADO DE SATISFACCIÓN DEL PACIENTE CON LA HERRAMIENTA DE TELECONTROL DE LA TERAPÉUTICA ANTICOAGULANTE ORAL SINTROMAC-WEB** **CO-044**

F. Ferrando<sup>1</sup>, Y. Mira<sup>1</sup>, M.T. Contreras<sup>2</sup>, C. Aguado<sup>3</sup>, P. Ivars<sup>3</sup>, F. Soriano<sup>3</sup>, J.A. Aznar<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>3</sup>Grijols, S.A

**Introducción:** El Telecontrol de la anticoagulación es una nueva alternativa organizativa en la gestión del paciente con tratamiento anticoagulante oral (TAO). La Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario La Fe tiene implantado, desde diciembre de 2007, el primer control de anticoagulación a través de Internet, siendo pionero a nivel mundial.

**Objetivos:** La implantación del Telecontrol del TAO dió paso a un estudio para evaluar el grado de satisfacción del paciente anticoagulado, con la herramienta de Telecontrol Sintromac-Web. También, conocer las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes en tratamiento con TAO que utilizan la herramienta de telecontrol Sintromac-Web, comparar el grado de satisfacción del paciente con TAO entre el sistema de control convencional y la herramienta de telecontrol Sintromac-Web, y conocer los factores sociodemográficos y clínicos relacionados con el paciente que favorecen la implementación de la herramienta de telecontrol Sintromac-Web.

**Materiales, métodos y resultados:** El tipo de estudio es longitudinal prospectivo, incluyendo 102 pacientes con TAO (4 pacientes se excluyeron del análisis por no responder a los cuestionarios en la visita basal e intermedia, siendo 98 (96,1%) pacientes evaluados). La edad media de los pacientes que participaron en el estudio fue de 62,5 (DE = 16,4) años, con un rango entre los 18 y los 90 años. El 56,1% de los pacientes eran hombres. El 35,7% declararon haber alcanzado los estudios secundarios y el 23,5% universitarios, estaban trabajando en el momento de iniciar el estudio el 40,8% de los pacientes, mientras que estaban jubilados/pensionistas el 36,7% de los pacientes. Solamente el 2% de los pacientes vivían solos. Los pacientes que no vivían solos convivían con una media de 2,5 personas. Las patologías que presentaban los pacientes y que requerían tratamiento con TAO, en el 48% de los pacientes se debía a la fibrilación auricular, en el 30,6% a prótesis valvular cardíaca y al 16,3% a accidente cerebrovascular. El 96,9% de los pacientes presentaban enfermedades concomitantes durante el estudio, con una media de 2,54 enfermedades por paciente. Las enfermedades más prevalentes fueron la hipertensión arterial en el 67,3% de los pacientes, seguido por dislipemia en el 36,7% y diabetes mellitus u otras enfermedades endocrinas en el 30,6%. El índice INR medio (DE) en la visita basal fue de 2,75 (0,84), encontrándose el 55,7% de los pacientes dentro del rango establecido como normal, según sus características. En la visita intermedia, el índice INR medio (DE) fue de 2,52 (0,69), con el 63,3% de los pacientes dentro del rango normal. En la visita final el índice INR fue de 2,75 (0,7), con el 64,9% de los pacientes dentro del rango establecido como normal. Se observa un incremento en el porcentaje de pacientes con INR dentro del rango establecido, aunque éste no se mostró estadísticamente significativo (p = 0,29). El fármaco antitrombótico más utilizado entre los pacientes del estudio fue el acenocumarol, en el 94,9% de los pacientes. La dosis semanal administrada media con acenocumarol fue de 18,3 (8,1) mg, y para warfarina de 34,6 (1,5) mg. En el 52,7% de los pacientes se aumentó la dosis de acenocumarol entre la visita basal y la visita intermedia, y en el 39,3% entre las visitas intermedia y final del estudio. El cuestionario se cumplimentó correctamente en el 98% de los pacientes. El 99% de los pacientes mostraron satisfacción (75% muy satisfecho y el 24% satisfecho) con el sistema de Telecontrol. Se observa un aumento en el porcentaje de pacientes dentro del rango terapéutico. En la visita basal el 55,7% de los pacientes estaban dentro del rango establecido como normal, según sus características. En la visita intermedia el 63,3% y en la visita final el 64,9% de los pacientes.

**Conclusiones:** Cualquier persona puede seguir su tratamiento TAO con Telecontrol, sin importar ningún factor que a priori, pareciera negativo. Los resultados no tienen relación con la edad del paciente, el nivel de estudios, los años de evolución de la patología, ni con la normalidad del INR. La satisfacción global fue mayor con Telecontrol, especialmente respecto a desplazamientos, comodidad de la herramienta y a los horarios establecidos.

**HIPERFERRITINEMIA Y SOBRECARGA FÉRRICA TISULAR. ESTUDIO PROSPECTIVO DE 102 PACIENTES** **CO-046**

G. Letamendi, S. Arambarri, K. Atutxa, C. Cortés, E. de la Puerta, P. Esteban, C. Martínez, J.M. Ojanguren, M.J. Ojinaga, T. Carrascosa  
 Servicio de Hematología. Hospital de Galdakao-Usansolo. Bizkaia

**Introducción:** La concentración de ferritina en plasma permite detectar estados de ferropenia o sobrecarga férrica. No obstante y dado que se trata de un reactante de fase aguda, su nivel puede aumentar en diversas patologías perdiendo su valor como criterio diagnóstico de la sobrecarga férrica. Mediante este estudio intentaremos correlacionar los niveles de ferritina con la sobrecarga férrica tisular detectada mediante RMN y encontrar su posible causa.

**Pacientes y métodos:** Analizamos de forma prospectiva 102 pacientes con hiperferritinemia que tengan realizados, niveles de saturación de transferrina, RMN con cuantificación del hierro hepático, niveles de glucosa, triglicéridos (TG) y colesterol en suero, serologías de virus de hepatitis, genética de hemocromatosis (HH), cálculo del índice de masa corporal (IMC), cuantificación de la ingesta diaria de gramos de etanol, y antecedentes de hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP) y diabetes mellitus (DM). Consideramos posibles causas de hiperferritinemia, la HH (homocigotos para la mutación C282Y y dobles heterocigotos para las mutaciones C282Y y H63D), la hepatopatía por VHB o VHC, la ingesta de > 60 g etanol al día y el "síndrome dismetabólico (SDM)" definido por un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup> más dos de las siguientes factores de riesgo: DLP (colesterol > 250 o TG > 150), DM (glucemias > 130) o HTA (TAS > 140 y TAD > 90). Son excluidos los pacientes con hemopatías y aquellos que han recibido transfusión de hemoderivados. Se divide a los pacientes en 3 grupos según el nivel ferritina: Grupo I (Ferritina < 700ng/ml), grupo II (Ferritina de 700 a 1.000 ng/ml) y grupo III (Ferritina ≥ 1.000 ng/ml). El análisis estadístico se ha realizado mediante el test de  $\chi^2$  de Pearson.

**Resultados:**

Ferritina	SAT	RMN NORMAL O LEVE				RMN MODERADA				RMN SEVERA							
		HH	VHB O VHC	OH	SDM	Desconocido	HH	VHB O VHC	OH	SDM	Desconocido	HH	VHB O VHC	OH	SDM	Desconocido	
<700	SAT<45	1	-	-	5	21	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	SAT>45	4	-	1	1	5	3	-	1	-	2	-	-	-	-	-	-
700-1000	SAT<45	-	-	-	4	6	-	-	-	1	8	1	-	-	-	-	-
	SAT>45	-	-	2	0	4	1	-	-	-	1	3	-	-	-	-	-
>1000	SAT<45	-	-	1	1	7	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-
	SAT>45	-	-	1	-	-	-	-	2	-	3	2	-	2	-	-	2

**Conclusiones:** 1. El 93% de los pacientes con niveles de ferritina < 700 ng/ml y sat < 45%, no presentaron sobrecarga férrica tisular en la RMN. 2. El 92% de los pacientes con ferritina > 1.000 ng/ml y sat > 45% presentaron sobrecarga férrica moderada o severa en la RMN. 3. Un 50% de los pacientes con ferritina 700-1.000 ng/ml y sat < 45%, presentaron sobrecarga férrica moderada o severa en la RMN. En el 70% no pudimos encontrar ninguna causa que lo justificase. 4. Además de la HH y la transfusión de hemoderivados, el alcoholismo crónico moderado y el síndrome dismetabólico, pueden ser causa de sobrecarga férrica tisular.

**RELACION DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE NT-PROBNP, PCR ULTRA SENSIBLE, FACTOR DE VON WILLEBRAND Y FIBRINOGENO SOBRE EL ESTADO PROTROMBÓTICO EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN BASE A LOS GRUPOS DE RIESGO CHADS2: RESULTADOS PRELIMINARES** **CO-045**

J. Espinoza Pineda<sup>1</sup>, A. Román Barbero<sup>1</sup>, M. Moreno Moreno<sup>2</sup>, M. Garcés Santos<sup>3</sup>, A. Hawari Meulud<sup>1</sup>, M. Barros Suvelza<sup>1</sup>, I. Flores Fernández<sup>2</sup>, Y. Pérez Almeida<sup>1,2</sup>, M. Abreu González<sup>1,2</sup>, J. Espinoza Padrón<sup>1,2</sup>, A. Drowsdoski<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora de los Reyes. El Hierro

**Introducción:** La Fibrilación Auricular (FA) está asociada con un estado inflamatorio, protrombótico e hipercoagulable el cual puede contribuir a un incremento del riesgo conocido de ictus y tromboembolismo en esta patología. Asimismo, el valor pronóstico de los péptidos natriuréticos está muy bien definido en pacientes con insuficiencia cardíaca, sin embargo, su significado pronóstico en relación al riesgo de ictus en pacientes con FA no ha sido estudiado en detalle.

**Objetivo:** Nosotros nos planteamos testar la hipótesis de que existe una relación entre disfunción endotelial, inflamación, el estado protrombótico y los niveles de NT-proBNP en una muestra representativa de pacientes con FA.

**Método:** Determinamos los índices plasmáticos de inflamación (PCR-Ultra sensible, Fibrinógeno), marcadores de daño endotelial como índices de estado protrombótico (Factor de Von Willebrand) y niveles de NT-proBNP en 37pacientes con FA crónica. Los grupos de riesgo "alto" y "bajo a moderado" fueron definidos siguiendo criterios validados de estratificación.

**Resultados:** 9 pacientes (24%) fueron estratificados como CHADS2 de bajo riesgo y 27 (76%) pacientes como CHADS2 de moderado-alto riesgo y sus diferencias en los parámetros analíticos fueron evaluadas mediante un análisis de regresión lineal *stepwise* (variables distribuidas no-paramétricamente examinadas después de transformación logarítmica), con el test no paramétrico de Wilcoxon, para identificar asociados independientes de cada marcador en FA. Los niveles medios de NT-proBNP en los pacientes con FA de bajo riesgo vs. moderado-alto riesgo fue de 1173,9 y 814,7 respectivamente (p = 0,6612) mientras que los valores medios de PCR-Ultra sensible fue de 4,9 y 4,7 UI/L y los niveles medios de homocisteína fueron de 19,2 en el grupo de bajo riesgo y de 12,6 en el grupo de moderado-alto riesgo ambos con una diferencia estadísticamente significativa (p ≤ 0,04) y (p = 0,001) respectivamente.

**Conclusiones:** Los péptidos natriuréticos proporcionan información pronóstica y pueden ayudar en la identificación de pacientes en riesgo de ictus así como de FA. Aunque nuestros datos preliminares no reportan diferencias entre ambos grupos de pacientes, la disfunción endotelial, determinada como incremento de FvW, está presente en los pacientes con FA y puede formar parte del mecanismo fisiopatológico asociado a la inflamación responsable de las complicaciones tromboembólicas.

**ANÁLISIS MUTACIONAL DE LOS GENES ELA2 Y HAX1 EN EL DIAGNÓSTICO DE NEUTROPENIAS SEVERAS CRÓNICAS. EXPERIENCIA EN UN CENTRO PEDIÁTRICO** **CO-047**

A. Catalá-Temprano, S. Rives Solà, M. Camós Guijosa, T. Toll Costa, J.I. Arostegui, J. Estella Aguado  
 Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

**Fundamentos:** Las neutropenias severa representan una gran variedad de síndromes con una evolución clínica muy diversa. En los últimos años se han identificado distintos genes responsables de algunas de ellas, que pueden ser de interés para el diagnóstico y probablemente pronóstico de estos pacientes. Por su mayor frecuencia queremos destacar las mutaciones en los genes ELA2 y HAX1.

Las mutaciones en el gen ELA2, con un patrón de herencia autosómico dominante, constituyen la causa más frecuente de neutropenia congénita, habiéndose descrito en las neutropenias cíclicas (NC) y en las neutropenias congénitas severas (NCS), tanto en las formas familiares como en los casos esporádicos. Por el contrario, las mutaciones en el gen HAX1 son las causantes de las neutropenias congénitas severas con un patrón de herencia autosómica recesiva (enfermedad de Kostmann).

**Objetivo:** El objetivo del presente estudio es poner de manifiesto estas nuevas "herramientas" diagnósticas y describir la experiencia en nuestro centro.

**Materiales y métodos:** En el último año se ha realizado análisis mutacional de los genes ELA2 y HAX1 mediante amplificación específica y secuenciación a todos los pacientes afectados de neutropenia severa crónica (19 pacientes) controlados en nuestro centro.

**Resultados:** Ver tabla.

**Conclusiones:** Todos los pacientes de nuestra serie afectados de NCS o NC son portadores de mutaciones en el gen ELA2. En el caso 4 probablemente se trate de un polimorfismo no descrito hasta la fecha ya que el paciente en la actualidad no está neutropénico y no ha presentado infecciones graves. Destacamos la gran importancia del análisis de estas mutaciones para el *screening* habitual de los pacientes en los que se sospeche una neutropenia congénita severa. Aunque faltan estudios para correlacionar dichas mutaciones con el fenotipo clínico, en la bibliografía reciente se han asociado determinadas mutaciones del gen ELA2 con un mayor riesgo (hasta un 50-66%) de progresión a leucemia/mielodisplasia. Estos pacientes se podrían beneficiar de un trasplante medular precoz o un seguimiento más exhaustivo.

n	edad dx	dx	gen/ mutación	estudio familiar	G-CSF dosis µg/kg/d	evolución	seguimiento
1	7 m	NCS	ELA2 / A32V	negativo	7	>1.000PMN osteopenia	14 a
2	10 m	NCS	ELA2 / C194X	?	5	1.000PMN osteopenia tumor hepático	10 a
3	28 m	NC	ELA2 / IVS4+1	madre portadora	3	>1.500PMN	8 a
4	5 m	AI	HAX1 / GGAGAA*	padre portador	no	>1.500 PMN	2 a
5	36 m	NC	ELA2/ V36D*	negativo	2	>1.500 PMN	2 a
6	2 m	NCS	ELA2/ V36D*	negativo	12	1.000 ANC infecciones graves	1 a

AI: neutropenia autoinmune/dx:diagnóstico/\*Mutaciones no descritas hasta la fecha.



### IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD, SEGÚN NORMATIVA GMP, EN UN LABORATORIO DE TERAPIA CELULAR

CO-048

O. López Villar, F.M. Sánchez-Guijo, N. López Holgado, E. Lorenzo, T. García, M. Herrero, M.C. del Cañizo  
*Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León*

**Fundamentos:** En el laboratorio de Terapia Celular del Hospital Universitario de Salamanca se realizan estudios con células mesenquimales desde hace más de 10 años. Además se han realizado ensayos clínicos en terapia regenerativa cardiovascular empleando tanto mioblastos como células CD133 positivas. Para iniciar nuevos ensayos clínicos en el momento actual, tras la directiva 2003/63/CE, las células manipuladas, concepto que incluye cultivo *in vitro* y expansión, se consideran medicamentos y por lo tanto se deben emplear tan sólo dentro de ensayos clínicos, con la aprobación de la Agencia Española del Medicamento (AGEMED) del producto en investigación correspondiente y fabricándose según normas de correcta fabricación (NCF o GMP). En nuestro caso contábamos con los 2 primeros requisitos, siendo necesario establecer una sala y unos protocolos de trabajo que cumplieran normativa GMP.

**Métodos:** En primer lugar, el personal facultativo con experiencia en terapia celular realizó la revisión de la legislación vigente y cursos específicos de formación organizados por la Red Nacional de Terapia Celular y en el Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León. Tras definir las bases del sistema de calidad, "Consecución de un grado máximo de calidad en procesos y productos", se realizó la determinación de los pilares básicos del sistema de calidad: sistema documental, gestión de personal, infraestructura, control de equipamiento, validación y control de procesos, trazabilidad y control de productos, gestión de no conformidades. Asimismo, se definió un sistema de monitorización mediante auditorías. Tras la definición de estas directrices se inició la valoración de la infraestructura, revisión de proveedores y productos y la determinación del mantenimiento de los equipos. Posteriormente, se determinó el organigrama del laboratorio definiendo las responsabilidades del personal. Se realizó la formación en GMP del personal técnico contratado con experiencia previa en terapia celular. Fue básico también la definición de procesos con sus puntos críticos y controles inicial, medio y final.

**Resultados:** Se generaron un total de 54 protocolos que quedaron recogidos en el manual de procedimientos. Se establecieron normas de actuación para todos los campos de trabajo del laboratorio y se definió el programa de control de calidad. Durante la inspección de la AGEMED se realizó la revisión de lo concerniente a la normativa GMP, detectándose algunas deficiencias no críticas. En el momento actual se está realizando la corrección de las mismas en espera de la certificación definitiva.

**Conclusiones:** La normativa actual exige el tratamiento de los productos de terapia celular como medicamentos. Esto exige la implantación de un sistema de calidad con ciertas diferencias respecto a otros sistemas de calidad que se aplican en otros campos de la hematología. Para el desarrollo del sistema de calidad según normativa GMP se ha de iniciar una formación adecuada específica, con una posterior definición de los procesos con sus controles respectivos.

### REQUERIMIENTOS DE TRANSFUSIÓN INTRAÚTERO EN BICITOPENIA FETAL ASOCIADA A INMUNIZACIÓN ANTI-D GRAVE. REVISIÓN DE ISOINMUNIZACIÓN ANTI-D EN 11.112 GESTANTES

CO-049

C. Calderón, P. Noguero, J. Martín, C. Pérez de Soto, M. Carmona, A. Urbano, P. Cerezuela, S. Oyonarte, J.C. Santiago  
*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

**Introducción:** La gammaglobulina anti-D reduce significativamente la enfermedad hemolítica del feto por anti-D. Prácticas inadecuadas de profilaxis posibilitan isoimmunizaciones con consecuencias potencialmente graves (20% hidrops fetal y muerte, 25% kernicterus). Revisamos las gestantes inmunizadas por anti-D en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Virgen del Rocío en 2008.

**Material y métodos:** En el año 2008 se atendieron 11.112 gestantes, 2.200 fueron RhD negativas (19,8%), siendo el 40% portadoras de fetos RhD positivos. Todas siguieron profilaxis pre y postparto con 300 microgramos de gammaglobulina anti-D. Además, tratamos seis gestantes con anticuerpos anti-D procedentes de otros centros valorándose antecedentes obstétricos, título de anti-D, antígeno D fetal en sangre materna, velocidad de flujo de la arteria cerebral media y cordocentesis diagnóstica-terapéutica en un caso. Destacamos un caso de inmunización a título elevado asociado a bicitopenia de presentación y evolución atípica.

**Resultados:** Ninguna isoimmunización se produjo entre las pacientes que siguieron profilaxis anti-D.

De las seis pacientes derivadas de otros centros, cinco con títulos de anti-D bajos (<1/128) tuvieron hijos sin complicaciones, y una mujer politransfundida, en 3.ª gestación (en la 2.ª el recién nacido precisó exanguinotransfusión), con título anti-D 1/2048 y antígeno D fetal positivo en la 10.ª semana. Presentó anemia severa fetal a la 16.ª semana mediante ecografía, sin signos de hidrops. La cordocentesis (18.ª semana) confirmó grupo A-D, hemoglobina (Hb) 2g/dl, reticulocitopenia sin eritroblastosis, y neutropenia, transfundiéndose en el mismo acto 6 cc de hematies O-d irradiados. Hb posttransfusión: 6,8 g/dl.

Fueron necesarias 7 transfusiones intraútero (TIU) hasta cesárea programada en la semana 34. La neutropenia absoluta persistió durante 2 meses resolviéndose espontáneamente. Estudios virales negativos. En 3.ª TIU se detectan anti C y Jka. El recién nacido presentó grupo O-d Coombs Directo negativo y Hb 12 g/dl. Requirió 2 transfusiones y EPO hasta los 2 meses en que aparece grupo A-D y Coombs directo positivo con reticulocitosis.

**Conclusiones:** 1. Una profilaxis adecuada en gestantes reduce casi en su totalidad los casos de inmunización anti-D. 2. En gestantes con anti-D, la confirmación del antígeno D fetal positivo en sangre materna seguido de la medición de la velocidad de la arteria cerebral media por ecodoppler es definitivo para el diagnóstico temprano de la anemia. 3. La transfusión intrauterina tras cordocentesis diagnóstica es el tratamiento de elección en anemia fetal grave a partir de la semana 20. Un equipo multidisciplinar experimentado es fundamental para dichos procedimientos. 4. La aparición rápida y temprana de anemia arregenerativa sin eritroblastosis y sin signos de hidrops hubiera conducido a la muerte fetal sin los anteriores métodos diagnósticos.

## Comunicaciones orales

### BANCO DE SANGRE Y HEMOTERAPIA

### TECNOLOGÍA DE REDUCCIÓN DE PATÓGENOS CON MIRASOL® Y ALMACENAMIENTO EN SOLUCIONES ADITIVAS (PAS): IMPACTO SOBRE EL FUNCIONALISMO PLAQUETARIO

CO-050

E. Navalón<sup>1</sup>, A.M. Galán<sup>1</sup>, M. Lozano<sup>1</sup>, P. Molina<sup>1</sup>, S. Marschner<sup>2</sup>, R. Goodrich<sup>2</sup>, G. Escolar<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hemoterapia-Hemostasia. Hospital Clínic. CDB. IDIBAPS. Universidad de Barcelona.  
<sup>2</sup>Canadian BCT Biotechnologies. Lakewood, CO

**Introducción:** Actualmente se están desarrollando nuevas estrategias en la preparación de concentrados de plaquetas (PC) que combinen tecnologías de reducción de patógenos (PRT) con el almacenamiento de las plaquetas en las soluciones de aditivas (PAS).

**Objetivos:** Evaluar el efecto de la tecnología Mirasol PRT (CaridianBCT biotecnologías, LLC) en combinación con el almacenamiento de plaquetas en solución aditiva (PAS: SSP+; Macopharma, Mouvaux, Francia) sobre el funcionalismo plaquetario.

**Métodos:** Se obtuvieron concentrados de plaquetas por aféresis (2,5-3,4 x 10<sup>9</sup> plaquetas/ml) que fueron divididos en tres alícuotas de 0,7-1,5 x 10<sup>9</sup> plaquetas/ml: 1) Plaquetas sin tratamiento y almacenadas en plasma (CON-PPP); 2) Plaquetas no sometidas a tratamiento de PRT y almacenadas en PAS (CON-PAS); 3) Plaquetas tratadas con Mirasol PRT y almacenadas en PAS (PRT-PAS). Los concentrados de plaquetas fueron almacenados bajo condiciones estándar de banco de sangre y se realizaron evaluaciones los días 0, 5 y 7. Se analizaron parámetros de calidad celular (recuentos plaquetarios, pH, swirl, lactato y glucosa), las principales glicoproteínas y antígenos de activación plaquetaria por citometría de flujo, y la funcionalidad adhesiva de las plaquetas mediante modelos de perfusión.

**Resultados:** Se observó una ligera disminución del número de plaquetas el día 7 en la muestra PRT-PAS (p < 0,05 vs. día 0), pero no sin diferencias significativas entre los tres grupos de estudio. El análisis por citometría de flujo reveló niveles comparables de las glicoproteínas analizadas para las tres condiciones evaluadas. Las muestras almacenadas en PAS presentaron una mayor expresión de P-selectina y de antígeno lisosomal (LIMP) a lo largo del almacenamiento. Estudios *in vitro* en condiciones de flujo mostraron niveles similares de interacción plaquetaria sobre superficies vasculares dañadas de las muestras PRT-PAS y CON-PAS presentando una ligera disminución con respecto a las plaquetas CON-PPP.

**Conclusiones:** Nuestros datos muestran que las plaquetas tratadas con Mirasol PRT y conservadas hasta 7 días en PAS mantienen niveles adecuados en cuanto a parámetros de calidad plaquetaria y niveles de glicoproteínas. Igualmente nuestros datos indican que la presencia de PAS causa una ligera reducción las funciones adhesivas de las plaquetas, probablemente debido a la dilución de las proteínas plasmáticas que impone el uso de PAS. Estos datos deben ser confirmados en futuros estudios clínicos.

**DIAGNÓSTICO DE LA REFRACTARIEDAD A LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS DE MECANISMO INMUNE. NECESIDAD DE IMPLICACIÓN DE LA CLÍNICA Y LABORATORIO HEMATOLOGICOS** **CO-051**

G. Fornés Torres<sup>1</sup>, M.A. Álvarez Rivas<sup>2</sup>, R. Villalba Montoro<sup>1</sup>, M.A. Jiménez Alonso<sup>1</sup>, V. Martín Palanco<sup>3</sup>, I. Recio Heredia<sup>3</sup>, J.L. Gómez Villagrán<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centro Regional de Transfusión Sanguínea. Córdoba-Jaén. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Aunque la frecuencia de refractariedad a la transfusión de plaquetas parece haber disminuido tras la implantación de la leucodepleción en los componentes sanguíneos puede suponer una complicación mayor en el curso del tratamiento de enfermedades oncohematológicas. **Objetivos:** Establecer una estrategia diagnóstica a fin de decidir cual es el mejor método para encontrar las transfusiones efectivas en estos pacientes. Comunicar la necesidad del empleo de diferentes tests serológicos para el diagnóstico de la refractariedad de mecanismo inmune. Implicar al clínico en el diagnóstico de este cuadro.

**Material y métodos:** Se ha estudiado el suero de 44 pacientes con enfermedades oncohematológicas y antecedentes transfusionales previos y/o embarazos (20,5%). A todos ellos se les realizó escrutinio de anticuerpos linfocitotóxicos mediante test de linfocitotoxicidad (LCT), escrutinio de anticuerpos antiplaquetares mediante test de aglutinación en fase sólida (Capture P<sup>®</sup>), y MAIPA indirecto. Para seleccionar donantes compatibles se utilizó prueba cruzada linfocitaria y plaquetar con los donantes candidatos. En casos seleccionados se realizó búsqueda de donantes HLA compatibles con fenotipo HLA determinado. En todos los pacientes se realizó prueba cruzada linfocitaria y plaquetar con los posibles donantes de plaquetas, seleccionando siempre aquellos donantes con ambos tests negativos, o en caso de discrepancia los que presentaban prueba cruzada linfocitaria negativa.

**Resultados:** En el 52,27% (n = 23) de los pacientes con signos clínicos de refractariedad se obtuvo algún test positivo. De éstos, el 36% fueron positivos mediante LCT y MAIPA, y un 25% mediante test de fase sólida (Capture P). Tres pacientes fueron positivos exclusivamente con MAIPA (beta-2-microglobulina), y en otros tres pacientes se detectaron anticuerpos plaquetares específicos asociados a anticuerpos anti HLA. En dos casos y ante la imposibilidad de encontrar donantes compatibles se realizó criopreservación de plaquetas autólogas que se usaron con éxito en un paciente.

**Conclusiones:** 1. La refractariedad de origen inmune sigue teniendo una incidencia considerable en aquellos pacientes sin respuesta a la transfusión de plaquetas. Dado que los anticuerpos implicados son HLA y plaquetares específicos, abogamos por el uso de tests serológicos de sensibilidad suficiente para detectar ambos tipos de Acs, con objeto de transfundir en lo posible, sólo plaquetas carentes de los Antígenos implicados. 2. Sería preciso contar con donantes altruistas fenotipados para sistema HLA y HPA para respetar compatibilidad, en casos con hallazgo de especificidad para uno ó dos de los sistemas. 3. En nuestra experiencia, utilizar exclusivamente la prueba cruzada plaquetar mediante test de F sólida (Capture P<sup>®</sup>), para seleccionar donantes eficaces, nos parece claramente insuficiente, toda vez que no diferencia entre anticuerpos HLA o plaquetares específicos, lo que supone a veces, una búsqueda ciega entre donantes sin ningún criterio de selección.

**PLASMA CUARENTENADO PARA TRANSFUSIÓN: REVISIÓN TRAS ONCE AÑOS DE EXPERIENCIA** **CO-053**

M.A. Jiménez Alonso, M. Eisman, G. Fornés Torres, R. Villalba Montoro, J.L. Gómez Villagrán  
 Centro Regional de Transfusión Sanguínea Córdoba-Jaén. Córdoba

De acuerdo a la orden de 2 de junio de 1998 sobre securización del plasma transfusional en enero de 1998 se instauró en nuestro centro un programa de cuarentena para el plasma fresco congelado y desde septiembre de 1998 todo el plasma distribuido ha sido cuarentenado.

**Objetivos:** Identificar el número de seroconversiones, cuantificar el número de casos de posibles transmisiones virales evitadas y el número de plasmas desechados por hallazgos inespecíficos.

**Material y método:** En el periodo comprendido entre enero 1998 hasta diciembre 2008 201.312 unidades de plasma procedente de sangre total y 1475 de aféresis han entrado en cuarentena en nuestro centro según criterios previamente establecidos. De ellas se han liberado en total 87.080 unidades (875 de aféresis y el resto de plasma procedente de sangre total). Se han rechazado las unidades de plasma que permanecían en cuarentena en caso de presentar resultados repetidamente reactivos independientemente de los resultados de los test de confirmación.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio han seroconvertido con una muy amplia variación de tiempo desde la donación anterior 8 donantes: 6 por VIH, 1 por VHC, 1 de VHB no existiendo en ningún caso plasma en periodo de cuarentena. Se han rechazado un total de 289 plasmas en cuarentena por resultados serológicos repetidamente reactivos posteriormente catalogados como inespecíficos. La recuperación de unidades cuarentenadas para uso transfusional ha sido del 43%.

**Conclusión:** Tras once años de cuarentena no hemos podido documentar que se haya evitado ninguna transmisión de enfermedad infecciosa. Aunque la cuarentena ha permitido a nuestro centro ser autosuficiente e incluso excedente en plasma securizado para uso transfusional a un menor coste que con otros métodos esto ha requerido una infraestructura importante y supone una carga de trabajo superior.

Tras el tiempo transcurrido y analizando los resultados quizás sea el momento de replantearse la efectividad del programa de securización del plasma, más aún tras la implementación de manera sistemática de la tecnología de amplificación de ácidos nucleicos en el cribado de las donaciones, y si los importantes recursos tanto materiales como personales que se dedican al mismo no repercutirían de manera más eficaz sobre la seguridad transfusional si se aplicaran a otras áreas del circuito transfusional.

**PROPUESTA DE MEJORA DE LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS: RESULTADOS DE LA FASE TRAINING** **CO-052**

V. Fernández<sup>1</sup>, Y. Corcia<sup>1</sup>, M. Jiménez<sup>1</sup>, S.R. Leal<sup>1</sup>, A. Maestre<sup>1</sup>, P. Noguerol<sup>2</sup>, A. Urbano<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Cuidados Críticos y Urgencias. <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** La sobrettransfusión del paciente crítico es un problema ampliamente discutido. Están demostrados los mejores resultados de una política transfusional restrictiva (manteniendo la hemoglobina entre 7 y 9 g/dl) que de una liberal (hemoglobina entre 10 y 12 g/dl), lo que no ha contribuido a variar significativamente la práctica transfusional en UCI. La SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias) ha publicado recientemente sus indicadores de calidad en el paciente crítico, incluyendo 3 referentes a la transfusión inadecuada de plasma fresco congelado (PFC), plaquetas y concentrado de hematíes (CH), siendo sus respectivos estándares de cumplimiento 0%, 0% y 5%.

**Objetivos:** - Investigar la utilidad de un programa informático para auditar la práctica transfusional en UCI, valorada por el grado de cumplimiento de los indicadores transfusionales (TI) de la SEMICYUC. - Monitorizar los cambios en la prescripción de transfusiones de los 3 componentes sanguíneos (CS) tras la periódica exposición de los resultados de la auditoría a los intensivistas (intervención). - Detectar áreas de mejora.

**Pacientes, material y métodos:** Estudio cuasi experimental pre y post intervención, valorando el cumplimiento de los TI antes y después de ésta. Población a estudio: Las 40 camas de la UCI de nuestro centro. Criterios de inclusión: Estancia en UCI mayor de 48 horas, ausencia de hemorragia activa que obligue a transfundir urgentemente. Criterios de exclusión (datos por SEMICYUC): Uso de PFC como reversión de tratamiento anticoagulante oral, trombopenia menor a 80x10<sup>9</sup>/L en pacientes que precisen cirugía, presencia de hemorragia activa. Recogida de datos: En 2 fases: Fase de training, 6 meses de duración (abril-octubre 2008), se recogen las transfusiones electivas de los 3 CS y el cumplimiento de los TI. Fases sucesivas, durante 2 años se repite lo anterior pero exponiendo cada 6 meses los resultados a los intensivistas. Programa informático: Base de datos Access, conectada al programa de gestión de la UCI y al sistema informático del hospital. Registra las transfusiones electivas, su indicación o no y el médico que las prescribió. El Banco de Sangre proporciona los episodios transfusionales. Análisis estadístico: Chi cuadrado o test exacto de Fisher para las transfusiones inadecuadas. T Student para variables continuas. Análisis multivariante (SPSS v16 Windows) para la influencia de la exposición de los datos y variables de confusión.

**Resultados:** Ingresan en la UCI 960 pacientes, de los que se transfunden 257(26,77%) con un total de 514 episodios transfusionales electivos. Se realizaron 407 episodios con CH, 98 de ellos (24,08%) sin indicación según SEMICYUC. Nuestro nivel de mejora fue de 19,08% al finalizar el training, oscilando entre el 40% en abril y el 21,42% en octubre. Se realizaron 124 episodios transfusionales electivos con PFC, siendo transfundidos sin criterios 52 (41,94%) al finalizar el training (nivel de mejora = 41,94%). Se realizaron 166 episodios transfusionales electivos con plaquetas, transfundiéndose sin indicación 84 (50,6%). Nivel de mejora al final del training: 50,6%.

**Conclusiones:** - Alto porcentaje de transfusiones inadecuadas en UCI, especialmente de PFC y plaquetas. - Las guías transfusionales vigentes no parecen tener la suficiente aceptación entre la plantilla médica de UCI. - Es necesario saber si la exposición periódica de la información generada por nuestro estudio consigue un cambio en la actitud de los intensivistas (feed back).

**EXPERIENCIA DE 2 AÑOS EN INTEGRACIÓN DE LA TRANSFUSIÓN EN LA HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA: MEJORAS EN SEGURIDAD** **CO-054**

J.M. Guerra, J. Bargay, M. Ponseti<sup>1</sup>, F. Velasco<sup>1</sup>, A.M. Alcover, A. Cladera, R. del Campo, M. Mascaró, E. González, D. Gómez, M. Vich<sup>1</sup>  
 Servicios de Hematología e Informática. Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca

**Fundamentos:** En nuestro hospital desarrollamos desde hace 2 años una integración completa de la trasfusión en la historia clínica electrónica, desde la petición a la presentación de los datos de transfusión realizada. Este sistema automático permite asegurar la seguridad trasfusión fundamentalmente a nivel de errores de prescripción.

**Material y métodos:** Nuestro hospital está completamente informatizado desde su creación en 2001. La historia clínica electrónica usa el sistema HP-Doctor (HP). El módulo anexo llamado HP-HCIS gestiona peticiones entre los distintos servicios presentando los resultados aportados por los destinatarios. En el Hemoterapia utilizamos el sistema Delphyn (Diamed), registrando todos los datos trasfusionales.

En 2006 iniciamos la integración de ambos sistemas con un enlace entre ellos. Así, el médico realiza la solicitud de transfusión como cualquier otra del hospital. Diseñamos un formulario adjunto a la petición para añadir los datos necesarios: diagnóstico, tipo de hemoderivado, cantidad, prioridad, observaciones; con los campos clave obligatorios y diagnósticos codificados. Se presentan en él los últimos datos de hemoglobina, TP y plaquetas. La alerta al personal de Banco de Sangre se realiza por SMS y en pantalla.

Al finalizar la trasfusión se presentan los resultados en HPCIS de unidades trasfundidas, hora, volumen, ABO y Rh y personal realizador. Cualquier médico puede ver el total de trasfusiones realizadas al paciente. Se realizó una encuesta de satisfacción de los facultativos, estudio de errores de cumplimentación y una valoración de la rapidez del sistema.

**Resultados:** El sistema fue bien acogido por los prescriptores según la encuesta, con un 100% de médicos bastante o muy satisfechos. La rapidez pasa de ser de una duración de 20 minutos de mediana a 4 minutos, en peticiones no de máxima urgencia. Se erradican problemas de caligrafía y errores en identificación y ubicación; los campos obligatorios evitan las peticiones incompletas; errores estos muy frecuentes (60%) previamente a la implantación del sistema. Los últimos datos de laboratorio en el formulario evitan transfusiones no necesarias. Al ver el médico las peticiones realizadas se evita duplicidad de peticiones, y le permite valorar la carga trasfusional del paciente, todo ello en su entorno de trabajo habitual.

**Conclusiones:** La integración de la transfusión en la historia clínica electrónica evita errores habituales en la petición, es más rápida y permite una visión más global de la política transfusional en cada paciente, mejorando la calidad de la misma.

**ANEMIA HEMOLÍTICA POST-TRASPLANTE RENAL  
IMEDIATO: SÍNDROME DEL LINFOCITO PASAJERO****CO-055**M. Carrasco<sup>1</sup>, M. Crespo<sup>2</sup>, M. López-Soques<sup>1</sup>, M. Mir<sup>2</sup>, O. Membrilla<sup>1</sup>,  
C. Raya<sup>1</sup>, N. Tamayo<sup>1</sup><sup>1</sup>Servicio de Banco de Sangre. <sup>2</sup>Servicio Nefrología. Hospital del Mar (IMAS). Barcelona

El síndrome del Linfocito pasajero es una rara complicación debida a la respuesta de linfocitos presentes en el órgano transplantado contra el receptor del mismo, y que se manifiesta como una anemia hemolítica post-trasplante.

**Caso clínico:** Mujer de 66 años sometida a trasplante renal de donante en asistolia, por nefropatía diabética. En las pruebas de compatibilidad transfusional de la rutina pre-trasplante no se detectan alteraciones: paciente de grupo O Rh D positivo, con escrutinio de anticuerpos irregulares negativo en técnica de Coombs indirecto (COIN) en soporte de gel (Diamed Ibérica). La paciente no precisa transfusión perioperatoria, transcurriendo el proceso sin incidencias hasta el día +14 posttrasplante, cuando se detecta la presencia de anemia (Hb 8,4g/l) no justificable por hemorragia. En el estudio de anemia destacan parámetros de hemólisis (LDH elevada, hiperbilirubinemia indirecta, haptoglobina indetectable). Al realizar de nuevo las pruebas de compatibilidad pre-transfusionales, se observa la aparición de un COIN positivo (++++/+++/0, frente a células I,II, III del escrutinio de anticuerpos irregulares). Se procede a identificación del anticuerpo con un panel 11 células (Diamed Ibérica) demostrándose la presencia de un anticuerpo de especificidad anti-D, junto con un autocontrol positivo y Test de Coombs directo (CODI) positivo (+++). Se realiza adicionalmente una elución ácida (Diadice) que permite evidenciar un anticuerpo de especificidad anti-D a título inicial 1/8 y un anti-C sólo detectable en medio enzimático. El fenotipo Rh resulta ser R2R2 (CDe/CDe). Se descarta la posibilidad de una anemia hemolítica autoinmune por el contexto clínico de la paciente, inmunodeprimida con cuatro tres fármacos: corticoides + globulina antitumórica + micofenolato sódico + tacrolimus. Respecto a la actitud transfusional, se transfunde sangre 0 Rh negativo respetando el fenotipo eritrocitario de la paciente, compatible en técnica de COIN. Se confirma el diagnóstico de síndrome del linfocito pasajero al investigar en el centro donante del órgano el grupo del donante, que resulta ser 0 Rh negativo, portador de un COIN positivo por presencia de un Ac de especificidad anti-D. En el manejo clínico, a la pauta inmunosupresora se añaden dosis superiores de corticoides y 1 dosis de Rituximab; se suspende tratamiento con eritropoyetina con el objetivo de disminuir la producción de los hematíes propios de grupo Rh positivo. En los controles posteriores, se observa un aumento del título anti-D (realizado en tubo) llegando a ser el día +28 posttrasplante de 1/8.192, y anti-C 1/8; se observa negativización del CODI y desaparición del patrón de hemólisis. El día +60 post trasplante, se comprueba la desaparición de anti-C, y el descenso del título de anti-D a 1/4096, y en el día +75, un título anti-D de 1/1024. En total, la paciente ha precisado para el control de su sd anémico un total de 17 concentrados de hematíes de grupo 0 Rh negativo.

**Valoración:** En la literatura, se han reportado casos clínicos del síndrome del linfocito pasajero, pero sin evidencia de títulos de anti-D tan elevados. Se debería discutir si es necesario realizar de forma protocolizada en el donante, junto con el grupo sanguíneo, una prueba de COIN, e informarla, para seleccionar más adecuadamente al receptor del órgano si la prueba resulta positiva.

**INFRAIDIAGNÓSTICO DE LA PÚRPURA NEONATAL  
ALOINMUNE. EXPERIENCIA DEL CENTRO DE  
TRANSFUSIÓN CORDOBA-JAÉN****CO-056**G. Fornés Torres<sup>1</sup>, R. Villalba Montoro<sup>1</sup>, M.A. Jiménez Alonso<sup>1</sup>, A. García Vera<sup>1</sup>,  
B. Manzanares<sup>2</sup>, J.L. Gómez Villagrán<sup>1</sup><sup>1</sup>Centro Regional de Transfusión Sanguínea Córdoba-Jaén. <sup>2</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

La Púrpura Neonatal Aloinmune (PNAI) supone un reto diagnóstico por su difícil reconocimiento y por la necesidad de una intervención terapéutica precoz.

**Objetivos:** La revisión de todos nuestros casos, procedentes de toda la Comunidad Andaluza, indica un claro infradiagnóstico de este cuadro. El objetivo de esta presentación es llamar la atención sobre este hecho y sobre la necesidad de establecer criterios estandarizados tanto en el diagnóstico como en su manejo ante y postnatal.

**Material y método:** Ante sospecha de PNAI, hemos recibido muestras de ambos progenitores y cuando era factible del neonato, para la realización de estudios serológicos y tipaje de los sistemas HPA mediante PCR-SSP. (Número de casos = 40).

**Estudios serológicos:** Para un escrutinio rápido de sospecha se utilizó el Test de Aglutinación en Fase Sólida (Capture- P<sup>®</sup>) sobre las plaquetas de ambos progenitores y antisuero anti HPA 1a. Independientemente de este resultado, en todos los casos se realizó MAIPA indirecto y tipaje de los sistemas HPA mediante PCR-SSP, así mismo se realizó tipaje HLA clase I y II (en algunos se pudo realizar DRB3\*0101), escrutinio de Acs linfocitotóxicos mediante test de linfocitotoxicidad (PRA) y prueba cruzada plaquetar y linfocitaria entre ambos progenitores.

**Resultados:** El 58% casos presentaron un estudio POSITIVO, con la siguientes características.

**Conclusión:** 1. La aloinmunización frente a HPA1a es la más frecuente, asociada a fenotipo materno HLA clase II DR3 y DRB3\*0101, como se observa en revisiones recientes. El sistema HLA sigue implicado en este cuadro, aunque no está clara su participación real en la fisiopatología del mismo. 2. Nuestra casuística indica un claro infradiagnóstico de este proceso. Es necesaria la implicación de Neonatólogos, Obstetras y Hematólogos en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de este cuadro. Sería necesario realizar un estudio de prevalencia en las gestantes andaluzas para realizar seguimiento gestacional e intervención terapéutica precoz y estandarizada en los casos en que se diagnostique dicho cuadro y poder detectar y prevenir los cuadros severos de PNAI en mujeres en riesgo.

**Comunicaciones orales****SERIE ROJA****LAS ALTERACIONES DE LOS GENES IMPLICADOS EN  
EL METABOLISMO DEL HIERRO CARACTERIZAN A LA  
ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO****CO-057**M. del Rey<sup>1</sup>, M. Díez Campelo<sup>2</sup>, C. Fontanillo<sup>1</sup>, M. Abáigar<sup>1</sup>, I. Graciani<sup>2</sup>, A. Simón<sup>2</sup>,  
M.A. Ramos<sup>2</sup>, J. Sánchez Real<sup>3</sup>, J. de las Rivas<sup>1</sup>, J.M. Hernández Rivas<sup>2</sup><sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca. <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario. Salamanca.<sup>3</sup>Hospital Virgen Blanca. León

**Material y métodos:** Se estudiaron 101 muestras de MO: 40 enfermos tenían una anemia refractaria (AR), 30 una AR con sideroblastos en anillo (ARS) y 31 eran de enfermos sin hemopatías malignas. El ARN se obtuvo de células mononucleadas de MO separadas por gradiente de densidad (ficol). Todos los casos se analizaron con el biochip Human Genome (U133 Plus) de Affymetrix. Los resultados se confirmaron mediante PCR cuantitativa. Para el análisis se usaron los programas Cluster, TreeView y SAM. Todas las comparaciones se efectuaron por duplicado entre los grupos, de manera independiente, con un grupo test y un grupo control para cada entidad (AR, ARS y MO normales). Sólo se consideraron alterados los genes que aparecían desregulados en ambas comparaciones.

**Resultados:** El análisis de la expresión génica reveló que los enfermos con ARS tenían una marcada alteración en el metabolismo del hierro mitocondrial. Así se observó la sobreexpresión de 148 genes relacionados con esta función (p < 0,05).

Destacaba la alteración en los genes implicados en la síntesis del grupo hemo como ABCB6, que permite el transporte del grupo tetrapirrólico al interior de la mitocondria; de los genes implicados en la homeostasis del hierro celular como TF, que introduce el hierro en la célula; de los genes de unión al hierro como FXN, que acompaña al hierro en la mitocondria, así como la sobreexpresión de genes cuya función es permitir la entrada del hierro a la mitocondria. Al comparar el grupo de enfermos con ARS respecto de las AR también se observó desregulación en el metabolismo del hierro y la mitocondria con la sobreexpresión de 33 genes en el grupo de ARS (p < 0,05). Destacaba la alteración de los genes implicados en la formación del grupo hemo como HMBS y PPOX y de los genes con actividad ferredoxina como CYBRD1 y STEP3. Además se observó una sobreexpresión de los genes de la familia de las chaperonas mitocondriales (TRAP1 y HSPD1) que podrían estar jugando un papel importante en la degradación y plegamiento de proteínas recién importadas a la mitocondria.

**Conclusión:** Las alteraciones en el metabolismo mitocondrial son diferentes en los enfermos con AR y ARS. Los pacientes con ARS tienen una alteración importante en el metabolismo del hierro que condiciona su atrapamiento en la mitocondria, lo que podría justificar las alteraciones morfológicas observadas en esta entidad.

**REGISTRO DE QUELACIÓN DE HIERRO EN ANEMIAS HEREDITARIAS CON DEFERASIROX**

**CO-058**

F.A. González Fernández<sup>1</sup>, A. Villegas Martínez<sup>2</sup>, S. de la Iglesia Iñigo<sup>3</sup>, D. Benitez Pastor<sup>4</sup>, J.A. Muñoz Muñoz<sup>5</sup>, M. González<sup>6</sup>, A. Cervera Bravo<sup>7</sup>, G. Martín Nuñez<sup>8</sup>, A. Navas<sup>9</sup>, B. Arribalaga<sup>10</sup>, Grupo Español de Eritropatología  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas. <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital de la Línea de la Concepción, Cádiz. <sup>6</sup>Servicio de Pediatría, Hospital de Móstoles, Madrid. <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia (Cáceres). <sup>8</sup>Servicio de Pediatría. <sup>9</sup>Servicio de Hematología, Hospital de Cruces, Barakaldo (Bizkaia)

**Introducción:** La sobrecarga de hierro es una complicación inevitable de la terapia transfusional crónica y constituye la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes transfusión dependientes, lo que obliga a la instauración de un tratamiento quelante. La deferoxamina es el quelante más utilizado con una experiencia que comprende más de 30 años siendo el cumplimiento del tratamiento crítico en la supervivencia. Sin embargo es necesaria su administración con bombas de infusión continua por vía parenteral lo que dificulta el cumplimiento del tratamiento. El desarrollo de nuevos quelantes orales de hierro (deferiprona y deferasirox) ha permitido un mejor cumplimiento del tratamiento que probablemente se traduzca en una mayor eficacia.

**Objetivo:** Valorar la tolerancia y eficacia del deferasirox en la práctica clínica diaria (fuera de ensayos clínicos) en pacientes con sobrecarga de hierro en anemias hereditarias transfusión dependientes.

**Materia y métodos:** Se han recogido 31 pacientes en un registro del grupo Español de Eritropatología con sobrecarga de hierro por anemias hereditarias en tratamiento con deferasirox. Diecinueve presentaban una talasemia mayor (TM), 6 una talasemia intermedia (TI), 4 una deplanoctosis, 1 un déficit de PK y 1 un Blackfan-Diamond. La edad media fue de 29 años con extremos de 2 a 54, siendo el 81,6% mayor de 18 años y el 58,1% mayor de 30. Once (35,5%) eran varones y 20 (64,4%) mujeres. Se han valorado la presencia de molestias digestivas (náuseas, vómitos, diarrea), manifestaciones cutáneas (rash, prurito), toxicidad renal (elevación de creatinina superior a la normalidad) y toxicidad hepática (elevación de las transaminasas por encima de la normalidad o duplicación de los valores basales anormales previos). La eficacia se valoró mediante la evolución de la determinación de la ferritina cada 6-12 meses y en algunos casos mediante la estimación de la concentración hepática de hierro (CHH) y el grado de acumulo de hierro cardiaco por resonancia magnética nuclear (RM).

**Resultados:** La mediana de seguimiento fue de 25 meses con extremos de solo 1 mes hasta 76 meses de tratamiento. La dosis media utilizada fue de 21 mg/kg (extremos 5-40). Presentaron efectos adversos el 48,4% de los pacientes en algún momento del tratamiento. El 25,8% presentaron molestias digestivas, el 6,5% rash cutáneo, el 3,2% aumento de la creatinina y el 19,4% aumento de transaminasas. Se modificó la dosis en el 71% de los pacientes aunque solo en el 22,6% por efectos adversos y en el 48,4% restante por respuesta subóptima o quelación excesiva. Los efectos adversos fueron leves-moderados de forma que solo abandonaron el tratamiento por toxicidad 3 pacientes (9,7%), 2 por aumento de transaminasas y 1 por rash cutáneo. El 64,3% de los pacientes habían recibido más de 100 concentrados de hematies (CH) antes de iniciar el tratamiento con deferasirox con una media de 10 CH en los 6 meses previos al inicio (extremos 0-32) y una media de 11,2 CH (extremos 0-32) en los 6 meses posteriores. La ferritina media al inicio del tratamiento fue de 2213 ug/L (extremos 237-10545). Se observó un balance negativo con descenso de la ferritina en el 64% de los pacientes evaluados a los 6 meses de tratamiento y en el 76% al año, así como un descenso global en las medias de la cifra de ferritina a los 12 meses (1634 ug/L) y a los 24 meses (1852 ug/L) aunque este descenso no alcanzó significación estadística. Se realizaron 35 estudios de RM en los que se valoró la CHH en 19 pacientes durante su seguimiento observándose una correlación entre la ferritina y la CHH de r:0,325 p<0,057. El 77,8% de los pacientes evaluados al año de tratamiento por RM presentaron un descenso en la CHH. En las 12 ocasiones que se estimó el grado de acumulo cardiaco por RM el estudio se valoró como normal.

**Discusión:** El deferasirox es un quelante oral con una excelente adhesión de los pacientes al tratamiento. Presenta un perfil de toxicidad leve-moderada que en una cuarta parte de los pacientes obliga a modificar la dosis y en menos de 10% a abandonar el tratamiento. Pese al régimen transfusional se obtuvo un balance negativo de hierro en 2/3 de los pacientes a los 6 meses y en 3/4 de éstos al año. Se observó un descenso global en las cifras de ferritina aunque no fue estadísticamente significativo probablemente por el escaso número de pacientes. Pese a realizarse los estudios de RM en diferentes hospitales con diferentes metodologías y equipos se observó una relativa buena correlación entre la estimación de sobrecarga con la ferritina y la RM. Pese a la edad avanzada de la mayoría de los pacientes no se observó una sobrecarga de hierro cardiaca en ninguno de los pacientes evaluados.

**TRATAMIENTO DE LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPN) CON ECULIZUMAB (SOLIRIS®): EXPERIENCIA EN ESPAÑA**

**CO-060**

M. López Rubio, A. Gaya, M. Morado, D. Alonso, E. Ojeda, J.A. Muñoz, B. Pérez de Mendiguren, M.D. Monteagudo, J.M. Durán, R.M. Fisas, D. Moreno, A. Villegas  
 Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid), Hospital Clínico, Barcelona, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Hospital General Yagüe, Burgos, Hospital de Móstoles, Madrid, Hospital La Línea de la Concepción, Cádiz, Hospital General de Segovia, Hospital Infanta Margarita, Cabra (Córdoba), Hospital Clínico San Carlos, Madrid

**Introducción:** La HPN es una enfermedad clonal grave y sistémica debida a mutación del gen PIG-A que condiciona la carencia de proteínas de membrana ancladas a través del GPI. La hemólisis intravascular crónica es la característica principal y es debida al déficit de CD59, que en condiciones normales, impide la formación del complejo de ataque a la membrana. Tiene una alta morbilidad y mortalidad, consecuencia de la hemólisis intravascular, los fenómenos trombóticos, el deterioro de la función renal e hipertensión pulmonar. En junio de 2007 la EMEA aprueba el uso del eculizumab (Soliris®) para el tratamiento de la HPN, anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la fracción C5 del complemento. Se recoge parte de la experiencia acumulada con el fármaco en pacientes con HPN en España.

**Materia y métodos:** Se remitió un cuestionario a los facultativos responsables de pacientes con HPN en tratamiento con Soliris®. Se recogieron los datos de 25 pacientes: 10 de la Comunidad de Madrid, 5 de Cataluña, 7 de Andalucía y 3 pacientes de Castilla-León. Se analizaron los datos demográficos, evolución clínica, parámetros de eficacia y complicaciones del tratamiento. En esta serie se incluyen 7 pacientes provenientes de los estudios clínicos que dieron lugar a la aprobación del medicamento.

**Resultados:** La mediana de edad al diagnóstico de HPN es de 34 años (7-69), y 53 años (19-83) al inicio de tratamiento con Soliris®. De los 25 pacientes 9 son varones y 16 mujeres.

Cinco pacientes presentaron Aplasia Medular previa. En los 20 restantes no se evidenció enfermedad medular asociada, pero 15 presentaban leucopenia y 8 trombopenia. Al diagnóstico, el clon HPN en hematíes fue de 47%, y de 90% en granulocitos. Ocho pacientes presentaron trombosis previa al tratamiento con Soliris®: 2 en territorio arterial y 6 en territorio venoso. Sólo 3 recibían ACO como profilaxis primaria. El 99% de pacientes manifestaban astenia y 37% síntomas relacionados con distonía de músculo liso, mejorando en todos con el tratamiento. Se observó insuficiencia renal y hepática en 6 pacientes, en 4 de ellos en relación con trombosis previa al tratamiento y en 2 pacientes por hepatopatía por VHC. El tratamiento con Soliris® se realizó a dosis estándar según ficha técnica. Sólo un caso requirió reducción temporal del intervalo de dosis (cada 12 días) por hemólisis irruptiva. Un paciente presentó reacción perfusión leve que no comportó interrupción del tratamiento. Se constató una mediana de aumento de Hb de 2,8 gr/dL, con valores medianos de LDH iniciales de 2.956 U (400-9536) y de 469 a los 6 meses de iniciado el tratamiento. El 58% de los pacientes logo independencia transfusional y los restantes redujeron un 60% las necesidades transfusionales. Con una mediana de seguimiento de 14 meses de tratamiento (3-46), sólo se ha constatado infección grave en un paciente (sepsis meningocócica por serotipo no cubierto por la vacuna administrada) a los 3 años de iniciado el tratamiento con Soliris®, reiniciándolo posteriormente sin problemas. Una paciente abandonó el tratamiento por gestación. Estos dos casos corresponden a pacientes tratados en los estudios clínicos de registro y no constituyen eventos de nueva aparición desde la comercialización de Soliris®.

**Conclusiones:** 1. El tratamiento con Soliris® es eficaz, consiguiendo la independencia transfusional en el 58% de los pacientes y una disminución del 60% de las mismas en el resto de los pacientes, mejorando la astenia y resolviendo los síntomas asociados con la distonía de músculo liso.

2. El fármaco es seguro y bien tolerado, sin eventos reñables asociados con la perfusión (frecuentes con otros anticuerpos monoclonales). El único episodio de meningococemia se registró en un paciente de largo seguimiento y ha sido previamente publicado en la serie perteneciente a los ensayos clínicos.

3. La HPN es una enfermedad con alta morbilidad debida a eventos trombóticos en 30-46% de los pacientes. La presencia de trombopenia concomitante en muchos pacientes hace desaconsejable el tratamiento anticoagulante. Soliris® disminuye el riesgo de trombosis y podría evitar la aparición de eventos trombóticos en estos pacientes sin someterlos al riesgo hemorrágico de la anticoagulación oral.

**ANEMIA MICROCÍTICA Y SOBRECARGA DE HIERRO, UNA NUEVA MUTACIÓN EN LA ISOFORMA INTRESTINAL DE LA PROTEÍNA DIVALENTE METAL TRANSPORTER 1 (DMT 1A) ADEMÁS DE LA CONOCIDA GGC 212 > GTC EN DOS MIEMBROS DE UNA MISMA FAMILIA**

**CO-059**

D. Benitez Pastor, L. de Falco, C.F. Valvert Gamba, F. Totaro, A. Iolascon, J.R. Duran-Suárez  
 Unidad de Eritropatología, Servicio de Hematología, Laboratorios Clínicos, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, CEINGE-BIOTECHNOLOGIE AVANZATE, Dept. of Biochemistry and Medical Biotechnologies, University Federico II of Naples

La principal causa de anemia microcítica es la ferropenia aunque existen otras causas, hereditarias o adquiridas, algunas de ellas poco frecuentes. Presentamos el caso de una paciente que nos fue remitida a la consulta a los 21a de edad para estudio de anemia microcítica severa durante una gestación. Hasta entonces había sido tratada como ferropénica. Antecedentes de anemia desde la infancia, recibió tratamiento con hierro al inicio sin respuesta, precisando de transfusiones previas al parto. Los estudios realizados en el año 1978 demostraron siderosis en biopsia hepática y cutánea, la hepática se repitió en 1984 (sin cambios).

Se realizó AMO+BMO presentando una hiperplasia de serie roja con rasgos macrocíticos y diseritropoyéticos sin hierro en Sistema ReticuloHistiocitario. Estudio porfirinas normal salvo leve aumento de protoporfirinas y coproporfirinas. Ac Delta Amino Levulinico normal. Estudio hemocromatosis normal para Cys 282 Tyr, His 63 Asp y Ser 65 Cys con saturación de la transferrina aumentada (no sugestivo de alteración de la ferropatrina). Presentaba una Hb de 9 g/dL, VCM de 56 fL y HCM de 18,1 pg, con reticulocitos de 69 x 10<sup>9</sup>/L. La saturación de la transferrina (IST) era alta, 129% con ferritina 448 ng/mL (25-250) y receptor soluble de la transferrina (RsTf) 3,98 mg/L (<1,80) también elevados. La haptoglobina y bilirrubina eran normales y no había anomalías de las hemoglobinas ni déficit enzimático. Llamaba la atención que dada la ferropenia medular que presentaba, se intentó hierro parenteral presentando aumento de la hiperpigmentación cutánea. Se descartaron tóxicos como plomo, cobre, acenolplamina, porfirias, hemoglobinopatía, déficit severo de vitamina C o de vitamina B6 por afectación del grupo hemo. No cumple criterios de anemia congénita diseritropoyética (CDAL, II o III), no criterios de anemia refractaria ligada a cromosoma X (no sideroblastos en anillo en médula ósea).

Una vez realizados todos los estudios manteniendo estable su anemia y siderosis en tratamiento con quelante del hierro (desferoxamina), se pensó en la posibilidad de un déficit de alguna de las proteínas relacionadas con el transporte del hierro (ferropatrina, DMT1, Hefastina, hepcidina, Dcyrb... ) a la edad de 54a.

Último control, Hb 11, VCM 58, ADE 18%, Hb A2 2,6%, Hb F 0,8%, RsTf 3,98 mg/L, Ferritina 707 (25-250 ng/mL), Transferrina 205 (200-275 mg/dL), Sideremia 260 (50-150 ug/dL) e IST 97%. EPO 34 (12-25). En to con B12 mg, ac fólico y deferasiroxina 0,5g cada 15d im. En la familia son 5 hermanos y uno de ellos tiene las mismas características clínicas que nuestra paciente. El rest son normales hematológicamente. Nuestra paciente tiene dos hijas, ambas sanas. Nuestra principal sospecha fue la anomalía de la proteína DMT1 y utilizando la red de ENERCA (proyecto europeo de anemias raras) nos pusimos en contacto con el grupo del Prof Iolascon y colaboradores enviando muestras de la familia previo consentimiento. Allí se procedió a secuenciar 17 exones y zonas intrónicas cercanas del gen de DMT1 hallándose una alteración heterocigota para GGC 212 > GTC, ya descrita en la literatura, y una nueva sustitución A > T en el intrón 1A en la posición 1. Esta mutación 1A de DMT1 tenía una expresión homocigota en los enterocitos, por otra parte no existe expresión de esta isoforma en células hepáticas o eritroides. Existen dos miembros de la familia con una única alteración sin presentar clínica.

Divalente metal transporter 1 (DMT1) media la entrada apical del hierro dentro de los enterocitos duodenales y además transfiere el hierro del endosoma al citosol después de la entrada mediante el RsTf. Las mutaciones de DMT1 causan déficit sistémico de hierro y anemia microcítica además de sobrecarga férrica hepática con ferritinas > elevadas. La anemia está presente ya en el nacimiento. El defecto molecular es común a las isoformas intestinales como eritroides, lo que explica la elevada saturación de transferrina y la microcitosis.

Comunicamos una nueva mutación de DMT1 con una mutación en la isoforma 1A debido a un cambio de A > T en el nucleótido en la posición 652 además de la ya conocida GGC 212 > GTC en dos pacientes. Otros dos pacientes tenían cada uno una de las mutaciones y otros dos pacientes ninguno de ellas, siendo estos últimos 4 normales hematológicamente. Hasta ahora existen muy pocos casos descritos y este sería el primer caso en España en una familia sin consanguinidad.

**Agradecimientos:** queremos agradecer al Dr Vives Corrons, que forma parte del grupo ENERCA que nos puso en contacto rápidamente con el Prof Iolascon; al Profesor Iolascon y su grupo por su cordial colaboración y por último a los laboratorios de hematología especial de Vall d'Hebron (citología especial, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular) por su colaboración para poder enviar muestras hasta Nápoles.

**BENEFICIO DE LA ADMINISTRACIÓN AMBULATORIA DE HIERRO ENDOVENOSO: HASTA UN GRAMO POR SESIÓN**

**CO-061**

J.A. García-Erce<sup>1</sup>, B Soria<sup>2</sup>, J. Cuenca<sup>3</sup>, E. Rubio<sup>1</sup>, M. Muñoz<sup>2</sup>  
 Servicios de Hematología y Hemoterapia, <sup>2</sup>Cirugía Ortopédica y Traumatológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>3</sup>Medicina Transfusional, GIEMSA, Málaga

**Introducción:** Algunos pacientes afectados de procesos hematólogicos crónicos, bajo tratamiento anticoagulante oral o programados para cirugía presentan ferropenia sintomática resistente a la ferropatrina oral. El tratamiento con hierro sacarosa a la dosis estándar (200 mg por sesión) ha mostrado su beneficio y seguridad (Muñoz 2009). Recientemente hemos analizado el beneficio de dosis mayores de hierro sacarosa (300 mg) (Soria 2009). No obstante, es preciso numerosas visitas para administrar la dosis total requerida en pacientes con dificultades de desplazamiento o malos accesos venosos.

**Objetivo:** Por ello se ha evaluado la utilidad de la administración de hasta un gramo de hierro IV (hierro dextrano bajo peso molecular) por sesión en régimen ambulatorio en la corrección de la anemia.

**Pacientes y métodos:** Estudio prospectivo de la aplicación de un nuevo protocolo de administración de hierro dextrano en altas dosis (600-1.000 mg) en régimen ambulatorio. Hemos analizado la eficacia del protocolo ambulatorio y hemos comparado la administración de altas dosis vs. dosis estándar en pacientes con anemia o ferropenia. El hierro total requerido se calcula a partir de la fórmula clásica deficiencia total de hierro (DTH: (14 - Hb basal) x 2,41 x peso + 500) distribuido en una o varias sesiones. El primer día se administraba el hierro dextrano tras una dosis de prueba (100 mg en 50 cc NaCl 0,9% durante 30') seguido del resto de la dosis hasta 1 gramo en 250-500 cc en perfusión lenta.

**Resultados:** Se han revisado los datos clínicos y analíticos de 130 pacientes (73% mujeres), anémicos o ferropénicos resistentes o intolerantes al hierro oral remitidos desde enero 2004 al Banco de Sangre para ferropatrina endovenosa en régimen ambulatorio. La administración ambulatoria de hierro IV 1045 ± 745 mg (200-6000), en 3,1 ± 1,9 sesiones [1-10], a los 28 ± 15 días, elevó significativamente la Hb (AHb: 21 ± 14 g/L; p < 0,001), el hematocrito (AHto 6,3% ± 5,2), el Volumen Corpuscular Medio (AVCM 5 fL), la Hb Corpuscular Media (AHCM 2 pg), la anisocitosis (ARDW 2,5%), de la ferritina (ΔFerr 147 mcg/L), de la saturación (ΔSat 14%), corrección del resto del metabolismo del hierro y descenso de las plaquetas (-44). Cuando analizamos los pacientes tratados con dosis elevadas de hierro dextrano (sesiones 600-1.000 mg), éstos al final recibieron más cuantía (1625 vs 849, p < 0,001), menos sesiones (2 vs. 3,5, p: 0,012), sin diferencias en la respuesta hematológica ni la necesidad transfusional. No se registraron efectos adversos graves debidos a la administración de hierro dextrano ni por sacarosa.

**Conclusión:** Dada la baja incidencia de efectos adversos y la rápida elevación de la Hb, la administración de hierro dextrano IV (hasta 1 gramo), así como de hierro sacarosa IV (dosis 300 mg), se presenta como un tratamiento seguro y efectivo tanto para la corrección de la anemia preoperatoria, como en el tratamiento del sangrado digestivo crónico -angioplasias o hernia de hiato-, sobre todo en pacientes cardiopatas.

Muñoz M et al. Med Clin (Barc). 2009;132(8):303-6; Soria B et al. Anemia. 2009; 2(2)

**REGISTRO DE QUELACIÓN CON DEFERASIROX EN SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO**

**CO-062**

B. Arrizabalaga, M.T. Cedena, T. Pascual, C. Heras Benito, J. Martínez, S. Osorio, J. Pérez de Oteyza, F.A. Gonzalez, A. Villegas  
Grupo Madrileño de Síndrome Mielodisplásico. Grupo Español de Eritropatología

**Introducción:** La sobrecarga de Fe en SMD de bajo riesgo en fase transfusional parece ratificarse como un factor limitante de supervivencia. La Deferoxamina (Desferin R) ha demostrado ser un quelante eficaz y seguro pero su administración requiere prolongadas infusiones subcutáneas y por tanto su utilización en SMD en pauta eficaz ha sido muy limitada en la práctica clínica. En 2007 se comercializó en España el quelante oral Deferasirox (ExjadeR) con indicación aprobada para la sobrecarga de Fe de causa transfusional cuando la Deferoxamina estuviera contraindicada o fuera inadecuada.

El Grupo Español de Eritropatología y el Grupo Madrileño de SMD, mantienen abierto un Registro de tratamiento con Deferasirox, con el objetivo de valorar la eficacia y tolerancia del fármaco en estos pacientes.

**Objetivo:** Valorar la eficacia y tolerancia de Deferasirox en SMD de bajo riesgo (IPSS bajo e Intermedio I) en fase transfusional.

**Método:** Se recoge mediante encuesta semestral, además de la dosis de Deferasirox empleada y el número de C. hemáties transfundidos, los siguientes datos:

- Ferritina sérica y Fe hepático por Resonancia Magnética (opcional).
- Cambios en los niveles séricos de creatinina y transaminasas.
- Datos clínicos de efectos adversos a nivel digestivo y cutáneo.
- Cambios de dosis y motivos de abandono del tratamiento.

**Resultados:** Se han incluido 34 pacientes. Al inicio del tratamiento con Exjade R la edad media era de 70 años (40-85) y presentaban un nivel medio de ferritina de 2.103 µg/l (759-5228). Según clasificación WHO los pacientes se distribuían en ARS (17), CRDM (8), AR (5), Sd 5 q- (2), Otros (2). La dosis media empleada fue de 16 mg/kg/d (10-30) y el número medio de C.Hemáties recibidos en los primeros 6 meses de tratamiento fue de 17 (0-30).

1. Eficacia. Se han evaluado 33 pacientes tratados con ExjadeR, de los cuales 26 habían cumplido 6 meses (Ferritina: inicial: 2163µg/l final 1687µg/l) y 17 habían completado 12 meses de tratamiento (Ferritina: inicial: 2.073 µg/l final 1.125 µg/l). De forma individual todos los pacientes que recibieron < 3 C. Hemáties/m y mantenían una dosis de Deferasirox <sup>3</sup> 20 mg/kg/d, objetivaron disminución de ferritina.

Sólo en 3 pacientes se ha aportado datos de eficacia medida por cambio anual de contenido de Fe hepático por RMagnética.

2. Tolerancia: Síntomas gastrointestinales 12/32 (37%), ↑ Creatinina 8/32 (25%), Rash 4/32 (12%), ↑ GOT/ GPT 3/32 (10%). Cambio de dosis por efectos adversos 12/32 (37%).

Abandono definitivo por efectos adversos: 7/32 (22%) (4 ↑ Creatinina, 2 diarrea, 1 Rash).

**Conclusión:** Deferasirox se ha mostrado eficaz en el 62% de pacientes SMD, logrando un descenso en el nivel de ferritina. La tolerancia al fármaco ha sido aceptable. Los efectos adversos analíticos y/o clínicos se resolvieron en general de forma espontánea o disminuyendo la dosis salvo en 7 casos que obligaron a suspensión definitiva.

Teniendo en cuenta que en su mayoría estos pacientes van a continuar precisando aporte transfusional y quelación a lo largo de su vida, es necesario continuar el Registro a largo plazo para poder confirmar su perfil de seguridad.

**IMPORTANCIA DE LA CARACTERIZACIÓN GENÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE PIRUVATO KINASA**

**CO-064**

M. Manú Pereira<sup>1</sup>, E. García Materos<sup>1</sup>, R. Van Wijk<sup>2</sup>, J.L. Vives Corrons<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Unidad de Eritropatología. Hospital Clínic. Barcelona <sup>2</sup>Utrecht Red Blood Cell Center. University Medical Center

**Introducción:** El déficit de PK, enfermedad monogénica autosómica recesiva, constituye una de las principales causas de hemólisis neonatal. Su forma clínica más grave se caracteriza por una intensa anemia regenerativa con requerimiento hipertransfusional. La presencia de una elevada reticulocitosis y el efecto de las transfusiones pueden dificultar el diagnóstico de la enfermedad.

**Métodos y pacientes:** Se han estudiado dos niños de 17 meses (Caso 1) y 15 meses (Caso 2) con hemólisis neonatal y requerimiento hipertransfusional desde el nacimiento. El Caso 1 es referido para revisión diagnóstica y el Caso 2 por anemia sin filiar. Para los estudios generales de hemólisis, realizados en ambos propositus y sus progenitores se emplearon los procedimientos convencionales y para la determinación de las enzimas eritrocitarias los métodos estandarizados por la ICSS. Se utilizó el índice PK/HK para descartar el falso aumento de actividad PK debido al elevado número de reticulocitos circulantes. El estudio del gen PKLR se realizó mediante secuenciación de las regiones exónicas y de splicing para identificar mutaciones puntuales y mediante MLPA para el análisis de grandes deleciones o duplicaciones génicas.

**Resultados:** Las actividades enzimáticas e índice PK/HK se resumen en la Tabla 1. El análisis genético confirmó el carácter doble heterocigoto para las mutaciones 359C > T/1168G > A en el Caso 1 y 1481T > C/1675C > T en el Caso 2. Se describe por primera vez la mutación 1481T > C y de las dos mutaciones halladas en el Caso 1, la 1168G > A corresponde a una mutación de novo aparecida en el

MUESTRA	PROPOSITUS 1	PROPOSITUS 2	MADRE 1	MADRE 2	PADRE 1	PADRE 2
PK 6.1 - 12.3 UI/g Hb	6,80	6,50	4,10	5,20	7,90	3,80
HK 0,81 - 1,45 UI/g Hb	2,05	2,15	1,21	1,86	1,14	1,13
ÍNDICE PK/HK 4,8-11,9	3,30	3,00	3,30	3,80	6,90	3,40

padre (paternidad y ausencia de contaminación confirmadas mediante el análisis de 10 marcadores altamente polimórficos).

**Discusión:** En ambos pacientes, el diagnóstico del déficit de PK se realizó tardíamente (19 y 17 meses respectivamente) debido a las dificultades inherentes al estudio de anemias minoritarias o raras. El elevado número de reticulocitos circulantes y el régimen hipertransfusional explican que un déficit PK pueda pasar fácilmente desapercibido al mostrar la enzima valores de actividad cercanos a la normalidad cuando se estudia mediante los procedimientos convencionales. El índice PK/HK y un metuloso estudio familiar son muchas veces decisivos para establecer el diagnóstico cuya confirmación requiere un análisis genético-molecular.

Estudio realizado en el ámbito de la Red Europea ENERCA para estudio de las anemias, cofinanciada por la Comisión Europea.

**TRATAMIENTO DE LA ANEMIA CON DARBEPOETIN ALFA EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE RIESGO BAJO O INTERMEDIO-1. RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO ARAMYS**

**CO-063**

A. Villegas<sup>1</sup>, B. Arrizabalaga<sup>2</sup>, C. Fernández-Lago<sup>3</sup>, M. Castro<sup>4</sup>, J.R. Mayans<sup>5</sup>, J.R. González-Porras<sup>6</sup>, R. Duarte<sup>7</sup>, A.F. Remacha<sup>8</sup>, E. Luño<sup>9</sup> <sup>1</sup>Representación del Grupo Español de Eritropatología <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínic San Carlos. Madrid. <sup>3</sup>Hospital de Cruces. Barakaldo (Bizcaya). <sup>4</sup>Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña. <sup>5</sup>Complejo Hospital U. Vigo. Xeral Cies. Vigo. <sup>6</sup>Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario. Salamanca. <sup>8</sup>Hospital Duran i Reynals. I.C.O. Barcelona. <sup>9</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>10</sup>Hospital Central de Asturias. Oviedo.

**Introducción:** La anemia es el principal síntoma de los pacientes (pacs.) con síndromes mielodisplásicos (SMD) lo cual hace que los sujetos con esta patología tengan una alta dependencia de las transfusiones, lo que resulta en una calidad de vida muy limitada. Darbepoetina alfa (DA) es un agente estimulador de la eritropoyesis altamente glicosilado con un perfil farmacocinético único que permite una administración menos frecuente que la Hulpoo, incrementando por tanto la comodidad para el paciente.

**Metodología:** Estudio fase 2, prospectivo, multicéntrico, abierto, de un único brazo para evaluar la eficacia y seguridad de DA en pacs. con SMD. Pacs. incluíbles edad ≥ 18 años, SMD de riesgo bajo o intermedio-1 según IPSS (International Prognostic Scoring System (IPSS) criteria) y clasificación FAB (French-American-British) de Anemia Refractaria (AR), Anemia Refractaria Sideroblástica (ARS) ó Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB-I) (blastos ≤ 10%), anemia (Hb ≤ 10 g/dl), niveles séricos de eritropoyetina < 500 UI/l y requerimientos transfusionales < 2 concentrados de hemáties/mes durante los 2 meses previos. Le respuesta eritroide (Re) se evaluaba tras 8, 16 y 24 semanas de tratamiento. La Re mayor (ReM) se definió como un aumento en el valor de Hb ≥ 2 g/dl sobre el valor inicial y/o supresión de los requerimientos transfusionales. La Re menor (Rem) fue definida como un aumento en el valor de Hb ≥ 1 g/dl pero < 2 g/dl sobre el valor inicial o una reducción en los requerimientos transfusionales de al menos el 50%. El tratamiento con DA se iniciaba a dosis fijas de 300 mcg semanales (QW). Los pacientes que alcanzaban ReM a las 8 semanas podrían espaciar las siguientes dosis de DA a 300 mcg cada 2 semanas (Q2W). Los pacientes que a las 8 semanas no alcanzaban ReM, se les añadía filgrastim 300 mcg QW. Si durante el período de tratamiento se alcanzaba valores de Hb > 12 g/dl se interrumpiría el tratamiento de DA hasta que los valores de Hb eran < 11 g/dl. En este momento, se restauraba el tratamiento con la mitad de la dosis anterior.

**Resultados:** Se incluyeron 44 pacs. evaluables en el estudio. Mediana edad 75,8 años (rango 41,3-92,4), 53,5% hombres y 90,7% con ECOG de 0-1. Según clasificación FAB: 30,2% RA, 62,8% RARS y 7% RAEB; divididos en IPSS bajo (76,7%) e intermedio-1 (23,3%). La Hb basal media (DE) fue de 9,2 g/dl (0,8) y la eritropoyetina sérica de 122,1 IU/L (124,7). El 72,7% de los pacs. eran independientes de transfusión. Un 70,5% de los pacs. alcanzaron Re en la semana 8, un 70,5% en la semana 16 y un 72,7% en la semana 24. En la tabla se presentan los resultados de acuerdo a la ReM y Rem así como en función de la dependencia transfusional. Los niveles basales de eritropoyetina son el único factor predictivo encontrado en el estudio. DA fue bien tolerada. Cuatro efectos adversos de carácter moderado (ferropenia, cefalea y síndrome gipal) y uno fatal (evento tromboembólico) fueron relacionados con DA (ver Tabla).

**Conclusiones:** Según los resultados obtenidos, el tratamiento con DA a dosis fijas de 300 mcg QW (± filgrastim) es efectivo y bien tolerado en pacientes anémicos con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 según IPSS. Estudio realizado gracias a una beca educacional de AMGEN S.A.

	Grupo independiente de transfusion (n = 32)	Grupo dependiente de transfusion (n = 12)	Total (n = 44)
Respuesta eritroide semana 8, n (%)			
Respuesta Mayor	15 (46,9%)	6 (50,0%)	21 (47,7%)
Respuesta Menor	9 (28,0%)	2 (16,7%)	10 (22,7%)
Sin respuesta	9 (28,1%)	4 (33,3%)	13 (29,5%)
Respuesta eritroide semana 16, n (%)			
Respuesta Mayor	19 (59,4%)	8 (66,6%)	27 (61,5%)
Respuesta Menor	4 (12,5%)	0	4 (9,0%)
Sin respuesta	9 (28,1%)	4 (33,3%)	13 (29,5%)
Respuesta eritroide semana 24, n (%)			
Respuesta Mayor	19 (59,4%)	8 (66,6%)	27 (61,3%)
Respuesta Menor	5 (15,6%)	0	5 (11,4%)
Sin respuesta	8 (25,0%)	4 (33,3%)	12 (27,3%)

**Comunicaciones orales**  
**BIOLOGÍA Y PATOLOGÍA**  
**HEMORRÁGICA (I)**

**HEMOFILIA A Y B EN ANDALUCÍA. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO** **CO-065**

R. Núñez, M.J.G. Pimentel, E. Mingot, J.G. Martorel, F. Velasco, F. Jiménez, M.A. Palomo, R.M. Campos, M.M. Nieto, A. Amian, M. Monje, R. Pérez; en representación del Grupo Andaluz de Coagulopatías Congénitas  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Hospital N. S. de las Nieves. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Hospital Torrecárdenas. Almería. Hospital Materno Infantil. Hospital General de Jerez. Hospital Ciudad de Jaén. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva, Hospital Puerto Real. Cádiz*

**Introducción:** La hemofilia es una patología con poca prevalencia pero un alto coste sanitario. Conocer la población de hemofílicos tiene interés para la comunidad médica y para la administración para poder distribuir adecuadamente los recursos sanitarios. Con este objetivo se realizó un estudio epidemiológico de la situación actual de la hemofilia A (HA) y hemofilia B (HB) en Andalucía, en el contexto de un estudio nacional.

**Material y método:** Estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico, en el que participaron 15 centros con un total de 555 pacientes. Se incluyeron hemofílicos A o B de cualquier edad, en seguimiento activo en cualquier centro andaluz durante el año 2006. Se recogieron datos demográficos, tipo y gravedad de la hemofilia, modalidad de tratamiento y complicaciones.

**Resultados:** De los 555 pacientes el 87% presentaron HA y el 13% HB, 55% con hemofilia leve, 18% moderada y 27% grave. Los pacientes adultos representaron el 77% y los niños (edad < 14 años) el 23%. La edad media fue de 26 años y la forma de presentación fue hereditaria en el 55%, mientras en el 45% fue espontánea. El estudio de la anomalía genética fue realizado en el 65% de los pacientes, llegando al 82% en las formas graves. En el 2006 fueron tratados 279 pacientes (58%) con HA, el 27% con concentrados de origen plasmático y el 68% con factores recombinantes. En HB se trataron 39 pacientes (54%), 38% con factores plasmáticos y 62% con recombinantes. Todos los pacientes de edad pediátrica recibieron productos recombinantes. El 76% de los niños con HA grave recibieron profilaxis (primaria o secundaria), con una edad media de inicio 3,5 años. Solo 15 pacientes tenían acceso venoso central. Se observó artropatía establecida en al menos una articulación en el 28% de los pacientes. Presentaron infección por el VIH el 20% y por el VHC el 33% de los casos, con coinfección VIH y VHC en el 17%. Recibieron tratamiento con interferón/ribavirina 71 pacientes, siendo efectivo en el 47% de ellos. Se detectó inhibidor en 15 pacientes con HA y 3 con HB.

**Conclusiones:** El estudio transversal realizado en el año 2006 ha aportado datos de gran interés para conocer la situación de la población hemofílica en nuestra comunidad que puede servir como base para un censo autonómico posterior. A destacar el alto porcentaje de niños en profilaxis, la persistencia elevada de pacientes con infección VIH y la buena respuesta obtenida con el tratamiento de la infección VHC.

**GRANDES DELECCIONES EN HEMOFILIA A Y B. IDENTIFICACIÓN DE PORTADORAS POR MULTIPLEX LIGATION-DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION (MLPA)** **CO-067**

C. Silva Pinto, T. Fidalgo, R. Salvado, P. Martinho, D. Marques, E. Gonçalves, N. Martins y M.L. Ribeiro  
*Centro de Hemofilia. Centro Hospitalar Coimbra. Portugal*

**Fundamento:** Las grandes deleciones (delecs) son responsables por 5% de todos los casos de Hemofilia A (HA) grave y 3% de los casos de Hemofilia B (HB) grave. La identificación de portadoras con este tipo de mutación no es posible por la metodología PCR/secuenciación directa, debido a la presencia del alelo normal. El Southern Blot es muy moroso y la PCR cuantitativa con SYBR Green exige optimización y el análisis independiente de cada exón. Recientemente fue descrita la metodología MLPA, sencilla y rápida, que permite la identificación de múltiples delecs de exones en el mismo ensayo.

**Objetivo:** Identificar las mujeres portadoras de hemofilia en familias de individuos con HA o HB debidas a grandes delecs.

**Material:** Fueron estudiadas muestras de DNA de 3 pacientes (y respectivas madres) con hemofilia severa (2 HA y 1 HB) con grandes delecs en el gen F8 y F9, identificadas por PCR/secuenciación directa. Paciente HA1: delec de la región promotora hasta el exón 3; paciente HA2: delec exón 20 hasta exón 23, corroborada por la ausencia de la copia intragénica del gen A; HB1 ausencia completa de amplificación del gen F9. En las madres la identificación del estado de portadoras no había sido detectada.

**Métodos:** MLPA (MRC-Holland) para el gen F8 y F9. Para cada gen fue hecha una PCR con sondas exón específicas y sondas de referencia, seguido de la separación de productos por electroforesis capilar, análisis en el GeneMapper y en el Coffalyser. Para cada sonda/exón se hizo el ratio control/muestra, con un rango normal 0,8-1,2; valores abajo o arriba indican la presencia de número anormal de copias. Un ratio inferior a 0,7 indica heterocigotía para una delec.

**Resultados:** HA1: ausencia de hibridización (hibridiz) de las sondas en la región promotora hasta el exón 3; HA2: que por PCR convencional tiene ausencia de amplificación del exón 21, no entanto por MLPA hibridiza con la sonda 21 indicando apenas delec parcial del exón 21 y ausencia de hibridiz en el exón 22; HB1 - ausencia de hibridiz con todas las sondas, confirmando la delec total del gen F9. Las madres son portadoras de las mismas delecs que sus hijos (ratios entre 0,47 y 0,66) (tabla 1).

**Discusión y conclusión:** La metodología MLPA nos ha permitido confirmar y delimitar con mayor precisión las grandes delecs en 3 hemofílicos. En las 3 madres ha posibilitado la detección de las delecs. Esta metodología es sencilla y aporta una solución para la determinación del estado de portadoras en familias de pacientes con grandes delecs, tomando posible ofrecer consejo genético y diagnóstico pre natal.

	PCR/secuenciación	Técnica MLPA		
		F8 - MLPA P178 (44 sondas) ligación ausente / disminuida	ratio	Identificación Delec
HA1	Delec Promotor-Exón 3	Prom, Exón 1, 2 y 3	0	Delec Promotor-Exón 3
Madre HA1	?		0,48±0,02	Delec Promotor-Exón 3 (HTZ)
HA2	Delec E20-E23	22	0	Delec E21 (parcial) - 23
Madre HA2	?		0,53	Delec E21 (parcial) - 23 (HTZ)
		F9 - MLPA P207-B1 (29 sondas) con ligación ausente/disminuida		
HB1	Delec total gen F9	Promot -19	0	Delec total gen F9
Madre HB1	?		0,66±0,09	Delec total gen F9 (HTZ)
		?		?

? = no detectada

**DISTRIBUCIÓN DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS EN 120 FAMILIAS CON HEMOFILIA A GRAVE DE ANDALUCÍA** **CO-066**

R. Pérez<sup>1</sup>, R. Núñez<sup>1</sup>, R. García-Lozano<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Unidad de Coagulopatías Congénitas Hemorrágicas. <sup>2</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** Las alteraciones genéticas en hemofilia A se distribuyen a lo largo del todo el gen del FVIII. Aunque las inversiones en el intrón 22 e intrón 1 del gen suponen el 50% de las formas graves, se han descrito otras mutaciones como cambios puntuales, pequeñas deleciones e inserciones, grandes deleciones o mutaciones en las zonas de procesamiento de ARN. Describimos las mutaciones en 120 familias con hemofilia A grave de nuestra área.

**Método:** Se incluyeron 120 familias con hemofilia A grave, de las que en 104 familias estudiamos un varón hemofílico y en 16 una portadora obligada, por no disponer de probando hemofílico vivo. Se empleó muestra de sangre periférica con extracción de ADN y amplificación mediante PCR de las secuencias Int22h1, int22h2 e int22h3 para la inversión del intrón 22 y de las secuencias int1h1 e int1h2 para la inversión del intrón 1. Las muestras de los 104 varones hemofílicos que resultaron negativas para estas pruebas fueron secuenciadas para todos los exones y zonas adyacentes del gen del FVIII.

**Resultados:** En las 104 familias con varones hemofílicos vivos encontramos mutaciones en 99 de ellas (95,2%). La inversión del intrón 22 fue detectada en 42 familias (40,4%) y la inversión del intrón 1 en 4 (3,8%). En las portadoras sin probando vivo se detectó inversión del intrón 22 en 8 casos (50%). El resto de las mutaciones encontradas fueron las siguientes: a) Mutaciones puntuales en 29 familias, consistentes en cambio de aminoácidos en 16 casos (15%) y mutaciones de codón de parada en 13 (12,8%). b) Pequeñas inversiones o deleciones en 17 familias (16%) que ocasionan alteración del marco de lectura y secundariamente un codón de parada, la mayoría localizadas en el exón 14. c) Grandes deleciones en 4 familias (3,8%) que incluían uno o varios exones. d) Mutaciones en las zonas de procesamiento de ARN (splicing) en 3 familias (2,8%) que afectaban a los intrones 1, 4 y 9. De todas las alteraciones identificadas, 22 no habían sido descritas previamente.

**Conclusiones:** El porcentaje de inversiones del intrón 22 e intrón 1 es similar al descrito en la literatura. El estudio de la inversión del intrón 22 en las familias sin hemofílicos vivos es útil, ya que permitió el diagnóstico genético hasta en el 50% de estas familias. El resto de las mutaciones fueron muy heterogéneas. La detección de mutaciones no descritas anteriormente (23%) dificulta el estudio genético en familias sin hemofílicos vivos.

**CARACTERIZACIÓN DE 10 GRANDES DELECCIONES RESPONSABLES DE HEMOFILIA A. ESTUDIO DE LOS POTENCIALES MECANISMOS IMPLICADOS** **CO-068**

L. Ramírez Orihuela, I. Corrales Insa, L. Martorell Cedrés, E. Vidal Pérez  
*Unitat de Diagnòstic i Teràpia Molecular. Banc de Sang i Teixits. Barcelona*

La caracterización molecular de algunos pacientes hemofílicos se ve complicada en familias con mutaciones para las que la secuenciación nucleotídica no es suficiente a la hora de su caracterización exhaustiva. Ejemplo de este tipo de mutaciones, responsables de una proporción significativa en enfermedades hereditarias, son las grandes deleciones, inversiones o grandes inserciones. En el caso de la hemofilia A (HA) existen 150 registros de grandes deleciones en la base de datos internacional (<http://europium.csc.mrc.ac.uk/>) y en la mayoría de ellas no se ha establecido ni la posición ni su tamaño exacto. El objetivo de este trabajo ha sido la caracterización molecular exhaustiva de la mutación en 10 familias afectas de HA grave debido a deleciones parciales de gran tamaño (entre 248 y 32.757 pb) que afectan al gen F8 y producen la pérdida parcial o total de uno o más exones. Mediante estudios de Long Range PCR y Gene Walking se han caracterizado los puntos de corte para todas ellas. En seis casos las deleciones son simples mientras que en los cuatro casos restantes la mutación identificada tras el análisis de los puntos de corte resultó ser una indel, es decir, además de la deleción se ha producido la inserción de una secuencia de tamaño variable. Hemos estudiado la implicación de varios tipos de secuencias repetitivas en la potencial formación de estructuras secundarias intermedias en los extremos entre los que se produce la recombinación. Cinco de las deleciones simples comparten pequeñas secuencias (2-3 pb) a ambos lados de los puntos de corte que podrían explicar la mutación según el mecanismo conocido como slippage. Dicho mecanismo se ha propuesto como responsable de deleciones e inserciones y se debe al alineamiento erróneo de secuencias homólogas cortas situadas en diferentes loci de las cadenas complementarias. En dos de las mutaciones de tipo indel se ha producido una duplicación simple en tándem de una secuencia próxima a uno de los puntos de corte. Para las otras dos indels, la secuencia insertada (de 65 y 506 pb) corresponde a diferentes regiones del F8 sin que, por el momento, hayamos podido determinar el mecanismo molecular subyacente. Por último, destacar que la caracterización detallada de las grandes deleciones permite un mejor conocimiento de los mecanismos implicados en los reordenamientos genéticos. Asimismo, permite diseñar pruebas moleculares a medida para las familias y ofrecer un consejo genético y diagnóstico molecular rápido y fiable, evitando las limitaciones del diagnóstico indirecto. Este estudio constituye la aportación más extensa, en número de casos estudiados, a la caracterización de grandes deleciones responsables de HA.

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA CORRECTA TIPIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 2**
**CO-069**

I. Álvarez-Laderas, R. Núñez, E. Hidalgo, J. Digón, R. Pérez  
 Unidad de Coagulopatías Congénitas. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** La enfermedad de von Willebrand (EvW) es un trastorno hemorrágico congénito producido por un defecto en la concentración, estructura o función de los multímeros del factor von Willebrand (FvW). Es considerada la patología hemorrágica congénita más frecuente y afecta a un 0,8-1% de la población. La EvW se clasifica en tres categorías: una deficiencia cuantitativa parcial del FvW en el tipo 1, un defecto cualitativo en el tipo 2 (subtipos 2A, 2B, 2M y 2N) y una deficiencia completa del FvW en el tipo 3. La realización del análisis de los multímeros del FvW es importante para la correcta tipificación de la enfermedad si la relación FvW:CoR/ FvW:Ag < 0,7 (subtipos 2A, 2B y 2M).

**Materiales y métodos:** Se analizaron 16 pacientes no relacionados con sospecha de EvW tipo 2 para su correcta clasificación. Se realizaron técnicas de FvW:Ag, FvW:CoR, FVIIIc, FVIIIcR, por ELISA, RIPA, y estudio multimérico mediante electroforesis en gel de agarosa-SDS al 1,2%, transferencia de las proteínas a la membrana de nitrocelulosa, incubaciones con anticuerpo primario y secundario y posterior tinción y revelado con diaminobencidina (DAB), NiCl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. En los casos de sospecha de EvW tipo 2N se realizó la prueba de FvW:FVIIIb y si procedía el estudio molecular de hemofilia.

**Resultados:** Doce pacientes presentaron FvW:CoR/FvW:Ag < 0,7, 10 de ellos con patrón multimérico alterado compatible con EvW tipo 2A o 2B. De estos, sólo un caso mostraba RIPA aumentado, clasificándose como tipo 2B. El resto fueron diagnosticados como EvW tipo 2A. Los dos casos restantes, presentaron patrón multimérico normal correspondiéndose con EvW tipo 2M. En 4 pacientes con sospecha de EvW tipo 2N por tener relación FvW:CoR/FvW:Ag > 0,7, FVIIIc y VIIIcR disminuido, PFA y patrón multimérico normal, tras la realización de FvW:FVIIIb con resultado negativo se procedió a secuenciar el gen del FVIII resultando tres de ellos hemofílicos para las mutaciones pR1696Q, pR2159C, pQ2189R y una de las pacientes portadora de hemofilia y EvW tipo 1.

**Conclusiones:** El diagnóstico de la EvW es complejo. Técnicas laboriosas como el análisis de multímeros, RIPA y FvW:FVIIIb han permitido la correcta clasificación de pacientes en los distintos subtipos de EvW tipo 2. La realización del estudio molecular en casos con sospecha de EvW 2N, ha resultado útil para el diagnóstico de pacientes afectados de hemofilia A leve.  
 Trabajo subvencionado mediante una beca de Grifols.

**ANÁLISIS DE LIGAMIENTO EN DOS FAMILIAS CON TROMBOPATÍAS HEREDITARIAS DE ALTERACIÓN DESCONOCIDA**
**CO-071**

A. Bernal<sup>1</sup>, G. Pita<sup>2</sup>, N. Navarro<sup>1</sup>, M. Baeza<sup>1</sup>, J. Ribera<sup>1</sup>, M. Lozano<sup>1</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>, A. Gozalez<sup>2</sup>, B. Sánchez-Vega<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación. Murcia. <sup>2</sup>Centro Nacional de Genotipado (CEGEN). Madrid

**Objetivo:** Este trabajo pretende identificar, mediante análisis de ligamiento genético de genoma completo, las alteraciones genéticas responsables del desarrollo de una trombopatía hereditaria en dos familias.

**Materiales y métodos:**

**Pacientes:** Se estudiaron miembros de tres generaciones de dos familias en las que existían tres miembros con historial hemorrágico desde la infancia y anomalías moderadas en pruebas de función plaquetaria. El fenotipo de estas familias no encaja dentro de las trombopatías definidas (Bernard-Soulier, Trambastenia de Glazmann, Wiskott-Aldrich, etc.), siendo un fenotipo concordante con una alteración en las vías de la señalización plaquetaria cuyo gen responsable es desconocido.

**Análisis de ligamiento:** El genotipado de las familias se realizó con la plataforma GoldenGate Linkage V Panel de Illumina que analiza unos 6000 marcadores polimórficos de heterozigidad elevada, distribuidos a una distancia de 0,62 cM por todo el genoma. Los resultados se analizaron con el programa Merlin.

**Resultados:** Realizando un análisis paramétrico con un modelo de herencia recesiva, se obtuvieron dos regiones de ligamiento localizadas en los cromosomas 5 (entre los marcadores rs1200485 y rs4704223), y 22 (entre los marcadores rs714022 y rs2017931). Con valores de LOD score de 2,5 y 2,9 respectivamente. En estas regiones se localizan 21 genes conocidos y 2 microRNAs. De todos estos genes los que podrían tener una función en las vías de señalización de plaquetas serían: RGNF, CERK y COL4A3BP.

**Conclusiones:** En el presente estudio de análisis de ligamiento genético se ha encontrado un ligamiento significativo entre la trombopatía hereditaria de estas familias y dos regiones cromosómicas 5q13.2-q13.3 y 22q13.31. Notablemente, todos los síndromes relacionados con plaquetas grandes mapean en la misma zona (May-Hegglin, síndromes de Sebastian, Fechtner y Epstein), la cual se encuentra muy próxima al gen GPIba (22q11.2) responsable del síndrome de Bernard-Soulier. En estas zonas se localizan genes candidatos que podrían estar implicados en la vía de señalización de las ceramidas [CERK (kinasa que convierte ceramida a ceramida 1-fosfato un esfingolípido cuya diana es la fosfolipasa A2 enzima implicada en la agregación plaquetaria), y COL4A3BP (proteína transportadora de ceramida a la ceramida kinasa)], y en la reorganización de la actina y el citoesqueleto [RGNF]. Estudios que se están llevando a cabo actualmente llevarán a la identificación del gen/genes responsables de la patología en estas familias.

**ESTUDIO PRELIMINAR DEL ACLARAMIENTO DEL FVW MEDIANTE EL ANÁLISIS DEL PROPEPTÍDO DEL FVW**
**CO-070**

N. Cabrera, A. Moret, A.R. Cid, S. Haya, J.A. Aznar  
 Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Introducción:** El factor von Willebrand (FvW) se sintetiza en las células endoteliales y megacariocitos. Antes de su secreción sufre la escisión de un péptido de 741 aminoácidos denominado propeptido del FvW (FvWpp) que no está presente en la molécula madura. El FvWpp interviene en la multimerización del FvW y es liberado a la vez que éste en concentraciones equimolares, sin embargo, tiene una vida media y metabolismo independiente del FvW. Ante ciertos estímulos como el DDAVP, el FvW y el FvWpp se liberan de los lugares de almacenamiento de las células endoteliales y de los megacariocitos. Niveles elevados del FvWpp respecto al FvW plasmático pueden indicar una vida media acortada del FvW, siendo éste uno de los mecanismos fisiopatológicos en algunos pacientes con EVW tipo 1 y EVW adquirida. Este estudio pretende valorar la utilidad del cociente FvWpp/FvW:Ag en la identificación de un catabolismo aumentado del FvW maduro y su correlación con la respuesta al tratamiento con DDAVP.

**Métodos:** El rango de normalidad en nuestra población se estableció a partir de 20 controles sanos (11 ♀ y 9 ♂). Se estudiaron 22 pacientes con EVW: 15 de tipo 1, 2 de tipo 2A, 2 de tipo 2M, 1 de tipo 2N y 1 de tipo 3; y 1 paciente con EVW adquirida. 7 pacientes tenían realizado el test DDAVP. En 17 pacientes se conocía la mutación. El FvWpp se determinó por técnica ELISA con anticuerpos monoclonales antiFvWpp. El FvW:Ag se determinó mediante ELISA con anticuerpos policlonales antiFvW. Resultados: El rango de normalidad de FvWpp/FvW:Ag obtenido fue de 0,8 a 2,6. Cuatro pacientes con EVW congénita presentaron un cociente aumentado, con un promedio de 7 (3,3-12,3). De éstos, 3 eran de tipo 1: uno tipo Vicenza (R1205H), otro con herencia dominante de alta penetrancia (P1824H) y otro con herencia recesiva (R2464C + K2662R); y el otro de tipo 2A. Además, el paciente con EVW adquirida también mostró un cociente muy elevado, 16,2. Tres de los pacientes con cociente aumentado tenían realizado el test de DDAVP, confirmando que el FvW liberado presentaba una vida media disminuida. Conclusiones: El cociente FvWpp/FvW:Ag en condiciones basales es un buen indicador de un aclaramiento anormal del FvW, además ayuda en el diagnóstico de algunas variantes del tipo 1 y la EVW adquirida. Aparte de la mutación R1205H, otras descritas por primera vez en nuestra Unidad han revelado una vida media acortada del FvW. La detección de un aclaramiento aumentado puede ayudar en el ajuste de la pauta del tratamiento. Trabajo parcialmente subvencionado por CSL Behring y Grifols S.A.

**IDENTIFICACIÓN DE LAS 12 PRIMERAS MUTACIONES RESPONSABLES DE DÉFICIT DE FXI EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA, MEDIANTE SECUENCIACIÓN DIRECTA DEL GEN F11**
**CO-072**

L. Ramírez Orihuela, I. Corrales Insa, C. Altisent Roca, R. Parra López, F. Vidal Pérez  
 Unitat de Diagnòstic i Teràpia Molecular. Banc de Sang i Teixits. Barcelona

El Déficit del FXI es una coagulopatía congénita muy poco frecuente en la población (1:100.000) y se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómica recesiva. Suele estar asociada a sangrados variables y moderados que a menudo no están directamente correlacionados con los niveles de FXI circulantes. 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 aprovechar los avances en las tecnologías de secuenciación del DNA para diseñar y desarrollar un procedimiento rápido y simplificado que permita la identificación de las mutaciones presentes en el gen del FXI en individuos afectados. Para ello, se han diseñado 13 parejas de oligonucleótidos específicos que permiten amplificar los 15 exones del gen y las regiones intrónicas flanqueantes bajo idénticas condiciones de termociclado. Los productos de PCR son secuenciados en 16 reacciones, analizadas mediante electroforesis capilar y comparadas bioinformáticamente frente a la secuencia salvaje. El análisis molecular de 8 familias españolas afectas de déficit de FXI con manifestaciones clínicas diversas nos ha permitido identificar un total de 12 mutaciones de las cuales 3 no habían sido descritas previamente. Dos de las nuevas mutaciones se encuentran en el exón 15, una en homocigosis (W617X) y otra en heterocigosis (G588A), la tercera es una delección de una base en el exón 12 (Del1336A). También se han identificado otras 9 mutaciones (ocho missense y una nonsense) entre las que podemos destacar la presencia de 3 mutaciones en un único paciente con déficit grave (R479X /K518N /G336R), las dos primeras presentes en el cromosoma heredado del padre y la tercera en el heredado de la madre. El hecho de que en algunas familias sólo hayamos podido identificar una mutación podría ser indicativo de la presencia (en el cromosoma homólogo) de una gran delección u otros reordenamientos no detectables mediante secuenciación. En este sentido, se han iniciado estudios para tratar de detectar este tipo de mutaciones en los casos que lo requieran. En conclusión, la técnica desarrollada representa una valiosa herramienta para la caracterización molecular de pacientes de la población española con déficit de FXI a través de un estudio genético molecular rápido y sencillo que constituye un apoyo al diagnóstico clínico y permite dar 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 déficit de FXI en la población española.

## Comunicaciones orales

### BIOLOGÍA PLAQUETARIA Y ENDOTELIAL

#### IDENTIFICACIÓN DE DETERMINANTES GENÉTICOS EN DOS FAMILIAS CON DISFUNCIÓN PLAQUETARIA CONGENITA DE CAUSA DESCONOCIDA

**CO-073**

A. Bernal<sup>1</sup>, M.L. Lozano<sup>1</sup>, G. Pita<sup>2</sup>, N. Navarro<sup>1</sup>, M. Baeza<sup>1</sup>, A. González<sup>2</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>, J. Rivera<sup>1</sup>, B. Sánchez-Vega<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia <sup>2</sup>Centro Nacional de Genotipado (CEGEN). Madrid

**Introducción y objetivo:** Los trastornos plaquetarios más comunes se asocian a diátesis moderadas y a un fenotipo heterogéneo de función plaquetaria. En estos casos, frente a otros como el síndrome de Bernard Soulier (SBS) o la Tromboastenia de Glanzmann, los genes implicados no se conocen, por lo que la caracterización de alteraciones moleculares subyacentes es compleja y prácticamente inviable. Los estudios de análisis de ligamiento genético podrían delimitar regiones del genoma ligadas al fenotipo hemorrágico de estas familias, y permitir la identificación de los defectos moleculares responsables. En este estudio hemos realizado este análisis en 2 familias con diátesis hemorrágica moderada y variable en varios familiares. Los estudios plaquetarios (morfología y estructura, receptores adhesivos, agregación, activación, etc.) mostraron un patrón de disfunción moderada y heterogénea, por los que los pacientes se encuadraron en la miscelánea de defectos de activación plaquetaria.

**Métodos:** Se incluyeron 30 sujetos de tres generaciones de estas dos familias. Para clasificar a los sujetos como "afecto" o "no afecto", se realizó una entrevista dirigida a identificar sus antecedentes hemorrágicos personales. Se extrajo DNA genómico a partir de muestras de sangre, y se realizó un genotipado con la plataforma Golden Linkage V Panel de Illumina, que analiza unos 6000 marcadores polimórficos de heterocigosidad elevada distribuidos a una distancia de 0,62cM por todo el genoma. El análisis del ligamiento (LOD score) de determinantes genéticos asociados al fenotipo "afecto" se realizó con el software Merlin.

**Resultados:** Siete de los 30 sujetos fueron considerados afectados por sus antecedentes hemorrágicos. Realizando un análisis paramétrico con un modelo de herencia recesiva, identificamos dos señales de ligamiento genético significativo en los cromosomas 5 (LOD = 2,5; marcadores rs1200485 a rs4704233) y 22 (LOD = 2,9; marcadores rs714022 a rs2017931). El estudio de estas zonas reveló 21 genes conocidos y 2 microRNAs. Entre éstos, identificamos a RGNEF (p190RhoGEF) implicado en los procesos de reorganización de actina, y a los genes CERK y COL4A3BP asociados con el transporte de ceramidas y su transformación a esfingolípidos sustrato de la fosfolipasa A2, como potenciales genes candidatos de la disfunción plaquetaria en estas familias. Llamativamente zonas cromosómicas próximas contienen genes responsables de trastornos plaquetarios conocidos como MYH9 (22q12-13, síndromes de May-Hegglin) o GP1BB (22q11, SBS).

**Conclusión:** Este estudio identifica mediante ligamiento genético dos regiones cromosómicas 5q13.2-q13.31 y 22q13.31 asociadas al fenotipo de sangrado moderado en dos familias con trombopatía hereditaria de causa no caracterizada con la metodología convencional de hemostasia primaria. Estas regiones contienen genes como RGNEF, CERK, y/o COL4A3BP con potencial relevancia en la fisiología plaquetaria. Futuros análisis deberán aclarar la implicación real de estos genes en la disfunción plaquetaria en estas familias.

#### CONTROL DE LA SÍNTESIS DE TXA2 EN PLAQUETAS POR LA SIMVASTATINA MEDIANTE LA REGULACIÓN DE LA FOSFORILACIÓN DE LA CPLA2 Y LOS MOVIMIENTOS DE CALCIO

**CO-074**

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

La correcta inhibición de la síntesis de TXA2 por la aspirina no siempre se consigue en todos los pacientes<sup>(1,2)</sup>. Las estatinas ejercen una acción beneficiosa sobre la función de las plaquetas, independiente de su efecto sobre los niveles de colesterol, pero los mecanismos no están bien caracterizados.

**Objetivo:** Estudiar el efecto de las estatinas sobre la función plaquetaria y los mecanismos de transmisión de señales que regulan la síntesis de TXA2.

**Métodos:** Plaquetas humanas lavadas se incubaron (10 min 37°C) con simvastatina (SIM) (1-100 microM), una dosis subóptima de aspirina (1microM) o ambos y se estimularon en un agregómetro con colágeno (1 microg/ml) o ácido araquidónico (AA) (200 microM). A los tiempos indicados, las plaquetas se lisaron y en los extractos se detectaron las formas fosforiladas (activas) de cPLA2, y las MAPKs erk1/2 y p38. El estudio de los movimientos de calcio se realizó por fluorimetría en plaquetas cargadas con FURA2AM. La síntesis de TXA2 se cuantificó mediante un ELISA comercial.

**Resultados:** El tratamiento con SIM redujo un 26,3% la síntesis de TXA2 (p = 0,04). La incubación simultánea con SIM y aspirina incrementó la inhibición de la síntesis de TXA2 (ASA: 18,4%, sim+ASA: 50,8%, p = 0,017). Sin embargo, cuando las plaquetas se estimularon con AA el tratamiento con SIM no afectó a la síntesis de TXA2, descartando un efecto de la estatina sobre la COX-1. El tratamiento con SIM inhibió de forma dosis-dependiente tanto el incremento de calcio como la fosforilación de cPLA2 inducidas por colágeno. Al estudiar el efecto de la SIM sobre las MAPKs, reguladoras de la fosforilación de cPLA2 y de los movimientos de calcio, encontramos que la SIM redujo la activación de erk1/2, aunque tuvo un menor efecto sobre p38.

**Conclusión:** La SIM regula la síntesis de TXA2 en plaquetas actuando sobre erk1/2, que a su vez regulan la fosforilación de cPLA2 y los movimientos de calcio. Este efecto de las estatinas, regulando la síntesis de TXA2 de modo independiente de los niveles de colesterol, puede ser, al menos en parte, responsable de los efectos beneficiosos de la estatina, y podría contribuir a reducir la síntesis de TXA2 en pacientes resistentes al tratamiento con aspirina. FIS07/0463/MMA2006/RD06/0026.

1. Valles et al *Am J Cardiol* 2007;99:19.

2. Santos et al *J Thromb Haemost* 2008;6:615

#### PARTICIPACIÓN DE LAS TIROSINA CINASAS Y SERINA/TREONINA FOSFATASAS EN LA REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA POR VÍAS DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES DE LA SÍNTESIS DE TXA2

**CO-075**

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

Existen pacientes tratados con aspirina en los que no se consigue el bloqueo de la síntesis de TXA2<sup>(1,2)</sup>. La fosforilación de proteínas en tirosina y/o serina/treonina constituye uno de los principales mecanismos de transmisión de señales en las plaquetas.

**Objetivo:** Estudiar la fosforilación de proteínas en plaquetas estimuladas con colágeno como vía dependiente e independiente de la síntesis de TXA2. Métodos. Se emplearon plaquetas lavadas de voluntarios sanos sin medicación, incubadas con aspirina (ASA) (1mM), un inhibidor de las tirosina cinasas (tyrphostin A47 (tyr) 90 microM) o un inhibidor de las serina/treonina fosfatases (ácido okadaico (OA) 500 nM) y estimuladas con colágeno (16 microg/ml). Para determinar la liberación de gránulos densos se emplearon plaquetas marcadas con 14C5HT.

**Resultados:** Tyr redujo la agregación al colágeno (40%) y la liberación (31%), mientras OA bloqueó la activación plaquetaria (agregación: 93%, liberación: 91%). El tratamiento simultáneo con ASA y tyr produjo una inhibición significativamente mayor que por separado (agregación: 67%, liberación: 56%; ASA: agregación:41%, liberación: 36%). Con una dosis subóptima de OA (100 nM) la incubación simultánea con ASA también incrementó significativamente la inhibición. Al estudiar el efecto de tyr u OA más ASA sobre la transmisión de señales, encontramos que especialmente la inhibición de las serina/treonina fosfatases inhibió la fosforilación en tirosina y la reorganización del citoesqueleto, inhibición que en ambos casos se incrementó cuando simultáneamente se trataron las plaquetas con ASA. Por otra parte, tanto tyr como OA disminuyeron la síntesis de TXA2 en plaquetas estimuladas con colágeno. Tyr y OA bloquearon la agregación plaquetaria inducida por el análogo del TXA2 U46619 (1microM), bloqueo que se superó al estimular simultáneamente con U46619 y epinefrina (10 microM) en el caso del tyr, pero no al tratar con OA.

**Conclusión:** El control de las fosforilaciones en tirosina, ya sea directamente (tyr) o indirectamente (OA) puede regular mecanismos TXA2-dependientes e independientes en las plaquetas. Es de interés avanzar en el conocimiento de estas vías de transmisión de señales en las plaquetas que pueden proporcionar nuevas dianas terapéuticas.

FIS07/0463/MMA2006/RD06/0026.

1. Valles et al *Am J Cardiol* 2007;99:19.

2. Santos et al *J Thromb Haemost* 2008;6:615.



### EL FACTOR TISULAR ASOCIADO A PLAQUETAS MEJORA LA FORMACIÓN DE TROMBOS SOBRE SUPERFICIES TROMBOGÉNICAS

CO-076

I. López-Vilchez, A.M. Galán, F. Navalón, L. Brunso, P. Molina, M. Díaz-Ricart, G. Escolar  
*Servicio de Hemoterapia-Hemostasia. Hospital Clínic. CDB. IDIBAPS. Universidad de Barcelona*

**Antecedentes y objetivo:** Estudios recientes confirman la presencia de factor tisular (FT) en las plaquetas. Nuestro grupo ha demostrado que las plaquetas pueden internalizar y almacenar microvesículas ricas en FT (MV-FT). Sin embargo, no hay evidencias del papel del FT asociado a plaquetas en la formación de los trombos. Hemos estudiado in vitro el efecto del FT intraplaquetario en la agregación plaquetaria y en la formación de fibrina en dos modelos de trombosis.

**Métodos:** Alicuotas de plasma rico en plaquetas (PRP), se expusieron durante 1 h a diferentes preparaciones de MV-FT: FT placentario (FTp), FT placentario sonicado (FTps) y FT recombinante (FTr). Las plaquetas fueron lavadas para eliminar el exceso de MV-FT. Se realizaron estudios de perfusión con sangre heparinizada más un 30% de plaquetas que contenían FT. La superficie adhesiva consistió en superficies con colágeno inmovilizado para estudios con cámara plana, y en segmentos arteriales dañados para la cámara anular. Igualmente, se midió la generación de trombina en alicuotas de PRP.

**Resultados:** La presencia de FT intraplaquetario potenció la generación de trombina en todos los casos. La adición a los perfusados de un 30% de plaquetas conteniendo FTp, FTps o FTr, resultó en un incremento estadísticamente significativo en el porcentaje de superficie cubierta por plaquetas (%P) vs. control (19,7±0,6, 22,4±0,8 y 23,9±0,7 respectivamente, vs. 14,5±1,4; p < 0,05), en las superficies de colágeno. Este incremento también alcanzó significación estadística entre FTps y FTr vs. FTp (p < 0,05). Los estudios de perfusión realizados con cámaras anulares usando segmentos vasculares dañados mostraron resultados similares. La presencia de FTp, FTps o FTr intraplaquetario aumentó las interacciones plaquetarias con el subendotelio vs. control (%P: 54,0±1,5, 54,3±0,7 y 47,2±6,8 respectivamente vs. 38,0±3,5; p < 0,05). El análisis de los cortes transversales mostró que el FT intraplaquetario incrementó el tamaño de los agregados plaquetarios, aunque su efecto en la fibrinoformación fue menos evidente.

**Conclusiones:** Nuestro trabajo apoya el concepto de que las plaquetas conteniendo FT son más reactivas a las superficies trombogénicas. Este incremento en las propiedades adhesivas de las plaquetas, probablemente esta relacionado con un aumento en la generación local de trombina. Nuestros resultados sugieren que el FT asociado a las plaquetas jugaría un papel crítico en la precipitación de eventos isquémicos en algunas situaciones patológicas.  
 Ayudas: SAF2006-08003, Red HERACLES RD06/0009, SGR2005-00952, FIS (CP04-00112; PI040887; PI060260).

### EXPRESIÓN DE MICRORNAS EN TEJIDO ENDOMETRIAL Y ENDOMETRIOSÍCO DE MUJERES CON ENDOMETRIOSIS. SU RELACION CON FACTORES ANGIOGÉNICOS

CO-078

L.A. Ramón, J. Gilabert-Estellés, J. Gilabert, A. Braza-Boils, F. España, M. Chirivella, A. Estellés  
*Centro de Investigación. Hospital Maternal y Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia*

**Antecedentes:** Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la patología endometrial pueden afectar a distintos sistemas (angiogénesis, inflamación, proteólisis, hormonas, microRNAs...). 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.

El objetivo de este trabajo fue analizar diversos miRNA (miRNA-16, -17, -20a, -125a, -221 y -222) relacionados con la angiogénesis y diversos factores angiogénicos (factor de crecimiento vascular, VEGF-A y trombospondina, TSP) en paralelo, tanto en tejido endometrioso (endometrioma ovárico) como en endometrio de mujeres con endometriosis.

**Métodos:** La detección específica de los miRNA se llevó a cabo por PCR en tiempo real utilizando los cebadores específicos del kit "TaqMan MicroRNA Assay". Los niveles de VEGFmRNA y TSPmRNA se determinaron mediante RT-PCR cuantitativa y los niveles antiangiogénicos mediante ELISAS.

**Resultados:** El tejido endometrial de las mujeres con endometriosis mostró una mayor expresión de VEGF mRNA y VEGF antigénico (ag) que el endometrioma ovárico (VEGFmRNA, P = 0,012; VEGFag: P = 0,012) y una menor expresión del miRNA-125a (P = 0,009) y miRNA-222 (P = 0,001). Por el contrario, el inhibidor angiogénico TSP estaba menos expresado en el endometrio que en el endometrioma ovárico (TSP mRNA P = 0,0001; TSPag P = 0,015) y se obtuvo una mayor expresión del miRNA-17 en el endometrio (P = 0,009). Se observó una correlación inversa y significativa entre el miRNA-222 y el VEGFag (-0,355, P = 0,04) y el miRNA-17 y la TSPag (-0,454, P = 0,007).

En conclusión, 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. Todo ello podría influir en la expresión de diversos factores angiogénicos y antiangiogénicos que pueden jugar un papel importante en la patogenia de la endometriosis.

Beca Fibrinólisis Fundación Española de Trombosis y Hemostasia FETH 2008, FIS PI050799, PI080185, Red RECAVA RD06/0014/0004, Fundación Investigación Hospital La Fe.

### EXPRESIÓN DE FACTORES FIBRINOLÍTICOS Y ANGIOGÉNICOS EN CULTIVOS DE CÉLULAS ESTROMALES DE MUJERES CON ENDOMETRIOSIS. INFLUENCIA DEL LÍQUIDO PERITONEAL

CO-077

A. Braza-Boils, R. Cosin, J. Gilabert-Estellés, L.A. Ramón, M.J. Gómez-Lechón, J. Gilabert, M. Chirivella, F. España, A. Estellés  
*Centro de Investigación. Hospital Maternal y Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia*

**Antecedentes:** La endometriosis, definida como la presencia de endometrio fuera del útero, es una de las enfermedades ginecológicas más frecuentes. Se trata de una enfermedad multifactorial y poligénica en la que están implicados el sistema fibrinolítico y la angiogénesis. Se ha indicado que tanto factores endometriales como peritoneales podrían estar relacionados con esta enfermedad.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la influencia del líquido peritoneal en la expresión de factores fibrinolíticos y angiogénicos en cultivos primarios de células estromales de endometrio procedentes de mujeres con endometriosis y controles.

**Métodos:** Las células endometriales se aislaron, se cultivaron y el cultivo se trató con líquido peritoneal, tanto de pacientes como de controles, a diversas diluciones en medio sin suero bovino fetal. En experimentos previos se optimizaron las condiciones de incubación en relación a las diluciones del líquido peritoneal (10% y 25%) y el tiempo de incubación (4 horas). Los niveles de mRNA de factores fibrinolíticos (urokinasa, uPA) y antifibrinolíticos (PAI-1) y factores angiogénicos (VEGF) y antiangiogénicos (trombospondina, TSP) se determinaron mediante RT-PCR cuantitativa (en extractos de los cultivos) y los niveles antiangiogénicos (ag) de dichos factores (en los sobrenadantes de los cultivos) mediante ELISAS.

**Resultados:** Se observó que el líquido peritoneal inducía aumento de los activadores fibrinolíticos y angiogénicos (VEGF y uPA) tanto en el sobrenadante de los cultivos como en el extracto de cultivo celular. Los niveles más elevados se obtuvieron en cultivos de endometrio procedente de mujeres con endometriosis tratados con líquido peritoneal procedente de mujeres también con endometriosis [Cultivos de endometrio de pacientes tratados vs no tratados con líquido peritoneal de pacientes: uPAag: 5,66 vs 1,17 ng/ml, P < 0,01; uPA-mRNA: 2,21 vs 1,31 copias (gen/ $\beta$ actina), P < 0,01; VEGFag: 210 vs 30 pg/ml, P < 0,01; VEGFmRNA: 2,55 vs 1,40 copias (gen/ $\beta$ actina), P < 0,01].

**Conclusiones:** El líquido peritoneal procedente de mujeres con endometriosis indujo un aumento de los niveles de VEGF y uPA, tanto a nivel antiangiogénico como mRNA, significativamente mayor que el obtenido tras la incubación con líquido peritoneal de controles. La respuesta fue muy superior en los cultivos procedentes de las pacientes. Este aumento podría contribuir al desarrollo de la endometriosis por inferir al tejido endometrial una mayor capacidad de infiltración y de angiogénesis.  
 Beca Fibrinólisis Fundación Española de Trombosis y Hemostasia FETH 2008, FIS PI050799, PI080185, Red RECAVA RD06/0014/0004, Fundación Investigación Hospital La Fe.

### EL DEFIBROTIDO PROTEGE AL ENDOTELIO DEL DAÑO ASOCIADO AL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

CO-079

M. Palomo, M. Díaz-Ricart, P. Molina, F. Navalón, F. Fernández-Avilés, M. Rovira, G. Escolar, E. Carreras  
*Hospital Clínic. Barcelona. CDB. IDIBAPS. Universidad de Barcelona*

**Introducción:** Existe activación y daño endotelial asociados no sólo al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alógeno, si no también al autólogo. El efecto protector del defibrotide sobre el endotelio ha sido demostrado en modelos microvasculares de daño endotelial en asociación al TPH alógeno. Hemos evaluado el efecto de este fármaco sobre la disfunción endotelial en el TPH autólogo en un modelo macrovascular.

**Material y métodos:** Muestras de suero de pacientes sometidos a TPH autólogo (n = 11) fueron recolectadas antes (Pre) y después del acondicionamiento (0) con BEAM 200 y tras 7, 14 y 21 días del trasplante. Células endoteliales macrovasculares (CE) en cultivo fueron preincubadas con defibrotide (0 y 100  $\mu$ g/ml) y posteriormente expuestas a los medios conteniendo los distintos sueros para evaluar cambios en la expresión del receptor de adhesión ICAM-1, mediante inmunocitoquímica, y alteraciones en la trombogenicidad de la matriz extracelular (MEC), mediante estudios de adhesión in flujo con sangre citrada (800s-1, 5 min).

**Resultados:** La exposición de las CE a los medios conteniendo el suero de los pacientes indujo un incremento progresivo de la expresión de ICAM-1 de 2,4x, 3,9x, 6,3x, y 3,2x en las muestras correspondientes a los días 0, 7, 14 y 21 vs. la muestra Pre. Así mismo, estas células generaron una MEC más reactiva hacia las plaquetas, con un aumento progresivo en la superficie cubierta por plaquetas hasta el día 14 (valores de superficie cubierta por plaquetas de 26,2% día Pre, 29,8% día 0, 32,1% día 7, 36,6% día 14 y 28,4% día 21). La preincubación de las monocapas celulares con DF, previa a la exposición a los medios, disminuyó significativamente el incremento de los receptores de adhesión (1,7x, 2,9x, 3,8x, y 2,2x en las muestras correspondientes a los días 0, 7, 14 y 21 vs. la muestra Pre) y de la trombogenicidad de la matriz tras el TPH (24,1% día Pre, 21,4% día 0, 28,3% día 7, 25,2% día 14 y 21,8% día 21).

**Conclusión:** El incremento en los marcadores de activación endotelial estudiados corroboran la presencia de un daño endotelial en el TPH autólogo. El claro efecto protector del endotelio del fármaco defibrotide abre la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas y profilácticas asociadas a este tipo de trasplante.  
 Financiación: FIS PI060260, FIS PI050153 (Fondo de Investigaciones de la Seguridad Social), German José Carreras Leukaemia Foundation (R 07/41v), SGR2005-00952 (Generalitat de Catalunya), SAF2006-08003 (Ministerio de Ciencia y Tecnología), RD06/0009/1003 (Red HERACLES, Instituto de Salud Carlos III).

**EL TUNGSTATO SÓDICO PREVIENE EL EFECTO PROINFLAMATORIO, PERO NO EL PROTROMBÓTICO DEL SECRETOMA DEL TEJIDO ADIPOSITO VISCERAL SOBRE EL ENDOTELIO**

**CO-080**

M. Palomo, F. Hanzu, P. Molina, P. Gómez, M. Garaulet, R. Gomis, M. Díaz-Ricart  
Hospital Clínic. Barcelona. CDB. IDIBAPS. Universidad de Barcelona

**Introducción:** La obesidad visceral abdominal constituye un factor de riesgo crucial en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. Estudios previos demuestran que el secretoma del tejido adiposo visceral produce disfunción endotelial. La presencia de disfunción endotelial es determinante en el inicio del proceso aterotrombótico. El efecto del tungstato sódico sobre la obesidad está siendo objeto de estudios clínicos de fase II por su acción inhibitoria sobre la adipogénesis. Por todo ello, hemos evaluado el posible papel del tungstato sódico sobre el efecto proinflamatorio y protrombótico del secretoma del tejido adiposo sobre el endotelio.

**Material y métodos:** Muestras de tejido adiposo abdominal visceral fueron obtenidas a partir de pacientes con obesidad mórbida (IMC de 40-45 kg/m<sup>2</sup>) (n = 6), sin otros factores de riesgo cardiovascular. El tejido adiposo visceral, completo (V) o separado en sus fracciones celulares (adipocitos, AV, y estroma, EV), fue incubado 24h con medio neutro, en ausencia y presencia de tungstato sódico (100µM), para obtener los correspondientes secretomas. Células endoteliales (CE) en cultivo fueron incubadas con los distintos secretomas para evaluar alteraciones en la expresión de receptores de adhesión (VCAM-1, ICAM-1) en la superficie celular, mediante técnicas de inmunocitoquímica y PCR a tiempo real, y cambios en la trombogenicidad de la matriz extracelular (MEC), mediante estudios de adhesión en condiciones de flujo (800s-1, 5 min).

**Resultados:** La exposición de CE al secretoma de V, AV y EV resultó en un incremento en la expresión de VCAM-1 (15,5x, 8,2x y 9,8x vs. CE control) e ICAM-1 9,8x, 7,3x y 10x vs. CE control) en su superficie, que fue reducida significativamente en presencia de tungstato sódico (3x, 1,5x y 2,2x en VCAM-1 y 2,3x, 1,9x y 2,5x en ICAM-1 vs. CE control). Esta tendencia de los resultados fue muy similar en experimentos de PCR a tiempo real. Por otro lado, la reactividad de las MEC correspondientes incrementó notablemente en respuesta a los secretomas V, y EV (superficie cubierta por plaquetas de 36±3% en V y 29±1,5% en EV, vs. 20±1,3% en controles), pero la presencia de tungstato sódico no modificó la trombogenicidad de las MEC generadas (34±3% y 29,5±1,8%, respectivamente).

**Conclusión:** El tungstato sódico inhibe el efecto proinflamatorio, aunque no el protrombótico, inducido por el tejido adiposo. Los resultados sugieren que el tungstato altera el patrón de citoquinas secretadas por el tejido adiposo obeso. Aparte del efecto adelgazante del tungstato sódico, estos hallazgos abren una nueva posibilidad terapéutica en la prevención del riesgo cardiometabólico asociado a la obesidad para esta molécula.

**Financiación:** FIS PI060260, FIS PI050153 (Fondo de Investigaciones de la Seguridad Social), German José Carreras Leukaemia Foundation (R 07/41v), SGR2005-00952 (Generalitat de Catalunya), SAF2006-08003 (Ministerio de Ciencia y Tecnología), RD06/0009/1003 (Red HERACLES, Instituto de Salud Carlos III).

**RELEVANCIA PRONÓSTICA DE LAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN LA LMMC**

**CO-081**

E. Such, J. Cervera, D. Costa, F. Solé, E. Luño, B. Nomdedeu, T. Vallespi, F. Carbonell, M.T. Ardanaz, F. Ramos, M. Tormo, C. del Cañizo, L. Arenillas, M. Mallo, B. Xicoy, V. Gómez, V. Marco, S. Bonanad, R. Collado, M.J. Calasanz, J. Cruz-Cigudosa, J.M. Hernández-Rivas, M.L. Senent, C. Pedro, T. Bernal, J. Bueno, G.F. Sanz  
Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos (RESMD)

**Introducción:**[c1] La LMMC es una enfermedad heterogénea, con características tanto de los síndromes mielodisplásicos (SMD) como de los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC). La citogenética juega un papel clave en la estratificación pronóstica de los SMD, sin embargo su valor en la LMMC es desconocido.

**Objetivos:** Evaluar el significado pronóstico de alteraciones específicas en una larga serie de pacientes diagnosticados de CMML de novo en el RESMD.

**Pacientes y métodos:** Se han estudiado 414 pacientes con LMMC con citogenética valorable. La mediana de edad fue de 73 años y 287 (69%) eran hombres. Según la clasificación FAB, 248 (60%) eran LMMC-MD (leucocitos  $\leq 13 \times 10^9/L$ ) y 166 (40%) LMMC-MP ( $>13 \times 10^9/L$  leucocitos) y según la OMS 366 (89%) eran LMMC-1 y 46 (11%) LMMC-2. Resultados: El cariotipo fue normal en 304 pacientes (73%) y anormal en 110 (27%). Las anomalías cromosómicas más frecuentes fueron +8 (n = 30) aislada (n = 24) o con una alteración adicional (n = 6), -Y (n = 18), cariotipo complejo ( $\geq 3$  anomalías; n = 12), y -7/7q (n = 7). 41 pacientes tuvieron alteraciones no recurrentes que se englobaron en un mismo subgrupo. Con una mediana de seguimiento de 33 meses, la mediana de supervivencia global (SG) fue de 35 meses y el riesgo de transformación a LMA a los 5 años del 24%. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos de riesgo citogenético para SG (P < 0,001): bajo (cariotipo normal o -Y como única alteración; SG, 39m); alto (trisomía 8 o cariotipo complejo; SG, 11m) e intermedio (resto de anomalías; SG, 19m). El análisis multivariante confirmó el valor pronóstico independiente de citogenética para SG (P < 0,001), junto con leucocitos, plaquetas y blastos medulares. Los pacientes de alto riesgo citogenético tuvieron un mayor riesgo de evolución a LMA (40% vs. 18% a los 3 años; P < 0,001). Sin embargo, la única variable independiente asociada a evolución a LMA en el análisis multivariante fue el porcentaje medular de blastos (P < 0,001). Cuando se incluyó en el análisis multivariante, la dependencia transfusional al diagnóstico (n = 285) fue la única variable seleccionada para evolución a LMA y la de mayor peso para SG seguida de leucocitos y blastos medulares (P < 0,001).

**Conclusiones:** los resultados de esta serie, la más amplia comunicada hasta la fecha, demuestran que la citogenética y la dependencia trasfusional tienen gran importancia pronóstica en la LMMC.

*Este trabajo ha sido financiado in parte por las becas RD06/0020/0031 y CA08/00141.*

**Comunicaciones orales**

**MIELODISPLASIA Y APLASIA MEDULAR**

**INCIDENCIA E IMPACTO DE LA TROMBOCITOPENIA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO**

**CO-082**

J.R. González Porras, I. Córdoba, E. Such, B. Nomdedeu, J. Bueno, T. Bernal, M.T. Ardanaz, C. Pedro, V. Marco, R. Andreu, M. Tormo, F. Ramos, R. de Paz, V. Gómez, S. Bonanad, J.A. Muñoz, F. Carbonell, J.L. Guzmán, J. Bargay, A. Bailén, R. Duarte, M.J. Arilla, M.T. Cedena, R. Romero, A. Villegas, M. Díez-Campelo, G.F. Sanz, C. del Cañizo  
Hospital Universitario de Salamanca; en representación del 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 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 una trombocitopenia grave con riesgo de vida, pero el valor pronóstico de la trombocitopenia severa en estos casos no ha sido estudiado específicamente.

**Objetivos:** a) Conocer la incidencia de la trombocitopenia en SMD; b) analizar si la trombocitopenia se correlaciona con otras variables clínico-biológicas; y c) evaluar el impacto de la trombocitopenia grave en la supervivencia global (SG).

**Material y pacientes:** Se analizaron 2604 pacientes con SMD de novo (edad mediana: 71 años, 59% hombres) incluidos en el RESMD. La trombocitopenia fue definida como una cifra de plaquetas inferior a  $100 \times 10^9/L$  y clasificada en leve ( $50-100 \times 10^9/L$ ), moderada ( $30-50 \times 10^9/L$ ) y severa ( $<30 \times 10^9/L$ ).

**Resultados:** La trombocitopenia fue observada en 868 pacientes (33%), siendo leve en 502 (19%), moderada en 175 pacientes (7%) y grave en 191 pacientes (7%). La presencia de trombocitopenia grave fue mayor en ciertos subtipos FAB [AREB (11%) y AREB-t (22%), p < 0,001] y OMS [AREB-1 (12%) y AREB-2 (14%), p < 0,001], ciertos grupos de riesgo IPSS [intermedio-2 (13%) y alto riesgo (20%), p < 0,001], grupos de riesgo citogenético según IPSS [alto riesgo (16%), p < 0,001], número de blastos (9% si  $<30 \times 10^9/L$  plaquetas vs 5% si  $\geq 30 \times 10^9/L$  plaquetas, p < 0,001) y cifra de LDH (431 UI/L si  $<30 \times 10^9/L$  plaquetas versus 391 UI/L si  $\geq 30 \times 10^9/L$  plaquetas, p < 0,001). En pacientes con SMD de IPSS bajo o intermedio-1, (n = 1620, 62%) una cifra de plaquetas inferior a  $30 \times 10^9/L$  (n = 73, 5%) se tradujo en un acortamiento de la SG frente a los que presentaban plaquetas  $\geq 30 \times 10^9/L$  (mediana de SG, 16 meses versus 59 meses, p < 0,001). Esta asociación estadística se mantuvo en el análisis multivariante de Cox (p = 0,01) 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 trombocitopenia es común en los SMD y tiene gran impacto pronóstico en los SMD de bajo riesgo. Una cifra de plaquetas inferior a  $30 \times 10^9/L$  reduce notablemente la SG y debe ser considerada para seleccionar el tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo.

**EL ANÁLISIS DEL TRANSCRIPTOMA REVELA CAMBIOS COMUNES EN LA TRANSFORMACIÓN HACIA SMD DE ALTO RIESGO Y EN LA EVOLUCIÓN A LAM**
**CO-083**

M. Abáigar<sup>1</sup>, E. Lumbreras<sup>1</sup>, R. Benito<sup>1</sup>, J.R. González-Porras<sup>2</sup>, M. Díez-Campelo<sup>2</sup>, M. del Rey<sup>1</sup>, M.J. García<sup>2</sup>, J.M. Hernández<sup>1,2</sup>
<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas que afectan a la célula madre hematopoyética mieloide y que presentan una progresiva evolución hacia la leucemia aguda mieloblástica (LAM) en aproximadamente un 30% de los casos.

**Objetivo:** Analizar los genes y mecanismos biológicos implicados en el desarrollo de la anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) y en su transformación a LAM.

**Pacientes y métodos:** Se analizaron 124 muestras de MO: 33 AREB, 65 LAM y 26 controles (pacientes sin hemopatías de origen tumoral). En todos los casos se extrajo el ARN de las células mononucleadas de MO separadas por gradiente de densidad (Ficoll). El estudio de la expresión génica se realizó mediante el *array* de oligonucleótidos HG-U133 Plus 2.0 (Affymetrix) y las herramientas informáticas MeV 4.0 e Ingenuity. El análisis se realizó para los grupos AREB, LAM y controles en dos grupos independientes de casos. Para la interpretación de los resultados sólo se tuvieron en cuenta los genes que aparecían diferencialmente expresados en los dos análisis.

**Resultados:** Los análisis comparativos de los perfiles de expresión de las muestras de LAM y AREB, y de éstos respecto a los controles mostraron una desregulación de genes implicados en procesos de diferenciación, crecimiento y proliferación celular relacionadas con el desarrollo del sistema hematopoyético (FLT3, CAMP) así como con procesos de transporte de moléculas (SLC16A14), organización nuclear (SYNE1), procesos metabólicos (CYP4F3) y respuesta inmune (CLEC4D). El gen CAMP estaba menos expresado en las LAM que en los AREB y en éstos menos que en los controles. CAMP participa en la diferenciación mieloide y su expresión está regulada por el producto del gen CEPBA y la vitamina D<sub>3</sub>. Por el contrario, el gen FLT3 está más expresado en las LAM que en los AREB y en éstos más que en los controles. FLT3 es un gen clave en la hematopoyesis porque participa en los procesos de apoptosis, proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas en la MO, a través de diferentes rutas, una de las cuales, además, implica a CEPBA.

**Conclusión:** El análisis de expresión génica demostró que los AREB presentan un perfil de expresión distinto de las LAM así como de los controles. Además, la desregulación de los genes CAMP y FLT3 puede ser un mecanismo común que subyace en estas 2 hemopatías y puede estar en la base de la transformación leucémica de los SMD.

**¿LAS CÉLULAS MESENCIMALES DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS PERTENECEN AL CLON TUMORAL?**
**CO-085**

O. López Villar, S. Muntion, C. Santamaría, P. Hernández Campo, J.L. García, F.M. Sánchez Guijo, J.F. San Miguel, M.C. del Cañizo  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León

**Introducción y objetivos:** Las células mesenquimales (CSM), progenitoras del estroma medular, juegan un papel muy importante tanto en la hematopoyesis normal como en la patológica. Así, se sabe que en los síndromes mielodisplásicos (SMD), no solo permiten que se inicie el clon tumoral sino que además favorecen su desarrollo. También se conoce que presentan alteraciones genéticas. Sin embargo a la hora de intentar determinar si estas CSM pertenecen al clon tumoral no existe acuerdo entre los distintos autores. El objetivo del presente estudio es estudiar si las CSM de los SMD presentan alteraciones citogenéticas comunes a las células hematopoyéticas de los SMD y así poder determinar su pertenencia al clon tumoral.

**Material y métodos:** Previo consentimiento informado se han obtenido muestras de médula ósea (MO) de 12 pacientes con SMD sin tratamiento quimioterápico y con citogenética analizable mediante FISH. Mediana de edad 70 años (rango 54-88), varones 11, mujeres 6. Con esta muestra se ha realizado el estudio citogenético de las células hematopoyéticas (CPH) mediante cariotipo y FISH. Una alícuota de la muestra de MO se utilizó para expandir CSM mediante la técnica de cultivo estándar. Tras 2 o 3 pases y mediante citometría de flujo se analizó la pureza de CSM y se realizó FISH con las mismas sondas utilizadas para el estudio de las CPH.

**Resultados:** En todos los casos las CSM presentaban el fenotipo requerido por la Sociedad Internacional de Terapia Celular y la pureza fue siempre superior al 98%. El análisis de la FISH en las CSM se muestra en la tabla adjunta. En 9 de los casos se detecta un porcentaje significativo de CSM que presentan la misma alteración citogenética que en las CPH. En los 3 casos restantes, indicado en cursiva, el porcentaje de células con alteración se encuentra en el límite de detección de la técnica.

**Conclusiones:** Mediante FISH se detecta un porcentaje variable CSM con la misma alteración presente en las CPH. Estos datos sugieren que al menos una proporción de CSM presentan la alteración citogenética presente en las CH, sugiriendo un célula común que puede ser el origen de ambas poblaciones.

**TRASPLANTE ALOGÉNICO EN SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL**
**CO-084**

O. López-Villar<sup>1</sup>, I. Córdoba<sup>1</sup>, V. Gómez-García de Soria<sup>2</sup>, R. Martino<sup>3</sup>, J.A. Pérez-Simón<sup>4</sup>, T. Bernal<sup>5</sup>, R. Duarte<sup>6</sup>, B. Xicoy<sup>7</sup>, M.L. Amigo<sup>8</sup>, M. Tormo<sup>9</sup>, F. Iniesta<sup>10</sup>, J. Bargay<sup>11</sup>, A. Bailén<sup>12</sup>, B. Arrizabalaga<sup>13</sup>, L. Benloch<sup>14</sup>, G. Sanz<sup>15</sup>, M.C. del Cañizo<sup>16</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario. Salamanca. <sup>2</sup>Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>3</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>4</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>5</sup>CCO Hospital Durán y Reynals. I.Hospital de Llobregat. <sup>6</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. <sup>7</sup>Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. <sup>8</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia. <sup>9</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>10</sup>Hospital San Llatzer. Palma de Mallorca. <sup>11</sup>Hospital Regional Carlos Haya. Málaga. <sup>12</sup>Hospital de Cruces. Bilbao. <sup>13</sup>Data Manager. RE-SMD. <sup>14</sup>Hospital Universitario La Fe. Valencia. REGISTRO ESPAÑOL DE SMD. GETH

**Antecedentes y objetivos:** El único tratamiento curativo hasta el momento para los síndromes mielodisplásicos (SMD) es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) que tiene una considerable morbi-mortalidad por lo que es importante determinar qué pacientes son candidatos. El objetivo de este trabajo es describir las características y la evolución de 216 pacientes sometidos aloTPH en 13 centros españoles.

**Métodos:** Se han incluido 216 pacientes, diagnosticados de SMD, que han recibido un aloTPH en 13 centros españoles entre los años 1997 y 2008. Se analizaron parámetros como el tipo de SMD, el estado de la enfermedad, parámetros analíticos, porcentaje de blastos, fuente de progenitores, identidad HLA, enfermedad injerto contra huésped (EICH), etc. El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS 15.0, los valores de  $p < 0,05$  se consideraron significativos.

**Resultados:** La mediana de edad al aloTPH es de 48 años (rango 16-75); hombre/mujer 61,9/38,1; el diagnóstico de SMD se realizó según la clasificación de la OMS de 2001: anemia refractaria (AR) con/sin sideroblastos en anillo (SA) 5,6%, citopenia refractaria con displasia multilineal con/sin SA 8,4%, anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) tipo 1 17,3%, AREB tipo 2 25,7%, SMD inclasificable 1,7%, síndrome 5q- 0,6%, leucemia mieloblástica aguda secundaria 24,6%, otros subtipos 2,2% y síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo 14%. El 56,9% de los pacientes habían recibido quimioterapia previa al trasplante siendo el estado de la enfermedad al trasplante: remisión completa 31,9%, respuesta parcial 10,1%, refractario 7,7% y recaída 6,8%. El resto de los pacientes recibieron el aloTPH sin quimioterapia previa 39,1% y el 3,9% fueron sometidos al aloTPH en progresión sin quimioterapia previa. La mediana de blastos en médula ósea es de 4,5% (rango 0-49). El 61,8% recibieron un acondicionamiento mieloablativo (MC) y el 38,2% acondicionamiento no mieloablativo (NIC). La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de evento (SLE) de la serie completa es del 50,23% y 46,39% respectivamente, con un seguimiento de 10 años. Los factores que resultaron predictivos fueron: diagnóstico según la clasificación OMS, estado de la enfermedad al trasplante, identidad HLA y presencia de EICH aguda. No resultaron significativos: fuente de progenitores, selección de los mismos ni el tipo de acondicionamiento, si bien los pacientes que recibieron RIC eran significativamente mayores.

**Conclusiones:** Un porcentaje significativo de pacientes con SMD, incluyendo los de alto riesgo, continúan vivos más de 10 años post aloTPH, demostrando nuevamente que este tratamiento sigue siendo la única propuesta curativa. La clasificación OMS y el estado al trasplante son los factores predictores de respuesta más importantes. Un análisis de subgrupos será presentado.

**EL ESTADO DE METILACIÓN Y LAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS CONDICIONAN LA RESPUESTA A 5-AZACITIDINA**
**CO-086**

M. Abáigar<sup>1</sup>, M. del Rey<sup>1</sup>, F. Ramos<sup>2</sup>, J.R. González-Porras<sup>3</sup>, I. Recio<sup>4</sup>, M. Fuertes<sup>5</sup>, J.M. Alonso<sup>6</sup>, C. Aguilár<sup>7</sup>, N. de las Heras<sup>8</sup>, A. Martín<sup>9</sup>, J.M. Hernández<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca. <sup>2</sup>Hospital Virgen Blanca. León. <sup>3</sup>Hospital Universitario. Salamanca. <sup>4</sup>Hospital Nuestra Señora Sonsoles. Avila. <sup>5</sup>Hospital Río Carrion. Palencia. <sup>6</sup>Hospital Santa Bárbara. Soria

Los agentes hipometilantes han supuesto un avance importante en el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y de las leucemias agudas mieloblásticas (LAM) ya que son capaces de inducir respuestas en estos enfermos. Los enfermos con pérdidas totales o parciales del cromosoma 7 responden mejor a 5-azacitidina, pero no se ha explorado si el estado de metilación previo al tratamiento puede relacionarse con la respuesta a estos fármacos.

**Objetivo:** Analizar la relación entre las alteraciones citogenéticas, el estado de metilación y la respuesta a 5-azacitidina, para determinar su influencia en la respuesta al tratamiento en los SMD y LAM.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron un total de 46 enfermos: 25 SMD y 21 LAM tratados con 5-azacitidina. De ellos, 10 fueron excluidos porque no completaron 4 ciclos de tratamiento. En todos los casos se disponía de los estudios de citogenética convencional y de FISH (con sondas específicas de las regiones 5q y 7q así como del centrómero del cromosoma 8). En 20 enfermos se analizó el ADN procedente de la médula ósea previo al tratamiento mediante la metilación específica por MS-MIPA (Methylation-specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), de 50 genes supresores tumorales, con posterior secuenciación ("Genescan") y análisis de los resultados con los programas "Genemapper" y "Coffalyser". La respuesta al tratamiento se evaluó de acuerdo con los criterios del IWG de 2006: se consideró respuesta al tratamiento la obtención de independencia transfusional, mejoría mantenida de los recuentos o disminución de la blastosis medular.

**Resultados:** El 31% de los enfermos tenían alteraciones citogenéticas: 6 presentaban 5q-, 4 tenían trisomía del 8, un caso tenía pérdida del cromosoma 7 y otro un 7q-. Ningún enfermo tuvo un cariotipo complejo. En 11 enfermos (58%) se observó metilación de alguno de los genes estudiados. Los genes que estaban metilados con más frecuencia fueron CDKN2B y ESR1 (en 3 casos cada uno), mientras que IGSF4 estaba metilado en 2 enfermos. La mayoría de los casos con metilación (75%) respondieron a la 5-azacitidina, pero tres de los seis casos sin metilación no tuvieron respuesta al tratamiento. Cabe destacar que uno de los enfermos sin metilación que respondió al tratamiento tenía una pérdida del cromosoma 7. No se observó otra relación entre la respuesta y la presencia de alteraciones citogenéticas.

**Conclusión:** La realización de estudios de metilación previa al tratamiento con 5-azacitidina puede complementar los datos citogenéticos para definir el grupo de enfermos que responden a 5-azacitidina.

**LOS ENFERMOS CON CITOPENIA REFRACTARIA CON DISPLASIA DE VARIAS LINEAS PRESENTAN ALTERACIONES ANGIOGENICAS ESPECIFICAS**

**CO-087**

M. del Rey<sup>1</sup>, M. Pericacho<sup>2</sup>, S. Velasco<sup>2</sup>, A. Rodríguez Barbero<sup>2</sup>, E. Colado<sup>3</sup>, J. Martín Sánchez<sup>2</sup>, J.R. González Porras<sup>3</sup>, M. Díez Campelo<sup>3</sup>, J.M. Hernández Rivas<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca. <sup>2</sup>Unidad de Fisiopatología Renal y Cardiovascular. Universidad de Salamanca. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Salamanca

**Objetivo:** Analizar los mecanismos responsables de la angiogénesis tanto en las células de la MO de los enfermos con SMD de bajo riesgo (SMD-BR) como su secreción al medio extracelular y realizar estudios funcionales que permitan definir las diferencias entre las distintas entidades agrupadas en los SMD-BR.

**Material y métodos:** Se estudiaron un total de 115 muestras: 40 correspondían a enfermos diagnosticados de anemia refractaria (AR), 30 tenían una AR con sideroblastos en anillo (ARS), 14 estaban diagnosticados de citopenia refractaria con displasia de varias líneas (CRDM) y 31 eran MO de enfermos sin hemopatías malignas (grupo control). En todos los casos se analizaron células mononucleadas de MO separadas por gradiente de densidad (ficol), así como el sobrenadante de la MO. El transcriptoma se analizó mediante el Array Human Genome (U133 Plus) de Affymetrix y se confirmaron los resultados obtenidos por PCR cuantitativa. Para el análisis e interpretación de los resultados de la hibridación se utilizaron las herramientas bioinformáticas Me 4.0 e Ingenuity. Mediante ELISA se analizó el nivel de secreción de los factores angiogénicos en los sobrenadantes de MO.

**Resultados:** El análisis de las muestras de los enfermos con SMD-BR mediante arrays de expresión permitió la identificación de un conjunto de 21 marcadores angiogénicos alterados. Se observó que Colageno I y III, CTGF, EPOR, FN1, VEGF, HIF, TGFBR1 y EPAS1 estaban sobreexpresados en enfermos con SMD-BR respecto a controles. Además la PCR cuantitativa puso de manifiesto una sobreexpresión de VEGF en los enfermos con CRDM respecto al grupo con AR o ARS. Mediante ELISA se observó que los niveles de VEGF y VEGFR1 soluble en los sobrenadantes de los SMD-BR se encontraban también aumentados respecto a controles. Cabe destacar que en los sobrenadantes de MO de CRDM había mayor expresión de receptor 1 de VEGF (VEGFR1) que en el resto de los SMD-BR.

**Conclusión:** La MO de enfermos con SMD de bajo riesgo tiene una activación de la angiogénesis. Los enfermos con AR o ARS no tienen diferencias en la expresión de HIF respecto a los casos de CRDM. Sin embargo, las CRDM presentan una activación específica de la angiogénesis distinta al resto de SMD-BR en el que destaca el aumento de VEGF y de VEGFR1, lo que podría explicar el mayor reclutamiento de progenitores en la MO de estos enfermos.

**CONTRIBUCIÓN DE LA FISH AL PRONÓSTICO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS SIN METAFASES ANALIZABLES**

**CO-088**

E. Lumbrales<sup>1</sup>, M. Abáigar<sup>1</sup>, F. Ramos<sup>2</sup>, J.R. González-Porras<sup>1</sup>, J. Sánchez Real<sup>3</sup>, M. Díez-Campelo<sup>1</sup>, M. Megido<sup>4</sup>, A. García de Coca<sup>4</sup>, J.M. Alonso<sup>5</sup>, P. Giraldo<sup>6</sup>, I. Recio<sup>7</sup>, C. Aguilar<sup>8</sup>, A. Díaz<sup>1</sup>, M.F. Muñoz<sup>1</sup>, J.M. Hernández<sup>1</sup>  
 Servicio de Hematología <sup>1</sup>CIC. Hospital Universitario de Salamanca. <sup>2</sup>Hospital Virgen Blanca. León. <sup>3</sup>Hospital El Bierzo. Ponferrada (León). <sup>4</sup>Hospital Clínico de Valladolid. <sup>5</sup>Hospital Río Carrón. Palencia. <sup>6</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>7</sup>Hospital Nuestra Señora Sonsoles. Ávila. <sup>8</sup>Hospital Santa Bárbara. Soria

**Introducción:** La mitad de los enfermos con SMD presentan alteraciones cromosómicas, que constituyen junto al porcentaje de blastos y las citopenias en la médula ósea los pilares de los sistemas pronósticos. Sin embargo, en ocasiones no es posible obtener metafases analizables en los SMD lo que dificulta su asignación pronóstica.

**Objetivos:** 1. Determinar el pronóstico de los SMD que no tienen mitosis. 2. Valorar si las pruebas de FISH en estos casos pueden aportar información añadida al pronóstico.

**Material y métodos:** Se analizaron 426 casos de enfermos con SMD, con predominio de hombres (261). La mediana de edad fue de 77 años (rango 21-98). El 82% de los casos presentaban alguna citopenia. En todos los casos se realizaron estudios de citogenética convencional y en los casos en los que no fue posible obtener metafases se efectuaron estudios de FISH para las regiones 5q, 7q y cromosoma 8, (Vysis). Los análisis de supervivencia se realizaron con el programa SPSS (Kaplan-Meier y Cox).

**Resultados:** El 60% de los enfermos presentaban cariotipo normal. El 8% de los casos presentaban alteraciones de buen pronóstico: 5q-, 20q- o -Y (BP), el 7% tenían otras alteraciones del cromosoma 5, 7q- o cariotipo complejo (grupo de alto riesgo, AR) mientras que el 13% tenían otras alteraciones citogenéticas (PI). En el 12% de los casos estudiados no se obtuvieron mitosis analizables. La mediana de supervivencia de la serie global fue de 94,2 meses. Los enfermos con SMD y cariotipo normal o incluidos en el grupo de BP tenían supervivencias más prolongadas (61,9 meses), que el grupo de PI (31 meses) y el de cariotipo desfavorable (11,2 meses) (p = 0,001), mientras que los enfermos sin mitosis tenían una supervivencia similar al grupo intermedio (33 meses). El análisis por FISH permitió reasignar a un grupo de riesgo el 21% de los casos estudiados: 9 eran de BP, 1 de PI y 3 de AR. El análisis de la supervivencia después de la realización de los estudios de FISH situó a los casos no informativos a nivel citogenético con un pronóstico similar al del grupo intermedio (37,4 meses). En el análisis de regresión de Cox las variables que se asociaron de manera independiente con la supervivencia fueron la presencia de blastos (p < 0,005) y cariotipo adverso (p < 0,007).

**Conclusiones:** En los SMD la realización de estudios de FISH clasifica un 21% de los enfermos en los que no se obtienen mitosis. La presencia de blastos y de alteraciones citogenéticas son los dos parámetros que se asocian de manera independiente con la supervivencia.

**Comunicaciones orales**

**SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO EN 285 PACIENTES INTRODUCIDOS EN EL REGISTRO ANDALUZ DE LMC. RESPUESTAS CITOGENÉTICAS COMPARABLES AL ESTUDIO IRIS**

**CO-089**

P. López Garrido, S. del Castillo y resto de coinvestigadores del Registro Andaluz de Leucemia Mielode Crónica  
 Registro Andaluz de Leucemia Mielode Crónica

**Introducción/fundamento:** La creación del Registro Andaluz de LMC en 2006 pretende describir la incidencia, evolución y tipo de respuestas alcanzadas por los pacientes con esta enfermedad, tras la introducción de Imatinib como fármaco de primera línea en su tratamiento. Estudio multicéntrico, en el que actualmente participan 25 centros andaluces, 14 de ellos de ámbito comarcal. El grupo andaluz de LMC, viene implicando a los distintos hospitales andaluces para la introducción de datos on-line en la web [www.registroandaluzlmc.com](http://www.registroandaluzlmc.com).

**Pacientes, material y método:** Se han introducido 285 pacientes, realizando un estudio observacional prospectivo de tipo descriptivo, con las siguientes variables: mediana de edad al diagnóstico de 55 años (16-92), 100% en fase crónica al iniciar el estudio. Un 53% eran hombres y un 47% mujeres. Índice Pronóstico de Sokal bajo un 38%, medio 40% y alto 20%. En 146 de los pacientes introducidos se ha realizado un seguimiento citogenético cada 6 meses, y se evaluaron las RCM y RCC a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses, variando el tamaño muestral según el tiempo de seguimiento, comparando nuestros resultados con el estudio IRIS.

**Resultados:** analizados los datos se obtienen los siguientes resultados: de un total de 146 pacientes, tamaño muestral que desciende en función de los meses de seguimiento, un 65% alcanzan RCC a los 6 meses de tratamiento con Imatinib, porcentaje que asciende progresivamente hasta 82% a los 12 meses, 84% a los 18 meses y 85% a los 24 y 36 meses de tratamiento con Imatinib. Ver resultados en tabla que se adjunta.

**Conclusiones:** Se presentan los datos del primer Registro Andaluz de LMC, habiéndose comparado con IRIS los datos obtenidos en cuanto a RCM y RCC, observando un mayor porcentaje de respuestas en nuestros pacientes en los 12 primeros meses, donde IRIS marca 83% de RCM y 68% de RCC, y nuestro registro presenta un 87% de RCM y un 82% de

N (andaluz)	Seguimiento	RCM	RCM IRIS	RCC	RCC IRIS
146	6 MESES	115 (78,77%)	60%	95 (65,07%)	25%
107	12 MESES	94 (87,85%)	83%	88 (82,24%)	68%
94	18 MESES	86 (91,49%)	85%	79 (84,04%)	85%
73	24 MESES	65 (89,04%)	86%	62 (84,93%)	84,75%
73	36 MESES	64 (87,67%)	87,50%	62 (84,93%)	84,50%

RCC, igualándose a los 36 meses con 87,5% de RCM y 84,5% de RCC. Por tanto, concluimos que nuestras tasas de respuestas citogenéticas son comparables a las del ensayo IRIS. Este registro servirá para dimensionar la LMC en Andalucía y para realizar nuevos estudios longitudinales con referencia a las respuestas moleculares.

Agradecimientos a la colaboración de Novartis Farmacéutica S.A.

### APLICABILIDAD DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

CO-090

J.V. García Gutiérrez, J. Odriozola, P. Herrera, J. López, M. Calbacho, M.J. Blanchard, M. Jiménez Rolando, A. China, E. Martín Clavero, J.M. Alonso, L. Ramos, P. Ramos, J. García Laraña

Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

En la leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, Imatinib a la dosis de 400 mg/día ha conseguido inducir respuestas y prolongar la supervivencia libre de progresión en proporciones no alcanzadas con ningún tratamiento anterior. Quedan, sin embargo, cuestiones aún no resueltas en cuanto a las dosis de administración más efectivas en relación con las concentraciones plasmáticas del fármaco. Varios grupos han comprobado un menor índice de respuestas en pacientes que alcanzan concentraciones plasmáticas por debajo de 1.050 ng/ml. Estos límites pueden variar considerablemente entre pacientes que reciban la misma dosis y no puede predecirse, hoy por hoy, qué pacientes no van a conseguir concentraciones consideradas terapéuticas. La determinación de estas concentraciones plasmáticas se postula como una herramienta útil cuando las respuestas no son adecuadas o exista sospecha de incumplimiento del tratamiento.

**Objetivo:** Analizar la relación de la dosis de IM con las concentraciones plasmáticas alcanzadas, así como la asociación de estas con el tipo de respuesta.

**Material y métodos:** Hemos analizado las concentraciones plasmáticas en 16 pacientes en los que observamos respuesta inadecuada a tratamiento con IM a distintas dosis. Para ello se enviaron muestras al Departamento de Farmacología clínica y Toxicología de Centro Hospitalario Universitario de Burdeos (Francia) incluido en el programa europeo entre Leukemia net y Novartis Oncology (EUTOS). Se ha analizado además un grupo de pacientes tratados con dosis de 400mg con respuesta satisfactoria, a manera de control.

**Resultados:** (Ver tabla)

- En 7 de 16 pacientes (47,5%) con respuesta subóptima se encontraron concentraciones consideradas como infraterapéuticas.

- En todos los pacientes tratados con dosis superiores a 400 mg/día se detectaron niveles plasmáticos por encima de los considerados infraterapéuticos.

**Conclusiones:** En el grupo analizado las dosis de IM se relacionan con las concentraciones plasmáticas observadas. Interesa señalar que en casi la mitad de los pacientes con criterios de respuesta subóptima se detectan concentraciones consideradas infraterapéuticas, lo que sugiere que en estos casos el aumento de dosis puede ser una opción. Los controles posteriores a estos aumentos y el seguimiento de un mayor número de casos nos permitirá evaluar la utilidad práctica de este parámetro.

LINK Excel: Sheet8 "Maio2008 HD:Users:Valentin:Documents:niveles imat barna" Hoja11F8C1 va 4 de 4

Paciente	MULTIVO RETE Dosis IM	Niveles	Mutaciones
1	SUBÓPTIMA	400	733 NO
2	SUBÓPTIMA	800	1600 NO
3	SUBÓPTIMA	800	3480 NO
4	SUBÓPTIMA	400	653 SI
5	SUBÓPTIMA	400	2142 NO
6	SUBÓPTIMA	400	899 NO
7	SUBÓPTIMA	400	2328 NO
8	SUBÓPTIMA	400	661 NO
9	SUBÓPTIMA	400	382 NO
10	SUBÓPTIMA	800	2388 NO
11	SUBÓPTIMA	400	1032 NO
12	SUBÓPTIMA	400	2967 NO
13	SUBÓPTIMA	600	4221 NO
14	SUBÓPTIMA	400	1030 NO
15	SUBÓPTIMA	400	2321 NO
16	SUBÓPTIMA	400	1468 NO

### RESPUESTA A IMATINIB SEGÚN LOS ÍNDICES PRONÓSTICO SOKAL Y HASFORD EN PACIENTES CON LMC DE NUEVO DIAGNÓSTICO

CO-092

L.F. Casado, B. Maestro, I. Massagué, P. Giraldo, M. Pérez-Encinas, R. de Paz, J. Martínez, R. Forés, S. Osorio, L. Palomera, M.J. Peñarribia, C. Burgaleta, J.L. Steegmann

Registro Español de Investigación y Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (RELMC)

**Introducción:** Imatinib (IM) 400 mg/día es el tratamiento estándar en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en primera fase crónica. Los resultados del estudio IRIS muestran para el IM 400 mg una probabilidad a los 12-meses de Respuesta citogenética completa de 69%, pero las tasas fueron diferentes según el índice de Sokal 76%, 67%49% en bajo, intermedio y alto Sokal. Recientemente se ha revisado los criterios del ELN y se ha incorporado como fallo no alcanzar la respuesta hematológica completa a los 3 meses (Baccarani et al 2009).

**Objetivo:** Evaluar la influencia de los índices pronóstico Sokal y Hasford en 220 pacientes nuevos tratados con imatinib y registrados en RELMC. METODOS: Se analizaron 220 pacientes. En 174 disponemos de resultados por citogenética convencional y/o FISH y por RT-PCR.

**Resultados:** En la siguiente tabla se resume la mejor respuesta citogenética y molecular alcanzada según los índices pronóstico. La mediana de tiempo hasta alcanzar la citogenética

fue de 6 meses y de 21 meses para la molecular. Utilizando el método de Kaplan-Meier se ha calculado la probabilidad de alcanzar la Respuesta Citogenética Completa y la Respuesta Molecular Completa. Los pacientes con alto índice pronóstico tiene menor probabilidad de alcanzar respuesta citogenética y molecular completa y lo hacen de forma más lenta. Ninguno de los pacientes en fallo a los 3 meses alcanzó Respuesta Citogenética Completa.

**Conclusiones:** En nuestro estudio se confirma que los pacientes del grupo de riesgo alto tienen menor probabilidad de RCC y RMC. Los grupos de Sokal y Hasford mantienen su validez en este subgrupo de pacientes.

	SOKAL			HASFORD		
	BAJO	INT	ALTO	BAJO	INTER	ALTO
N	85	57	32	81	81	12
Mejor RCIC	60 (71%)	43 (75%)	20 (62%)	58 (71%)	60 (74%)	5 (42%)
Mejor RMM	47/80 (59%)	36/55 (65%)	12/28 (42%)	47/77 (61%)	44/75 (59%)	4/11 (36%)
Mejor RMC	29/80 (37%)	24/55 (43%)	6/28 (21%)	28/77 (36%)	29/75 (39%)	2/11 (18%)
NO RHC 3Meses	2 (2%)	1 (1%)	3 (10%)	2 (2%)	3 (3,7%)	1 (8,3%)

### RESPUESTA A IMATINIB COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES EN PACIENTES CON LMC. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (RELMC)

CO-091

J.L. Steegmann, B. Maestro, I. Massagué, P. Giraldo, M. Pérez-Encinas, R. de Paz, J. Martínez, R. Forés, S. Osorio, L. Palomera, M.J. Peñarribia, C. Burgaleta, L.F. Casado

Registro Español de Investigación y Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (RELMC)

**Introducción:** Uno de los objetivos de los registros de base hospitalaria, es describir la práctica real en un contexto y tiempo determinados. Recientemente se han publicado nuevas recomendaciones (ELN), que precisan las actuaciones según la respuesta en pacientes nuevos, pero resulta de gran interés estudiar los resultados en pacientes tardíos, en los que el imatinib tiene menor, pero considerable eficacia. Por ello, creemos que resulta útil saber cual fue la práctica habitual en el RELMC, y analizar las variables que influyen en la respuesta.

**Objetivo:** Analizar la experiencia de los hospitales del RELMC en el uso de imatinib en pacientes resistentes a IFN.

**Métodos y resultados:** Analizamos 193 pacientes con datos completos en 182, de pacientes en fase crónica tratados con imatinib (13 de ellos con 600 mg el resto 400mg) después de IFN. 122 (63%) alcanzaron una respuesta citogenética completa (RCyC) y 14 (15%), respuesta citogenética parcial (78% de respuestas mayores). La mediana de tiempo desde el diagnóstico al tratamiento fue de 30 meses, la de inicio de imatinib 400 hasta la respuesta citogenética completa fue de 7,7 meses y 33 meses hasta respuesta molecular completa. En la tabla siguiente se resumen los resultados por índices pronóstico. Los grupos de alto riesgo Sokal y Hasford se asocian con peor tasa de RCyC, y menor probabilidad actuarial. Durante el seguimiento, 54 pacientes precisaron cambiar el tratamiento a un segundo esquema (7 dasatinib, 3 nilotinib, 3 reducen dosis y 42 aumentan dosis (6 a 500, 28 a 600 y 7 a 800 mg)). Con el segundo tratamiento 17 pacientes alcanzan respuesta citogenética completa. Posteriormente 17 pacientes cambia a un tercer tratamiento (5 dasatinib y tres logran respuesta citogenética completa, 11 incrementan la dosis a 800 y 6 alcanzan respuesta citogenética completa y uno nilotinib que no la alcanza). A un cuarto tratamiento cambian 12 (3 a dasatinib y dos alcanzan RCyC, 7 incrementan dosis imatinib y la alcanzan 2 y 2 nilotinib y la alcanza uno).

**Conclusiones:** El imatinib en pacientes resistentes a IFN, consigue una alta tasa de respuesta. Los grupos de Sokal y Hasford mantienen su validez en este subgrupo de pacientes. El aumentar la dosis o el cambio de inhibidor se asocian a mejoría de la respuesta.

	HASFORD			SOKAL		
	BAJO	INT	ALTO	BAJO	INTER	ALTO
N	97	70	7	99	52	23
Mejor RC Completa	71 (73%)	45 (62%)	20 (42%)	76 (76%)	32 (48%)	11 (48%)
Mejor R molecular mayor	41/75 (54%)	33/55 (60%)	2/4 (50%)	47/81 (58%)	18/35 (51%)	11/18 (61%)
Mejor R molecular completa	29/75 (38%)	20/55 (37%)	1/4 (25%)	31/85 (36%)	12/35 (34%)	7/18 (39%)
NO RHC 3M	9 (9%)	4 (6%)	2 (25%)	6 (6%)	4 (8%)	5 (21%)

### ESTUDIO MUTACIONAL DEL DOMINIO CINASA DE BCR/ABL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRATADOS CON IMATINIB

CO-093

M. Collado<sup>1</sup>, B. Bellosillo<sup>2</sup>, D. Elaluf<sup>1</sup>, L. Martínez-Avilés<sup>2</sup>, B. Navarro<sup>1</sup>, S. Saumell<sup>1</sup>, I. Marugán<sup>1</sup>, C. Besses<sup>3</sup>, A. Alvarez-Larrán<sup>3</sup>, J.C. Hernández-Boluda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico. Valencia. <sup>2</sup>Servicios de Patología y

<sup>3</sup>Hematología. Hospital del Mar. IMIM. Barcelona

**Fundamento:** Las mutaciones del dominio cinasa de BCR/ABL constituyen una de las causas más frecuentes de resistencia a imatinib (IM). A pesar de que las técnicas de detección de estas mutaciones se realizan en numerosos laboratorios del país, la información disponible al respecto es muy limitada.

**Objetivo:** Conocer la incidencia y el significado pronóstico de las mutaciones de BCR/ABL detectadas durante el tratamiento de la LMC con IM.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 89 pacientes diagnosticados de LMC Ph+ entre 1992 y 2009 en dos hospitales. La edad mediana al diagnóstico fue de 50 años (15-84). Cinco pacientes tenían una crisis blástica inicial. El índice de Sokal era de riesgo bajo, intermedio y alto en 37, 28 y 14 pacientes, respectivamente. Previo a IM, 39 pacientes habían recibido interferón y dos hidroxiurea. El estudio de mutaciones en el dominio cinasa de BCR/ABL se hizo mediante secuenciación directa (Khorashad, Leukemia 2006).

**Resultados:** La duración mediana del tratamiento con IM fue de 45 meses (1-103) y el seguimiento mediano desde el inicio de este fármaco fue de 54 meses. Veintidós pacientes suspendieron IM por fracaso debido a resistencia (n = 13), intolerancia (n = 4) y causas no relacionadas con la LMC (n = 5). Se practicó al menos un estudio mutacional en 33 pacientes, debido a respuesta subóptima (n = 14) o fracaso por resistencia al tratamiento (n = 19). Se detectó alguna mutación en 10 casos (30%): en 2 de 14 con respuesta subóptima (14%) y en 8 de 19 con fracaso (42%). Hubo dos casos de mutación M244V (uno de ellos tenía además una Q252L del asa-P y una L273M), cuatro mutaciones del dominio catalítico (M351T/V/I, E355G), una del asa de activación (H396R), dos de la región carboxi-terminal (Y456C, M472T) y una variante de splicing recurrente que causa la delección del exón 7 que codifica el asa de activación. De acuerdo a la bibliografía, 9 de las 11 mutaciones se asociaban con sensibilidad intermedia a IM in vitro, no disponiéndose de información del resto. Todos los pacientes con mutación seguían vivos en el último control evolutivo, si bien sólo uno continuaba con dosis estándar de IM; tres recibían dosis de IM > 400 mg/d, cinco dasatinib y uno había sido trasplantado.

**Conclusión:** El método de secuenciación directa permite detectar mutaciones de BCR/ABL en una pequeña proporción de casos con respuesta subóptima a IM, siendo más rentable cuando se realiza en pacientes con resistencia al fármaco. En la presente serie no se ha detectado ningún caso con T315I y la incidencia de mutaciones del asa-P es inferior a la referida por otros grupos.

Este trabajo se ha financiado con la beca 06/0135 del Fondo de Investigaciones Sanitarias.

**EVALUACIÓN DE LA TOLERABILIDAD Y EFICACIA DE IMATINIB EN PACIENTES CON LMC EN FASE CRÓNICA DE EDAD AVANZADA: ESTUDIO ELDERGLI**

**CO-094**

F.M. Sánchez-Guijo, S. Durán, J. Galende, C. Boqué, J. Nieto, A. Fernández, J. Balazant, A. García, I. García, C. Avellaneda, M.V. Moreno, E. Luño, M. Hermosilla, J.M. Sánchez-Varela, A.M. Dios, P. López-Garrido, P. Giraldo, J. Bargay, J.M. Domingo, A. Soler, R. Salinas, M.C. del Cañizo  
 Hospital Universitario de Salamanca. Hospital Ciudad de Jaén. Hospital del Bierzo. León. Hospital Durán i Reynals. Barcelona. Hospital Morales Meseguer. Murcia. Hospital San Millán. Logroño. Hospital Can Misses. Ibiza. Hospital Torrecárdenas. Almería. Hospital Infanta Margarita. Córdoba. Hospital San Agustín. Avilés. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Hospital Josep Trueta. Girona. Hospital Arquitecto Marçà. Perol. Hospital Montecelo. Pontevedra. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. Hospital Reina Sofía. Tudela. CS Parc Taulí. X. Asistencia Manresa

**Introducción y objetivos:** Imatinib mesilato (IM) es el tratamiento de elección en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico, independientemente de su edad. Sin embargo, apenas existe información en la literatura acerca de la tolerancia al tratamiento y la tasa de respuestas en pacientes de edad avanzada, subgrupo en el que las co-morbilidades y otros factores pueden desempeñar un papel importante. El estudio IRIS, a partir del cual se han extraído los datos fundamentales de seguridad y eficacia con imatinib, excluía a pacientes de edad avanzada. Por este motivo, se diseñó el estudio ELDERGLI, que es un estudio observacional prospectivo para evaluar dichos parámetros en una población de pacientes mayores.

**Material y métodos:** Los pacientes elegibles eran aquellos > 70 años con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico o pacientes > 65 años en fase crónica tardía, independientemente de los tratamientos recibidos. Se ha recogido información referente a datos demográficos, registro de la medicación concomitante, exploración física, ECOG, hemograma y bioquímica, evaluación de la respuesta hematológica (RH), citogenética (RC) y molecular (RM), tiempo hasta la progresión y evaluación de acontecimientos adversos (AA) y acontecimientos adversos graves (AAG).

**Resultados:** Un total de 36 pacientes entraron en el estudio, con una edad mediana de 76,6 años (rango 65 a 87 años) con LMC en fase crónica. La relación varones/mujeres fue 17/19. La mediana de seguimiento fue de 24 meses (rango 16,2-29,2). El 58,3% de los pacientes iniciaron imatinib tras el diagnóstico (mediana 1,1 meses, rango 0,3-1,8), mientras que el 41,7% restante inició el tratamiento en fase crónica tardía, con una mediana desde el diagnóstico hasta el inicio del imatinib de 9 meses (rango 6,4-20). En este subgrupo, sólo el 6% había recibido interferón, y el resto hidroxiaurea. Con respecto a la comorbilidad, destaca la frecuencia de alteraciones cardiovasculares. Así, 52% de los pacientes presentaba HTA, 22% eran diabéticos y 16% habían tenido antecedentes cardíacos. Los pacientes iniciaron imatinib a 400 mg/día. Un 34% de enfermos precisó interrumpir el tratamiento por toxicidad en algún momento del curso evolutivo, generalmente por toxicidad hematológica (66% de los casos que precisaron interrupción). Se reportaron AAG en 13 enfermos, únicamente en uno de ellos relacionado con la enfermedad. Hubo AAG cardíacos en 5 pacientes, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular. En cuanto a las respuestas, 85% alcanzaron RH completa, 80% RC completa y 75% al menos RM mayor.

**Conclusión:** Imatinib presenta un perfil de seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada comparable a la de pacientes <65 años.

**PATRÓN DE EXPRESIÓN DE MICRORNAS EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL**

**CO-096**

A. Pons<sup>1</sup>, L. Martínez-Avilés<sup>1,3</sup>, A. Álvarez-Larran<sup>2,1</sup>, A. Navarro<sup>4</sup>, B. Gel<sup>1</sup>, R. Longarón<sup>2</sup>, S. Serrano<sup>3</sup>, C. Besses<sup>1,2</sup>, B. Belyio<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques. Fundació IMIM. Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona. Serveis de <sup>2</sup>Hematologia y <sup>3</sup>Patologia. Hospital del Mar. Barcelona.  
<sup>4</sup>Laboratori de Oncologia Molecular. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona

**Introducción:** La Trombocitemia Esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa que se caracteriza por una trombocitosis en sangre periférica y una hiperplasia de megacariocitos maduros en médula ósea. Un 50% de los casos aproximadamente presenta la mutación V617F en el gen JAK2. Los microRNAs son pequeñas moléculas que actúan regulando la expresión de genes que pueden participar en procesos de proliferación, apoptosis y carcinogénesis. Se desconoce el papel de los microRNAs en la TE.

**Objetivo:** Analizar el patrón de expresión de 377 microRNAs en pacientes con TE.

**Material y métodos:** El RNA fue extraído de granulocitos de 14 pacientes con TE en el momento del diagnóstico y 6 controles sanos. La mediana de edad era de 62 años (rango 39-87). Siete de los pacientes (50%) presentaban la mutación JAK2V617F. La cuantificación de la expresión de los microRNAs se realizó mediante PCR a tiempo real utilizando tarjetas microfluidicas, TaqMan microRNA assays. Los resultados fueron normalizados por el RNU44, la cuantificación relativa se calculó con el método del 2- $\Delta\Delta C_t$ . La mediana de los controles se utilizó como calibrador para todas las muestras y los resultados fueron analizados con BRB Array Tools y TIGR multiexperiment viewer.

**Resultados:** 57 de los microRNAs analizados se encontraban diferencialmente sobreexpresados en los pacientes con TE respecto a los controles; cinco de los 57: miR-18b, miR-20b, miR-126, miR-190 y miR-486-5p (p < 0,01) permitan discriminar los pacientes de los controles, mediante PAM (Prediction Analysis of Microarrays). Al comparar el patrón de expresión entre los pacientes portadores o no de la mutación JAK2V617F, cuatro microRNAs se expresaron de forma diferencial: miR-95 (p = 0,036), miR-148a (p = 0,033), miR-183 (p = 0,041) y miR-362-5p (p = 0,041).

**Conclusiones:** El patrón de expresión de microRNAs en pacientes con TE, discrimina entre pacientes y controles sanos y entre pacientes con TE JAK2V617F positivos respecto a pacientes JAK2V617F negativos. Este estudio ha sido financiado con la beca EC07/90791 del fondo de Investigaciones Sanitarias.

**PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA EN EL TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS (NMP) JAK2V617F POSITIVAS**

**CO-095**

M. Gallardo, S. Barrio, Q. Albizua, D. Fernández-Rueda, I. Rapado, B. Espinet, E. Puigdecamet, L. Florensa, M.A. Piris, J. Martínez-López  
 Servicio de Hematología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Hospital del Mar. Barcelona. Programa Patología Molecular. CNIOx

**Introducción:** La Hidroxiurea (HU) es el tratamiento citorreductor de elección en las NMP Policitemia Vera (PV) y trombocitemia esencial (TE). Actúa inactivando la síntesis de DNA a partir de la fase S, reduciendo la proliferación. Sin embargo, un 20% de los pacientes bajo tratamiento con hidroxiurea (HU) no presenta respuesta al mismo.

**Objetivos:** Realizar un cribado de genes que posean un perfil de expresión génica diferencial entre muestras de PV y TE. Correlacionar estos resultados con el tratamiento y la respuesta al tratamiento, para determinar la posible implicación de estos genes en la resistencia a HU.

**Pacientes:** El estudio consta de 64 pacientes, 23 PV y 41 TE positivas tratadas y no tratadas. El tratamiento consistió en Hidroxiurea en un tiempo que oscila de 3 a 216 meses. Se utilizó mRNA de neutrófilos de sangre periférica (SP) de los pacientes.

**Métodos:** Tras una primera criba por *microarrays* de cDNA (Whole Human Genome Microarray Kit, 4 x 44K de Agilent Technologies). Los genes resultantes se validaron mediante PCR cuantitativa en tiempo real utilizando Taqman Low density Array TLDAs para 96 genes (Applied Biosystems). El análisis estadístico de la expresión diferencial entre grupos se realizó mediante el test de Wilcoxon (p-valor < 0,05).

**Resultados:** Comparando muestras de TE y PV encontramos una sobreexpresión de MMP14 en pacientes al diagnóstico. En pacientes tratados con HU aparece una expresión diferencial en los genes ARNTL, BTK, CXCL1, FRMD4B, HMGB2, JAK2, LRMP, LYN, PECAM1, PIK3CA, RAF1, SKAP, MAPK14 y TNFAIP6. De estos, BTK, CXCL1, FRMD4B, JAK2, LRMP, LYN, PIK3CA, RAF1, MAPK14 y SKAP2 presentan además una expresión menor en pacientes que responden a HU respecto a los que no responden. El análisis del tiempo de evolución en muestras tratadas no presenta diferencias significativas en los perfiles de expresión.

**Conclusiones:** MMP14 puede estar implicado en las diferencias fisiopatogénicas entre TE y PV. El tratamiento con HU afecta de manera diferencial a las dos enfermedades. Los genes proliferativos BTK, JAK2, LYN, PIK3CA, MAPK14 y SKAP2 están sub-expresados en los enfermos respondedores a la HU. Esto no justifica la expresión diferencial de CXCL1, FRMD4B y LRMP, que podrían estar implicados en la resistencia en PV.

Financiado por la Fundación de investigación biomédica del H 12 de Octubre FIS 08/402, la UCM GR58/08 y la Fundación Mutua Madrileña MM 2006.

## Comunicaciones orales

### TRASPLANTE DE PROGENITORES (II)

#### TRASPLANTE ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO NO MIELOABLATIVO EN PACIENTES CON LNH B AGRESIVOS. EXPERIENCIA DEL GRUPO GELTAMO

**CO-097**

I. de La Fuente Graciani<sup>1</sup>, R. Martino<sup>2</sup>, J. Gayoso<sup>1</sup>, I. Heras<sup>3</sup>, C. Ferrá<sup>4</sup>, R. Arranz<sup>5</sup>, J.L. Piñana<sup>6</sup>, J.L. Díez<sup>7</sup>, L. Vázquez<sup>8</sup>, J. López<sup>9</sup>, J.F. Tomás<sup>10</sup>, J. Briones<sup>11</sup>, D. Caballero<sup>12</sup>  
 Grupo GELTAMO. <sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario. Salamanca. <sup>2</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>3</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>4</sup>Hospital German Trias i Pujol. Badalona. <sup>5</sup>Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>6</sup>Hospital Universitario Ramon y Cajal. Madrid. <sup>7</sup>Hospital MD Anderson. Madrid

**Introducción:** Aunque el Trasplante autólogo es la terapia de rescate para pacientes con LBDCC con recaída quimiosensible, el pronóstico para aquellos que recaen después del auto-trasplante o para aquellos pacientes quimiorrefractarios es desfavorable. Recientemente se ha sugerido la existencia de un efecto Injerto Contra Linfoma (EICL) en estas neoplasias y varios grupos consideran el trasplante alogénico con acondicionamiento No Mieloablativo como una posible opción curativa en estos pacientes.

**Pacientes y métodos:** Desde 1999 24 pacientes con pronóstico desfavorable fueron trasplantados en varios centros de nuestro país, la mayoría habían sido incluidos en dos ensayos prospectivos (GELTAMO-GETH 00/270 y 02/359). De ellos 18 (75%) tenían un LBDCC, 3 (12%) un Linfoma Folicular Grado 3, 2(8%) un Linfoma Marginal Transformado y 1 (5%) un linfoma de Burkitt. El regimen de acondicionamiento consistió en fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> iv días (-8 a -4) y melphalan (70 -140) mg/m<sup>2</sup> días (-3 y -2). Como profilaxis de EICH se utilizó CsA + MTX a dosis de 10mg/m<sup>2</sup>, días (+1, +3, +6). El 50% de los pacientes (12), todos ellos incluidos en el EC 02/359, habían recibido Rituximab durante el acondicionamiento (días -8, -1, +8 y +15). La edad media fue de 51 años (rango 26-62). Estado de la enfermedad al trasplante: 4 pacientes (16%) estaban en RC, 7 (37%) en RP y 11 (47%) tenían enfermedad refractaria al trasplante. El nº de líneas pretrasplante fue de 3 (2-7); 41% de los pacientes habían fallado a un trasplante autólogo previo y 45% de los pacientes tenían la LDH alta al momento del trasplante.

**Resultados:** Todos los pacientes injertaron, la incidencia de EICH agudo fue del 45% (9% grado 3) y de EICH crónico 53%. La respuesta fue evaluada en el día +100. 14 de los 21 pacientes evaluables (67%) estaban en RC y 7 (33%) habían progresado. 11 de los 18 pacientes (61%) trasplantados con enfermedad activa alcanzaron RC, 6 (32%) estaban en progresión y 2 no fueron evaluables por muerte precoz en progresión. 5 pacientes han fallecido por causas secundarias al trasplante entre 0 y 34 meses con una MRT a los 3 años del 37%. La mediana de seguimiento para los pacientes vivos de 36 meses (10-102) y la SG y la SLE a 3 años son de 38% y 46%, respectivamente.

La quimiosensibilidad al trasplante, la respuesta alcanzada en el día +100 y la presencia de EICH crónico influyeron en la SG (45 m vs. 4 m; 45 vs. 3 m y 45 vs. 5 m respectivamente), aunque sólo la respuesta alcanzada en el día +100 permaneció significativa en el análisis multivariante.

**Conclusiones:** De acuerdo con nuestros datos, alrededor de 1/3 de los pacientes con LNH-B agresivo sobreviven a largo plazo tras la realización de trasplante alogénico con acondicionamiento No Mieloablativo. El beneficio en términos de SG y SLE de los pacientes que desarrollaron EICH crónico sugieren la existencia del efecto EICL en este tipo de linfomas. Además, los pacientes con enfermedad quimiorrefractaria al trasplante no se benefician de este procedimiento y por tanto son necesarias otras alternativas de tratamiento para estos pacientes.

#### LA CALIDAD DE LA REMISIÓN CUANTIFICADA POR CITOMETRÍA DE FLUJO ES FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE EN NIÑOS SOMETIDOS A ALO-TPH POR LLA

**CO-098**

J.R. Molina, J. Sánchez, P. Gómez, J. Serrano, A. Rodríguez-Villa, C. Martín, R. Rojas, F. Martínez, J.M. García-Castellano, A. Torres  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

**Introducción:** En pacientes diagnosticados de LLA de muy alto riesgo en 1ª remisión completa (RC) y una amplia mayoría de aquellos que alcanzan 2ª RC, son candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH). En este estudio analizamos la importancia pronóstica de la enfermedad mínima residual (EMR) cuantificada por citometría de flujo multiparamétrica (CFMP) previa al Alo-TPH en la población infantil.

**Pacientes y métodos:** Incluimos en el estudio a 50 pacientes menores de 18 años: 35 (70%) <14 años y 15 (30%) entre 14 y 18 años, diagnosticados de LLA y en remisión morfológica, sometidos a Alo-TPH en nuestro centro de forma consecutiva entre Mar-99 y Ene-09. Eran 28 varones y 22 mujeres, la mediana de edad fue 8 años (rango: 1-17). 43 casos presentaban fenotipo LLA-B y 7 de LLA-T. 11 pacientes eran Phi+. En 1ª RC recibieron el Alo-TPH 20 pacientes, 23 en 2ª RC y 7 en ≥3ª RC. La fuente de progenitores: médula en 29 pacientes, sangre periférica en 6 y cordón umbilical en 15. A 1-Junio-09, 25 niños desarrollaron EICH agudo II-IV y 13 EICH crónico. 9 pacientes (18%) presentaron recaída medular, 1 (2%) extramedular y 5 (10%) medular-extramedular. Se identificaron blastos leucémicos por CFMP, tras obtener células mononucleares de médula ósea 7-28 días antes del acondicionamiento. Se utilizó un Citómetro FACScalibur 4 colores y software Cellquest.

**Resultados:** La mediana de seguimiento es 50,5 meses (4,7-117). En 14 niños (28%) se cuantificaron blastos leucémicos (EMRpos) previos al Alo-TPH siendo el resto EMRneg. No hubo diferencias significativas al estudiar la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en relación al sexo, leucocitos al diagnóstico, hepatoesplenomegalia, bcr/abl, status al Alo-TPH, tipo de donante, acondicionamiento, profilaxis EICH, EICa y número de CD34+ infundidas entre pacientes EMRpos y EMRneg. Para los pacientes pediátricos (<14 años), la SG es significativamente superior en los pacientes EMRneg pre-TPH (88,5% vs. 33,3%, P = 0,001) así como la SLE (92,3% vs. 44,4%, P < 0,001). Los pacientes adolescentes (14-18 años) presentan asimismo significativamente una mejor SG y SLE si presentan EMRneg pre-TPH (40% vs. 0% y 50% vs. 40%, respectivamente con p = 0,004 y P = 0,001). Finalmente en el análisis multivariante de Cox de la serie, la edad y EMRpos mantienen la significación para SG (p = 0,002 y p < 0,001 respectivamente) y la EMRpos para la SLE (p = 0,001).

**Conclusiones:** La cuantificación de EMR por CFMP previa al Alo-TPH en niños es un factor pronóstico independiente en nuestra serie, conjuntamente con la edad en el momento del Alo-TPH. Por tanto, la cuantificación de la EMR debe ser, en la población infantil, una prueba indispensable en la valoración pre Alo-TPH.

#### ENSAYO CLÍNICO FASE 2 RANDOMIZADO DE CAMPATH VERSUS MTX COMO PROFILAXIS DE EICH EN PACIENTES CON LLC Y LNH DE BAJO GRADO SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA: ENSAYO GELTAMO

**CO-099**

J.A. Pérez-Simón, C. Ferra, R. Martino, F. Fernández-Avilés, J.M. Zaucha, J.M. Ribera, A. Sureda, C. Martínez, D. Caballero  
 Hospital Clínico Universitario. Salamanca

**Introducción y objetivo:** La depleción T in vivo es un procedimiento eficaz como profilaxis de EICH, sin embargo, ningún estudio ha mostrado una ventaja en la supervivencia debido, fundamentalmente, a un mayor riesgo de recaída en pacientes que reciben depleción T. En dos estudios retrospectivos hemos comprobado como el CAMPATH disminuye en riesgo de EICH pero aumenta el de infecciones víricas y recaídas. Dada la eficacia del fármaco en pacientes con LLC y su posible efecto beneficioso en pacientes con LNH de bajo grado diseñamos un ensayo randomizado fase 2 comparando el uso de CsA + CAMPATH versus MTX en pacientes con LLC y LNH de bajo grado.

**Pacientes:** Hasta el momento se han incluido 44 pacientes (27 con LLC y 17 con LNH). No se evidenciaron diferencias entre los dos grupos en cuanto al estado de la enfermedad al trasplante, alteraciones citogenéticas ni ninguna otra característica pretrasplante.

**Resultados:** Con una mediana de seguimiento superior a 3 años no existen diferencias entre ambos grupos en términos de supervivencia libre de evento: 70% versus 64% a 5 años para el grupo de MTX versus CAMPATH ni tampoco en términos de supervivencia global: 71% versus 69% respectivamente. Los 4 pacientes que se trasplantaron con enfermedad en progresión en el grupo de CAMPATH se encontraban en RC en el último seguimiento frente a 3 de los 5 pacientes trasplantados en progresión en el grupo de MTX. El grupo que recibió CAMPATH desarrolló menos EICH y más reactivaciones de CMV que el grupo de MTX (EICH 18% versus 45% y reactivación de CMV 85% versus 24%, respectivamente, p < 0,05).

**Conclusiones:** El análisis intermedio del ensayo randomizado muestra un pronóstico similar en ambos grupos aunque con un perfil diferente de complicaciones. No se evidencian diferencias en el control de la enfermedad postrasplante en pacientes con LLC y LNH de bajo grado.

**EL NIVEL DE QUIMERISMO DEL RECEPTOR EN EL MOMENTO DEL IMPLANTE GRANULOCITARIO SE RELACIONA CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA**

**CO-100**

A. Contento Gonzalo, A. Jiménez Velasco, M. Alcalá Peña, M. Barrios, M.E. González Valentín, M.C. Villalta, M.J. Pascual, M.A. Cuesta, A.I. Heiniger  
*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga*

**Objetivos:** La enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHag) es causa de morbi-mortalidad precoz en el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH). Las técnicas de análisis del quimerismo mediante PCR cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR), pueden detectar hasta un 0,01% de células del receptor en el post-trasplante. El objetivo de nuestro estudio ha sido relacionar el valor del quimerismo en el momento del implante granulocitario (IG) con la incidencia de EICHag.

**Pacientes y métodos:** Estudiamos 32 pacientes sometidos a alo-TPH con acondicionamiento mieloablativo por leucemia aguda (15 LMA y 17 LLA), con un seguimiento mínimo de 100 días. En 18 (56%) el donante fue un hermano HLA-identico. En 5 (16%) existió una única disparidad en el HLA. Se utilizó médula ósea en 19, sangre periférica en 10 y cordón umbilical en 3. En el acondicionamiento se administró irradiación corporal total (ICT) en 12 casos (38%). La profilaxis del EICH fue MTX-ciclosporina en los trasplantes de donantes emparentados (DE) y Tacrólimus-Sirólimus en los de donantes no emparentados (DNE).

El quimerismo se estudió en ADN de sangre periférica en el momento del IG mediante RQ-PCR de polimorfismos de inserción/delección. El IG se definió como más de 0,5 x 10<sup>6</sup>/L granulocitos en dos determinaciones consecutivas.

**Resultados:** La mediana del IG fue 14 días (11-27). De los 32 pacientes, 13 (40%) desarrollaron EICHag grado II-IV. La mediana del quimerismo en el momento del implante fue de 0,26% (0,01-8%). Observamos niveles significativamente más bajos de quimerismo en aquellos pacientes que desarrollaron EICHag. II-IV frente al resto (0,1% vs 1,57%, p = 0,001), en los que recibieron ICT (0,09% vs. 0,55%, p = 0,006) y en aquellos con DNE (0,09% vs. 1,02%, p = 0,001).

Establecimos un nivel de quimerismo del 0,1% en el momento del IG para clasificar a los pacientes. Un valor  $\leq$  0,1% se detectó en 12 pacientes, de ellos 9 (75%) desarrollaron EICHag II-IV, frente a sólo 4 (20%) de los 20 con niveles > 0,1% (p = 0,002). La mediana de tiempo entre la determinación del quimerismo y diagnóstico clínico de EICHag fue de 4 días (0-31).

En el análisis multivariante, el quimerismo fue la única variable relacionada significativamente con el desarrollo de EICHag II-IV (p = 0,004).

**Conclusiones:** Un nivel de quimerismo del receptor  $\leq$  0,1% en el momento del implante granulocitario se relaciona con el desarrollo de EICHag. grado II-IV. Es posible predecir el inicio de los síntomas o signos clínicos de EICHag. con suficiente antelación para tomar medidas terapéuticas que puedan evitar su aparición. Por primera vez se relaciona el valor del quimerismo en el momento del implante granulocitario con el riesgo de desarrollar EICHag.

**TRASPLANTE ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO NO MIELOABLATIVO EN PACIENTES CON LNH T PERIFÉRICO. EXPERIENCIA DEL GRUPO GELTAMO**

**CO-102**

I. de la Fuente<sup>1</sup>, J. Gayoso<sup>2</sup>, R. Martino<sup>3</sup>, R. Arranz<sup>4</sup>, A. San Pol<sup>5</sup>, I. Heras<sup>6</sup>, J.L. Díez<sup>7</sup>, J.L. Piñana<sup>8</sup>, J. López<sup>9</sup>, J.M. Ribera<sup>10</sup>, J.F. Tomás<sup>11</sup>, J. de la Serna<sup>10</sup>, D. Caballero<sup>12</sup>; Grupo GELTAMO  
<sup>1</sup>HU Salamanca, <sup>2</sup>HU Gregorio Marañón, Madrid, <sup>3</sup>H Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>4</sup>H La Princesa, Madrid, <sup>5</sup>H Son Dureta de Palma de Mallorca, <sup>6</sup>H Morales Messegú de Murcia, <sup>7</sup>Hospital Ramón y Cajal, <sup>8</sup>H German Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, <sup>9</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid, <sup>10</sup>HMD Anderson Madrid

**Introducción:** Los linfomas T periféricos tienen un pronóstico más desfavorable que los linfomas B. El tratamiento estándar no está bien establecido y la supervivencia a largo plazo no supera el 40%. Recientemente se ha sugerido la existencia de un efecto Injerto Contra Linfoma (EICL) en estas neoplasias y varios grupos consideran el trasplante alogénico con acondicionamiento No Mieloablativo como una posible opción curativa en estos pacientes.

**Pacientes y métodos:** Desde 1999 19 pacientes con pronóstico desfavorable fueron trasplantados en varios centros de nuestro país: la mayoría de ellos habían sido incluidos en dos ensayos prospectivos (GELTAMO-GETH 00/270 y 02/359). Subtipo de LNH-T: 6 pacientes (31%) tenían un Linfoma T anaplásico (ATCL), 1 (5%) una Micosis Fungoide transformada, 1 (5%) un Linfoma NK Nasal, 1 (5%) un linfoma gamma/delta y 7 (47%) un Linfoma T Periférico No especificado. El regimen de acondicionamiento consistió en fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> iv días (-8 a -4) y melfalan (70-140) mg/m<sup>2</sup> días (-3 y -2). La profilaxis del EICH fue CsA y MTX (10mg/m<sup>2</sup>, días +1, +3, +6). La edad media fue de 47 años (rango 26-58). Estado de la enfermedad al trasplante: 11 pacientes (58%) estaban en RC, 7 (35%) en > RC, 1 (42%) tenían enfermedad activa al trasplante y 3 (14%) tenían enfermedad refractaria. El nº de líneas pretrasplante fue de 2,5 (2-7). 10 pacientes (52%) habían fallado a un trasplante autólogo previo.

**Resultados:** A una media de 23 días (rango 10-74), 11 pacientes (65%) desarrollaron EICH agudo, siendo el grado de EICH II-IV en 4 pacientes (36%). A una media de 219 días (156-372), 8 de 14 pacientes a riesgo (57%) desarrollaron EICH crónico, siendo extenso en 6 pacientes (75%). La respuesta fue evaluada en el día +100: 11 de los 17 pacientes evaluables (64%) estaban en RC (incluyendo 4 pacientes trasplantados con enfermedad activa al trasplante), 6 pacientes (36%) estaban en progresión (todos ellos trasplantados con enfermedad quimiosensible al trasplante y 4 de ellos en RC al trasplante). 5 pacientes (26%) han muerto entre los 0 y 12 meses debido a toxicidad, con una MRT estimada de 36% a 3 años. La mediana de seguimiento para los pacientes vivos es de 47 meses (30-60) la SG y la SLE a los 3 y 5 años son del 65 y 44% respectivamente. La única variable asociada a SLE y SG fue la respuesta alcanzada en el día +100 post-trasplante.

**Conclusiones:** Nuestros resultados con una de las series con un mayor nº de pacientes y con más seguimiento indican que el trasplante alogénico con acondicionamiento no mieloablativo puede ser una opción curativa en aquellos pacientes con LNH T periféricos. Dado que las progresiones post-trasplante precoces son frecuentes, una mejora en el regimen de acondicionamiento podría ayudar a controlar la progresión de la enfermedad antes de que el efecto Injerto Contra Tumor aparezca.

**LA VELOCIDAD DEL PRENDIMIENTO HEMATOLÓGICO DEPENDE DEL CONTENIDO DE CÉLULAS CD34+ CLONOGÉNICAS EN SANGRE DE CORDÓN**

**CO-101**

S. Querol, J. Sanz, C. Azqueta, M.A. Sanz, J.A. Madrigal, J. García, M. Torrabadella, G.F. Sanz  
*Programa Concordia, Banc Sang i Teixits, Barcelona. Anthony Nolan Research Institute, Londres. Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia*

**Background:** Todavía no existe consenso sobre el papel de las células CD34+ en el trasplante de cordón en relación a las células nucleadas (CN) aunque estudios en centros únicos sugieren un importante papel. La sangre de cordón presenta progenitores circulantes en cantidades variables y rangos amplios.

**Hipótesis, objetivos y métodos:** Para estudiar el valor biológico con más impacto en el prendimiento que ayude a su selección en los bancos de cordón, el presente estudio analiza predicción de injerto y características biológicas del producto recogido. El banco de cordón de Barcelona ha enviado 497 unidades hasta Marzo 2009, cuyo seguimiento clínico lo realiza Eurocord. En este estudio, se incluyen 72 pacientes adultos con seguimiento completo y trasplante con una sola unidad (serie global) y, por separado, la serie de trasplantes realizados en el Hospital la Fe (37 pares).

**Resultados:** De los pacientes analizados en la serie global, un 54% han tenido injerto completo, un 31% solo de granulocitos y en 15% de los casos ha fallado el implante. En el grupo de pacientes sin injerto de plaquetas, el contenido de células CD34 ha correlacionado con la velocidad del prendimiento (R<sup>2</sup> = 0,26, p < 0,05). En este subgrupo, la infusión de un producto de mas de 7 millones de CD34 ha tenido ventaja en la velocidad del prendimiento. En mas detalle, se ha analizado la serie del Hospital La Fe, donde un 68% han tenido injerto completo, un 27% solo de granulocitos y tan solo 2 pacientes (5%) presentaron fallo de implante primario. En esta serie se han infundido significativamente mas células CD34+ (mediana 11 vs. 7 millones). Las células CD34+ han correlacionado con la velocidad del implante granulocítico especialmente en los pacientes sin injerto posterior de plaquetas (R<sup>2</sup> = 0,68). El contenido de colonias CFUGM en el segmento unido a la bolsa se ha mostrado como al factor funcional mas predictivo (R<sup>2</sup> = 0,42 vs. R<sup>2</sup> = 0,12 para BFUE/Mix). En el injerto de plaquetas influye tanto CD34 como CN. Finalmente, el numero de células CD34+, y no el de células nucleadas, por microlitro en el momento de la recogida se ha asociado a prendimiento de neutrofilos (R<sup>2</sup> = 0,21, p = 0,005).

**Conclusión:** La velocidad del prendimiento depende del contenido de células CD34+ circulantes con capacidad clonogénica, especialmente CFUGM. En el injerto de plaquetas, también influyen probablemente otras poblaciones. De esta manera, el umbral de 20 células CD34+/microlitro resulta en un injerto de 28 días, 96 de 21 días y 173 de 14 días.

**TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPUYÉTICOS EN 31 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA ASOCIADO A SIDA. EXPERIENCIA DEL GRUPO GELTAMO/GESIDA**

**CO-103**

D. Serrano<sup>1</sup>, P. Miralles<sup>2</sup>, R. Carrión<sup>1</sup>, J. Berenguer<sup>3</sup>, P. Balsalobre<sup>4</sup>, J. Anguita<sup>5</sup>, I. Buño<sup>6</sup>, A. Gómez-Pineda<sup>7</sup>, J.M. Ribera<sup>8</sup>, R.Varela<sup>9</sup>, R. Arranz<sup>10</sup>, E. Conde<sup>11</sup>, P. Fernández<sup>12</sup>, L. Escoda<sup>13</sup>, I. Espigado<sup>14</sup>, G. Rodriguez<sup>15</sup>, J. Gayoso<sup>16</sup>, J.L. Díez-Martin<sup>17</sup>  
<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, <sup>2</sup>Hospital Universitario Trias i Pujol, Barcelona, <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Juan Canalejo, La Coruña, <sup>4</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, <sup>5</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, <sup>6</sup>Hospital General de Alicante, <sup>7</sup>Hospital Juan XXIII, Tarragona, <sup>8</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

**Introducción:** El TARGA ha permitido utilizar, en pacientes con linfoma asociado a SIDA, esquemas de tratamiento similares a los recibidos por los pacientes con linfoma (L) VIH negativos. En el año 2000 los grupos GELTAMO/GESIDA iniciamos un programa de consolidación del tratamiento para pacientes con linfoma asociado a SIDA, con alto riesgo de recidiva o progresión, con Trasplante Autólogo de Progenitores Hemopoyéticos (TASPE). Presentamos los resultados de 31 pacientes. Pacientes y métodos: Edad: mediana 42 años (28-61). Sexo: 28 fueron hombres.

**Diagnóstico:** Linfoma no Hodgkin (LNH) en 21 pacientes (3L.Burkitt, 2 L.Burkitt-like, 10 L.Difuso Célula Grande B, 2 L.Plasmoblástico, 1 LT periférico, 2 L.Anaplásico celular grande) y E.Hodgkin (EH) en 10 pacientes. Estadío (A Arbor): 24 III-IV; 7 I-II. Situación preTASPE: Tras la utilización de quimioterapia estándar, 12 pacientes estaban en 1ª Remisión Completa (1ªRC), 8 fueron candidatos a TASPE por presentar características de muy mal pronóstico a su diagnóstico (L.Burkitt, IPla> 1), y 4 por no adquirir RC con la 1ª línea de tratamiento; 10 pacientes estaban en 2ªRC y 9 en Remisión Parcial quimiosensible. Acondicionamiento: BEAM en 25, BEAC 3, TBI+Cy+Melf 2, TBI+Cy en 1. Se suspendió temporalmente el TARGA durante el TASPE en 10/31 por intolerancia digestiva y en 1 paciente por toxicidad hepática. Se utilizó G-CSF a partir del día +7 en 28, mediana días de tratamiento: 8 (2-32).

**Resultados:** Colecta de células CD34+ (mediana) 3,3x10<sup>6</sup>/Kg (1,8-21,2). Prendimiento: En 30/31pac se logró > 500 PMNs/uL como mediana el día+12(9-33). En 27/31 > 20.000 plaq. día +20(11-57). Toxicidad: Neutropenia febril en 31, (documentación microbiológica en 13, neumonía en 4). Hepatopatía grado II 6 (Fracaso multiorgánico 1, Enfermedad Venoso-Oclusiva 2, toxicidad 3). Carga Viral: No hemos observado incrementos si se mantiene TARGA. Cél. CD4+: Recuperación del nivel preTASPE en el día +100. Seguimiento: Con una mediana de seguimiento de 60 meses (20-108) la supervivencia global es de 60% a 60 meses y la supervivencia libre de evento es de 52% a 60 meses. Han fallecido 11 pacientes, causas: 1 Fracaso multiorgánico, 4 Infecciones oportunistas, 4 progresión linfoma, 2 LMA secundaria.

**Conclusiones:** Nuestros datos confirman que el TASPE es una opción segura y eficaz para el tratamiento de LNH y EH en pacientes con VIH+ y puede ser aplicado con las mismas garantías para el tratamiento de estos linfomas que en los pacientes VIH negativos



**LAS CÉLULAS STEM MESEQUIMALES MEJORAN (IN VITRO E IN VIVO) LA FUNCIÓN HEMATOPOYÉTICA TRAS QUIMIORRADIOTERAPIA**

**CO-104**

S. Carrancio, F.M. Sánchez-Guijo, N. López-Holgado, P. Hernández-Campo, S. Muntion, B. Blanco, L.I. Sánchez-Abarca, M. Díez-Campelo, J.A. Pérez-Simón, J.F. San Miguel, C. Cañizo  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca

**Objetivo:** Analizar en el contexto de trasplante hematopoyético, si la infusión de CSM sanas, puede mejorar la hematopoyesis del receptor, utilizando tanto en un modelo in vitro como uno in vivo.

**Métodos:**

**Modelo in vitro:** Tras establecer una capa adherente de CSM hasta la confluencia, se añadió etopósido (50µM) durante 48 horas. Tras esto, se realizó un 2º inóculo con células progenitoras hematopoyéticas (CD34+) con o sin CSM (2 x 10<sup>6</sup>). Como control se realizaron cultivos en paralelo sin etopósido, añadiendo únicamente DMSO (el disolvente del etopósido). Todos los cultivos se mantuvieron durante 5 semanas analizando semanalmente el estado de la capa, la aparición de adipocitos y áreas de coblestone así como la producción de CFU-GM a las 5 semanas.

**Modelo in vivo:** Se inyectaron células CD34+ tanto vía intravenosa (IV) como intrafemoral (IF) en ratones NOD/SCID de 8 semanas tras irradiación con 300cGy. En ambos grupos de ratones, junto a las células CD34+, se infundieron CSM ó el medio sin CSM vía IF. El injerto de células hematopoyéticas humanas se estudió mediante análisis del quimerismo por citometría de flujo 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:** Los resultados obtenidos in vitro, muestran que el número de adipocitos y áreas de coblestone era significativamente menor (p < 0,05) en los estromas dañados con etopósido que en los controles. Después de 5 semanas, el número de CFU-GM en los estromas tratados era 720 (50-907) vs. 1727 (645-5005) en los normales (p < 0,05). Cuando se añadieron CSM sanas a los cultivos dañados, todos los parámetros mencionados anteriormente alcanzaron valores similares a los controles.

Los resultados de quimerismo hematopoyético en el modelo murino se muestran en la Tabla 1. A las 3 semanas, el porcentaje de células CD45+ humanas en médula ósea era estadísticamente mayor 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 IF, independientemente de su confusión o no con CSM. En relación al quimerismo a nivel del estroma, hemos detectado injerto de CSM humanas en los fémures donde se habían infundido las CSM.

Nuestros datos muestran que las CSM pueden favorecer la función hematopoyética tras daño con quimio-radioterapia a nivel del estroma y además tras la inyección intraósea se observan CSM humanas al cabo de 6 semanas.

Financiación: Proyecto GRS/222/ AOC de la Junta de Castilla y León; Becas de Formación del Personal Investigador de la Junta de Castilla y León O.E.D.U/1878/06.

**Tabla 1: Quimerismo hematopoyético humano.**

		CD34IV	CD34IV +CSM	p	CD34IF	CD34IF +CSM	p
3 semanas	hCD45	5,35	14,53	<0,05	6,58	22,39	<0,05
3 semanas	hCD13	0,36	1,39	N.S.	3,49	17,13	<0,05
3 semanas	hCD19	0,05	0,09	N.S.	0,10	0,17	N.S.
6 semanas	hCD45	2,67*	4,85**	N.S.	13,98*	14,02**	N.S.
6 semanas	hCD13	0,39*	0,65**	N.S.	2,38*	4,20**	N.S.
6 semanas	hCD19	0,30*	2,15**	N.S.	5,73*	6,60**	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

**EFFECTIVIDAD DE CITARABINA LIPOSOMAL INTRATECAL EN EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS LINFOMATOSA EVALUADA MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO**

**CO-105**

E. González-Barca<sup>1</sup>, I. de la Fuente Graciani<sup>2</sup>, M.J. Peñarubia<sup>3</sup>, E. Navas<sup>4</sup>, A. Salas<sup>5</sup>, M.C. Viguriá<sup>6</sup>, M. Canales<sup>7</sup>, J.M. Sancho<sup>8</sup>, J.A. García Marco<sup>9</sup>, A. Orfao<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>CO. Hospital Durans i Reynals. Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario. Salamanca. <sup>3</sup>Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. <sup>4</sup>Hospital Punta Europa. Cádiz. <sup>5</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>6</sup>Hospital de Navarra. Pamplona. <sup>7</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>8</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. <sup>9</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

**Introducción y objetivos:** La citofluorometría (CFM) permite detectar enfermedad neuromeningea linfomatosa oculta en el líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando se compara con el examen citológico convencional (Hedge- Blood 2005, Quijano JCO 2009). No se conocen datos de respuestas al tratamiento intratecal evaluadas por CFM. El objetivo del presente estudio es valorar por dicha técnica las respuestas obtenidas en pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) e infiltración del SNC y que reciben tratamiento intratecal con citarabina liposomal.

**Material y métodos:** Análisis prospectivo de pacientes de 15 centros diagnosticados de meningitis linfomatosa. El diagnóstico se realiza por CFM del LCR, centralizado en un laboratorio de referencia. 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 27 pacientes con enfermedad linfomatosa detectada por CFM en LCR (mediana 20,56% células patológicas, límites: 0,2%-99%). Los diagnósticos histológicos más frecuentes fueron: linfoma B difuso de célula grande 18 (67%), linfoma de Burkitt 2 (7%), linfoma del manto 3 (11%). La mediana de edad fue de 56 años (límites 20-76), 12 (44%) pacientes eran varones. Las características del linfoma al diagnóstico fueron: estadio III-IV 22 (81%), síntomas B 14 (52%), masa voluminosa 11 (41%), ECOG 3/4: 7 (26%), afectación extraneural diferente a SNC 23 (85%), LDH elevada 15/24 (62,5%), b2microglobulina elevada en 9/19 (47,4%), IPI 3/5: 16 (59%). Ocho 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: citarabina, metotrexate, dexametasona). Ocho pacientes no tiene aún datos de CFM recogidos. De los 11 pacientes evaluables con meningitis linfomatosa por CFM en el momento de iniciarse el citarabina liposomal, 7 (64%) negativizaron el LCR tras la primera dosis y 4 (36%) tras la 2ª dosis. Ocho (73%) pacientes presentaban algún síntoma neurológico al diagnóstico. Con una mediana de 3 dosis de tratamiento con citarabina liposomal (límites: 1-9 dosis), 6 (75%) pacientes consiguieron respuesta neurológica. Tres (27,2%) pacientes presentaron efectos secundarios con la inyección de citarabina liposomal: 2 cefalea leve, 1 aracnoiditis.

**Conclusiones:** La citarabina liposomal es muy eficaz para eliminar la infiltración linfomatosa en LCR evaluada mediante CFM, ya que en todos los pacientes desapareció la infiltración tras la primera o la segunda dosis. En este grupo de pacientes, la citarabina liposomal intratecal es bien tolerada, los efectos secundarios son poco frecuentes y generalmente leves.

**LA ADICIÓN DE RITUXIMAB A LA QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL NO MEJORA LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES (LDCG) DE ORIGEN PRIMARIO EXTRAGANGLIONAR**

**CO-106**

G. Gutiérrez-García, L. Colomo, G. Ghita, N. Villamor, L. Arenillas, E. Gainza, A. Martínez, T. Cardesa, A. García, X. Setoain, S. Rodríguez, P. Abrisqueta, E. Giné, F. Bosch, E. Campo, E. Monserrat, A. López-Guillermo  
 Servicios de Hematología, Hematopatología, Medicina Nuclear y Radiología. Hospital Clínic. Institut de Recerca Biomèdica August Pi i Sunyer. Barcelona

**Fundamento y objetivo:** Los pacientes con LDCG de origen primario extraganglionar (EG), que suponen alrededor del 30% de los casos, podrían representar entidades con personalidad propia. Es bien conocido el beneficio de la adición del rituximab a la quimioterapia (QT) convencional en el tratamiento del LDCG. Sin embargo, la efectividad de la inmunoterapia (R-QT) ha sido cuestionada en algunos grupos de pacientes. El objetivo del presente estudio fue analizar la eficacia de la R-QT, en una serie de pacientes con LDCG según el origen primario (ganglionar o EG) de la enfermedad.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 262 pacientes diagnosticados de LDCG de manera consecutiva y tratados con intención curativa en una sola institución durante un periodo de 10 años (5 años antes y después de establecerse la R-QT como tratamiento convencional). 116 pacientes recibieron quimioterapia con antineoplásicos y 146 pacientes recibieron R-QT con antineoplásicos. Asimismo, se hizo un estudio inmunohistoquímico que incluyó CD10, bcl-2, bcl-6 y MUM-1, entre otros. En 78 casos se pudo establecer el origen centro germinal (CG), o no-centro germinal (no-CG) del linfoma. Se recogieron y analizaron las principales variables clínicas y pronósticas.

**Resultados:** el origen primario del linfoma fue el ganglio linfático en 140 pacientes (53%), anillo de Waldayer (AW) en 22 (9%), gastrointestinal en 33 (12%) y otras localizaciones extraganglionares (EG) en 67 (26%). En la serie global la adición de rituximab supuso un incremento de la respuesta completa (RC), disminución de casos refractarios y aumento de la supervivencia global (SG). En la tabla se detallan la tasa de RC, supervivencia libre de progresión (SLP) y SG de los pacientes según el origen primario de la enfermedad. Mientras que en los linfomas de origen ganglionar la R-QT fue superior a la QT, no se observó beneficio en la adición del Rituximab en los linfomas de origen EG. En el estudio multivariante el índice pronóstico (IPI), el tratamiento (QT frente a R-QT) y el origen primario del linfoma fueron predictoras de la SG. En el grupo de pacientes con linfoma de origen ganglionar, el IPI y el tratamiento (QT frente a R-QT) mantuvieron su valor pronóstico, mientras que por el contrario en los casos EG sólo el IPI fue predictor de la SG.

**Conclusión:** El beneficio de la adición de Rituximab a la quimioterapia convencional parece muy escaso en los LDCG de origen primario extraganglionar. Esta observación debe ser confirmada en estudios prospectivos.

	RC	SLP 3-años	SG 3-años
	QT (%)	R-QT (%)	QT (%)
Ganglionar (n=112)	51	57	56
Anillo de Waldayer (n=22)	50	50	50
Extraganlionar (n=22)	52	52	52
Todo EG (n=67)	54	54	54

**Comunicaciones orales**  
**SÍNDROMES**  
**LINFOPROLIFERATIVOS (II)**

**SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA INFILTRACIÓN OCULTA EN LCR DETECTADA POR CITOFLUOROMETRÍA (CFM) EN LINFOMA CON ALTO RIESGO DE INFILTRACIÓN NEUROMENÍNGEA**

**CO-107**

J.M. Sancho, A. Orfao, S. Quijano, O. García, C. Panizo, E. Pérez, G. Deben, A. Salar, E. González-Barca, N. Alonso, J.A. García-Vela, J. Capote, F.J. Peñalver, M. Provencio, J. Arias, J. Plaza, D. Caballero, M. Morado, M. Cruz, A. Palacios, A. Carmona, E. Conde, T. Molero, E. Romero, M.C. Mateos, M.J. Peñarubia, J.M. Ribera

Grupo Español para el Estudio de la Infiltración del SNC en LNH

**Fundamento y objetivo:** Varios estudios han demostrado recientemente que el análisis del LCR mediante CFM es más sensible que la citología convencional (CC) para la detección de la infiltración del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con linfoma, pero se desconoce el significado clínico de la infiltración oculta en LCR (CFM positiva y CC negativa).

**Pacientes y método:** Las muestras de LCR de 105 pacientes con linfoma agresivo de nuevo diagnóstico con alto riesgo de infiltración del SNC fueron estudiadas prospectivamente mediante CC y CFM, y sus resultados se correlacionaron con la incidencia acumulada de recaída en SNC y supervivencia global (SG). Se clasificó a los pacientes en tres grupos: 1) pacientes sin infiltración del SNC (CC- y CFM-; n = 83); 2) pacientes con enfermedad oculta en SNC (CC- y CFM+; n = 15); y 3) pacientes con afectación del SNC (CC+ y CFM+; n = 7).

**Resultados:** Los tres grupos fueron comparables para las principales características, excepto: i) una mayor frecuencia de síntomas neurológicos en los grupos 2 y 3 frente al grupo 1 (p < 0,001), ii) un porcentaje progresivamente mayor de pacientes con linfoma de Burkitt frente a linfoma B difuso de célula grande en los grupos 1 (23%) a 3 (71%) (p = 0,01), y iii) recuentos celulares en LCR más elevados en el grupo 3 frente a los grupos 1 y 2 (p = 0,001). De los 105 pacientes incluidos, 6 presentaron recaída en SNC: 2 en el grupo 1 (2,4%), 2 en el grupo 2 (13%) y 2 en el grupo 3 (28,5%) (grupo 2 frente a 1, p = 0,04; grupo 3 frente a 1, p < 0,001). Además, los pacientes de los grupos 2 (p = 0,05) y 3 (p < 0,001) también presentaron una mayor incidencia acumulada de recaída en SNC que los del grupo 1. Respecto a la SG, se observaron diferencias significativas entre los pacientes del grupo 1 (CFM-/CC-) y los del grupo 3 (CFM+/CC+) (p = 0,02); los pacientes con enfermedad oculta en el SNC (grupo 2) tuvieron tasas intermedias de SG, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística.

**Conclusiones:** La presencia de enfermedad oculta (CFM+ y CC-) en el LCR en el momento del diagnóstico en pacientes con LNH y riesgo elevado de infiltración del SNC se asocia con una mayor probabilidad de recaída en el SNC. Además de los clásicos factores de riesgo clínicos y biológicos, la CFM podría constituir un método útil para la identificación de pacientes con LNH y riesgo de recaída en SNC y para la toma de decisiones acerca de la profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeningea.

Financiado en parte con las becas P-EF/08 de la FIJC, RD 06/0020/1056 de RETICS y una beca de Mundipharma Pharmaceuticals SL.

**FLUDARABINA-CICLOFOSFAMIDA ± RITUXIMAB A DOSIS REDUCIDAS COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LINFOMA FOLICULAR. RESULTADOS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE SU ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL E INTRAVENOSA**

**CO-109**

A. Marín-Niebla<sup>1</sup>, E. Ríos-Herranz<sup>2</sup>, P. Cerezuela<sup>1</sup>, F. de la Cruz<sup>1</sup>, J.F. Falantes<sup>1</sup>, M. Martino<sup>1</sup>, R. Parody<sup>1</sup>, A. Urbano-Ispizua<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

La combinación Fludarabina-Ciclofosfamida (FC) ha demostrado una gran eficacia en Linfoma Folicular (LF), tanto en primera línea como en recaída. Sin embargo, la mielotoxicidad asociada a este régimen, administrado a dosis estándar, ha limitado su uso considerablemente, por lo que se han ensayado diversas pautas a dosis reducidas. La administración oral parece tener una eficacia similar a la intravenosa, pero podría aportar ventajas como la disminución del gasto hospitalario y la mejor tolerancia al tratamiento. La asociación de rituximab (R) a los regímenes que incluyen fludarabina y ciclofosfamida se asocia a mejor tasa de RG, y a SG y SLE más prolongadas, sin añadir una toxicidad significativa.

**Objetivos:** 1) Evaluar la eficacia y la seguridad de FC+R en primera línea para LF. 2) Evaluar si la administración oral mejora el perfil de toxicidad, además de mantener la eficacia asociada a este régimen. Pacientes y método. Se incluyeron pacientes (pacs) con LF (grados histológicos 1 y 2 de la OMS) sin tratamientos previos, de edad ≥ 18, con PS (Performance Status; OMS) ≤ 2 y valores de función renal y hepática ≤ 2 veces el lsn. Recibieron FC y FCR ambulatorio por vía intravenosa (FCRiv): Fludarabina (F) 25 mg/m<sup>2</sup>/d + Ciclofosfamida (C) 250 mg/m<sup>2</sup>/d (d 1-3)+ Rituximab (R) 375 mg/m<sup>2</sup> (d1) x 4 ciclos de 28 días; y FCR oral (FCRo): F 30 mg/m<sup>2</sup>/d + C 175 mg/m<sup>2</sup>/d (d 1-3)+ R 375 mg/m<sup>2</sup> (d1) x 4-6 2ciclos de 28 días. Los estadios avanzados que alcanzaron RC recibieron Mantenimiento con R: 375 mg/m<sup>2</sup> q/3 meses x 8 dosis.

**Resultados:** Desde marzo'99 a enero'09 se incluyeron prospectivamente 81 pacs.: Edad M (R): 56 (32-81). H.M 40-41, Estadios III-IV: 85,3%, Síntomas B: 28,4%, FLIPI ≥ 2: 81%.

Siete (8,6%) pacs. recibieron FC iv; 28 (34,5%) FCR iv; 46 (56,8%) FCRo. N° ciclos M (R): 4 (1-4) FC/FCRiv; 5 (3-6) FCRo. Eficacia (N = 74 pacs. evaluables): RG FCRiv vs FCRo: 89% vs 97,6% (p < 0,001). RC/RP FCRiv vs FCRo: 59,3%/29,6% vs 87,8%/9,8% (p < 0,001). Toxicidad: La neutropenia fue el EA más limitante: 25 episodios grado 3-4: 15 (55,5%) y 8 (17,4%) en FCRiv y FCRo respectivamente (p < 0,001); infecciones grado 3-4: 13 (46,4%) y 7 (15,2%) en FCRiv y FCRo, respectivamente (p < 0,001); trombopenia grado 3-4 en 3 FCRiv y 2 FCRo; anemia 3-4 en 2 FCRiv y 1 FCRo; toxicidad hepática 1 caso (FCRiv).

Cuarenta pacs. recibieron Mantenimiento-R: FCRiv: 20/28 (74%), FCRpo: 20/46. Se retiró mantenimiento-R por neutropenia e infección en 9 FCRiv (45%) y en 3 FCRo (15%).

Hubo 3 recidivas con M TTP: 12 m (9-14) y 3 exitus (2 FCRiv por toxicidad y 1 FCRo por progresión). Con seguimiento M 29 m (1-116), supervivencia global (SG) fue 94,6% (IC al 95%: 88,5 al 100%), supervivencia libre de eventos (SLE) 90%, sin diferencia significativa entre FCR oral e iv. Transformación histológica: 2 casos; no hubo SMD.

**Conclusiones:** 1) FCR a dosis bajas es un régimen de primera línea potente y seguro en LF (incluyendo pacs. > 65 a), con alta tasa de RG y RC. 2) El esquema oral a dosis bajas se asocia a disminución significativa de la mielotoxicidad, manteniendo una alta tasa de RG/RC, que incluso supera la de FCRiv en nuestra serie.

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA R-CHOP/14 CON SOPORTE CON PEGFILGRASTIM EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE > 65 AÑOS CON CUALQUIER IPI Y < 65 AÑOS CON IPI 0-2: RESULTADOS DE UN ENSAYO CUALICENTRICO NACIONAL**

**CO-108**

E. González-Barca<sup>1</sup>, M. Canales<sup>2</sup>, A. Salar<sup>3</sup>, S. Ferrer<sup>4</sup>, M.J. Vidal<sup>5</sup>, C. Grande<sup>6</sup>, A. Onof<sup>7</sup>, J. Barqay<sup>8</sup>, J. García<sup>9</sup>, S. Gardella<sup>10</sup>, J. Britones<sup>11</sup>, E. Tomás<sup>12</sup>, D. Caballero<sup>13</sup>, en representación del GELFAMO

Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Instituto Catalán d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>3</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>4</sup>Hospital Universitario DR. Peset, Valencia. <sup>5</sup>Hospital de Donostia, San Sebastián. <sup>6</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>7</sup>Instituto Catalán d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona. <sup>8</sup>Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca. <sup>9</sup>Hospital Río Herrer, Valladolid. <sup>10</sup>Instituto Catalán d'Oncologia. Hospital Josep Trueta, Girona. <sup>11</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>12</sup>Hospital MD Anderson, Madrid. <sup>13</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca

**Fundamentos:** 6-8 ciclos de R-CHOP cada 21 días se considera el tratamiento estándar para los pacientes con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) diseminado. El objetivo de este ensayo es evaluar la eficacia de 6 ciclos de R-CHOP cada 14 días.

**Métodos:** Ensayo clínico prospectivo de tratamiento con 6 ciclos de R-CHOP administrados cada 14 días seguido de pegfilgrastim en pacientes con LBDCG CD20 positivo mayores de 65 años con IPI 0-5 y menores de 65 años IPI 0-2. En este análisis se evalúa la respuesta después de 2 ciclos y al final de los 6 ciclos de tratamiento.

**Resultados:** Se han analizado datos de respuesta de 109 pacientes. La mediana de edad fue 66 años (rango 18-82), 61 pacientes (56,0%) eran mayores de 65 años, 55 (50,5%) eran varones. Las características de la enfermedad al diagnóstico fueron: estadio III-IV: 67 (61,5%), ECOG 0-1: 88 (80,7%), enfermedad voluminosa: 33 (30,3%), afectación extranodal: 74 (67,9%), síntomas B: 26 (23,9%), LDH elevada: 56 (51,4%), β-2-microglobulina elevada: 46 (42,2%), IPI 0-2: 74 (67,9%). Diecisiete (15,5%) pacientes no finalizaron los 6 ciclos de tratamiento: 2 por acontecimiento adverso grave (1 fallo cardiorrespiratorio, 1 shock séptico), 3 por progresión de la enfermedad/estabilización, 5 por decisión médica (3 por deterioro del estado general), 7 por éxitus (3 fallecieron por sepsis, 1 por neumonía, 1 por hemorragia gástrica, 1 por insuficiencia respiratoria, 1 por causa no conocida). Se administraron 596 ciclos de tratamiento, de los cuales 88,6% se administraron con dosis completas de los fármacos mielotóxicos y en el tiempo previsto. La respuesta precoz en 104 pacientes que recibieron 2 ciclos de tratamiento fue: RC 41 (39,4%), RP 54 (51,9%), EE/progresión 4 (3,9%), no evaluada 5 (4,8%). La respuesta de los 91 pacientes que completaron los 6 ciclos de tratamiento fue: RC 78 (85,7%), RP 7 (7,7%), EE/progresión 6 (6,6%). La respuesta por intención de tratamiento (ITT) de los 109 pacientes fue: RC 81 (74,3%), RP 12 (11,0%), EE/progresión 9 (8,1%), no valorable 7 (6,4%). La respuesta por ITT fue mejor en los pacientes con IPI 0-2: RG 90,5% que en los pacientes con IPI 3-5: RG 74,3%. No se observaron diferencias de respuesta en relación a la edad.

**Conclusiones:** La alta tasa de respuestas alcanzadas con el régimen R-CHOP-14 con soporte con pegfilgrastim muestra una alta eficacia del tratamiento en pacientes con LBDCG, incluso en pacientes mayores de 65 años. El cumplimiento terapéutico es elevado, ya que la mayoría de los ciclos fueron administrados según lo planificado.

**APLICACIÓN DE UN NOMOGRAMA DE SUPERVIVENCIA PARA PACIENTES CON LLC AL DIAGNÓSTICO**

**CO-110**

C. Martínez-Redondo<sup>1</sup>, E. López<sup>1</sup>, A. Jerez<sup>1</sup>, A. González Serna<sup>2</sup>, J.J. Sánchez Blanco<sup>1</sup>, M.M. Osma<sup>1</sup>, F.J. Ortuño<sup>1</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. <sup>2</sup>Hospital Los Arcos. San Javier. Murcia

**Introducción:** Recientemente el Grupo de Wierda y cols (Blood 2007;109: 4679-85) ha propuesto un nomograma pronóstico en pacientes con LLC. Un nomograma es una representación gráfica de un modelo estadístico con escalas para calcular el efecto ponderado acumulado de variables independientes sobre la probabilidad de que ocurra un resultado concreto.

**Pacientes y métodos:** Examinamos 255 pacientes diagnosticados de LLC en nuestra institución, reuniendo los requisitos del estudio 190. En concreto, tenían al diagnóstico todas las variables incluidas en el Índice Pronóstico propuesto por el grupo del MD Anderson -edad, sexo, β2M, estadio RAI, ganglios afectados y recuento linfocitario-. De acuerdo a la valoración propuesta, concedimos 1 punto: nivel de β2M 1-2 veces el valor normal (VN), edad < 50, linfocitos 20-50 x 10<sup>9</sup>/L, estadio III-IV de RAI, ≥ 3 grupos ganglionares afectos y sexo masculino. Con 2 puntos: β2M > 2 veces VN, edad 50-65, linfocitos > 50 x 10<sup>9</sup>/L, y con 3 puntos la edad > 65. Así se estratificaron en bajo riesgo (1-3 puntos), riesgo intermedio (4-7 puntos) y alto riesgo (≥ 8 puntos). Nuestro objetivo fue analizar la concordancia del nomograma con la supervivencia de nuestra serie, mediante curvas de Kaplan-Meier y regresión de COX uni y multivariante.

**Resultados:** Se evaluaron 190 pacientes en seguimiento por LLC entre 1.991-2.008. 81 mujeres (42,6%) y 109 varones (57,4%), mediana de edad 68 años (32-95); 15 < 50 años (7,9%), 58 (30,5%) entre 50-64 y 117 ≥ 65 años (61,6%). El diagnóstico fue por linfocitosis aislada en 156 (82,1%), mediana de linfocitos 12,4 x 10<sup>9</sup>/L (3,6-159), 38 (20%) con valores entre 20-50 x 10<sup>9</sup>/L y 10 (5,3%) con más de 50 x 10<sup>9</sup>/L. La mediana de β2M 2,3 mg/L (1,1-10,2), 48 (25,3%) con VN, 102 (53,7%) 1-2 VN y 40 (21,1%) > 2VN. Estadio de RAI 0-II 176 (92,6%) y III-IV 14 (7,4%), 160 (84,2%) presentaban ≤ 2 regiones ganglionares afectas y 30 (15,8%) ≥ 3. Algo más de la mitad (97 pacientes) precisaron tratamiento, la mediana de tiempo hasta el 1º fue 14 meses (1-113) y de líneas de tratamiento 2 (1-7). Con una mediana de seguimiento de 5,08 años (0,08-15,75), han fallecido 52 pacientes (27,4%). La mediana de puntuación total del nomograma fue 4 puntos (1-10) y los pacientes quedaron estratificados en bajo riesgo 39 (20,5%), riesgo intermedio 138 (72,6%) y alto riesgo 13 (6,8%). La mediana de supervivencia en el de bajo riesgo fue 12,71 años (95%CI, 11,84-13,57); en el intermedio 10,9 años (95%CI, 9,49-12,3) y en el alto 3,14 años (95%CI, 2,24-4). A diferencia del estudio de Wierda en el análisis univariante resultaron significativas todas las variables excepto el sexo. Y en el multivariante fallaron a ser significativas la β2M y el recuento linfocitario. Las variables con más peso fueron la edad RR 2,34 (95%CI, 1,24-4,85) p = 0,008; y la presencia ≥ 3 regiones ganglionares afectas al diagnóstico RR 2,74 (95%CI, 1,27-5,9) p = 0,009.

**Conclusión:** El análisis de nuestra serie no reproduce el valor pronóstico del nomograma propuesto por el grupo del MD Anderson.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EVOLUTIVAS DE LINFOMAS CEREBRALES PRIMARIOS EN NUESTRO HOSPITAL EN LOS ÚLTIMOS AÑOS**

**CO-111**

N. Uresandi, M.C. Montes, N. Argoitia, M. Trasserras, M.J. Vidal, T. Artola, M. Araiz, I. Egurbide, J.J. Ferreiro, J. Marín  
*Hospital de Donostia. San Sebastián*

**Objetivo:** Analizar las características clínico-evolutivas de los Linfomas Cerebrales Primarios diagnosticados en nuestro hospital en los últimos 6 años.

**Material y métodos:** Entre 30/02/2002 y 25/11/2008 se han diagnosticado de forma consecutiva 24 pacientes inmunocompetentes con Linfoma Cerebral Primario, lo que supone un 3,4% de todos los Linfoma No Hodgkin diagnosticados en nuestro hospital entre estas fechas. De ellos, 2 fueron diagnosticados mediante técnica radiológica. En los restantes, la histología fue de Linfoma Difuso de Célula Grande B (LDCGB) en 17, Burkitt en 3, Malt 1 y Neurolinfomatosis 1. La relación hombre/mujer fue 11/13 y la mediana de edad al diagnóstico de 63 años (23-77). El intervalo entre los primeros síntomas y el diagnóstico fue de 2 meses (1-24), con un ECOG > 2 en 11 casos. En cuanto al número de lesiones, 13 pacientes tenían una lesión única y 11 presentaban afectación multifocal. La LDH sólo estaba elevada en 4 pacientes.

**Tratamiento:** Todos los pacientes fueron tratados con Metotrexate a dosis altas (3,5 g/m<sup>2</sup>). Algunos recibieron otra quimioterapia asociada y/o radioterapia complementaria, con una tasa global de respuesta del 62,5%.

TRATAMIENTO	Nº PACIENTES	RESPUESTA*
Metotrexate monoterapia	6	1 RC, 1 RF, 3NR, 1NV
Metotrexate + otra QT	6	1 RC, 5 NR
Metotrexate + RT	5	4 RC, 1 RP
Metotrexate + QT + RT	7	5 RC, 2 RP

\*RC: remisión completa, RF: remisión parcial, NR: no respuesta, NV: no valorable

Con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 44 meses, la supervivencia global (SG) a los 3 años para toda la serie fue del 50% con una supervivencia libre de progresión (SLP) del 38%. Para aquellos pacientes que consiguieron algún grado de respuesta (RC+RP) la SG a los 3 años fue del 76,4%, con una mediana de duración de la respuesta de 36 meses. La edad > 60 años, la afectación del estado general (ECOG > 2) y la afectación multifocal son los factores que más afectan a la tasa de respuesta y mediana de supervivencia, sin embargo, el tamaño de la muestra no permite sacar conclusiones estadísticas.

**Comentario:** La incidencia de los Linfomas Cerebrales Primarios en pacientes inmunocompetentes está aumentando en los últimos años. La radioterapia sigue siendo una herramienta útil en el control de la enfermedad tras la quimioterapia, aunque eso sí, a costa de incrementar el riesgo de neurotoxicidad y degeneración cerebrovascular tardías. Son interesantes los resultados publicados recientemente con intensificación de dosis de QT y ATPH en primera línea con intención de aumentar las respuestas y evitar la radioterapia.

**Comunicaciones orales**

**TROMBOSIS E HIPERCOAGULABILIDAD (II)**

**LINFOMA FOLICULAR EN PACIENTES MENORES DE 40 AÑOS. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS Y PRONÓSTICO**

**CO-112**

R. Coutinho, G. Gutiérrez-García, E.G. Ghita, E. Giné, A. Martínez, L. Colomo, N. Villamor, F. Bosch, E. Campo, E. Montserrat, A. López-Guillermo  
*Hospital Clínic. Barcelona*

**Fundamentos y objetivo:** El LF es una neoplasia linfoide de curso típicamente indolente que se presenta en pacientes con una edad mediana alrededor de 60 años. Son poco conocidas las características específicas de los pacientes más jóvenes que podrían ser tributarios de tratamientos más intensivos. El objetivo del presente estudio fue analizar las características biológicas, clínicas y evolutivas del grupo de pacientes menores de 40 años y compararlas con la serie general.

**Pacientes y métodos:** Sobre un total de 409 pacientes (193V/216M; edad mediana 55 años), diagnosticados de LF (criterios de la OMS) en el Hospital Clínic de Barcelona entre 1980 y 2008, se analizaron comparativamente las principales características clínicas, biológicas y evolutivas de los enfermos con edad < 40 años.

**Resultados:** Setenta y tres pacientes (18%) tenían una edad < 40 años al diagnóstico. Las principales características de los pacientes se detallan en la tabla. No hubo diferencias entre pacientes jóvenes y mayores en cuanto al grado histológico, estadio, infiltración medular, origen primario extraganglionar ni otras variables iniciales. La distribución según el FLIPI fue también similar. No hubo diferencias en cuanto a la abstención terapéutica entre los grupos. 44/266 pacientes > 40 años fueron tratados con regímenes paliativos frente a 1/63 pacientes jóvenes (p < 0,001). La tasa de respuestas completas (RC), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) se detallan en la tabla.

Característica	Pacientes < 40 años (n=73)	Pacientes > 40 años (n=336)	p
Sexo (M/F)	38/35	105/231	0,12
Edad mediana (años)	35	55	< 0,001
Localización (Nodal/Extranodal)	68/5	298/38	0,001
Estadio (I-IV)	68/5	298/38	0,001
Tratamiento (RC/No RC)	68/5	298/38	0,001
Supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años (%)	68	298	0,001
Supervivencia global (SG) a 5 años (%)	68	298	0,001

**Conclusiones:** Si bien los principales datos clínicos al diagnóstico no varían substancialmente según el grupo de edad, los pacientes jóvenes presentan mejor pronóstico, con una supervivencia mediana no alcanzada y una supervivencia tras la 1ª recaída superior a 10 años.

**IDENTIFICACIÓN DE GENES QUE INDIRECTAMENTE AFECTAN A LOS NIVELES DE ANTITROMBINA MEDIANTE GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY (GWAS)**

**CO-113**

M.E. de la Morena, A. Buil, A.I. Antón, A. Miñano, J.C. Souto, I. Martínez-Martínez, V. Vicente, J. Fontcuberta, J.M. Soria, J. Corral  
*Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. Unidad de Genómica de Malalties Complexes. Unitat d'Hemostasia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*

El rango de normalidad de los niveles de antitrombina (AT) es amplio (80-120%). Aunque la heredabilidad de este fenotipo es alta, su base molecular es poco conocida. Nuestro grupo identificó un polimorfismo en el intrón 1 del gen de AT (rs2227589) implicado en esta variabilidad. No obstante, otros genes podrían afectar los niveles de AT de forma indirecta y serían candidatos a jugar un papel relevante en hemostasia y trombosis. Para identificar dichos genes realizamos un estudio GWAS (Genome-Wide Association Study) en las muestras del estudio GAIT, buscando asociaciones entre los 370.000 SNPs del *array* y la actividad anti-FXa. Identificamos 11 asociaciones con elevado nivel de significación estadística (P < 1E-005), dos de ellas ligadas y localizadas en el mismo gen (LARGE). La validación de estas asociaciones se realizó genotipando los 10 SNPs (del gen LARGE solo se validó un SNP) mediante sondas taqman en 300 sujetos sanos no relacionados de Murcia. Sólo confirmamos asociación con la actividad anti-FXa para el rs762057 del gen LARGE. Además, los resultados funcionales confirmaron la asociación del alelo mutado A con mayores niveles de actividad anti-FXa (GG: 95,3 ± 7,0 Portador A: 97,1 ± 7,7; p = 0,047, que aumentaba en el estudio multivariado incluyendo los datos del rs2227589; p = 0,030). No detectamos diferencias en los niveles antigénicos (GG: 98,1 ± 4,5; Portador A: 98,4 ± 6,4). Para definir su efecto en trombosis venosa, este SNP se genotipó en 778 controles y 849 pacientes. La frecuencia en controles y pacientes era similar (Alelo A: 0,46 vs. 0,45), por lo que este SNP no afecta al riesgo trombótico en ninguno de los modelos evaluados (Codo-dominante p = 0,79; Dominante p = 0,98; Recesivo p = 0,52).

**Conclusiones:** El estudio GWAS ha permitido identificar un gen que indirectamente afecta la funcionalidad anticoagulante de la AT y contribuye a la variabilidad de este fenotipo en la población normal. El gen LARGE codifica una N-acetilglucosaminiltransferasa que participa en la glicosilación de diferentes proteínas. El SNP identificado en este estudio (rs762057 localizado en un intrón) o cualquier otro ligado, puede afectar los niveles o funcionalidad de la enzima. Dada la presencia de N-acetilglucosamina en el componente glucídico de la AT y la importancia de la glicosilación en la funcionalidad de este anticoagulante, los posibles cambios asociados podrían modificar la función anticoagulante sin afectar los niveles de AT. El efecto final es un suave aumento de la actividad anti-FXa en los portadores del alelo A, que sin embargo no afecta al riesgo trombótico. No obstante, otros polimorfismos, haplotipos (el análisis GWAS mostró asociación de otro SNP del gen LARGE rs240082, no ligado a los dos anteriores, con la actividad anti-FXa; p = 0,001), o mutaciones en este gen podrían tener relevancia trombótica.

Premio ANTONIO LÓPEZ BORRASCAS para Proyectos de Investigación Básica o Clínica relacionadas con la Trombosis y Hemostasia, con la colaboración de Novo Nordisk Pharma, S.A. 2007.

**EFFECTO DEL RNA EN LA FUNCIÓN ANTICOAGULANTE DE LA ANTITROMBINA: NUEVOS MECANISMOS DE REGULACIÓN DEL SISTEMA HEMOSTÁTICO** **CO-114**

I. Martínez-Martínez<sup>1</sup>, A. Ordóñez, A. Miñano, C. Martínez, R. Teruel, B. Sánchez-Vega, J. Padilla, V. Vicente, J. Corral  
 Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia

**Introducción:** En los últimos años hemos asistido a la identificación de nuevos elementos implicados en diferentes patologías. Uno de los más relevantes concierne al papel de ciertos tipos de RNA no codificantes y su papel en el control de la traducción. La importancia del RNA en hemostasia además de su papel en la transcripción ha empezado a vislumbrarse con la identificación del potencial papel procoagulante del RNA extracelular generado en situaciones de daño y lisis celular podría tener un papel procoagulante. Así, varios estudios sugieren que el RNA podría activar componentes del sistema hemostático tales como el FXI, el FXII y el FSAP (factor VII activating protease).

**Hipótesis y objetivo:** Como el RNA y heparina se unen al mismo dominio en FSAP planteamos estudiar in vitro la interacción del RNA con la antitrombina (AT), analizando sus consecuencias funcionales. Métodos. Incubamos AT purificada de plasma de donantes de sangre en presencia y ausencia de heparina con diferentes tipos de RNA purificado de células sanguíneas humanas: RNA mensajero y ribosómico (moléculas de gran tamaño) intacto y degradado (calidad evaluada con un bioanálizador), y RNA de pequeño tamaño. Estas muestras se evaluaron con y sin tratamiento con RNasa. Además estudiamos un pre-miRNA. También empleamos dos tipos de DNA: genómico (bicatenario) y un oligonucleótido monocatenario de 42 pares de bases. Finalmente empleamos dNTPs. Se evaluó tanto la actividad anti-FIIa de la AT utilizando sistemas cromogénicos, como el efecto de estos ácidos nucleicos en la interacción de la AT con la heparina mediante surface plasmon resonance (SPR).

**Resultados:** Sólo el RNA de pequeño tamaño pero no el pre-miRNA, ni el RNA de mayor tamaño degradado, provoca una activación de la AT capaz de inhibir a la trombina. Esta activación es dependiente de dosis, y es anulada por la incubación del RNA con RNAsa, demostrando su especificidad. Mediante SPR se observó que solo el RNA con efecto activador era capaz de disociar la unión AT-heparina. Discusión. Mostramos un nuevo papel del RNA no codificante en hemostasia. Ciertos RNAs se unen al sitio de unión a heparina de la AT con una constante de asociación mayor que la de la heparina, actuando como cofactor. La inhibición de trombina que provoca (mediante complejo ternario) y los datos obtenidos con pre-miRNA y RNA degradado sugieren que esta función sea específica de RNA pequeños (<70 nucleótidos). Por tanto, en aquellas situaciones en las que este RNA se libere al plasma (aterosclerosis, inflamación, etc) se uniría inmediatamente a la AT. Aunque esta unión actuaría a la AT, también impediría su fijación a los glicosaminoglicanos expresados en la zona donde se produce trombina y por tanto, en un sistema en flujo, se reduciría notablemente la capacidad anticoagulante local, generando una situación protrombótica.  
 SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06.

**RELEVANCIA FUNCIONAL Y ESTRUCTURAL DE LA PRIMERA DEFICIENCIA TIPO II DE ANTITROMBINA CAUSADA POR UNA LARGA INSERCIÓN** **CO-116**

I. Martínez-Martínez<sup>1</sup>, N. Gómez<sup>2</sup>, T. Sevivas<sup>3</sup>, A. Ordóñez<sup>1</sup>, A. Miñano<sup>1</sup>, A.I. Antón<sup>1</sup>, B. Aguado<sup>2</sup>, J. Padilla<sup>1</sup>, M.E. de la Morena<sup>1</sup>, R. González-Conejero<sup>1</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>, J. Corral<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>3</sup>Departamento de Hematología. Complejo Hospitalario de Coimbra. Portugal

Las serpinas comparten alta homología y un plegamiento conservado para conseguir una conformación nativa metaestable que las capacita para experimentar los cambios conformacionales necesarios en su mecanismo de inhibición. En contra, esta característica también las hace vulnerables a mutaciones, pues favorece un plegamiento incorrecto que lleva a la formación de polímeros, que son retenidos en el interior celular. Por tanto, estas mutaciones causan deficiencia y tienen implicaciones patológicas. Para la antitrombina (AT), la principal serpina anticoagulante, no hay descritos polimorfismos missense, lo que confirma su sensibilidad funcional y conformacional, y entre las mutaciones descritas, las escasas que implican más de un nucleótido siempre se asocian con deficiencia tipo I (sin mutante circulante). En este sentido, caracterizamos una nueva deficiencia de AT extraordinariamente peculiar. El paciente, con severa trombofilia personal y familiar, presentaba una deficiencia de AT tipo II con defecto de unión a heparina. El análisis molecular mostró una inserción en heterocigosis de 24 pares de bases en el exon 4 que provocaba la adición de 8 aminoácidos (7 de los cuales eran una repetición de residuos muy conservados en la hebra 3A: V212-T218). Sorprendentemente, el análisis en SDS en condiciones reducidas mostraba una proteína mutada menor que la silvestre (53 vs. 56kDa). El análisis mediante electroforesis reveló un cambio de pI (5,6 vs. 5,4). El tratamiento con N-glicosidasa F demostró una glicosilación normal en la AT mutada. Finalmente, la espectrometría de masas de la proteína purificada confirmó un peso molecular de 59kDa. La explicación a estos resultados se obtuvo al analizar, por secuenciación de Edman, los residuos del extremo N-terminal de la AT mutada, que confirmó un ataque proteolítico en posición W49. Además, demostramos que esta variante era conformacionalmente sensible, pues la incubación a temperatura moderada (42 °C 12 h) o ciclos de congelación/descongelación causaban la transición a forma latente. El modelado estructural sugiere que el loop generado por la mutación entre s3A y la hélice F podría favorecer una conformación excepcional (solo descrita para la a1-antitrombina) conocida como delta, con el centro reactivo y el nuevo loop parcialmente insertados en la hoja A central. Esta estructura explicaría la incapacidad de esta AT para formar complejos con trombina en ausencia de heparina, y la formación de dímeros con la forma latente silvestre que observamos. En conclusión, este es el primer caso identificado de una larga inserción en la región codificante de una serpina que permite el correcto plegamiento, glicosilación y secreción de la proteína. Además el N-terminal es proteolizado durante el procesamiento intracelular, resultando en una variante conformacionalmente sensible con reducida afinidad por heparina y un riesgo trombótico muy severo.  
 SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06.

**REVERSIÓN DEL EFECTO DE LA MUTACIÓN L99F EN ANTITROMBINA POR UNA MODIFICACIÓN POSTRADUCCIONAL. REPERCUSIÓN EN LA EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA** **CO-115**

I. Martínez-Martínez<sup>1</sup>, C. Pascual<sup>2</sup>, J. Padilla<sup>1</sup>, A. Ordóñez<sup>1</sup>, A. Miñano<sup>1</sup>, M.E. de la Morena<sup>1</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>, J. Corral<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Morales Meseguer. Universidad de Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La deficiencia de antitrombina (AT) es una alteración dominante, con elevado riesgo trombótico en heterocigosis y letalidad embrionaria en homocigosis. Sin embargo, las deficiencias tipo II (con forma variante circulante), especialmente las que tienen defecto del sitio de unión a heparina, tienen menor riesgo trombótico. Estas deficiencias normalmente se asocian con otros defectos trombofílicos e incluyen los únicos casos descritos de homocigosis o hemocigosis. Estas variantes retienen actividad anticoagulante, pero no se activan con heparina, lo que explicaría su menor severidad trombótica. No obstante, otros mecanismos podrían contribuir a su menor riesgo trombótico. Hemos purificado mediante afinidad por heparina la AT variante del plasma de dos pacientes con diferente deficiencia tipo II con defecto de unión a heparina. La AT Toyama (R47C) afecta a uno de los residuos directamente implicados en la interacción con la heparina. La AT Budapest (L99F), reduce la afinidad por heparina de forma indirecta. En el caso de la AT Budapest, el estudio se realizó en dos homocigotos de la misma familia. Toda la AT Toyama, independientemente de su glicosilación (a o b), pierde la afinidad por heparina. Sin embargo, aunque la mayoría de la AT Budapest tiene baja afinidad por heparina, el 5-10% (determinado mediante electroforesis-IEF- y SDS) eluye en la fracción de moderada afinidad por heparina, la misma que la glicoforma a-silvestre (1M NaCl). Los estudios electroforéticos y de IEF de esta AT mutada mostraron resultados compatibles con la isoforma b, con 3 glicanos. Estudios funcionales confirmaron la activación con heparina de la isoforma b Budapest. Dado que la forma b de AT silvestre (5-10% del total de AT) tiene mayor afinidad por heparina por la ausencia de glicosilación en N135, nuestros resultados apoyan que la ausencia de este glicano, no tiene gran efecto funcional en mutaciones que afectan a residuos directamente implicados en la unión al pentasacárido esencial de la heparina (como la AT Toyama), pero compensaría la menor afinidad por heparina de mutaciones que no afectan directamente a residuos Lys y Arg del sitio de unión a heparina (como la AT Budapest). Además, la presencia en portadores de AT Budapest de pequeñas proporciones de AT mutada capaz de activarse con heparina también explicaría los datos funcionales (actividad anticoagulante en presencia de heparina en homocigotos de un 30%) y el menor riesgo trombótico. En conclusión, mostramos por primera vez como una modificación post-traduccionales fisiológica (ausencia de un N-glicano) es capaz de revertir el efecto funcional de un tipo de mutaciones asociadas con deficiencia de AT con defecto del sitio de unión a heparina, y podría contribuir al menor riesgo trombótico de estos pacientes.  
 SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06.

**COCIENTES PROTEÍNA C ACTIVADA (APC)/PC Y APC/FACTOR II ANORMALMENTE ELEVADOS DURANTE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL. INFLUENCIA DEL HAPLOTIPO 1 DEL GEN DEL RECEPTOR ENDOTELIAL DE LA PROTEÍNA C** **CO-117**

S. Navarro, P. Medina, A. Vayá, Y. Mira, F. Ferrando, M.T. Contreras, A. Estellés, E. España  
 Centro de Investigación y Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Antecedentes:** Se ha descrito que el tratamiento con anticoagulantes orales (AO) reduce los niveles circulantes de proteína C activada (APC) en mucha menor proporción que los niveles de proteína C y de factor II (FII) en pacientes con lupus eritematoso sistémico y en pacientes con enfermedad cardíaca (Simmerlink MJÁ et al, Blood 2002; 100: 4232). Por otra parte, los portadores del haplotipo H1 del gen del receptor endotelial de la proteína C (EPCR) tienen niveles circulantes de APC más elevados que los no portadores (Medina P y col, Thromb Haemost 2004; 91: 905). Objetivos: Comprobar si los pacientes con tromboembolismo venoso y tratamiento con AO también presentan un menor descenso de los niveles de APC, y si este efecto está asociado con la presencia del haplotipo H1 del gen del EPCR.

**Métodos:** La sangre se obtuvo de 470 pacientes con tromboembolismo venoso de los cuales 143 (media 44 años de edad) estaban bajo tratamiento con AO y 327 (media 42 años) no lo estaban. Los niveles de APC (España et al., Thromb Haemost 2001; 86: 1368), proteína C (cromogénica) y FII (coagulométrico) se expresaron como el porcentaje del nivel encontrado en una mezcla de plasma de 30 sujetos control sanos. Resultados: Los niveles medios de APC, proteína C y FII en pacientes con AO fueron 66%, 51% y 37%, mientras que los valores para los pacientes sin AO fueron 84%, 106% y 101%, respectivamente. En pacientes con AO el cociente FII/proteína C no varió significativamente para todos los valores de proteína C observados. En pacientes con AO, pero no en aquellos sin AO, los cocientes APC/FII y APC/proteína C aumentaron significativamente a medida que descendía el nivel de FII ó de proteína C, respectivamente, mostrando una fuerte correlación inversa entre ambos ratios y sus zymógenos, alcanzando valores del cociente de hasta 3,5 y 3,0 para niveles de proteína C y FII por debajo del 30%, respectivamente. Puesto que el haplotipo H1 del gen del EPCR se asocia con niveles elevados de APC circulante, estudiamos la influencia de este haplotipo sobre los ratios analizados. De los 18 pacientes con AO portadores de dos haplotipos A1 (genotipo H1H1), 10 (56%) tenían un cociente APC/FII y 8 (44%) tenían un cociente APC/proteína C mayor de 2,0. Por el contrario, de los 41 pacientes con AO que no tenían ningún haplotipo H1 solamente 5 (12%) y 4(10%) respectivamente, tenían ratios superiores a 2,0 (P < 0,001).

**Conclusiones:** Nuestros datos confirman que existe un nivel de APC desproporcionadamente más elevado en pacientes bajo tratamiento con AO y demuestran que este efecto es mucho más pronunciado en homocigotos portadores del haplotipo H1 del gen del EPCR.

Conselleria de Sanitat AP-151/08; Conselleria de Educación, Prometeo/2009/049; Instituto de Salud Carlos III, RECAVA RD06/0014/004 y PI08/0185.

**ADAMTS13 EN PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA Y SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO. LA EVALUACIÓN DE 13 CASOS REVELA 2 NUEVAS MUTACIONES**

**CO-118**

T. Fidalgo, P. Martinho, R. Salvado, C. Silva Pinto, D. Marques, E. Gonçalves, N. Martins, M.L. Ribeiro  
 Dep. de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. E.P.E. Portugal

**Introducción:** PTT es una rara y grave microangiopatía trombótica debida a la presencia en circulación de multímeros de alto peso molecular del factor de von Willebrand (ULVWF). La etiología está relacionada con una deficiencia congénita de ADAMTS13 (AD13) o con la inhibición de su actividad por autoanticuerpos. Mutaciones y/o polimorfismos (SNP) en el gen AD13 pueden disminuir la síntesis de AD13 o dar origen a una proteína anormal, que predispone a la formación de autoanticuerpos.

**Objetivo:** El estudio de la proteasa AD13 a nivel proteico y molecular en pacientes (adultos y niños) con anemia hemolítica microangiopática (AHM). Pacientes: Se presentan los datos de 13 pacientes (4 M, 9 F; edad media de 25 años) con AHM (Hb 5-9g/dL), trombocitopenia (plaquetas 4-58 x 10<sup>9</sup>/L), LDH elevada (549-11.430 U/ml). 5/13 tenían síntomas neurológicos. En 9 pacientes no fue identificado factor precipitante del episodio agudo, en 1 se identificó leptospirosis, 2 pacientes tenían enfermedad autoinmune y en 1 los 4 episodios de PTT ocurrieron durante embarazos que resultaron en muerte fetal.

**Métodos:** En el diagnóstico y en la remisión: AD13 Antígeno (Ag), actividad (Act) e IgG anti-AD13 (Ac) (ELISA), multímeros FvW (electroforesis SDS/AW. Blot). Gen AD13 detección de mutaciones (PCR/secuenciación).

**Resultados:** Según los resultados, los pacientes fueron divididos en 3 grupos (G): 1) Ag y Act normales sin Ac; 2) Ag y Act disminuidos con Ac; 3) Ag y Act disminuidos sin Ac (Tabla 1). Gen AD13: mutaciones y SNPs identificados en las PTT congénita y adquirida. En las PTT congénitas fueron identificadas 2 mutaciones no descritas

Enfermos	ADAMTS13						Recídas	Mutación	SNPs Moduladores
	Ag %		Act %		IgG antiAD13				
	ea	rem	ea	rem	ea	rem			
G1 SHU atípico n=2	70	70	68	98	Neg	Neg	2	No	No
	51	61	51	53	Neg	Neg	#		
G2 Adquirida idiopática n=8	32	nd	0,3	nd	Pos	nd	nd	No	R7W; Q448E P618A; A732V E740K; A900V
	10	89	0	66	Pos	Neg	7		
	10	73	0,35	63	Pos	Neg	nd		
	41	38	0	0	Pos	Pos	3		
	11	49	0	0	Pos	Pos	nd		
	45	72	2,5	42	Pos	Neg	nd		
G3 Congénita n=3	10	70	0	53	Pos	Neg	nd	R7W; Q448E E740K; A900V	
	10	nd	40	nd	Pos	nd	nd		
	10	nd	40	nd	Pos	nd	nd		
Episodio agudo-En remisión-rem. AD13 ELISA (rango de referencia): Ag: 70-160%; Act: 40-130%; AC: (INH): IgG: cut-off > 15 UA/ml # Madre muero con PTT. *estudios familiares efectuados	3,3	4	1,8	2,4	Neg	Neg	3	764-776 del12(Hz)	R625H
	0,6	1,5	1,5	0,3	Neg	Neg	2	C754R (Hm2)*	Q448E
	0	0	1	1	Neg	Neg	2	C754R (Hm2)*	Q448E

13 pacientes con AHM permitieran: hacer la diferenciación entre PTT congénita y adquirida en 11 y excluir el diagnóstico de PTT en 2, con valores de AD13 normales (SHU atípico). Un total de 22 recaídas ocurrieron en 5 pacientes: 3 PTT congénitas y 2 adquiridas, 2 de ellos, en remisión, mantienen anticuerpos AD13. Las recaídas se asociaron con niveles muy bajos de AD13, o con la persistencia de anticuerpos. Se concluye que el análisis de multímeros de FvW y el estudio de la AD13 aportan información importante para el diagnóstico, decisión terapéutica, seguimiento y determinación del riesgo de recurrencia.

previamente: 764\_776del12 en heterocigotía (1 paciente) y mutación C754R en homocigotía (2 pacientes). Estas 2 pacientes han tenido el 1º episodio de PTT a los 5 años; una tuvo 3 recaídas (13 años de seguimiento), la otra 2 recaídas (2 años de seguimiento).

**Discusión:** Los estudios funcionales y moleculares en

**IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS ELEMENTOS IMPLICADOS EN VARIACIONES FUNCIONALES DEL SISTEMA HOMOSTÁTICO MEDIANTE MICROARRAY DE SNPs: ESTUDIO INGENIAHS (IDENTIFICATION OF NEW GENES INDIRECTLY AFFECTING THE HOMOSTATIC SYSTEM)**

**CO-120**

J. Corral, A. Martínez, R. González-Conejero, A. Buil, A.I. Antón, J. Rivera, J.A. Guerrero, J.M. Soria, D. Mezzano, V. Vicente  
 Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Unidad de Hematología Universidad Católica de Chile

En la última década, la búsqueda de nuevos elementos de riesgo trombótico ha empleado diferentes aproximaciones tanto dirigidas como no dirigidas a elementos del sistema homostático, obteniendo resultados bastante frustrantes. La mayoría de estos estudios se han realizado empleando estudios caso-control. Con la finalidad de identificar nuevas proteínas que puedan estar implicadas tanto de forma directa en la homeostasia, como indirecta (afectando la transcripción, traducción, plegamiento, tráfico intracelular, secreción, y aclaramiento, entre otros procesos) en los niveles y funcionalidad de elementos del sistema homostático, diseñamos un estudio de GWAS (Genome-Wide Association Study). Empleamos un chip de genotipado que cubre 370.000 SNPs en 75 niños sanos, con edades comprendidas entre los 5 y 11 años. Con este diseño se pretenden eliminar las influencias sobre los fenotipos homostáticos de factores asociados con la edad (aterosclerosis, disfunción endotelial, etc), alteraciones hormonales, o interferencia de fármacos. Buscamos asociación de estos SNPs con 47 fenotipos homostáticos que incluyen niveles de factores procoagulantes, anticoagulantes, y elementos de la fibrinólisis, marcadores (TAT, F1+2, PAP), pruebas de coagulación (TT, TP, TTPA; ETP, etc) y pruebas de funcionalidad plaquetaria (agregación y secreción con diferentes agonistas, PFA, etc). Tras la realización de los filtros de calidad necesarios, el estudio se restringió a 70 sujetos y 320.610 marcadores. El análisis de los datos se hace mediante "generalized linear models" con el paquete de R llamado GenABEL con efectos fijos (covariables) la edad y el sexo. La robustez del estudio se avala por la asociación entre los niveles de FXII y el polimorfismo rs2731672 (p = 3,74E-006; coeficiente b: -23,4; maf: 0,3428571), que se localiza muy próximo (unas 6000pb) y ligado (r2: 0,874) al polimorfismo funcional del gen estructural del F12 (rs1801020), que afecta la secuencia Kozak del mismo y que no se encuentra incluido en el array. Nuestro estudio identifica 213 asociaciones muy significativas (p < 1E-005) entre diferentes SNPs y los fenotipos evaluados. El paso adicional de la validación posterior de estas señales en 200 sujetos sanos de similares características a los incluidos en este estudio, así como en controles de otras poblaciones facilitará la identificación de regiones e incluso genes y modificaciones genéticas que se asocian con diferentes fenotipos homostáticos.

Proyecto financiado por el Premio ANTONIO LÓPEZ BORRASCA para Proyectos de Investigación Básica o Clínica relacionados con la Trombosis y Homeostasia, con la colaboración de Novo Nordisk Pharma, S.A. Año 2007.

**SÍNDROME DE UPSHAW-SCHULMAN CAUSADO POR 2 NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN DEL ADAMTS13**

**CO-119**

A. Pérez-Rodríguez<sup>1</sup>, E. Lourés<sup>1</sup>, A. García-Rivero<sup>2</sup>, A. Rodríguez-Trillo<sup>2</sup>, M.F. López-Fernández<sup>2</sup>, J. Batlle<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario. La Coruña. <sup>2</sup>Centro Oncológico de Galicia. La Coruña

**Introducción:** El Síndrome de Upshaw-Schulman (SUS) es la forma congénita de la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), de herencia autosómica recesiva. Se debe a mutaciones en el gen del ADAMTS13. Se han descrito 84 mutaciones diferentes en una centena de familias, con diferentes grados de gravedad.

**Objetivos:** Investigación de una nueva familia con SUS con presencia de dos mutaciones no descritas previamente en el gen del ADAMTS13 con deficiencia grave de este enzima.

**Métodos y/o pacientes:** Sujetos: Familia con un paciente con SUS. Controles 100 sujetos normales. Estudio fenotípico: Recuento plaquetar, VWF:Ag, VWF:RCO, VWF:CB, análisis multimérico del VWF, determinación del ADAMTS13 y de anticuerpos anti ADAMTS13. Estudio genético: Secuenciación de los 29 exones del gen del ADAMTS13 incluyendo las regiones de unión intrón-exón. Resultados: Paciente de 8 años de edad con cuadro angiohemolítico desde el primer año de vida. Ha presentado múltiples recaídas de su enfermedad coincidiendo con procesos infecciosos y respondiendo satisfactoriamente a la administración de plasma fresco congelado (PFC). Los restantes miembros de la familia no presentan sintomatología alguna. El recuento plaquetar del paciente en todas las ocasiones estaba muy por debajo del rango de normalidad llegando a ser inferior a 20 x 10<sup>9</sup> plaq/L. Los niveles de VWF:Ag, VWF:RCO y VWF:CB eran normales. La actividad del ADAMTS13 fue indetectable en plasma del propósito en al menos 4 extracciones diferentes, con un intervalo de más de 2 meses. Los niveles de actividad del ADAMTS13 en su padre, madre y hermano eran 38%, 77% y 73,5%, respectivamente. Ni el paciente ni sus familiares presentaban anticuerpos de la actividad del ADAMTS13 en su plasma. En condiciones basales, el paciente presentaba multímeros supranormales así como ausencia de las bandas satélites del VWF. El paciente presentaba doble heterocigotidad para las mutaciones Int1delAGsplice (Intrón 1) y I1130T (exón 26). Su padre y hermano eran heterocigotos para la mutación Int1delAGsplice y su madre para la mutación I1130T. Estas mutaciones no han sido descritas previamente en pacientes con SUS y tampoco se han detectado en 100 alelos de sujetos normales. Conclusiones: 1) La doble heterocigotidad causada por las mutaciones candidatas Int1delAGsplice/I1130T se asocia a una ausencia total de actividad del ADAMTS13. 2) La ausencia de bandas satélites asociada a una deficiencia grave del ADAMTS13, no descrita previamente, constituye la primera demostración *in vivo*; del papel de este enzima en la generación de las mismas.

Agradecimientos: Fondo de Investigación Sanitaria, F.I.S. Carlos III, Ministerio de Sanidad, Spain (FIS PI# 07/0229). Consellería de Innovación e Industria, Xunta de Galicia (INCITE08ENA916109ES).

**Comunicaciones orales**  
**CITOLOGÍA Y CITOMETRÍA.**  
**LABORATORIO BÁSICO**

**EFFECTO DE DESFERASIROX EN LOS PROGENITORES ENDOTELIALES CIRCULANTES (EPCs) EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) Y SOBRECARGA FÉRRICA (SF) DETERMINADOS POR CITOMETRÍA DE FLUJO**

**CO-121**

A. Gallardo, R. García-Delgado, A. Fernández-Ramos, A. Rosell, A. Campos, M.P. Queipo de Llano, S. del Castillo  
*Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga*

**Introducción:** El hierro contribuye a cambios oxidativos en los tejidos mediante la reacción de Fenton, que genera radicales libres que afectarían a la activación plaquetar mediante la reducción de especies derivadas del ácido nítrico. Los progenitores Endoteliales (EPCs) son Célula derivadas de la médula osea que circulan en la sangre y tienen la capacidad de transformarse en células endoteliales maduras. Las EPCs expresan ciertos marcadores de superficial de membrana incluyendo vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) y marcadores de precursores hematopoyéticos incluyendo CD34 and CD133. Estas células contribuyen a la restauración del endotelio y a mantener la integridad y la homeostasis vascular. Pacientes con enfermedades cardiovasculares han demostrado tener una disminución en el número y la capacidad de las EPCs. También hay evidencias que sugieren que el estrés oxidativo juegan papel importante en la movilización y el estatus funcional de estos progenitores.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de desferasirox en los progenitores circulantes en los pacientes con SMD y SF secundaria a transfusiones.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 15 pacientes con SMD y SF secundaria a transfusión y 15 controles sanos. Se administró tratamiento quelante con 20 mg/Kg/día de desferasirox a 8 pacientes, 30 mg/Kg/día a 4 pacientes, 10 mg/Kg/día a 2 (reducción de dosis por toxicidad) y se le retiró el tratamiento a 1 paciente por toxicidad ocular. Se estudiaron al inicio del tratamiento con desferasirox y después del tratamiento (ferritina < 1.000). Se utilizaron como marcadores endoteliales específicos el CD184 y el KDR.

La estrategia para identificar CECs se basó en el marcaje de CD45 para excluir células hematopoyéticas. Se identificaron las CECs como las células CD45-/CD34+/CD184 o KDR+ utilizando el 133 como marcador de maduración para discriminar entre las progenitores endoteliales y endoteliales maduras.

**Resultados:** Los pacientes con SMD y SF presentaron valores basales de EPCs de Ecs inferiores a los controles sanos. Los pacientes tratados con desferasirox que consiguieron disminución de sus cifras de ferritina (10/16) presentaron aumento significativas de las células endoteliales circulantes.

**Conclusiones:** Parece que una adecuada quelación del hierro en los pacientes con SMD y SF aumentarían los progenitores endoteliales circulantes contribuirían a reparar el daño en el endotelio vascular. Otros estudios adicionales serán necesarios para correlacionar estos cambios con la morbilidad a largo plazo, la mortalidad y calidad de vida en esta población de pacientes. Se necesitarán estudios más amplios que incluyan función celular para evaluar el papel de la disminución de estas CECs en el riesgo vascular y el desarrollo de la arteriosclerosis en estos pacientes.

**TRANSFORMACIÓN IN VITRO DE MONOCITOS A OSTEOCLASTOS. INFLUENCIA DE M-CSF, RANK-L Y DE LAS MOLÉCULAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER**

**CO-123**

P. Irún, J. Gervas, P. Alfonso, M. Pocovi, P. Giraldo  
*Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet*

La enfermedad de Gaucher (EG), se presenta acompañada de complicaciones óseas en aproximadamente un 80% de los pacientes, constituyendo uno de los aspectos más invalidantes de la enfermedad, existen pocos estudios que analicen el metabolismo óseo y la influencia de los fármacos utilizados en el tratamiento de la EG.

**Objetivo:** estudiar el desequilibrio que se produce en el metabolismo óseo y optimizar las condiciones de cultivo de monocitos de sangre periférica e inducir su transformación a osteoclastos (OC) mediante la utilización del Factor Estimulador de Formación de Colonias de Macrófago (M-CSF) y del Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B (RANKL), analizando el efecto que tiene sobre la formación de OC la presencia en el medio de cultivo de algunos fármacos que se utilizan en el tratamiento de la EG.

**Métodos:** Para estudiar la evolución de los cultivos se utilizó como marcadores de OC el receptor de vitronectina CD51/61, la actividad fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) y la concentración de proteína inflamatoria MIP-1β. El efecto de los fármacos sobre la formación de OC se siguió mediante la determinación de TRAP en los sobrenadantes de los cultivos.

**Resultados:** La actividad de TRAP liberado en el medio de cultivo aumentó considerablemente entre los días 4-11 de cultivo cuando las células son cultivadas en medio suplementado con 10% FBS y en presencia de ambos, M-CSF y RANKL. Igualmente, los resultados de citometría de flujo para el receptor de vitronectina CD51/61, marcador específico de OC, en células cultivadas en medio con FBS mostró una población claramente positiva cuando RANKL está presente en el medio de cultivo. La determinación de MIP1-β no resultó útil para el seguimiento de la transformación. Los datos preliminares indican que no se produce mortalidad celular en presencia Cerezyme de 0,1 a 1 U/mL, Miglustat de 5 a 10 μM, Velagluclerasa de 0,1 a 1 U/mL y al aumentar la concentración de Miglustat y Velagluclerasa se produce disminución en el número de OC formados.

**Conclusión:** Las condiciones óptimas para la transformación de monocitos a osteoclastos se producen al cultivarlos en medio α-MEM suplementado con suero fetal bovino al 10% y son indispensables tanto M-CSF como RANKL para que dicha transformación se produzca. El número de OC formados se reduce en presencia de Miglustat y Velagluclerasa.

*Agradecimientos: Este estudio ha sido financiado por los proyectos 06/1253, 07/90737, 07/90938 del FIS y fondos de proyectos CIBERER.*

**UTILIDAD DEL PANEL DE SCREENING DE ANTICUERPOS MONOCLONALES DE 4 COLORES EN EL DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN T SOBRE TEJIDO GANGLIONAR**

**CO-122**

C. Montes Gaisán<sup>1</sup>, M. Colorado Araujo<sup>1</sup>, A. Insunza Gaminde<sup>1</sup>, M<sup>a</sup>. A. Cuadrado del Barrio<sup>1</sup>, E. Bureo Dacal<sup>1</sup>, F. Mazorra Macho<sup>2</sup>, A. Iriando Atienza<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Introducción:** El estudio inmunofenotípico mediante citometría de flujo multiparamétrica es una técnica indispensable en el diagnóstico y clasificación de las neoplasias linfoides B maduras. Sin embargo la identificación de un inmunofenotipo de línea T aberrante es más complicado que en las células linfoides B.

**Objetivo:** Análisis retrospectivo de la utilidad del panel de anticuerpos monoclonales (AcMo) de screening sobre la población linfóide T procedente de biopsias ganglionares de pacientes con adenopatías a estudio.

**Material y métodos:** Desde Enero del 2004 a Junio del 2009, 387 biopsias ganglionares consecutivas y valorables fueron estudiadas por CFM utilizando el siguiente panel de anticuerpos AcMo (screening): CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PerCP/CD45-APC, CD5-FITC/CD19-PE/CD20-PerCP/CD45-APC, CD20-FITC/CD10-PE/CD19-PerCP/CD45-APC y Kappa-FITC/Lambda-PE/CD19-PerCP. En las muestras en las que se detectó un inmunofenotipo T aberrante se completó el estudio con un panel de AcMo específico de línea T: CD2-FITC/CD7-PE/CD4-PerCP/CD8-APC, CD5-FITC/CD7-PE/CD4-PerCP/CD8-APC, CD38-FITC/CD11b-PE/CD4-PerCP/CD8-APC, CD57-FITC/CD11c-PE/CD4-PerCP/CD8-APC, CD16-FITC/CD56-PE/CD4-PerCP/CD8-APC, CD25-FITC/CD22-PE/CD4-PerCP/CD8-APC, CD45RA-FITC/CD45RO-PE/CD4-PerCP/CD8-APC, CD57-FITC/CD56-PE/CD4-PerCP/CD8-APC, CD20-FITC/CD10-PE/CD45-PerCP/CD5-APC. Cada muestra fue estudiada simultáneamente por patólogos expertos de forma ciega e independiente.

**Resultados:** En 13 de las 387 biopsias (3,3%) el estudio anatómico-patológico fue diagnóstico de neoplasia linfóide de línea T: linfoma T periférico no específico (5), linfoma/leucemia linfoblástica T (3), linfoma T angioinmunoblástico (4), y leucemia prolinfocítica T (1). En 11/13 (84%) de estas muestras la CFM detectó un fenotipo aberrante con el panel de screening, siendo la pérdida o expresión de baja intensidad de CD3 la anomalía más frecuente 7/9 (77%). El panel específico de AcMo T se aplicó a los 11 casos, siendo diagnóstico de LNHT en todos ellos. Del panel específico de AcMo, la pérdida de CD7 fue la alteración más frecuente 5/11 (45%). La concordancia diagnóstica entre el estudio histológico y el estudio inmunofenotípico mediante CFM fue del 100% (5 linfoma T periférico no específico, 3 linfoma/leucemia linfoblástica T, 2 linfoma T angioinmunoblástico y 1 leucemia prolinfocítica T). Los 2 casos con un panel de screening negativo se consideraron muestras no diagnósticas de LNHT por CFM. Estos 2 casos correspondieron a 2 linfomas T angioinmunoblásticos.

**Conclusiones:** El panel de AcMo screening permitió diagnosticar más del 80% de los casos de LNHT, clasificando (OMS) correctamente todos los casos. Sin embargo, en aquellos casos en los que la población T neoplásica exprese un perfil antigénico normal será imprescindible la utilización de técnicas complementarias para establecer un diagnóstico definitivo.

**PERFIL INMUNOFENOTÍPICO DE LA LMA LPA-LIKE CON MUTACIÓN DE NPM. COMPARACIÓN CON UNA SERIE DE LEUCEMIAS PROMIELOCITICAS AGUDAS**

**CO-124**

A. Ferrari, E. Bussaglia, J. Ubeda, I. Gich, S. Brunet, A. Aventin, J. Sierra, J. Nomdedéu  
*Serveis Laboratoris d'Hematologia i Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*

La leucemia promielocítica aguda (LPA) presenta unas características morfológicas, antigénicas y moleculares definidas. El tratamiento se fundamenta en la administración de ATRA. Algunos casos de leucemias mieloides agudas (LMA) con mutaciones de NPM presentan rasgos comunes con la LPA y se pueden también beneficiar del tratamiento con ATRA.

**Objetivos:** Analizar las características inmunofenotípicas de una serie consecutiva de LPA y establecer una comparación con las observadas en un grupo de LMA con mutaciones de NPM y que también presentaban negatividad de CD34, CD15 y HLA-DR (patrón LPA-like).

**Material y métodos:** Se han analizado de forma retrospectiva el perfil inmunofenotípico (CD2, CD4, CD8, CD3, CD15, CD34, CD45, HLA-DR, CD10, CD20, CD19, CD33, CD7, CD117, CD66, CD13, CD64, CD36, CD56, CD14, CD123, CD61, CD42b, Glicoforina, CD66, CD110, CD71, CD11b, MPO, CD79a, TdT, Lisozima, Lactoferrina) en 40 casos de LPA y 12 casos LPA-like NPM mutado, diagnosticados en el Hospital de Sant Pau desde el año 2002 al 2009. Se registró el tipo de reordenamiento PML-RARA (bcr1, bcr2 y bcr3) y la presencia de mutaciones de FLT3 mediante procedimientos moleculares previamente descritos.

**Resultados:** Los resultados se muestran en la Tabla 1. Ningún caso con mutación de NPM presentaba expresión de CD2 mientras que no existía correlación estadísticamente significativa con la expresión de CD56. El patrón de reactividad de CD33 y CD110 permitió establecer diferencias entre las dos entidades.

**Conclusiones:** Las diferencias antigénicas observadas, aunque sutiles, pueden facilitar el diagnóstico diferencial. El grupo de pacientes con mutaciones NPM y patrón APL-like podría ser especialmente susceptible al efecto diferenciador del ATRA.

	% blastic cells	FLT3-ITD (n/46)	CD2+	CD33*	CD33 IM	CD33 cv	CD13*	CD13 IM	CD13 cv	CD117	CD110+ (n/45)	CD123	CD56+
Bcr1-bcr2 (n=20)	65,65 (67-40)	3/16	1/20	16/20	37,55 (52,75)	20/20	320,95 (815,110)	181,5 (209,85)	78,6% (92,74%)	1/15	91,85%		4/20
Bcr3 (n=20)	70,7 (89-46)	10/18	10/20	18/20	488,95 (1198,59)	20/20	262,2 (1427,67)	145,25 (229,91)	78,85% (82,94%)	1/18	94,4%	99,50%	4/20
NPM mutated APL-like (n=12)	69 (118-38)	6/12	0/12	9/12	234,33 (622,76)	56/08 (89-39)	173,5 (393-33)	110,3 (186-44)	65,83% (27,96%)	8/12	86,9%	97,55%	4/12
P	p.05	p.n.s	p.007	p.n.s	p.05	p.054	p.056	p.n.s	p.014	p.n.s	p.n.s		p.n.s

\* Homógeno en todos los casos; \* Heterogéneo; CD117 y CD123 definidos como porcentajes de la población blástica; IM intensidad mediana; cv coeficiente variación; ns no significativa

**VALORES DE REFERENCIA DE LAS SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN LA POBLACION SANA ESPAÑOLA**
**CO-125**

 C. García-Dabrio<sup>1</sup>, N. Pujol-Moix<sup>2,4</sup>, A. Martínez-Pérez<sup>1</sup>, J. Ubeda<sup>2</sup>, C. Martínez<sup>2</sup>, A. Buil<sup>1</sup>, J.C. Souto<sup>1,3</sup>, J.M. Soria<sup>1</sup>, J.F. Morededú<sup>1</sup>
<sup>1</sup>Unidad Genómica de Malalties Complexes. <sup>2</sup>Servei Hematologia Laboratori. <sup>3</sup>Unitat Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>4</sup>Universitat Autònoma de Barcelona

**Introducción:** Son escasos los estudios que analizan el inmunofenotipo de las subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo en la población sana española. Además, los datos de las series publicadas muestran resultados discrepantes, probablemente debido a la influencia que tienen los siguientes factores: edad, sexo, raza, herencia, ritmo circadiano, estado fértil de mujeres, dieta y estado nutricional, ejercicio, alcohol, tabaco, enfermedades, medicamentos, infecciones, estrés y a los factores técnicos.

**Objetivos:** 1. Cuantificar las subpoblaciones linfocitarias de sangre periférica, por citometría de flujo, en una muestra representativa de la población sana española, con el propósito de establecer los valores de referencia normales. 2. Valorar la influencia sobre las subpoblaciones linfocitarias de sangre periférica de diversos factores fisiológicos y hábitos de vida.

**Materiales y métodos:** Se estudiaron un total de 319 individuos sanos del proyecto GAIT 2 (Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia), de edades comprendidas entre 4 y 88 años. De ellos, 158 fueron hombres y 161 mujeres. Todos pertenecían a la raza caucásica. Se estudiaron los porcentajes de las subpoblaciones linfocitarias: CD3+total, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+, CD3+CD4+CD8+ o doble positivas (DP) y CD3+CD4-CD8- o doble negativas (DN) y la ratio CD4/CD8, mediante un citómetro de flujo FACS Calibur<sup>SM</sup> (Biosciences Becton Dickinson, San José, Ca, EE.UU) utilizando el reactivo Lymphogram<sup>SM</sup> (Cytogen, Salamanca, España), de acuerdo con lo publicado en las guías Guideline for flow cytometric immunophenotyping. A report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Los intervalos de referencia fueron calculados siguiendo los criterios del NCLIS, National Committee for Clinical Laboratory Standards. How to define and determine reference intervals in the Clinical Laboratory, Document C-28-P.

**Resultados:** En la tabla se muestran los valores obtenidos de la muestra total y separados por sexo en hombre y mujeres y la correspondiente significación estadística en función del género. Advertimos diferencias estadísticamente significativas en los valores de linfocitos relativo y absoluto, en los porcentajes de las CD4, CD8, DP, DN y CD19, respecto al factor edad. En cuanto al estudio del estado de fertilidad de las mujeres adultas, las fértiles tenían un aumento en el porcentaje de CD8 (p < 0,01). En cuanto al estudio del ejercicio, los individuos que realizaban ejercicio presentaban un mayor número de linfocitos en porcentaje (p < 0,0001) y absolutos (p < 0,05). Advertimos diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de CD19 (p < 0,01) y DN (p < 0,0001), que eran superiores en los que practicaban ejercicio. Un mayor índice de masa corporal (IMC) iba asociado a un menor porcentaje de DN (p < 0,0001), menor porcentaje de linfocitos B (p < 0,01) y de linfocitos relativo (p < 0,01) y absolutos (p < 0,01). Asimismo se encontraron diferencias significativas en algunas subpoblaciones linfocitarias en relación al tabaquismo, al consumo de alcohol, a la dislipemia y a la toma de estatinas.

**Conclusiones:** La principal aportación de este trabajo consiste en la obtención de unos valores fiables de referencia de las subpoblaciones linfocitarias, dada la ausencia de este tipo de estudios en España, en individuos sanos españoles, adultos y niños. Los resultados obtenidos han sido similares a los descritos en la literatura. Nuestros resultados reflejan que los factores fisiológicos y hábitos de vida determinan variaciones en las subpoblaciones linfocitarias.

	TOTAL		HOMBRES	MUJERES	p-valor
	media ± DE	IC	media ± DE	media ± DE	
Leucocitos totales x 10 <sup>9</sup> /L	6,47±0,08	6,31-6,62	6,35±1,40	6,58±1,38	ns
Linfocitos absolutos x 10 <sup>9</sup> /L	2,05±0,02	2,01-2,09	2,04±0,54	2,06±0,57	ns
Linfocitos %	2,37±0,48	31,43-33,30	32,72±7,79	31,93±8,07	ns
CD19 + %	11,88±0,30	11,30-12,47	12,07±4,26	11,80±4,03	ns
CD3 Total + %	74,46±0,47	73,53-75,39	73,13±6,84	75,43±5,97	p < 0,001
CD3+CD4 + %	44,56±0,55	43,49-45,63	42,81±7,73	45,87±7,66	p < 0,0001
CD3+CD8 + %	22,43±0,47	21,51-23,35	22,66±6,79	22,13±6,42	ns
CD3+CD8+CD4+(DP) %	0,43±0,01	0,41-0,45	0,37±0,38	0,47±0,47	p < 0,05
CD3+CD8-CD4-(DN) %	7,08±0,19	6,70-7,46	7,36±3,45	6,85±3,01	ns
NK %	13,50±0,44	12,65-14,35	14,51±6,35	12,68±5,72	p < 0,01
Ratio CD4/CD8	2,25±0,06	2,10-2,40	2,17±1,14	2,32±1,06	ns

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza del 95%; NK: células naturales killer.  
p valor: p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001; p < 0,0001; ns: no significativa.

**OPTIMIZACIÓN DE LA METODOLOGÍA PARA LA CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE LAS CÉLULAS MESENQUIMALES**
**CO-127**

P.M. Hernández-Campo, S. Muntión, S. Carranco, C. Herrero, N. López-Holgado, O. López, F.M. Sánchez-Guijo, M.C. del Cañizo

<sup>1</sup>S. Hematología. HU Salamanca. Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León

**Introducción:** Recientemente, se han establecido los criterios que definen a las CSM incluyendo la expresión de determinadas proteínas en ausencia de marcadores de célula hematopoyética. Sin embargo, no se ha establecido la combinación óptima de marcadores que permita la caracterización fenotípica de estas células y que pueda constituir un control de calidad previo al uso de las mismas.

**Objetivo:** Establecer la metodología idónea para la caracterización fenotípica de las CSM por citometría de flujo.

**Materiales y métodos:** Se han analizado las CSM de 17 muestras de MO obtenidas de donantes sanos, que fueron aisladas y expandidas en idénticas condiciones hasta el tercer pase, momento en el que se realizó el análisis fenotípico mediante citometría de flujo. Se analizó la expresión de un amplio panel de proteínas, incluyendo las establecidas en los criterios mínimos de la Sociedad Internacional de Terapia Celular: CD44, CD54, CD10, CD71, CD34, CD14, CD90, CD73, CD31, CD13, CD49a, CD146, CD133, CD166, CD33, CD62L, CD104, CD38, HLADR, CD19, CD117, CD271 y CD105, algunos de ellos conjugados con diferentes fluorocromos.

**Resultados:** Las CSM presentan gran tamaño y autofluorescencia elevada, lo que hace necesario ajustar los parámetros del citómetro de flujo y utilizar un control negativo (células sin marcar), antes de realizar un análisis fenotípico de estas células. Como era esperable la expresión de marcadores de línea hematopoyética (CD14, CD19, CD31, CD33, CD34, CD45, CD133, HLADR) fue negativa en todos los casos. En cuanto a los marcadores positivos, de todas las proteínas analizadas, CD73, CD44, CD166, CD90 y CD105 presentaron la mayor intensidad de fluorescencia, por lo que fueron seleccionados como marcadores útiles para el análisis fenotípico de las CSM. Por el contrario, otras proteínas como CD106, mostraron una positividad débil, siendo por tanto de escasa utilidad, a pesar de ser un marcador ampliamente utilizado con este objetivo. Tras los distintos ensayos realizados, la combinación aCmo y fluorocromos que permite identificar de forma óptima las CSM es la que se indica en la siguiente tabla:

FITC	PE	PerCP	APC
CD90	CD14	CD45	---
CD34	CD73	HLADR	---
CD44	CD166	CD19	CD105

**Conclusión:** La combinación anteriormente indicada constituye un método sencillo, reproducible y eficiente para la caracterización fenotípica de las CSM y su control de calidad.

**VALOR DE LA FRACCIÓN DE PLAQUETAS "INMADURAS" (IPF) Y "MUY INMADURAS" (H-IPF) EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA (PTI)**
**CO-126**

E. Carrillo Cruz, D. Ramírez Duque, C. Calderón Cabrera, A. Herrera Díaz-Aguado, A. Urbano-Ispizua, J. De Blas

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Fundamentos:** La fracción de plaquetas inmaduras (IPF) aumenta en la sangre periférica de pacientes diagnosticados de PTI. Se ha sugerido que ante un paciente con trombopenia y sospecha clínica de PTI e IPF elevado podría evitarse la realización de un estudio de médula ósea. Existen otros parámetros plaquetarios que podrían ser de interés, entre ellos destaca la fracción de plaquetas muy inmaduras (H-IPF; high immature platelet fraction) que representa la fracción de plaquetas de muy alta fluorescencia, y que sería el equivalente plaquetario a la fracción de reticulocitos inmaduros.

**Objetivo:** Comparar el valor de H-IPF e IPF como parámetros diagnósticos en la PTI.

**Materiales y métodos:** Se estudiaron los parámetros plaquetarios IPF y H-IPF en 31 pacientes diagnosticados de PTI: 12 al diagnóstico, 4 en recaída y 15 en fase crónica de la enfermedad, y se compararon con los de un grupo control de 126 donantes de sangre. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS v.15. Se analizó la sensibilidad y la especificidad realizando curvas ROC de ambos parámetros y utilizando, como puntos de corte, los valores superiores del rango de referencia del grupo control.

**Resultados:** Nuestros valores de referencia obtenidos del grupo control fueron: Plaquetas 144-372 x 10<sup>9</sup>/L, IPF 0,9-8,6% y H-IPF 0,2-3,8%. Los valores medios y los extremos de los parámetros plaquetarios fueron los siguientes indicados en la tabla.

Se construyeron las curvas ROC con un área bajo la curva de 0,995 (IC 95% 0,988-1,002) para IPF y 0,990 (IC 95% 0,978-1,002) para H-IPF. Para el diagnóstico de PTI, el valor de IPF mostró una sensibilidad de 96,9% (IC 95%: 84,3 a 99,4%) y una especificidad del 96,8% (IC 95%: 92,1 a 98,8%). A su vez, la sensibilidad de H-IPF fue de 84,4% (IC 95%: 68,2 a 93,1%) y la especificidad del 97,6% (IC 95%: 93,2 a 99,2%).

	Plaquetas x 10 <sup>9</sup> /L	IPF%	H-IPF%
Grupo Control	231,8 (110-450)	3,1 (0,8-12,9)	0,97 (0,2-4,7%)
Grupo PTI	22 (2-95)	28,1 (6,2-80)	12,1 (1,4-48,7)

**Conclusiones:** IPF y H-IPF tienen un significado equivalente y son de gran valor en el diagnóstico de la PTI. Un H-IPF superior a 3,8% tiene un elevado nivel de sensibilidad y especificidad, semejante al observado en otros estudios para IPF.

**RECuentos plaquetarios bajos en el Cell-Dyn<sup>®</sup> Sapphire™: Comparación del recuento por densidad óptica e impedancia electrónica con el recuento inmunológico**
**CO-128**

 J. Cid, J. Do Nascimento, R. Aguinaco, A. Ugarriza, A. Llorente  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. IISPV. Hospital Joan XXIII. Tarragona

**Fundamento y objetivo:** El contador hematológico Cell-Dyn<sup>®</sup> Sapphire™ (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, EEUU) realiza el recuento plaquetario por tres métodos: densidad óptica (DO), impedancia electrónica (IMP) y citometría de flujo con el anticuerpo anti-CD61 (CD61). Ante valores normales de plaquetas, estudios recientes han demostrado una buena correlación de estos tres métodos con el método de referencia basado en la citometría de flujo. Sin embargo, ante recuentos bajos de plaquetas, existe un menor número de casos analizados. Nuestro objetivo fue analizar los recuentos de plaquetas en muestras de pacientes con trombocitopenia y comparar los recuentos realizados con los métodos por DO e IMP con el método realizado con CD61.

**Métodos y pacientes:** Se analizaron un total de 135 muestras procedentes de pacientes con enfermedad hematológica y recuentos de plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup>/L debido a su enfermedad de base o a la quimioterapia y/o radioterapia que estaban recibiendo. Se recogieron 5 mL de sangre total en tubos anticoagulados con EDTA-K3 (BD Vacutainer, BD, Plymouth, RU) y el análisis en el contador hematológico se realizó en las 2 primeras horas desde la extracción de sangre siguiendo las instrucciones dadas por el fabricante. Nuestro método de referencia fue el recuento con CD61. Calculamos el coeficiente de correlación de Pearson y el coeficiente de determinación (R<sup>2</sup>) de los recuentos de plaquetas por DO e IMP, así como un análisis de sesgo con el gráfico de Bland-Altman. El estudio estadístico se realizó con SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, EEUU) y GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).

**Resultados:** Se obtuvo un recuento de plaquetas en el 98%, 58% y 100% de los casos con los métodos DO, IMP y CD61, respectivamente. El valor medio y la desviación estándar de los recuentos por DO, IMP y CD61 fueron 14±9, 34±12 y 12±9, respectivamente. El recuento plaquetario por DO mostró unos coeficientes de correlación y de determinación muy buenos con el recuento con CD61 (r = 0,95, p < 0,001; R<sup>2</sup> = 0,91, p < 0,001). El recuento plaquetario por IMP mostró unos coeficientes de correlación y de determinación muy pobres con el recuento con CD61 (r = 0,39, p < 0,001; R<sup>2</sup> = 0,14, p < 0,001). En el análisis de sesgo, el recuento de plaquetas fue mayor con el método DO e IMP cuando se comparó con el CD61 (diferencia de 1,7±2,8 x 10<sup>9</sup>/L y 19 ± 12 x 10<sup>9</sup>/L plaquetas, respectivamente).

**Conclusión:** El recuento de plaquetas en pacientes con enfermedad hematológica y cifras de plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup>/L con el método realizado por DO mostró una buena correlación cuando se comparó con el método CD61. Sin embargo, el recuento por DO mostró unas cifras superiores al recuento con CD61.

## Comunicaciones orales

# CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

### UTILIDAD DEL ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA MEDIANTE TARJETAS MICROFLUÍDICAS EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

**CO-129**

M.C. Chillón<sup>1</sup>, C. Santamaría<sup>1</sup>, R. García-Sanz<sup>1</sup>, A. Balanzategui<sup>1</sup>, M.E. Sarasquete<sup>1</sup>, M. Alcoceba<sup>1</sup>, N. Puig<sup>1</sup>, L. Marín<sup>1</sup>, J. Díaz-Mediavilla<sup>2</sup>, F. Ramos<sup>3</sup>, J.F. San Miguel<sup>1</sup>, M. González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca. <sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>3</sup>Complejo Hospitalario de León

**Fundamentos/Objetivos:** A pesar del gran número de estudios de *microarrays* publicados en leucemia mieloblástica aguda (LMA), ninguno ha propuesto una alternativa viable para el análisis rutinario de un número reducido de genes con alto valor diagnóstico y/o pronóstico en un laboratorio clínico de referencia. Nuestro objetivo ha sido analizar la utilidad clínica en pacientes con LMA de una combinación de genes y transcritos de fusión incluidos en una tarjeta microfluidica basada en PCR cuantitativa (RQ-PCR).

**Metodología:** Se emplearon tarjetas microfluidicas (TaqMan Low Density Arrays, Applied Biosystems) para la amplificación simultánea de 96 marcadores. Se incluyeron 38 genes de fusión específicos de leucemias, 55 genes con conocido potencial oncogénico y 3 genes controles. Para su validación se analizaron 191 pacientes al diagnóstico: 167 LMA (11 con inv(16), 9 con t(8;21), 7 con t(15;17), 27 con alteraciones en 11q23, 20 con otros cariotipos y 93 con cariotipo normal), 16 LLA-precursores B, 5 LLA-T y 3 LMC con fusiones raras BCR-ABL (b2a3, b3a3 y e19a2).

**Resultados:** Se identificaron 89 pacientes con distintos genes de fusión, 18 de los cuales no habían sido detectados previamente por citogenética o FISH. En los pacientes con translocaciones de buen pronóstico se observó un perfil característico. Así, las inv(16) sobreexpresaron: MYH11, CLIP3, CTNBB1, SPARC, SNAI1 y MN1. Las t(8;21) sobreexpresaron ETO, POU4F1, CAV1, CD34, FOXO3A, PRAME y BAALC. Las t(15;17) presentaron niveles altos de HGF FGF13, WT1 y PRAME. Además, 51 pacientes presentaron mutaciones en NPM1 (38 A, 5 B, 6 D y 2 DD), confirmadas posteriormente por secuenciación. En estos pacientes se observó reducción significativa de NPM1, CD34, ABCB1, ABCG2, BAALC, PROM1 o BCL2, y sobreexpresión de HOXA7, HOXA9 y MEIS1. En cambio, las LMA 11q23 o con FLT3-ITD no presentaron un perfil característico. Diversos genes presentaron valor pronóstico en LMA cariotipo normal (EVI1, BAALC, ERG, PRAME, PIM1) y en LMA con NPM1 mutado. Cabe destacar el gen PIM1, cuya sobreexpresión se asoció de manera independiente con menor supervivencia libre de recaída (SLR) y global (SG) en pacientes con cariotipo normal ( $p = 0,012$  y  $p < 0,001$ ) e incluso en pacientes con NPM1 mutado ( $p = 0,004$  y  $p = 0,002$ ). Además, pacientes con FLT3-ITD y sobreexpresión de PIM1 presentaron pronóstico muy adverso, con SLR y SG a dos años de 26% y 30%. Estos resultados fueron confirmados en los respectivos análisis multivariantes.

**Conclusiones:** Se confirma la utilidad diagnóstica y pronóstica de la tarjeta diseñada para el estudio de LMA. Además, se identificó el gen PIM1 como el marcador de mayor impacto pronóstico en nuestra serie, lo que permitirá una mejor estratificación en pacientes con LMA.

### LAS PROTEÍNAS DE FUSIÓN AML1/ETO Y CBFβ/MYH1 NO SON SUFICIENTES PARA INDUCIR EL PATRÓN DE METILACIÓN OBSERVADO EN LAS LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES

**CO-130**

S. Álvarez<sup>1</sup>, J. Suela<sup>1</sup>, M. Wunderlich<sup>2</sup>, J. Wei<sup>3</sup>, X. Aguirre<sup>3</sup>, I. Martín-Subero<sup>4</sup>, A. Maiques<sup>1</sup>, F. Acquadro<sup>1</sup>, S. Rodríguez-Perales<sup>1</sup>, M<sup>a</sup>.J. Calasanz<sup>2</sup>, R. Siebert<sup>1</sup>, F. Prósper<sup>2</sup>, J.C. Mulloy<sup>2</sup>, J. Cruz Ciudadosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CNF. <sup>2</sup>Cincinnati Children's Hospital Medical Center. <sup>3</sup>Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>4</sup>University Hospital Schleswig-Holstein

**Introducción:** Las alteraciones genómicas son consideradas en el momento actual como las causas fundamentales de la transformación leucémica. Si bien, durante los últimos años se ha evidenciado que junto a estas, las alteraciones epigenéticas, terapéuticamente reversibles, intervienen en la patogénesis de las leucemias agudas.

#### Objetivos:

1. Identificar de un modo sistemático los patrones de metilación asociados a alteraciones genómicas definidas.
2. Determinar la contribución de las proteínas de fusión AML1/ETO, CBFβ/MYH11 o MLL/AF9 en el patrón de metilación.

**Material y métodos:** Utilizando el Illumina GoldenGate Methylation Cancer Panel I se determinó el estado de metilación de 1,505 CpG loci en 116 pacientes con LMA caracterizadas citogenéticamente, 8 muestras control y 15 muestras de progenitores hematopoyéticos (PH) que expresan las proteínas de fusión AML1/ETO, CBFβ/MYH11 o MLL/AF9. Los datos obtenidos fueron analizados mediante análisis supervisados y no supervisados, y se realizó una selección de las CpGs significativa ( $FDR < 0,05$ ) y diferencialmente metiladas respecto a las muestras control (delta beta (DB)  $> 0,34$  ó  $< -0,34$ ).

**Resultados:** Los patrones de metilación separan las LMA primarias de los controles de médula ósea y las agrupan en dos ramas principales. En una de ellas el perfil de metilación observado es similar al de las muestras control (Grupo I; solo 7 CpGs muestran un DB  $> 0,34$ ) y en la otra se segregan las LMAs con una firma de metilación aberrante definida (Grupo II; 24 CpGs muestran un DB  $> 0,34$ ). La distribución de las LMAs analizadas entre las dos ramas es significativamente diferente solo en función de las alteraciones citogenéticas observadas al diagnóstico, agrupándose el 80% de los casos con alteraciones citogenéticas asociado a un pronóstico adverso en el grupo I y el 80% de los casos con alteraciones citogenéticas asociado a un buen pronóstico en el grupo II. Las LMAs con un cariotipo normal al diagnóstico se distribuyen equitativamente entre las dos firmas epigenéticas. En el análisis de supervivencia global de los 60 pacientes con AML de pronóstico intermedio no se observaron diferencias significativas.

Mediante el análisis de PH funcionalmente caracterizados que expresan proteínas de fusión 1-3, observamos que los PH transformadas *in vitro* con MLL-AF9 recapitulan el patrón de metilación observado en las AML primarias. Sin embargo, los PH que expresan las proteínas de fusión AML1/ETO o CBFβ/MYH11 no presentan la firma epigenética observada en muestras primarias.

**Conclusiones:** Alteraciones citogenéticas únicas como la t(8;21), t(15;17) o el reordenamiento del gen MLL determinan el patrón de metilación. Sin embargo, las proteínas de fusión AML1/ETO o CBFβ/MYH11 no son suficientes para inducir las modificaciones epigenéticas observadas en los pacientes. Wunderlich M, et al *Blood*;2006;108:1690-7; Wei J et al *Cancer Cells*;Mulloy JC, et al *Blood* 2002;99:15-23.

### DETECCIÓN DE MUTACIONES DE CEBPA MEDIANTE ANÁLISIS DE FRAGMENTOS EN LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS

**CO-131**

O. Fuster, E. Barragán, P. Bolufer, J. Cervera, E. Such, P. Montesinos, M.T. Gómez, C. Rodríguez, A. Jiménez, J. Martínez, M. Sanz  
Servicio de Análisis Clínicos y Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Servicio de Hematología. Hospital Dr. Negrín de Gran Canaria. Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Introducción:** CEBPa codifica una proteína miembro de una familia de factores de transcripción esencial para la diferenciación mieloides. Mutaciones inactivantes de CEBPa han sido descritas predominantemente en leucemias mieloides agudas (LMA) con cariotipo normal y se han asociado con un pronóstico favorable.

**Objetivo:** Establecer un método rápido de análisis de fragmentos para el screening de las mutaciones de CEBPa y validar este método en un grupo de pacientes con LMA.

**Método:** Este estudio incluyó 70 pacientes con LMA y cariotipo normal o intermedio, de los cuales 29 (41%) presentaron FLT3-ITD, mutaciones NPM1 o ambas. El estudio de mutaciones CEBPa se realizó en DNA extraído de médula ósea obtenida al diagnóstico. Se realizaron tres PCRs utilizando tres parejas de cebadores para amplificar TAD1, TAD2 (incluyendo la región entre ambos dominios) y bZIP con el cebador forward marcado fluorescentemente con FAM.

Con los productos de PCR se realizó una electroforesis en un analizador genético ABI PRISM 3130 y los resultados se analizaron utilizando el software GENEMAPPER (Applied Biosystems).

Los resultados se confirmaron por secuenciación utilizando el kit ABI PRISM terminator cycle sequencing v1.1 (Applied Biosystems) en el analizador genético ABI PRISM 3130.

**Resultados:** 11 de 70 pacientes (16%) presentaron electroferogramas alterados. La secuenciación confirmó la presencia de un polimorfismo en dos pacientes y mutaciones en los nueve restantes (13%). Seis de los nueve pacientes tuvieron dos mutaciones y tres tuvieron una única mutación. Considerando el estatus de FLT3 y NPM1 observamos que de los 41 pacientes sin FLT3 o mutaciones NPM1, 9 (22%) mostraron mutaciones en CEBPa. Por el contrario los 29 pacientes con FLT3 y/o mutaciones NPM1 no presentaron mutaciones en CEBPa. El subgrupo de pacientes FLT3 y NPM1 negativos con mutaciones CEBPa mostraron una tendencia a una mayor supervivencia libre de recaída a 2 años que los pacientes sin mutación (75% vs 23%,  $p = 0,09$ ).

**Conclusiones:** El análisis de fragmentos es un método rápido y específico para el screening de mutaciones en CEBPa. La incidencia de mutaciones en CEBPa fue 22% en el grupo de LMA con cariotipo normal o intermedio y sin FLT3 o mutaciones NPM1. En este grupo sin marcadores moleculares las mutaciones en CEBPa pueden establecer un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico.

Agradecimientos: Becas No. 06/0657 y RD06/0020/0034 [Fondo de Investigación Sanitaria/ Instituto de Salud Carlos III].



### LAS ENZIMAS QUE PROCESAN LOS MICRORNAS MUESTRAN CAMBIOS DE EXPRESIÓN EN LAS DIFERENTES ETAPAS CLÍNICAS EVOLUTIVAS DEL MIELOMA

CO-132

M.E. Sarasquete, N.C. Gutiérrez, L. López-Corral, M.C. Chillón, A. Balanzategui, M. Alcoceba, C. Santamaría, N. Puig, T. Prieto, I. Isidro, R. García-Sanz, M. González, J.F. San Miguel  
Laboratorio Biología Molecular-HLA y Citogenética. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca

**Fundamento:** Los miRNA son fragmentos pequeños de ARN que participan activamente en la regulación de la expresión génica. Dicer y Drosha son enzimas responsables del procesamiento de los miRNAs. Recientemente, se ha descrito que las alteraciones en estas enzimas pueden influir en los niveles de expresión de los miRNA. En el Mieloma múltiple (MM) se han descrito alteraciones en la expresión de los miRNAs que pueden participar en la transformación maligna de la célula plasmática (CP).

**Objetivo:** Cuantificar la expresión de los enzimas Dicer y Drosha en pacientes con MM sintomático (MMS), MM quiescente (MMQ) y gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI).

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio muestras de médula ósea de 15 GMSI, 23 MMQ y 27 MMS. En todos los casos se seleccionaron las CPs mediante separación inmunomagnética. A continuación se extrajo el RNA (miRNEasy Mini Kit de Qiagen) y se sintetizó el c-DNA. Finalmente, se cuantificó la expresión mediante PCR cuantitativa en tiempo real (Ensayos Applied Biosystems: Hs\_00229023 para Dicer, Hs00203008 para Drosha y Hs-00245445 para ABL como gen control). La expresión de Dicer y Drosha se calculó mediante el método del D<sub>Ct</sub> (D<sub>Ct</sub> = Ct(gen)-Ct(abi)). Los datos obtenidos se expresaron como log<sub>10</sub> de la expresión relativa de cada gen.

**Resultados:** El nivel de expresión de Dicer mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar las 3 etapas clínicas evolutivas del Mieloma. Así, Dicer se expresa en las GMSI 1,5 veces más que en los MMQ y 2,5 veces más que en los MMS, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,05$  y  $p = 0,007$  respectivamente). No se observaron diferencias entre MMQ y MMS. Al agrupar las entidades evolutivamente más avanzadas (MMQ+ MMS) ( $N = 50$ ), y comparárlas con las GMSI las diferencias se mantuvieron (media±SD,  $0,63±0,38$  vs.  $0,94±0,37$   $p = 0,003$ ). Estos resultados sugieren una sobre-expresión de Dicer en la forma más indolente de estas gammopatías (GMSI).

En relación con drosha, también se observaron niveles de expresión ligeramente inferiores en las formas más avanzadas de la enfermedad, GMSI vs. MMQ and vs. MMS, aunque en este caso las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**Conclusión:** El nivel de expresión de Dicer es significativamente más elevado en GMSI que en Mielomas. Este hallazgo podría estar en relación con la infraexpresión generalizada de miRNAs observada en el Mieloma.

Financiado por: Proyecto FIS PI080568 y Proyecto GRS202/A/08. MES y MCC financiadas por contrato FIS CA/08/202 y FIS CA/07/00077

### ESTUDIO DE LA FUNCIONALIDAD DE LA VARIANTE DEL GEN DE LA GLUCOCEREBROSIDASA C.(-203)A>G Y SU CORRELACIÓN CON EL FENOTIPO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

CO-134

P. Alfonso, B. García-Rodríguez, S. Pampin, J.C. Rodríguez-Rey, M. Poci, P. Giraldo  
Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno de origen genético, de herencia autosómica recesiva, que se debe al déficit de la enzima glucocerebrosidasa (GC). Debido a su gran variabilidad fenotípica, actualmente se considera que la enfermedad presenta un espectro continuo que abarcaría desde pacientes asintomáticos hasta las formas neurológicas graves. La principal causa de la enfermedad 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 influyen en esta variabilidad, entre los que pueden incluirse la presencia de variantes polimórficas.

**Objetivos:** 1. Analizar la frecuencia de la variante c.(-203)A>G en los pacientes españoles de la enfermedad de Gaucher y controles. 2. Realizar un estudio de funcionalidad de la misma. **Pacientes y métodos:** Mediante PCR degenerada y posterior digestión con enzima de restricción Bel I, se ha analizado la frecuencia de la variante en 267 pacientes (varones: 129; mujeres: 138) incluidos en el Registro Español de la Enfermedad de Gaucher, en 50 muestras de sangre de cordón umbilical y en 89 adultos sanos (varones: 30; mujeres: 59). Para el análisis funcional de la variante se han realizado estudios de retardo en gel con el alelo portador de la variante A y de la variante G utilizando extractos nucleares, y estudios de expresión empleando plásmidos reporteros conteniendo el promotor de los dos alelos y el gen de la luciferasa y que fueron transfectados en células HepG2.

**Resultados:** La frecuencia alélica de la variante c.(-203)A>G en pacientes con EG ha resultado ser del 1,12%. En los portadores de la variante G, se ha observado que dicha variante se encuentra en asociación en el mismo alelo con otra mutación (IVS4-2a>g, P182L, P391L o c.1263-1317del55). La frecuencia del alelo G en recién nacidos y en adultos sanos fue 1% y 2,8%, respectivamente. Los genes de retardo mostraron una unión de proteínas nucleares más intensa para el alelo A que para el alelo G y el análisis de actividad de luciferasa mostró que el alelo menor de la variante (alelo G) presenta la mitad de actividad que el alelo mayor o alelo A.

**Comentarios:** En conclusión, nuestros resultados sugieren que esta variante influye en la expresión de la GBA y podría ser responsable, en parte, de la gravedad de la enfermedad. Considerando su frecuencia en pacientes con EG, esta variante debería ser analizada en todos los pacientes diagnosticados.

AGRADECIMIENTOS: Este estudio ha sido financiado por los proyectos 06/1253, 07/90737, 07/90938 del FIS y fondos de proyectos CIBERER.

### EL GEN BIRC3 (INHIBIDOR DE LA APOPTOSIS) ESTÁ DELECCIONADO DE FORMA RECURRENTE EN MIELOMA MÚLTIPLE. ESTUDIO PRELIMINAR

CO-133

B.I. Ferreira<sup>1</sup>, M.L. Martín Ramos<sup>2</sup>, M. Fernández Guijarro<sup>2</sup>, J.J. Lahuerta<sup>3</sup>, N.C. Gutiérrez<sup>3</sup>, S. Álvarez<sup>3</sup>, J.C. Cigudosa<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Gr. Citogenética Molecular. CNIO. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario <sup>3</sup>Octubre. Madrid. <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario Salamanca

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad oncohematológica caracterizada genéticamente por la presencia de múltiples alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales, estas últimas en forma de translocaciones, deleciones y duplicaciones. Gracias al análisis mediante arrays genómicos (arrayCGH) se conoce que, en la práctica totalidad de los MM, se acumulan un gran número de cambios del número de copias de ADN (CNV). Además, estos cambios no son aleatorios y se concentran en regiones que incluyen genes de relevancia biológica en la patología del MM. Tras realizar un estudio de CNV en muestras primarias de pacientes con MM, una de las regiones identificadas fue la banda 11q22, donde se encuentra, entre otros el gen BIRC3, inhibidor de la apoptosis e implicado en la activación no-canoica de la vía NF- $\kappa$ B.

**Objetivos:** Confirmar mediante FISH si esa deleción incluía al gen BIRC3. Determinar la incidencia de la deleción 11q22 en una serie independiente de células mielomatosas (CD138+) procedentes de pacientes al diagnóstico.

**Materiales y métodos:** Para el ensayo de FISH se ha empleado de control la sonda centromérica comercial del cromosoma 11. En todos los casos se han empleado células CD138+ obtenidas por separación magnética a partir de médula ósea total de 49 pacientes: 29 han sido analizados mediante arrayCGH y 21 están incluidos en el grupo GEM/05 con MM al diagnóstico.

**Resultados y discusión:** 1. Se ha diseñado una sonda FISH a partir del clon BAC RP11-605B8 que incluye en su totalidad al gen BIRC3. La sonda funcionó en 15 de los 21 casos incluidos. 2. Mediante arrayCGH y FISH se ha detectado la deleción del gen BIRC3 en 10 de los 41 casos (24%). En 6 de ellos, esta deleción era homocigota (pérdida de las dos copias del gen). 3. La deleción está presente en MM con y sin translocación de del gen IgH. Estos datos son preliminares y han de ser validados en una serie de mayor tamaño y/o con una técnica alternativa. Aunque BIRC3 es considerado un oncogen (es un gen con función antiapoptótica), existen datos recientes en la literatura que indican cierto carácter antiproliferativo en el contexto de la biología linfóide. Por ello, de confirmarse la deleción, será necesario estudiar el papel del gen BIRC3 en el MM y los efectos reales de su pérdida en la biología del tumor.

Agradecimientos: FIS PI08/0440 (JCC) y PI06/0339 (JLL).

### UTILIDAD DE LOS ARRAYS DE BAJA DENSIDAD EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS PARA IDENTIFICAR SUBGRUPOS PRONÓSTICOS Y MORFOLÓGICOS

CO-135

L. Zamora<sup>1</sup>, M. Cabezon<sup>1</sup>, T. Berenguer<sup>2</sup>, S. Marcé<sup>1</sup>, N. Lloveras<sup>1</sup>, B. Xicoy<sup>1</sup>, D. Domínguez<sup>1</sup>, J. Ribera<sup>1</sup>, I. Portal<sup>3</sup>, R. Guardia<sup>4</sup>, D. Vela<sup>5</sup>, J. Ayats<sup>6</sup>, J. Buch<sup>7</sup>, J.R. Grifols<sup>8</sup>, M. Xandri<sup>9</sup>, V. Moreno<sup>2</sup>, J.M. Ribera<sup>1</sup>, E. Millá<sup>1</sup>, E. Felu<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. ICO. Barcelona. <sup>2</sup>Unitat de Bioestadística i Bioinformàtica. ICO. <sup>3</sup>Hospital Esperit Sant. <sup>4</sup>Hospital Josep Trueta. <sup>5</sup>Hospital de Mollet. <sup>6</sup>Hospital Municipal de Badalona. <sup>7</sup>Hospital de Calella. <sup>8</sup>Banc de Sang i Teixits. HGTIP. Barcelona

**Antecedentes:** Los estudios de *microarrays* en síndromes mielodisplásicos (SMD) han demostrado que existe un perfil genético que permite diferenciar los diferentes subgrupos citológicos, citogenéticos, así como el índice pronóstico (IPSS). Así mismo ayuda a reconocer si una leucemia aguda con displasia se ha originado de novo o es secundaria a SMD.

**Objetivo:** Reproducir estos resultados utilizando arrays de baja densidad.

**Pacientes y métodos:** Se han estudiado muestras de médula ósea de 68 pacientes diagnosticados de SMD (18 CRDM, 2 AR, 16 AREB, 3 ARSA, 3 SMD con hipoplasia, 14 LAM con mielodisplasia, 8 LMMC y 4 SMD con del(5q) como única alteración). Se efectuó una selección positiva de células CD34 mediante la utilización de anticuerpos (MACS CD34+ MicroBeads, Miltenyi Biotec). Un microgramo de ARN total fue retrotranscrito a ADNc.

De las diferentes publicaciones de *microarrays* se seleccionaron 61 genes más 3 endogenos. El estudio de expresión de estos genes se realizó en un array de baja densidad (Micro Fluidic Cards, MFC). Se han analizado las diferencias en la expresión de los genes de las MFC a través de modelos lineales (grupos citológicos y citogenéticos como variables explicativas categóricas y scores pronósticos como variables ordinales). Se han determinado qué genes eran significativos por medio de un QQ-plot donde se comparan los p-valores obtenidos en cada gen con los teóricos. Se consideraron significativos aquellos p-valores que se alejaban de forma apreciable de la distribución esperada.

**Resultados:** Se encontraron diversos genes con diferencias significativas según:

- 1) Subgrupos citológicos: en los SMD asociados a la del(5q) como única alteración los genes PF4, DCK, MAP3K12, DYNLL1 y RB1CC1 estaban sobreexpresados. En LAM con displasia el gen PF4 se encontraba infraexpresado y DCK sobreexpresado. En las AREB, el gen RAC1 se encontraba infraexpresado.
- 2) Alteraciones citogenéticas: en los pacientes con del(5q) como única alteración los genes PF4, MAP3K12 y DYNLL1 estaban sobreexpresados.
- 3) Índice pronóstico (IPSS): la expresión del gen PF4 disminuyó de mejor a peor pronóstico mientras que la expresión de ITPR1 aumentó de mejor a peor pronóstico.
- 4) Ningún gen permitió diferenciar entre una LAM de novo y una LAM post SMD.

**Conclusiones:** Hemos encontrado correlación entre la expresión de algunos genes y subgrupos citológicos, citogenéticos e IPSS. Debido al bajo número de pacientes de determinados subgrupos no se ha podido reproducir totalmente los perfiles genéticos descritos en la literatura.

Subvencionado por: PI-05-1409, FIJC-P-EF-08 y RD06/0020/1056 de RETICS.

**ANÁLISIS GENÓMICO Y FUNCIONAL DE CÉLULAS MESENQUIMALES DE CABEZAS FEMORALES DE PACIENTES OSTEOPORÓTICOS**

**CO-136**

S. Muntión, J. Blanco, F.M. Sánchez-Guijo, O. López-Villar, A. García, M. Garayoa, S. Carrancio, P.M. Hernández-Campo, C. Santamaría, M.C. del Cañizo  
*Servicio de Hematología y Servicio de Traumatología. Hospital Universitario de Salamanca. Centro Red Medicina Regenerativa y Terapia Celular. CIC*

**Fundamento:** Las células stem mesenquimales (MSC), además de su función de soporte hematopoyético, ejercen un papel importante en la homeostasis del hueso. Trabajos previos de nuestro grupo han confirmado su alteración en pacientes con SMD o con MM. En el presente trabajo se pretende evaluar su función en pacientes con osteoporosis, trastorno de alta prevalencia, a partir de MSC obtenidas de cabezas femorales de enfermos con fractura osteoporótica sometida a artroplastia de cadera, usando como control las MSC de cresta iliaca del mismo sujeto, y MSC de MO de donantes sanos.

**Material y métodos:** Se analizaron 11 pacientes osteoporóticos de los cuales se obtuvieron por artroplastia y por aspirado medular la cabeza femoral y médula ósea respectivamente y 11 médulas óseas de donantes sanos. Las MSC se expandieron hasta fase 3, en condiciones estándar, tras lo cual se procedió a extraer el ARN de cada muestra e hibridarlo utilizando el genechip de Affimetrix Human Genome U133 Plus 2.0 para analizar *arrays* de expresión. 8 genes importantes en la diferenciación ósea se analizaron y confirmaron los datos utilizando PCR-RT. En todos los casos se analizó la capacidad de diferenciación ósea mediante la tinción con Rojo Alizarina, colorante que tiñe depósitos de Calcio, y se cuantificó por colorimetría.

**Resultados:** Tras el análisis de *arrays* de expresión alrededor de 300 genes estaban sobre-expresados significativamente en las cabezas femorales frente a la médula ósea del mismo paciente y a médulas de donantes sanos. Entre los genes con mayor grado de expresión se encontraban aquellos que están implicados en rutas de señalización claves para la diferenciación ósea (fundamentalmente la vía de Wnt). Estos genes actuarían inhibiendo dicha diferenciación. La sobreexpresión de estos genes se confirmó por PCR-RT. En la siguiente tabla se muestran las veces que fue mayor la expresión media de cada gen en las cabezas femorales respecto a la médula ósea del mismo sujeto.

SFRP4	SFRP1	RUNX2	RBP4	PDE1A	HSD11B1	CCEBPD	AEBP1
6,24	2,47	2,85	2,30	2,77	3,31	0,06	1,19

Los estudios de mineralización ósea mostraron que ésta se halla significativamente reducida ( $p < 0,05$ ) en MSC de cabezas femorales con respecto a las MSC cresta iliaca del mismo sujeto y a las de donantes sanos.

**Conclusiones:** Los estudios de expresión génica, moleculares, y funcionales realizados en el este trabajo, demuestran que las MSC de cabeza femoral osteoporótica, presentan un déficit en su capacidad de diferenciación osteoblástica. Financiación: HUS01B07 Junta de Castilla y León.

**ALTA INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR CMV EN PACIENTES CON SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS TRATADOS CON ALEM TUZUMAB**

**CO-137**

C. Vallejo, E. Ríos, J. Serna, I. Jarque, C. Ferrá, P. Sánchez, C. Solano, R. Cámara, A. Rosell, R. Varela, D. García-Malo, E. González-Barca, J. López, E. Pérez-Ceballos, E. Gómez, L. Casado, L. Vázquez, L. Villalón, J. García-Marco  
*Estudio Multicéntrico ERICA*

**Antecedentes:** ALM es un AcMo anti-CD52 que ha demostrado gran eficacia en el manejo de un buen número de SLP. Sin embargo, la infección viral es una complicación frecuente en los pacientes tratados con esta droga.

**Métodos:** presentamos el análisis retrospectivo de 102 pacientes con LLC-B (87%) u otro SLP (13%) que recibieron ALM en 19 centros españoles. La edad mediana de la serie fue de 63 años (rango: 29-81). El 18% de los pacientes recibió esteroides u otras drogas antineoplásicas junto con el ALM. La duración mediana del tratamiento con ALM fue de 11 semanas (rango: 1-76) y la dosis total mediana administrada fue de 423 mg (rango: 59-1440). La mayor parte de los pacientes recibió profilaxis con fanciclovir (47%), aciclovir (33%), valaciclovir (13%) o valganciclovir (VGCV) (5%). Se estudió la viremia por CMV (antigenemia y/o PCR) entre 1 y 19 veces por paciente (mediana: 6 veces).

**Resultados:** se objetivó ICMV en el 38,9% del grupo global de pacientes y en el 75% de los pacientes que recibieron  $\geq 1.000$  mg totales de ALM. La ICMV se presentó a los 74 días (IC95%: 67-81) del inicio del tratamiento con ALM. El tratamiento concomitante con esteroides aumentó el porcentaje de pacientes con viremia positiva (25% vs 46%) ( $p < 0,05$ ). La incidencia de ICMV tendió a ser más baja en los pacientes que recibieron VGCV profiláctico comparado con el resto (20% vs 49%;  $p = ns$ ). El tratamiento de la ICMV se llevó a cabo con ganciclovir o VGCV en el 94% de los casos y la viremia se negativizó en 20 días de mediana (IC95%: 13-26). Cuatro pacientes desarrollaron enfermedad por CMV, uno de los cuales falleció.

**Conclusiones:** la ICMV es un acontecimiento frecuente en pacientes tratados con ALM (38,9%) y muy frecuente en los que reciben dosis acumuladas altas del fármaco (75%). Sin embargo, la monitorización sistemática de la viremia y el tratamiento precoz de la ICMV redundan en unas tasas muy bajas de mortalidad debida a enfermedad citomegálica.

**Comunicaciones orales**

**INFECCIONES EN HEMATOLOGÍA**

**ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA EN RECEPTORES DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALOTPH)**

**CO-138**

B.S. Muiña, I. Heras, J.M. Torregrosa, P. Gallego, C. Castilla-Llorente, J.B. Nieto, F. de Arriba, A. Jerez, V. Vicente  
*Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia*

**Introducción:** La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una grave complicación en los pacientes sometidos a un aloTPH por la importante morbi-mortalidad que origina.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia y los factores de riesgo de API en pacientes sometidos a un aloTPH.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en el que se incluyeron un total de 61 pacientes sometidos a un aloTPH de sangre periférica/médula ósea, entre enero 2005 y diciembre 2008 en nuestra institución. La API fue definida como probable o probada según los criterios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group. La comparación entre variables se ha realizado mediante la prueba Ji2 de Pearson o tendencia lineal para variables ordenadas y mediante t de Student.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio, 61 pacientes fueron sometidos a un aloTPH, con una mediana de edad de 42 años (rango 10-67). La mediana de seguimiento fue de 832 días (rango 159-1566). En 21 de ellos (34%) el trasplante se realizó en fase precoz de la enfermedad (1.ª remisión completa, fase crónica o no tratados), el 74% fueron de donante emparentado y en el 47% el acondicionamiento fue mieloablativo. Nueve pacientes (15%) fueron diagnosticados de API probable o probada con una mediana de aparición en el día +261 (rango 32-1.020). La mitad de los casos correspondían a TPH realizados en fase inicial y con acondicionamiento mieloablativo. En el momento del diagnóstico de API, 6 pacientes llevaban doble inmunosupresión, que incluía corticoides en 5 de ellos por EICH (4 crónica y 1 aguda). Dos pacientes estaban en recaída y presentaban neutropenia y en 3 casos se objetivó la API en el contexto de una reactivación de Citomegalovirus. Ninguno de estos conocidos factores de riesgo de infección fúngica alcanzó significación estadística en nuestra serie. Cinco pacientes llevaban profilaxis antifúngica al diagnóstico de la infección y ninguno de ellos había tenido antecedentes de API. Todos los pacientes fueron tratados con voriconazol asociado o no a otro antifúngico, con evolución global favorable. La mortalidad relacionada con la API fue del 11% (1 paciente).

**Conclusión:** En nuestra experiencia, la prevalencia de API fue similar a la publicada en la literatura, sin embargo, la mortalidad relacionada con dicha infección fue muy inferior. Debido al tamaño de la muestra, no hemos podido demostrar como factores de riesgo de API los indicados en otras publicaciones.

**DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE INFECCIONES PRECOCES EN PACIENTES SOMETIDOS A TPH**

**CO-139**

C. Rodríguez, S. Jiménez, H. Luzardo, M. Blázquez, N. Navarro, S. Fumero, K. Quiroz, Y. Ramos, A. Suárez, R. Mataix, C. Campo, T. Molero  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

**Fundamentos:** Las infecciones constituyen uno de las principales fuentes de morbi-mortalidad para los pacientes receptores de TPH, todo ello a pesar del desarrollo de nuevos fármacos y del mejor conocimiento de la epidemiología de infecciones relacionadas con el procedimiento.

**Objetivos:** 1. Descripción de epidemiología de procesos infecciosos y de patógenos identificados durante la fase precoz (desde infusión progenitores hasta el alta de la unidad) 2. Análisis retrospectivo del régimen usado en profilaxis.

**Metodología:** Se revisaron 98 TPH realizados durante los años 2005 a 2008 (51 TASPE y 47 Alo-TPH) a pacientes con edad media de 45,2 años (R 10-66). El tiempo medio hasta salida de aplasia fue 12,8 días para el grupo TASPE y 16,8 para el Alo (desestimados valores extremos). En el grupo TASPE (n = 51) la profilaxis consistió en Ciprofloxacino 500 mg/12h. Fluconazol 200 mg/24 Acidovorit 800/12 h y cámaras de aislamiento con filtros HEPA. Para el grupo Alo-TPH se siguió el mismo régimen en 29 pacientes, y en el resto se sustituyó la profilaxis antifúngica por Voriconazol 200 mg/12h (n = 18). La necesidad de tratamiento antifúngico empírico se decidió en base a los criterios EORTC.

**Resultados:** 63 pacientes presentaron Neutropenias febriles (incidencia de 68% en el grupo de Alo-TPH y 60% para TASPE) con un total de 69 episodios con 36 patógenos identificados (se identificó microorganismo en el 52% de los episodios febriles) con la siguiente distribución según TPH (ver tabla).

TASPE (n = 51)					
	n	%	Microorganismo	N	% Fuente
Gram Positivos	6	60%	<i>Staph epidermidis</i>	2	20 Hemocultivos
			<i>Staph aureus</i>	2	20 Hemocultivos
			<i>Strept mitis</i>	1	10 Hemocultivos
			<i>Strept pneumoniae</i>	1	10 Hemocultivos
Gram Negativos	3	30%	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	10 Hemocultivos
			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	10 Hemocultivos
			<i>E. coli</i>	1	10 Absceso cutáneo
Virus	1	10%	<i>Herpes simplex</i>	1	10 Mucosa Oral
Hongos			<i>Candida</i> especie	0	
			<i>Tto Antifúngico empírico</i>	2	
ALO-TPH (n = 47)					
	n	%	Microorganismo	n	% Fuente
Gram Positivos	14	50%	<i>Staph epidermidis</i>	9	32% Hemocultivos
			<i>Staph aureus</i>	1	4% Hemocultivos
			<i>Strept viridans</i>	1	4% Hemocultivos
			<i>Enterococcus faecalis</i>	3	12% Hemocultivos
Gram Negativos	6	24%	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	4% Hemocultivos
			<i>Enterobacter cloacae</i>	1	4% Hemocultivos
			<i>E. coli</i>	4	16% Hemocultivos
Virus	7	28%	<i>CMV</i>	4	16% Ag pp65
			<i>BK</i>	3	12% PCR DNA
			<i>C. parapsilosis</i>	1	4% Hemocultivos
Hongos	1	4%	<i>Tto Antifúngico empírico</i>	18	

En cuanto a la necesidad de terapia antifúngica empírica en los pacientes de ALO-TPH, en el grupo fluconazol fue necesario en 9 pacientes (31% grupo Fluconazol) y en el grupo con voriconazol en 4 (22% grupo) sin que la diferencia observada fuera estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** 1. Predominio de patógenos Gram positivos en ambos grupos. 2. Pese al aumento de la incidencia en nuestro ambiente de las resistencias de quinolonas a enterobacterias (32% en 2007) este grupo solo fue identificado en 6 pacientes (5% total muestra, 16% del total de patógenos identificados). 3. El descenso de las resistencias a P aspergiosa de las quinolonas (<24%) podría explicar la buena profilaxis obtenida. 4. Solo un aislamiento de hongo (*C. parapsilosis*), pese a la necesidad de Tto antifúngico empírico en el 4% pacientes TASPE y 28% ALO-TPH. La introducción de azol de mayor espectro en la profilaxis no disminuyó la necesidad de uso de terapia empírica.

**INFECCIONES FÚNGICAS DE BRECHA EN PACIENTES CON PROFILAXIS ANTIFÚNGICA DE AMPLIO ESPECTRO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

**CO-141**

R. Parody<sup>1</sup>, I. Sánchez-Ortega<sup>1</sup>, M. Arnan<sup>1</sup>, C. Gudiol<sup>2</sup>, C. Muñoz<sup>3</sup>, A. Gómez<sup>4</sup>, M. Cuenca-Estrella<sup>4</sup>, R.F. Duarte<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Hematología, <sup>2</sup>Infecciosas, <sup>3</sup>Farmacia, Hospital Duran y Reynalds, Barcelona. <sup>4</sup>Servicio de Micología, CNM-ISCIII, Majadahonda (Madrid)

**Introducción y métodos:** Existe poca literatura respecto a infecciones fúngicas (IFI) de brecha asociadas a profilaxis antifúngica (PAF) de amplio espectro. Presentamos el tipo y la incidencia de IFI de brecha (criterios EORTC-2008) diagnosticados en nuestro centro desde la introducción de posaconazol (PCZ; Julio/07-Mayo/09) como PAF en aplasia post-quimioterapia (QT) intensiva de LAM (n = 37; 69 ciclos de QT) y en trasplante alógeno (AloTPH; n = 43; primeros 100 días y/o EICH).

**Resultados:** Seis pacientes del grupo a estudio (4 hombres y 2 mujeres, edad media 53 años) han desarrollado un total de 8 IFI. Cinco casos, 4 candidemias (incidencia 5,8%) y 1 aspergilosis (AI) posible (incidencia 1,4%) ocurrieron post-inducción de LAM. Tres IFI ocurrieron post-AloTPH: una AI posible en la fase precoz a día +15 (incidencia 2,3%), y una candidemia y una AI probable en situación de fallo de injerto secundario a 187 y 212 días posttrasplante, respectivamente. El tipo de IFI y detalles del diagnóstico se recogen en la tabla adjunta: 1 candidiasis hepatoesplénica, 4 candidemias (*C.glabrata* y *tropicalis*, 3 y 2 respectivamente) y 3 casos de probable (1) y posible (2) IA. Dos pacientes desarrollaron una candidiasis y una AI en diferentes periodos. En 3 casos (UPN 4, 6 y 8) se procedió a la recogida de la muestra valle para cuantificar nivel de PCZ, con resultado < 0,5 (rango de trabajo en laboratorio de referencia: 0,5-1,5 ng/ml). El 100% de las infecciones por Cándidas y 2 de las 3 AI (respuesta parcial y completa radiológica, respectivamente) se resolvieron con tratamiento antifúngico dirigido no azol. Dos casos de AI (UPN 6 y 7) progresaron durante un siguiente evento de riesgo (post quimioterapia y post-segundo aloTPH por recaída, respectivamente). Hemos detectado un caso adicional de IA probada (TAC+GM) fuera de la indicación habitual en un paciente con QT por LAL que realizó profilaxis con PCZ. Conclusiones: El uso de PCZ como PAF en pacientes de alto riesgo reduce la incidencia de IFI y AI, la mortalidad asociada a IFI y mejora la supervivencia global [Robenshtok, JCO 2007]. En nuestro grupo, la incidencia global de IFI en de 4,5% para Candidiasis, 0,9% para AI probable y 1,8% para AI posible. Por tanto, a pesar de los resultados favorables, hay que estar alerta ante la aparición de posibles IFI de brecha por *Candida* no albicans no cubiertas por el espectro de acción del PCZ. Así mismo, aunque la AI es infrecuente, parece recomendable detectar niveles de PCZ para minimizar el riesgo de AI de brecha.

Tabla 1. Características generales de las IFI de brecha:

UPN	Fase aplasia	Tipo IFI	Dco Micro ± TAC	Dco (desde)	Días profilaxis	Tto dirigido	Respuesta
1	QT	Candidemia	C.tropicalis	12	3	caspo	Completa
2	QT	C. hepatoespl.	C.tropicalis	18	13	ambisome	Completa
3	SCT	Candidemia	C.glabrata	187	172	abelcet	Completa
4	QT	Candidemia	C.glabrata	29	48	ambisome	Completa
5	QT	Candidemia	C.glabrata	16	8	caspo	Completa
6	QT	Posible IA*	TAC+PCR	12	4	abelcet	Parcial **
7	SCT	Posible IA*	TAC+PCR	15	6	ambisome	Completa **
8	SCT	Probable IA	TAC+GM	212	29	abelcet	No evaluable

\* PCR de Aspergillus positiva en lavado broncoalveolar.  
\*\* Progresión tras 2.º ciclo de QT y 2.º AloTPH, respectivamente.

**ESTUDIO PROSPECTIVO DEL EMPLEO DE CATÉTERES VENOSOS CENTRALES TUNELIZADOS TIPO HICKMAN VS RESERVORIO SUBCUTÁNEO EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS Y RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

**CO-140**

E. Carrillo Cruz, J. González Campos, J.F. Falantes González, A. Urbano-Ispizua, I. Espigado  
Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla

**Introducción:** Los dos tipos de CVCT más utilizados en pacientes que requieren quimioterapia intensiva o un TPH son el de tipo Hickman y el reservorio subcutáneo. No hay consenso acerca de cuál se asocia a menos complicaciones.

**Objetivos:** Analizar las complicaciones derivadas de la colocación y utilización de ambos tipos de CVCT en pacientes con hemopatías malignas que reciben quimioterapia y en receptores de TPH.

**Pacientes y métodos:** Desde enero hasta noviembre de 2008 se recogieron las complicaciones de 62 CVCT (43 Hickman y 19 reservorios) colocados de forma consecutiva en 57 pacientes (características en tabla adjunta). El seguimiento fue hospitalario y ambulatorio ininterrumpido. El análisis se realizó con  $\chi^2$  mediante SPSS, v15.0.

**Resultados:** Se observaron complicaciones en el 56,4% de los CVCT ("no infecciosas" en el 11,2% e "infecciosas" en el 19,3% y ambas en el 25,8%). Las complicaciones "no infecciosas" debidas a la inserción (n = 13; 20,9%) fueron: sangrados (n = 11; 17,7%; 7 Hickman y 4 reservorios), colocación inadecuada (n = 2; 3,2%; Hickman) y traumatismo del plexo braquial (n = 1; 1,6%; Hickman); Las complicaciones "no infecciosas" debidas a la utilización (n = 10, 17,7%) del CVCT fueron salida espontánea del tipo Hickman (n = 6; 9,7%), obstrucción (n = 3; 4,8%; 1 en reservorio y 2 en Hickman) y trombosis (n = 1; 1,6%; reservorio). Todas se solucionaron tras tratamiento específico. No hubo mortalidad asociada a complicaciones "no infecciosas".

Las complicaciones "infecciosas" fueron locales en el 27,4% (n = 17; 16 en Hickman y 1 en reservorio) y sistémicas en el 17,7% (n = 11; 10 bacteriemias y 1 candidemia; 8 en Hickman y 3 en reservorio). La tasa de infección sistémica fue 1,56 episodios por 1000 días de catéter (1,8 en tipo Hickman vs. 1,15 en reservorios y 1,76 vs 1,38 en receptores de THP vs. pacientes que recibieron quimioterapia, respectivamente). Se observó mayor tasa de infección en los tipo Hickman que en los reservorios p < 0,04.

Los microorganismos responsables infección sistémica fueron de etiología bacteriana (n = 11), con predominio de grampositivos en un 66%, y de origen fúngico (n = 1). Los microorganismos responsables de infección local fueron de etiología bacteriana (n = 9). Se resolvieron 26 de 27 episodios con antibioterapia más la retirada del CVCT en 16 casos. No se resolvió el episodio de candidemia en una paciente en situación paliativa, falleciendo. La mortalidad relacionada con infección del CVCT fue del 1,7% (1/57).

**Conclusiones:** 1. Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciosas con ligero predominio de microorganismos grampositivos  
2. Se observó mayor tasa de complicaciones infecciosas y no infecciosas en los de tipo Hickman  
3. La mayoría de las complicaciones fueron resueltas, aunque la mortalidad relacionada no es excluible

Tipo de catéter	HICKMAN	PORTAL
QUIMIOTERAPIA	9	18
TRASPLANTE	34	1
Total	43	19

**UTILIZACIÓN DE CATÉTERES DE INSERCIÓN PERIFÉRICA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS. ANÁLISIS DE 11 MESES DE SEGUIMIENTO**

**CO-142**

M. Cervera<sup>1</sup>, L. Escoda<sup>1,3</sup>, N. Martí<sup>1</sup>, A. Marco<sup>1</sup>, P. Ramentol<sup>1</sup>, G. García<sup>2</sup>, R. Vallansot<sup>1</sup>, C. Talarn<sup>1</sup>, R. Aguinaco<sup>1</sup>, J. Cid<sup>1</sup>, A. Ugarriza<sup>1</sup>, A. Soley<sup>1</sup>, J. Donascimiento<sup>1</sup>, A. Llorente<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología, <sup>2</sup>Control d'Infecció, Hospital Joan XXIII, Tarragona. <sup>3</sup>Universitat Rovira i Virgili, Tarragona

El acceso a una vía central mediante los catéteres de inserción periférica (CCIP), es un procedimiento fácil de realizar, no precisa técnicas quirúrgicas ni pruebas preoperatorias. Pese a ello es aún poco conocido y utilizado en la actualidad. Se indica en aquellos pacientes que precisan un acceso venoso central para recibir tratamientos intravenosos y/o prolongados, según criterio de la Centers for Disease Control and Prevention (CDC). En el hospital de día de Hematología de nuestro centro hemos iniciado su utilización en los últimos meses.

El objetivo del estudio es 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.

**Materiales y métodos:** Estudio de cohorte descriptivo, realizado durante 11 meses de seguimiento. Se inició el estudio en Junio del 2008, y se han registrado y seguido todos los pacientes con 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.

**Resultados:** El número total de pacientes con CCIP fue de 18 (con un total de 21 CCIPs colocados), 7 mujeres y 11 hombres, con edades comprendidas entre los 24 y los 79 años.

El CCIP en 17 de los 18 pacientes se usó para la administración de tratamiento quimioterápico (en dos de ellos se ha utilizado además para tratamiento de acondicionamiento y posterior autotrasplante de progenitores de sangre periférica). El número total de días con CCIP fue de 1124. Se realizaron 7 retiradas de catéteres (en 2 pacientes se retiró en 2 ocasiones) y los motivos de retirada fueron: 2 accidentales, 1 por infección, 2 por tromboflebitis y 2 por finalización del tratamiento.

**Conclusiones:** Los catéteres de inserción periférica, son una alternativa al catéter venoso central en el caso de los pacientes hematológicos. En nuestra experiencia, es un procedimiento rápido, fácil y con pocas complicaciones.

Paciente-dx	PICCs	Tiempo (días)	Retirada	Motivo	Complicaciones
Rendu Osler	2	172 + 21	Six x 2	Accid e infecc	
EH	2	377 + 120	Sí	Fin trat	
LNH manro	1	123			
LLA-B común	1	16			
LDCC-B gástr	1	16			
LDCC-B IV-B	1	69			
EH	1	19			
LAM	1	34	Sí	TVS	
LDCC-B IA	1	82			
LNH T	1	28			
LDCC-B IIIA	2	90+9	Six x 2	Accid y TVS	
LDCC-B IVA	1	19			
EH	1	42			Infecc
LDCC-B IIIA	1	142	Sí	Fin trat	
LAM-M6	1	12		Éxito	
EH	1	12			
MM	1	1			
LNH ANAPL	1	1			

TVS: tromboflebitis superficial.

**DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA ETIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA O FUNGUEMIA EN LA NEUTROPENIA FEBRIL. RESULTADOS PRELIMINARES**

**CO-143**

E. Gimeno<sup>1</sup>, L. Sorli<sup>2</sup>, E. Abella<sup>1</sup>, A. Álvarez<sup>1</sup>, J. P. Horcajada<sup>2</sup>, M.T. Giménez<sup>1</sup>, A. Salar<sup>1</sup>, B. Sánchez<sup>1</sup>, C. Pedro<sup>1</sup>, C. Besses<sup>1</sup>, M. Salvado<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. <sup>3</sup>Laboratorio de Referencia de Cataluña. Hospital del Mar, Barcelona

**Introducción:** El diagnóstico precoz de los microorganismos causantes de bacteriemia en pacientes con neutropenia grave es fundamental para adecuar el tratamiento antibiótico y antifúngico. Actualmente, el hemocultivo es el gold estándar para el diagnóstico de bacteriemia. Sin embargo, su eficacia se encuentra limitada por su baja sensibilidad, cuando el paciente está recibiendo antibióticos y/o antifúngicos y por el tiempo requerido para la identificación de los microorganismos (48-72h). Septifast® (Roche Molecular System) es una nueva técnica molecular que permite detectar en tan solo 6 horas, las 25 especies de bacterias y hongos más frecuentemente implicadas en los procesos de sepsis.

**Objetivo:** Comparar los resultados obtenidos mediante PCR en tiempo real (Septifast®) frente a los hemocultivos convencionales en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril.

**Materiales y métodos:** Durante 5 meses se analizaron prospectivamente 45 muestras de sangre de 19 pacientes. Todos ellos presentaban síndrome febril (>37,8 °C) y neutropenia grado IV (OMS). El diagnóstico correspondió a: leucemia aguda (n = 7), leucemia linfática crónica (n = 2), linfoma agresivo (n = 5), agranulocitosis (n = 1), aplasia medular (n = 1), mieloma múltiple (n = 1), neoplasia pancreática (n = 1), condrosarcoma grado 4 (n = 1). En el momento del estudio, los pacientes estaban recibiendo tratamiento con: piperacilina-tazobactam o imipenem (n = 19), vancomicina (n = 7), amikacina (n = 3), aciclovir (n = 2) y antifúngicos (n = 9). Para cada paciente incluído, se recogieron 2 cultivos de sangre periférica (aeróbico/anaeróbico) y 1 tubo de EDTA para Septifast® durante un episodio febril.

**Resultados:** 6/19 (32%) de los pacientes presentaron un resultado positivo. 8/45 (17,7%) muestras estudiadas fueron positivas mediante PCR y negativas mediante hemocultivo (2 Staphylococcus aureus, 3 Pseudomonas aeruginosa, 1 Escherichia coli, 2 Staphylococcus coagulans negativo). Dos muestras aislaron Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus coagulans negativo mediante hemocultivo convencional y Septifast®. Todas las muestras negativas por PCR fueron también negativas por hemocultivo. El valor predictivo negativo fue 100% con sensibilidad de 100% y especificidad de 86%, comparado con el hemocultivo (Tabla 1).

**Conclusiones:** La rápida detección de los microorganismos causantes de sepsis mediante técnicas moleculares permite adecuar el tratamiento antibiótico y antifúngico, evitando así su utilización indiscriminada. Septifast® es

una nueva técnica molecular fácil y sencilla de aplicar, que permite detectar los microorganismos causantes de sepsis en pacientes con inmunosupresión grave en tan sólo 6 horas, con una alta sensibilidad y valor predictivo negativo.

Tabla 1. Resultados obtenidos mediante Septifast® y hemocultivos convencionales

HEMOCULTIVO CONVENCIONAL			
RESULTADOS	Muestras positivas (%)	Muestras negativas (%)	TOTAL
Muestras positivas (%)	2 (4,4)	6 (13,3)	8 (17,7)
Muestras negativas (%)	0 (0)	37 (82,2)	37 (82,2)
TOTAL (%)	2 (4,4)	43 (95,5)	45 (100)

**VIIRIASIS LETALES Y RITUXIMAB EN QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NO HODGKIN**

**CO-144**

J.J. Alonso Alonso, A. Cánovas Fernández, G. Barreiro García  
Hospital de Cruces. U.P.V. Baracaldo (Vizcaya)

**Motivación:** Rituximab-QT mejora respuesta y supervivencia en linfomas B, pero implica mayor inmunodepresión. Hay referencias a infecciones mortales por virus en pacientes tratados con rituximab.

**Objetivo:** Evaluar la repercusión del tratamiento con rituximab en la aparición de viiriasis letales en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH).

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo, en nuestra cohorte de pacientes con LNH (enero.1990-abril.2008), de los episodios de infecciones víricas mortales y su relación con la administración de rituximab. Criterios diagnósticos: clínicos, de imagen, histológicos y detección viral (PCR). *Métodos estadísticos:* prueba exacta de Fisher.

**Resultados:** Se registran 485 pacientes: en el tratamiento de 170 de ellos estuvo incluído rituximab; en 50 quimioterapia intensiva y autotrasplante de precursores hemopoyéticos (ATPH); en 17 también rituximab. Se diagnosticaron 4 episodios de viiriasis letal, 3 en pacientes tratados con rituximab (1,8%), de los que uno también había recibido ATPH (5,8% de R-ATPH), que se resumen:

1. Mujer, 56 años, linfoma BDCG 12 años antes; 3 pautas de quimioterapia (una con R-CHOP), y ATPH, por sucesivas recidivas. En retratamiento con R-ESHAP, dificultades visuales, apraxia, mioclonías, monoparesia, coma. RNM cerebral: hipodensidad difusa de sustancia blanca. PCR-virus JC: positiva en líquido cefalorraquídeo (LCR). Fallece en remisión del linfoma, con diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
2. Varón, 65 años, linfoma T periférico CD8+; respuesta parcial (RP) a CHOP (4 ciclos); en rescate con ESHAP; disartria, hemiparesia, disfasia y deterioro cognitivo falleciendo a los dos meses. RNM: similar a la antes descrita, predominante en hemisferio dcho. Biopsia cerebral con PCR para Virus JC: diagnóstica de LMP.
3. Varón, 49 años, HBs Ag +, anti-HBe +; paraparesia por linfoma de zona marginal óseo y epidural IIE. Con R-ATT(6 ciclos) y lamivudina remisión completa(RC). Al mes del último ciclo, hepatitis B severa: GPT hasta 1637U/L, bilirrubina de 27 mg/dl, ascitis y aumento de carga viral (10x10<sup>6</sup>cop/ml). Fallece a las 4 semanas del inicio de los síntomas, a pesar de asociar adefovir a lamivudina.
4. Varón, 38 años, linfoma folicular grado 1; RP a RCHOP(6) y a R-MINE(4); RC con R-FC(4). A los 4 meses cuadro febril con meningitis de líquido claro y miocarditis aguda severa (disminución de fracción de eyección de 64% a 20% en dos semanas). Fallece en anuria por shock cardiogénico. PCR para enterovirus en LCR, exudado faríngeo, y plasma positiva.

**Evaluación estadística:** A pesar de la mayor frecuencia de viiriasis letales en pacientes tratados con rituximab (1,8 frente a 0,3%) o rituximab-ATPH, no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas (p:0,12).

**Conclusión:** La necesidad de tratamientos sucesivos por refractariedad o recaída en pacientes con linfoma propicia la aparición de viiriasis fatales y hace necesaria vigilancia estrecha para su prevención y tratamiento. Hemos observado tendencia pero no una asociación estadística significativa con la administración de rituximab.

**Comunicaciones orales**  
**BIOLOGÍA Y PATOLOGÍA HEMORRÁGICA (II)**

**PROFILAXIS EN HEMOFILIA: SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA**

**CO-145**

J.F. Lucía<sup>1</sup>, J.A. Aznar<sup>2</sup>, L. Aabad-Franch<sup>3</sup>, R. Rubio Escuin<sup>1</sup>, V. Jiménez-Yuste<sup>4</sup>, R. Pérez<sup>4</sup>, J. Batlle<sup>5</sup>, I. Balda<sup>6</sup>, R. Parra<sup>6</sup>, en nombre del Grupo del

Estudio Epidemiológico de Hemofilia en España  
<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>2</sup>Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>5</sup>Hospital Universitario Juan Canalejo. La Coruña. <sup>6</sup>Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. <sup>7</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Fundamento:** El estudio epidemiológico transversal y multicéntrico realizado en España en el año 2006 permitió la inclusión de 2.400 hemofílicos de los cuales 2.081 eran hemofílicos A (HA) (86,7%) y 319 hemofílicos B (HB) (13,3%). Este estudio sirvió de base para la confección, en el año 2008, del Registro Español de Hemofilia en el que se recogió información de 2.897 pacientes de los cuales 2.513 eran HA y 384 HB. Sobre esta base se ha valorado la situación de la profilaxis en estos pacientes.

**Resultados:** En el estudio epidemiológico del año 2006 se valoraron y clasificaron los enfermos en tratamiento profiláctico según los criterios del grupo PEDNET. Se encontró que del total de 2.400 pacientes hemofílicos, se hallaban en profilaxis 468 (19,5%), de los cuales 402 (16,7%) eran HA y 66 (2,7%) HB. En 18 pacientes no se especificaba el tipo de profilaxis, por lo que el número de pacientes válidos para su clasificación según el tipo de profilaxis se redujo a 450. De estos 450 pacientes, 40 (8,8%) estaban en profilaxis primaria A (PPA), 58 (12,8%) en profilaxis primaria B (PPB), 229 (50,8%) en profilaxis secundaria A (PSA) y 123 (27,3%) en profilaxis secundaria B (PSB). El número de niños (< 14 años) con hemofilia graves fue de 238, de los cuales 171 (71,8%) estaban en profilaxis. De los 207 niños con HA grave, 150 recibían profilaxis (72,5%) y de los 31 con HB grave, 21 estaban en tratamiento profiláctico (67,7%). La profilaxis primaria (A y B), es decir, la iniciada antes de los dos años de edad, fue la pauta seguida entre la población pediátrica grave en 68 de los 150 niños con HA grave (45,3%) y en 14 de 21 niños con HB grave (66,6%). Por otra parte, en cuanto al estado articular, sólo el 5,1% de los pacientes en PPA y PPB presentaban artropatía hemofílica establecida, según la valoración radiológica de Pettersson (> de tres puntos), mientras que el resto de los pacientes (profilaxis secundaria y/o en tratamiento a demanda) presentaban alteración articular en el 31,1%. La cifra de pacientes pediátricos graves en profilaxis en nuestro país (71,8%) es discretamente inferior a la observada en Canadá (84%) por Bliss y en Holanda (85%) por Plug. La utilización de accesos venosos centrales en nuestro país fue del 17,3% para los niños menores de 2 años (PPA y PPB). Este porcentaje es más bajo que el hallado en la encuesta realizada en EEUU (42%) (Butler). La infección de los mismos del 41% de los catéteres, cifra similar a la referida por Valentino en su metaanálisis del 2004.

**Conclusiones:** La relación entre artropatía y comienzo de la profilaxis parece una constante en todos los estudios publicados y la conclusión de este trabajo es que los pacientes en profilaxis primaria presentan un menor deterioro articular por lo que en nuestro país debería iniciarse esta modalidad de tratamiento lo más tempranamente posible.

**ITER: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA REPERCUSIÓN ECONÓMICA Y DE LOS RESULTADOS DE LA INMUNOTOLERANCIA EN LA HEMOFILIA A CON INHIBIDOR**
**CO-146**

C. Altisent<sup>1</sup>, M. López-Fernández<sup>2</sup>, R. Pérez<sup>3</sup>, A. Rocino<sup>4</sup> <sup>en representación de</sup> European Haemophilia Treatment Standardisation Board (EHTSB)  
<sup>1</sup>Unitat d' Hemofilia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Trombosis y Hemostasia, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario, La Coruña. <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>4</sup>Centro de Hemofilia y Trombosis, Hospital San Giovanni Bosco, Nápoles (Italia)

**Introducción:** El tratamiento de inmunotolerancia (ITI) es la única estrategia terapéutica comprobada para erradicar los inhibidores de alta respuesta en los pacientes con hemofilia A. Si éste tiene éxito, produce una mejora considerable de la calidad de vida de los pacientes y una notable reducción de los costes del tratamiento a largo plazo. No obstante, este tratamiento tiene un coste muy elevado y todavía está por determinar la pauta óptima. Por otra parte, hay pocos datos acerca de variables del paciente y del tratamiento que puedan influir en el resultado. Con el fin de obtener más información, el EHTSB ha establecido un registro retrospectivo de tolerancia inmunitaria y economía (Immune Tolerance and Economics Retrospective [ITER]) de pacientes con hemofilia A e inhibidor que han recibido este tipo de tratamiento.

**Métodos:** Se ha incluido a pacientes con hemofilia A e inhibidor sometidos a ITI, con independencia de la pauta de administración o el tipo de FVIII. Se ha calculado el coste del ITI y del FVIII o los fármacos derivados utilizados como tratamiento o profilaxis de las hemorragias, y se han comparado los costes en el período de 12 meses antes y después del ciclo de tratamiento.

**Resultados:** Hasta la fecha se han incorporado 26 pacientes; 23 presentaban inhibidores de elevada respuesta, 14 no tenían antecedentes familiares de inhibidores y 12 no tenían antecedentes familiares de tratamiento inmunotolerancia. La mediana de edad en el momento del ITI era de 2,8 años (límites: 0,9-38,4). Se utilizaron productos recombinantes para el primer ITI en 20, productos derivados del plasma en 6 y un producto FVIII/FVII en 4. Las dosis de FVIII oscilaron entre 83 UI/kg una vez al día y 107 UI/kg dos veces al día. En 17 pacientes el éxito fue total (inhibidor no detectable y farmacocinética de FVIII normal) y en 3 el éxito fue parcial (inhibidor no detectable y farmacocinética anormal). La erradicación del inhibidor fracasó en 3 pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el éxito completo fue de 1,8 años (límites: 0,16-7,5).

**Conclusiones:** Los datos de este registro proporcionarán información adicional para un mejor conocimiento de los factores de predicción y las iniciativas de asistencia complementaria que pueden influir en el resultado del ITI. El registro permitirá también comparar los verdaderos costes de la tolerancia inmunitaria con los del tratamiento sin inmunotolerancia a escala europea.

**EXPERIENCIA EUROPEA SOBRE INFUSIÓN CONTINUA DE FACTOR VIII EN LA HEMOFILIA**
**CO-148**

C. Altisent<sup>1</sup>, M.F. López-Fernández<sup>2</sup>, R. Pérez<sup>3</sup>, A. Batorova<sup>4</sup>, en nombre del European Haemophilia Treatment Standardisation Board (EHTSB)  
<sup>1</sup>Unitat d' Hemofilia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Trombosis y Hemostasia, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario, La Coruña. <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>4</sup>Centro Nacional de Hemofilia, Dpto. de Hematología y Medicina Transfusional, Hospital Universitario de Bratislava, Eslovaquia

**Fundamento:** La infusión continua (IC) de FVIII utilizada en el tratamiento intensivo de la hemofilia ha demostrado ser un método hemostáticamente eficaz de reposición del factor. No obstante, existe una gran variación en la técnica y en los protocolos de tratamiento empleados. Recientemente se ha publicado la aparición de inhibidores después de IC en casos de hemofilia leve o moderada, que han suscitado preocupación.

**Métodos:** Se realizó una encuesta sobre la práctica actual de utilización de IC en 22 centros europeos de asistencia integral en hemofilia. Se evaluaron la eficacia del tratamiento y la aparición de inhibidores después de la IC.

**Resultados:** Se utiliza IC en 13 de 22 (57%) de los centros encuestados. Se realizaron 1.072 procedimientos de IC en 868 pacientes con hemofilia A (779 grave y 89 moderada o leve), entre ellos 126 en 111 niños. Todos los centros emplean IC en intervenciones quirúrgicas, cinco centros en hemorragias graves y seis en pacientes con inhibidores. Se usaron bombas de jeringa, mini-bombas portátiles o ambos dispositivos en 4, 5 y 4 centros, respectivamente. Diez centros emplean IC con dosis ajustada y tres utilizan protocolos de IC a velocidad fija. Se realizaron análisis farmacocinéticos antes del procedimiento en 6 centros, y los intervalos para el cambio de los equipos de infusión fueron de 12, 24 y hasta 72 horas en tres, seis y dos centros, respectivamente. El tratamiento con IC duró de 2 a 15 días y fue seguido regularmente de inyecciones en bolo del factor en 12 de 13 centros. La amplia variedad de dosis iniciales de FVIII (3-5 UI/kg/h) refleja las diferentes cifras deseadas de FVIII en los días 1-3 (0,6-1 UI/ml). Todos los centros clasificaron la IC como hemostáticamente eficaz. Sólo 10 de los 868 pacientes (1,5%) desarrollaron inhibidor después del tratamiento intensivo con IC, tres (0,4%) con hemofilia grave y siete (7,9%) con hemofilia leve.

**Conclusión:** La IC es un modo de tratamiento eficaz y seguro de la hemofilia. La formación de inhibidores observada en la hemofilia leve después del tratamiento intensivo para intervención quirúrgica (ya sea en infusión continua o en bolos) requiere una investigación de todos los factores de riesgo que puedan inducir a error.

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE INMUNOTOLERANCIA, PRIMARIA O DE RESCATE, EN PACIENTES CON HEMOFILIA A CON INHIBIDOR TRATADOS CON FVIII/FVII (FANHDI®)**
**CO-147**

V. Jiménez Yuste, S. Haya, R. Pérez, Grupo Español del Estudio de Inmunotolerancia con FVIII/FVII  
 Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

**Introducción:** En la actualidad se considera que el desarrollo de inhibidores es la complicación más importante del tratamiento sustitutivo de la hemofilia A (HA). Una vez desarrollado el inhibidor, aunque los episodios hemorrágicos pueden tratarse puntualmente con agentes *bypass*, la única forma de erradicarlo es por inducción de inmunotolerancia (ITI). Varios estudios recientes indican que las ITI primarias (de primera opción) o de rescate (posteriores a un tratamiento previo que ha fallado en la erradicación del inhibidor) con concentrados de FVIII plasmático conteniendo factor de Von Willebrand (pd-FVIII/FVII) presentan una mayor tasa de éxito que las realizadas con FVIII recombinante (r-FVIII), desprovisto de FVII.

**Objetivos:** Evaluar la tasa de éxitos de ITI, primarias y de rescate, llevadas a cabo con Fanhdi® (pd-FVIII/FVII) en 26 pacientes HA grave que habían desarrollado inhibidor. **Métodos y pacientes:** Los pacientes procedían de 13 centros españoles y todos habían sido tratados con Fanhdi® como ITI primaria o de rescate. Los datos obtenidos, por revisión retrospectiva de las historias clínicas, se introdujeron en un cuaderno de recogida de datos electrónico. Los parámetros evaluados para definir la tasa de éxito/fracaso, total o parcial, fueron título de inhibidor, recuperación y vida media del FVIII y tiempo hasta obtener ITI, según los criterios publicados del Consensus Internacional. **Resultados:** ITI primaria: 12 pacientes recibieron Fanhdi®, registrándose 7 casos de éxito total, 1 éxito parcial y una finalización del estudio por fallecimiento, 3 pacientes continúan en tratamiento. ITI de rescate: 14 pacientes (todos ellos habiendo recibido una ITI previa con r-FVIII). Se registraron 4 éxitos totales, 2 éxitos parciales y 3 fracasos. Un paciente se consideró abandono por pérdida de seguimiento. 4 pacientes siguen en tratamiento. Estos resultados son preliminares pendientes del análisis final de los mismos.

**Conclusiones:** La tasa de éxito registrada en ITI con Fanhdi®, tanto primaria como de rescate, confirma los datos publicados recientemente y refuerza las observaciones sobre la importancia del complejo FVIII/FVII y su papel en los mecanismos inmunológicos que intervienen en el desarrollo y erradicación de inhibidores en HA.

**ENCUESTA EUROPEA SOBRE EL TRATAMIENTO DEL HEMARTROS AGUDO EN HEMOFILIA GRAVE**
**CO-149**

R. Pérez<sup>1</sup>, M.F. López-Fernández<sup>2</sup>, C. Altisent<sup>3</sup> <sup>en representación de</sup> European Haemophilia Therapy Standardisation Board (EHTSB)  
<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>Complejo Hospitalario Universitario, La Coruña. <sup>3</sup>Unidad de Hemofilia Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

**Introducción:** El tratamiento teórico del hemartros en una persona con hemofilia consiste en reposición del factor, aspiración, hielo, reposo, inmovilización, analgesia y rehabilitación. Sin embargo, hay pocos datos acerca del tratamiento óptimo del hemartros agudo en la práctica clínica diaria, con los recientes conocimientos sobre la fisiopatología de la artropatía hemofílica esta información puede ser fundamental.

**Material y método:** Los protocolos actuales de tratamiento del hemartros agudo en pacientes con hemofilia grave fueron revisados por 23 médicos especialistas en hemofilia, representantes de 15 países europeos y responsables de la asistencia de 3.633 pacientes. Se presentaron tres situaciones clínicas teóricas de hemartros agudo en pacientes con hemofilia A grave y se registró el tratamiento mediante 16 preguntas.

**Resultados:** En el hemartros moderado, el 75% de los médicos responsables del tratamiento administró una primera dosis de 30 UI/kg de FVIII una vez al día (88%), repetida el día 2 (66%) y hasta el día 4 (22%). En caso de hemartros grave, el 75% de los médicos administró una primera dosis de 40 a 50 UI/kg, que se repitió el día 1 (81%). El tratamiento de reposición se mantuvo hasta el día 3 (77%) ó el 4 (54%). El 19% de los médicos consideró la realización de una artrocentesis evacuadora. El 27% de los médicos solicitó detección de inhibidores, el 70% solicitó análisis de factores y el 57% pidió estudios de imagen. Otras intervenciones adicionales en caso de hemorragia grave fueron inmovilización (férula o escayola) (71%) y no cargar peso (85%). En la mayoría de los casos se utilizó analgesia y en menos del 20% se emplearon esteroides, AINES y antifibrinolíticos.

**Conclusiones:** Esta encuesta destaca las variaciones en el tratamiento del hemartros agudo entre los médicos europeos en lo que respecta a la intensidad y la duración del tratamiento de reposición y de los tratamientos adyuvantes.

**ESTUDIO EUROPEO SOBRE LA HEMORRAGIA NEONATAL GRAVE EN HEMOFILIA** **CO-150**R. Pérez<sup>1</sup>, C. Altisent<sup>2</sup>, M.F. López-Fernández<sup>3</sup>, en representación de European Haemophilia Therapy Standardisation Board (EHTSB)<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>Unidad de Hemofilia, Hospital Universitario Vall d'Hebron. <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Universitario, La Coruña

**Introducción:** Estudios retrospectivos han identificado en hemofilia una incidencia 3,5-4,0% de hemorragia intracraneales durante el periodo neonatal. Se realizó un estudio de cohortes para evaluar la incidencia y los factores de riesgo de hemorragia en recién nacidos con hemofilia A y B.

**Material y método:** Se revisaron las historias clínicas de 300 neonatos con hemofilia A y B nacidos entre 1997 y 2008 en 8 centros europeos. Se establecieron las frecuencias de hemorragias graves (con necesidad de transfusión o que ponían en peligro la vida), los posibles factores de riesgo y la aparición subsiguiente de inhibidores.

**Resultados:** Se incluyeron 253 pacientes con hemofilia A y 47 con hemofilia B, el 60% de los cuales tenían déficit grave. El 45% de las madres eran primíparas y el 80% no conocían su estado de portadoras en el momento del parto. El 50% de los partos tuvo lugar en un hospital sin un centro de tratamiento de hemofilia. Se produjeron hemorragias graves en 15/300 partos (5%), de las que 5 fueron intracraneales (1,7%), 9 cefalohematomas y una digestiva. Entre estos pacientes se registró una muerte y dos casos de discapacidad a largo plazo; en el resto la recuperación fue completa. Los factores de riesgo de hemorragia grave fueron: parto con ventosa (RR 6,4; IC del 95%, 2,4-17,1) y hemofilia grave (RR 2,4; IC del 95%, 0,9-6,7). No se identificaron otros posibles factores de riesgo (primípara, desconocimiento del estado de portadora por parte de la madre, ausencia de centro de tratamiento de la hemofilia), aunque se trata de un análisis preliminar. En ninguno de los centros se utilizó concentrado de factor perinatal profiláctico; 7/14 pacientes recibieron concentrado durante el periodo neonatal como tratamiento de las hemorragias, de los que 3 desarrollaron posteriormente inhibidor; un paciente con hemorragia que no recibió tratamiento neonatal también desarrolló un inhibidor. La incidencia de inhibidores fue de 4/14 (28%) en los pacientes que presentaron una hemorragia neonatal grave, en comparación con 28/240 (11%) en controles (RR 2,5; IC del 95%, 1,0-6,01).

**Conclusión:** La incidencia de hemorragia grave en este estudio coincidió con la de estudios anteriores. El parto con ventosa y la hemofilia grave se confirmaron como factores de riesgo. La hemorragia neonatal grave se asoció a una mayor incidencia de inhibidores.

**ANÁLISIS FARMACOGÉNICO DE LA INTERRELACIÓN ENTRE DOSIS DIFERENTES DE ÁCIDO TRANEXÁMICO Y POLIMORFISMOS DEL PAI-1: EFECTOS SOBRE EL SANGRADO POSTQUIRÚRGICO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA** **CO-152**P. Machado, J.M. Raya, L.M. Pérez, T. Martín-Santos, L. Morabito, L.M. González del Castillo, M.T. Brouard, J.J. Jiménez, J.L. Iribarren, R. Martínez, M.L. Mora, J.M. Rodríguez-Martín  
Hospital Universitario de Canarias

**Fundamentos y objetivos:** La hiperfibrinólisis tiene un papel importante en el sangrado que acontece post-circulación extracorpórea (CEC). Además, es un hecho conocido que los niveles plasmáticos de PAI-1, principal inhibidor de la fibrinólisis, están genéticamente condicionados (polimorfismo 4G/5G) y que repercuten en dicho sangrado postoperatorio. El ácido tranexámico (AT) es un antifibrinolítico y su efecto sobre la reducción del sangrado guarda relación con la presencia de este polimorfismo. El objetivo del presente estudio es analizar si el efecto de la administración post-CEC de AT está influenciado por la presencia del polimorfismo 4G/5G del PAI-1.

**Pacientes y métodos:** Análisis secundario de un ensayo clínico en el que los pacientes fueron aleatorizados en dos brazos: AT1 (n = 80), recibir infusiones codificadas de dosis única pre-CEC de AT (40 mg/kg); y AT2 (n = 80), recibir 40 mg/kg antes y otro tanto después de la CEC. Fueron excluidos 10 pacientes, 5 que precisaron reintervención por sangrado de origen quirúrgico y otros 5 por problemas de amplificación del DNA. Se registró el sangrado y las necesidades de hemoderivados a la llegada de quirófano (0h), 4h, 12h y 24h del postoperatorio. Se agruparon los pacientes en función de la pauta de AT administrada y del polimorfismo 4G/5G. El sangrado se transformó logarítmicamente para asumir la normalidad de la distribución. Para el estudio genético se recogieron 3 mL de sangre en tubo con EDTA antes de la cirugía. Se purificó DNA mediante proteinasa K, extracción con fenol-cloroformo, y precipitación con etanol. El estudio genotípico del PAI-1 (polimorfismo 4G/5G) se realizó de forma "ciega", es decir, sin conocer datos clínicos de los pacientes. Se usaron primers y digestión mediante endonucleasas de restricción, y además se hizo genotipo de marcadores neutros como estrategia de control que detectara asociaciones engañosas secundarias a la subestructura de la población. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v.15, y se aplicó el test de Jonckheere-Terpstra por el método de Montecarlo.

**Resultados:** Se incluyeron 150 pacientes, 102 (68%) varones y 48 (32%) mujeres, con edad media de 67 ± 11 años y una puntuación media de Parsonnet de 12,6 ± 8. El tipo de cirugía fue valvular en 54 casos (36%), pontaje aorto-coronario en 78 (52%), combinada en 14 (9,3%) y otra en 4 (2,7%). El sangrado a las 24 horas en los pacientes con genotipo 4G/4G fue de 810 mL (extremos 500-1.225) en el grupo AT1, frente a 720 mL (420-920) en el AT2; en el grupo con 4G/5G fue de 420 mL (308-645) en el AT1 frente a 340 mL (265-433) en el AT2; finalmente, en los pacientes con genotipo 5G/5G fue de 451 mL (285-687) en AT1 frente a 390 mL (256-440) en AT2 (J-T:2,6; p = 0,009). Estas diferencias en el sangrado también estuvieron presentes a las 4h (J-T:2,45; p = 0,014) y a las 12h (J-T:2,97; p = 0,003). Asimismo, hubo diferencias con respecto a las necesidades de transfusión de concentrados de hemáties a las 24 horas entre los diferentes grupos de pacientes (J-T: 2,3; p = 0,034).

**Conclusiones:** En general, los pacientes que reciben profilaxis para el sangrado tras CEC presentan una frecuencia de sangrado excesivo del 30%, y esta complicación de la cirugía cardiaca condiciona que en algunos hospitales más del 25% de los productos hemoderivados se utilicen en este tipo de cirugía (Jiménez y cols, 2007). En anteriores trabajos, si bien con una casuística corta, hemos demostrado una relación entre polimorfismos del PAI-1 y sangrado post-CEC en pacientes sometidos a cirugía cardiaca (Machado y cols, EHA 2008). En el presente estudio, con un número superior de pacientes, encontramos que el sangrado postoperatorio difiere en función del polimorfismo del PAI-1 y de la pauta de administración del AT, lo que demuestra una interacción farmacogénica.

**HEMOFILIA A GRAVE: DETERMINACIÓN DEL FENOTIPO MEDIANTE EL TEST DE GENERACIÓN DE TROMBINA** **CO-151**

I.F. Bello, V. Jiménez-Yuste, M.T. Álvarez Román, M. Martín Salces, N. Butta, A. Rodríguez de la Rúa

Centro de Coagulopatías, Hospital Universitario La Paz, Madrid

**Introducción:** La gravedad de la hemofilia A se establece tradicionalmente en función de la actividad basal de factor (F) VIII. Sin embargo, se observa con frecuencia que la expresión clínica de la enfermedad o fenotipo es diferente entre pacientes con niveles similares de FVIII. El conocimiento temprano del fenotipo es de vital importancia para el establecimiento de un tratamiento individualizado precoz con concentrados de FVIII que impidan tanto el deterioro articular como un uso inadecuado del producto. La identificación del fenotipo en las primeras edades plantea un problema para el clínico porque el estudio de las variables más utilizadas en su determinación (consumo de factor, estado de las articulaciones e incidencia de sangrados) es complicado. También es difícil su evaluación en edades posteriores porque aparecen factores de confusión tales como la modalidad del tratamiento, especialmente la profilaxis, y la actividad física de cada paciente.

**Objetivos:** La Trombina es la enzima central de la cascada de la coagulación. Cataliza el paso final del proceso y lo regula a diferentes niveles. Nuestro objetivo fue evaluar el uso del Test de Generación de Trombina para determinar el fenotipo del paciente con hemofilia y así sortear los factores de confusión que pueden enmascarar su análisis al realizarlo de la forma habitual.

**Materiales y métodos:** En el estudio se incluyeron 17 pacientes con hemofilia A grave, 6 pacientes con fenotipo grave y 11 pacientes con fenotipo moderado/leve. Se realizó el test de generación de trombina por fluorimetría en plasma pobre en plaquetas, con diferentes niveles de factor tisular (FT). Los parámetros obtenidos fueron: tiempo al pico, pico máximo (PH) y área bajo la curva (ETP). Se realizó el test no paramétrico de Kruskal Wallis para el análisis estadístico de los datos.

**Resultados:** Los pacientes con fenotipo grave presentaron un ETP y un PH menor que los pacientes del grupo con fenotipo moderado/leve (p < 0,05) a una concentración final de FT de 0,3 pM. En el caso de los pacientes con fenotipo grave, el ETP fue menor que el obtenido en el grupo de pacientes con fenotipo moderado/leve a una concentración final de FT de 10 pM (p < 0,05).

**Conclusión:** Los resultados obtenidos indican que el test desarrollado por nosotros es capaz de clasificar a los pacientes con hemofilia A en dos categorías dentro del grupo que hemos estudiado: fenotipo grave y fenotipo moderado/leve. Actualmente estamos evaluando la capacidad diagnóstica de este método en una muestra mayor de pacientes.

## Comunicaciones orales

### TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

#### TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K. COMPARACIÓN DE ESTABILIDAD Y SEGURIDAD USANDO ACENOCUMAROL O WARFARINA

**CO-153**

J. Peris, E. Pina, E. Rossello, P. Domenech

Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

**Objetivos:** En España los dos antagonistas de la vitamina K (AVK) disponibles son el acenocumarol (Sintrom<sup>®</sup>) y la warfarina (Aldocumar<sup>®</sup>), el más utilizado es el primero. En nuestro hospital desde hace aproximadamente 15 años todos los pacientes inician el tratamiento con warfarina y por diversos motivos algunos enfermos han tomado en periodos diferentes los dos fármacos. Pretendemos comparar la estabilidad y la aparición de efectos secundarios de los dos tratamientos en estos pacientes.

**Método:** Desde 1990 han recibido tratamiento con acenocumarol y warfarina 71 pacientes con una mediana de seguimiento de 2.507 días (rango 74-6.840), 1607 (rango 35-6.185) en el grupo de acenocumarol y 900 (rango 35-3.197) en el de warfarina. Durante este tiempo se han realizado 5.582 controles de razón internacional normalizada (INR), 3.552 con acenocumarol y 2.056 con warfarina. Solo incluimos pacientes que como mínimo tuvieran cuatro controles de INR durante el tratamiento con cada uno de los dos fármacos y se excluyeron los INR del inicio hasta la estabilización y los realizados durante las terapias puente por procedimientos invasivos. Contabilizamos los episodios trombóticos y hemorrágicos registrados en nuestra base de datos.

**Resultados:** El tiempo dentro de margen durante el tratamiento con acenocumarol fue del 60,01% y el de la warfarina del 65,8%, el intervalo entre controles fue de 32,36 días con acenocumarol y 31,08 días con warfarina. Durante el tratamiento con acenocumarol hubo 32 hemorragias (0,14%/año) y 16 episodios trombóticos (0,07%/año) y con warfarina 7 hemorragias (0,056%/año) y 2 trombosis (0,016%/año).

La mayoría de pacientes tomaban la presentación de warfarina de 10 mg, pero 18 pacientes tomaron la presentación de 1 mg porque cuando se realizó el cambio a warfarina tomaban una dosis baja de acenocumarol de 4,55 mg de media (rango 5,5-8,5), es en este grupo donde las diferencias son más evidentes en cuanto a la estabilidad. Durante el tratamiento con acenocumarol con una mediana de seguimiento de 2.942 días (rango 108-6.186) presentan un 61,19% de tiempo dentro de rango, frente al 70,95% con warfarina, con una mediana de seguimiento de 1.144 días (rango 124-2.731). Con acenocumarol hubo 19 hemorragias (0,72%/año) y 2 trombosis (0,076%/año), y con warfarina 3 hemorragias (0,29%/año) y ninguna trombosis.

**Conclusiones:** En el grupo de pacientes que hemos analizado observamos una estabilidad ligeramente superior durante el tratamiento con warfarina que con acenocumarol y una menor incidencia de efectos adversos, esta ventaja es mucho más evidente en el grupo de pacientes que requieren una dosis baja de AVK y que en nuestro caso reciben la presentación de warfarina de 1 mg, por tanto y aunque se trata de un grupo pequeño de pacientes podemos recomendar la utilización de la warfarina en pacientes que precisan dosis bajas de AVK.

#### VARIABILIDAD DE LA DOSIS DE ESTABILIZACIÓN DE ACENOCUMAROL EN PACIENTES CON TRATAMIENTO DE LARGO TIEMPO DE EVOLUCIÓN

**CO-154**

V. Pérez-Andreu, V. Roldán, A.I. Antón, J. Corral, N. García-Barberá, V. Vicente, R. González-Conejero

Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia

En el caso de la anticoagulación oral (TAO) existe la percepción generalizada desde la práctica clínica de que a mayor edad, menores son los requerimientos de dosis terapéuticas. Sin embargo, no se ha documentado la veracidad de esta percepción y sus fundamentos clínico-biológicos.

**Objetivo:** Definir la evolución de los requerimientos de acenocumarol (AC) para mantener un INR en rango terapéutico en pacientes con TAO durante  $\geq 15$  años, teniendo en cuenta datos clínico-biológicos y genéticos.

**Métodos:** Seleccionamos pacientes que iniciaron TAO hace 15 años. Criterios de exclusión: medicación o disfunción hepática que interfiera con el AC y cambios en la indicación de anticoagulación con repercusión en el rango de INR diana en ese período de tiempo. Definimos "cambio de dosis"; cuando éste es  $> 2$  mg/sem (subida o bajada) de la primera dosis estable respecto a la actual. Recogimos todos los datos clínicos y genotipamos los siguientes polimorfismos (SNPs) implicados en la farmacogenética del AC: CYP2C9, VKORC1 C1173T, CYP4F2 V433M, CALU A29809G, F7 -323Ins/Del y GGX R325Q.

**Resultados:** De un total de 85 pacientes registrados, 74 entraron en el análisis (54% mujeres; edad media inicio: 54,5 años, R:22-75). Tras 15 años de TAO, la dosis media de estabilización de todo el grupo disminuyó de  $21,8 \pm 8,9$  mg/sem a  $17,6 \pm 9,3$  mg/sem. El análisis individual mostró que la mayoría de los pacientes (60%) precisó reducción de dosis (RD), el 32% no la modificó (ID) y el 8% experimentó un incremento de la misma (AD). La distribución de la indicación de TAO fue igual en los tres grupos. En el grupo RD la bajada media de dosis fue de 14,8 mg/sem (R: 3-26,5) mientras que en el grupo AD la subida media fue de 11 mg/sem (R:3,5-18,5). No encontramos diferencias significativas en la edad de inicio del tratamiento ni en la distribución de sexos en los tres grupos. De los SNPs estudiados, el CYP2C9 fue el único que marcó claras diferencias entre grupos, estando las variantes mutadas 2C9\*2 y 2C9\*3 (asociadas con tasas disminuidas de metabolización del AC) representadas en el 21,7% en el grupo ID y en el 51,2% en el grupo RD sin encontrar representación de dichas variantes en el grupo AD ( $p = 0,005$ ). El análisis multivariado mostró que dichas variantes son los únicos factores genéticos de nuestro estudio asociados a RD ( $p = 0,028$ , OR = 3,72 IC95%:1,15-11,9).

**Conclusiones:** El estudio realizado muestra que la mayoría de los pacientes (aunque no todos) reducen las necesidades de dosis de AC necesaria para la estabilización del INR tras 15 años de tratamiento. Este hecho es independiente del sexo, de la edad de inicio, y del motivo de indicación de la TAO. Entre las variantes genéticas implicadas en la farmacogenética de este tratamiento, CYP2C9 parece marcar la dirección de las modificaciones en la dosis, pudiendo considerar a las variantes mutadas 2C9\*2 y 2C9\*3 como predictores de la reducción de dosis en pacientes con toma de AC a largo plazo.

SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06; FFIS PI081531.

#### IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS VARIANTES MOLECULARES DE VKORC1 QUE MODULAN LA FARMACOGÉNICA DEL ACENOCUMAROL

**CO-155**

 A.I. Antón<sup>1</sup>, V. Pérez-Andreu<sup>1</sup>, L. Velázquez<sup>1</sup>, M. F. López<sup>2</sup>, J. Corral<sup>1</sup>, I. Alberca<sup>3</sup>, V. Roldán<sup>1</sup>, J. Hermida<sup>4</sup>, F. Ferrando<sup>5</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>, R. González-Conejero<sup>1</sup>
<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario. La Coruña. <sup>3</sup>Hospital Clínico de Salamanca. <sup>4</sup>CIMA. Navarra. <sup>5</sup>Hospital La Fe. Valencia

El genotipo de ciertos polimorfismos en los genes VKORC1 y CYP2C9, junto con otros datos clínico-biológicos, ha sido incorporado de forma rutinaria a algoritmos que predicen con mayor exactitud la dosis terapéutica estable de warfarina. Sin embargo, algunos pacientes presentan discrepancia entre la dosis esperada por el genotipo VKORC1 C1173T y la dosis terapéutica, por lo que no responderían a la dosis calculada en estos algoritmos. Escasos estudios han mostrado la existencia de variantes raras en el gen que codifica para VKORC1 que aparecen con mayor frecuencia en pacientes con altas dosis de cumarínicos.

**Objetivo:** buscar nuevas variantes de VKORC1 y determinar su impacto farmacogenético. **Métodos:** El estudio implicó a 5 centros españoles en el reclutamiento de pacientes con terapia anticoagulante estable (al menos 3 meses) y requerimientos extremos (altos o bajos) de acenocumarol. La edad (mayores de 75 años) y la presencia de medicación concomitante que pueda interferir en la anticoagulación fueron criterios de exclusión. Se incluyeron 114 pacientes que precisaban dosis  $> 30$  mg/semana (grupo DA, dosis media =  $40,9 \pm 7,9$ ), 81 pacientes con dosis  $< 5$  mg/semana (grupo DB, dosis media =  $4,2 \pm 0,7$ ) y 286 pacientes con dosis media de  $13,5 \pm 0,5$  mg/semana (grupo DM). Además, se seleccionaron 383 sujetos sanos, representantes de nuestra población general (PG). En todos los pacientes DA se secuenciaron las regiones codificantes, y en 2 pacientes DA con genotipo VKORC1 T1173T y 9 pacientes con DB y genotipo VKORC1 C1173C también se secuenciaron las regiones intrónicas incluyendo promotor y zona 3' no codificante. Las alteraciones encontradas se estudiaron en el resto de grupos. Resultados: Además de polimorfismos previamente descritos se encontraron dos cambios en las regiones codificantes: 1) R12R: presente en un 6,4% de sujetos con DA. Su prevalencia en el resto de grupos fue DB = 2,4%, DM = 4,2%, PG = 2,7%. En todos los casos, la alteración se encontraba en heterocigosis. 2) D36Y: identificada en un 5% de pacientes con DA pero en muy baja proporción en el resto de grupos (DB = 0, DM = 0,3%, PG = 0,5%), siempre en heterocigosis. Además, constatamos la pérdida del ligamiento entre los polimorfismos VKORC1 del promotor -G1639A y C1173T (descrito con LD  $r^2 = 0,946$ ) en un caso con DA cuyo genotipo VKORC1 T1173T sugería dosis bajas y un caso con DB cuyo genotipo VKORC1 C1173C sugería dosis altas. Conclusiones: Identificamos un nuevo polimorfismo silencioso, descrito sólo en ratas (R12R), presente en casi el 3% de la población que parece incrementar los requerimientos anticoagulantes. Además, la mutación D36Y, descrita en casos aislados de resistencia a acenocumarol y el 4% de la población etíope, está presente en el 0,5% de nuestra población, asociándose claramente con altos requerimientos de dosis, por lo que aconsejamos su determinación con fines farmacogenéticos. Finalmente, nuestros resultados preliminares sugieren que el efecto funcional del polimorfismo -G1639A prevalece sobre el C1173T, por lo que debería ser éste el que se incluya en los algoritmos predictores de dosis.

SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06; FFIS PI081531.

**EL FACTOR VON WILLEBRAND (FVW) ES UN MARCADOR DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR BAJO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL** **CO-156**

C. Martínez Redondo, M.J. López, V. Pérez-Andreu, F. Marín, E. Jover, B. Muiña, 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. Murcia

En la población de pacientes con fibrilación auricular (FA) incluidos en el ensayo SPAF-III, el daño endotelial, valorado mediante la concentración de factor von Willebrand (FVW), demostró ser predictor de eventos cardiovasculares y parece mejorar la asignación del riesgo. Sin embargo, dicha población se fundamenta en los datos obtenidos en un ensayo multicéntrico, que muchas veces se aleja de los pacientes observados en la práctica clínica diaria. Por otra parte, la utilidad de la anticoagulación oral para la prevención del ictus isquémico está avalada por estudios randomizados controlados y varios meta-análisis así que la mayoría de los pacientes están anticoagulados, especialmente aquellos con factores de riesgo establecidos por la escala de riesgo CHADS2. Por último, el valor del dímero-D (DD) ha mostrado ser predictor de eventos tromboembólicos en una cohorte de pacientes con FA incluso bajo tratamiento anticoagulante oral. El objetivo de nuestro estudio fue establecer el valor pronóstico del FVW y DD en una cohorte de pacientes con FA bajo tratamiento anticoagulante oral tras al menos un año de seguimiento.

**Métodos:** Incluimos 423 pacientes con FA crónica bajo tratamiento anticoagulante estable al menos 6 meses, 56% varones, edad  $74 \pm 9$  años, 41% con CHADS2 > 2. Se obtuvo una muestra de plasma para la determinación de DD y FVW, ambos por métodos inmunológicos (Hemosil IL D-dimer y von Willebrand factor respectivamente). Los pacientes fueron seguidos durante un año, la mediana de seguimiento fue 337 días (rango 45-755). Se registraron los eventos desfavorables (episodios tromboticos y vasculares, eventos hemorrágicos mayores y muerte)

**Resultados:** Los valores de dímero-D fueron 245(169-379) ng/mL y de FVW 163(129-221) UI/mL. Los pacientes con una puntuación CHADS2 superior a 2 mostraron niveles mas elevados de FVW y DD (ambos  $p < 0,01$ ). La concentración de FVW se asoció a un peor pronóstico (regresión de Cox ajustado por escala CHADS2,  $p < 0,001$ ) mientras que el dímero-D no mostró una asociación significativa con el pronóstico. Calculamos mediante curvas ROC un punto de corte para el FVW de 220 UI/mL (AUC 0,725) el cual mostraba un RR de 3,63 (1,97-6,67),  $p < 0,001$  mientras que una puntuación CHADS2 superior a 2 mostraba un RR de 2,01 (1,09-3,72),  $p = 0,025$  para un end-point combinado de trombosis, hemorragia mayor y muerte.

**Conclusiones:** El daño endotelial evaluado mediante el FVW es un factor de riesgo independiente en pacientes con FA crónica, incluso bajo tratamiento anticoagulante oral estable.

**PERFIL DE SEGURIDAD Y FARMACOCINÉTICO DE UNA NUEVA HEPARINA DE MUY BAJO PESO MOLECULAR (RO-14) EN VOLUNTARIOS SANOS** **CO-158**

R.M. Antonijoan<sup>1</sup>, S. Rico<sup>1,4</sup>, M. Borrell<sup>2</sup>, J. Fontcuberta<sup>2</sup>, M. Monreal<sup>3</sup>, J. Martínez-González<sup>3</sup>, M.J. Barbanj<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>CIM. <sup>2</sup>Trombosis-Hemostasia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>3</sup>Dept Mèdic. Lab. Rovi. Madrid. <sup>4</sup>Farmacología y Terapéutica. Universidad Autónoma de Barcelona

**Fundamentos:** Una nueva heparina de bajo peso molecular (HBPM) debiera tener un buen perfil de seguridad, el menor peso molecular posible, un alto cociente de actividad anti-FXa/anti-FIIa, y un mejor perfil farmacocinético (FC)/dinámico que sus predecesores. RO-14 es una nueva heparina de muy bajo peso molecular (1,800-3,000 Da). **OBJETIVO:** Evaluar la seguridad y perfil farmacocinético (FC = curso temporal de la actividad) de RO-14 en hombres sanos.

**Métodos:** Estudio abierto, aleatorizado, con diseño cruzado alternado (2 cohortes de 6 voluntarios) con 12 dosis únicas ascendentes administradas por vía subcutánea (1750-19950 UI de actividad anti-FXa). La seguridad fue evaluada mediante el registro de acontecimientos adversos reportados espontáneamente o tras pregunta directa, signos vitales, electrocardiogramas y pruebas de laboratorio. Para evaluar el curso temporal de la actividad se hicieron determinaciones de actividad anti-FXa durante 24 horas post administración y se realizó un análisis FC no compartimental. La proporcionalidad entre dosis fue evaluada mediante la comparación entre grupos de los parámetros derivados del análisis FC con la aproximación ANOVA o el test de Kruskal-Wallis, según correspondiera. Se realizaron también análisis de regresión lineal para evaluar la asociación entre las dosis y los parámetros FC. Así mismo también se evaluaron la actividad anti-FIIa, el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) y el tiempo de trombina (TT).

**Resultados:** Todas las dosis fueron bien toleradas. La actividad anti-FXa con la dosis más baja fue: Amax 0,16 ( $\pm 0,02$ ) UI/ml y AUACO-t 1,11 ( $\pm 0,24$ ) UI<sup>h</sup>/ml. Con la dosis más alta: Amax 1,67 ( $\pm 0,15$ ) UI/ml y AUACO-t 21,48 ( $\pm 4,46$ ) UI<sup>h</sup>/ml. La media de Tmax (todas las dosis) fue 2,86 ( $\pm 0,39$ ) h y la t<sub>1/2</sub> fue 6,82 ( $\pm 1,35$ ) h. RO-14 mostró proporcionalidad entre dosis y linealidad FC [Amax ( $p = 0,594$ ) y AUACO-t ( $p = 0,092$ ), ambas normalizadas entre dosis; correlaciones entre Amax-dosis ( $r^2 = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ) y AUACO-t-dosis ( $r^2 = 0,86$ ,  $p < 0,001$ ). La actividad anti-FIIa estuvo por debajo del límite de cuantificación en todo momento. No hubo cambios clínicamente significativos en el APTT y TT.

**Conclusiones:** RO-14 posee un excelente perfil de seguridad, una actividad anti-FXa conveniente para profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso, nula actividad anti-FIIa, farmacocinética lineal y una semi-vida de eliminación más larga que otras HBPM actualmente en el mercado. El desarrollo clínico de RO-14 tiene que continuar para evaluar su relevancia clínica en el futuro.

Fuentes de financiación: RM Antonijoan, S.Rico y MJ Barbanj recibieron financiación de Lab. Rovi para la realización del ensayo clínico. M. Monreal y J. Martínez-González son empleados de Lab. Rovi.

**TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON DISPOSITIVO DE ASISTENCIA VENTRICULAR EXTRACORPÓREA LEVITRONIX** **CO-157**

S. Varea<sup>1</sup>, R. Lecumberri<sup>1</sup>, M. Ubilla<sup>2</sup>, E. Panizo<sup>1</sup>, S. Mastrobuoni<sup>2</sup>, C. Pegenaute<sup>1</sup>, J.A. Páramo<sup>1</sup>, G. Rábago<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Departamento de Cirugía Cardíaca. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** Los pacientes que requieren la implantación de sistemas de asistencia ventricular extracorpórea (AVE), presentan una incidencia muy elevada de complicaciones trombo-embólicas y/o hemorrágicas. El sistema Levitronix posee un sistema rotoratorio que minimiza la fricción disminuyendo el riesgo de formación de coágulos y de hemólisis.

**Objetivo y métodos:** Análisis retrospectivo de los pacientes que han precisado AVE con Levitronix en nuestro centro, prestando especial énfasis en el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Todos los pacientes, una vez estabilizados tras la implantación del dispositivo, recibieron tratamiento anticoagulante con perfusión ev de HNF  $\pm$  AAS (esta última en función del riesgo individual hemorrágico).

**Resultados:** Entre marzo de 2006 a marzo de 2009, 15 pacientes (10 varones/5 mujeres) (edad media 60 años; 37-86) precisaron la implantación de 16 asistencias Levitronix: 9 para asistencia ventricular izquierda, 3 ventricular derecha y 4 para utilización de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO). El motivo para su utilización fue post-cirugía extracorpórea (9 casos), pre-trasplante cardíaco (4 casos) y post-trasplante cardíaco (3 casos). La mediana de duración de la asistencia fue 162 horas (1-1384). En 6 pacientes se empleó AAS además de la perfusión de HNF durante el periodo de AVE sólo 1 paciente (6,7%) presentó 1 episodio de AIT (día +9) y posteriormente 1 ACV isquémico (día + 50). 4 pacientes (26,7%) presentaron complicaciones hemorrágicas clínicamente significativas (ninguna fatal). La retirada del dispositivo fue posible en 8 pacientes (53,3%), mientras que 7 fallecieron por patologías relacionadas con el motivo de implantación de la asistencia.

**Conclusiones:** Nuestra experiencia constituye una de las más amplias a nivel mundial. El manejo de los pacientes con una asistencia ventricular Levitronix con perfusión ev de HNF  $\pm$  AAS se asocia con una baja incidencia de complicaciones tromboembólicas, contribuyendo a que en un buen número de pacientes sea posible retirar la asistencia sin secuelas.

**FARMACOCINÉTICA Y SEGURIDAD DE BEMIPARINA TRAS DOSIS MÚLTIPLES PROFILÁCTICAS Y DOSIS ÚNICAS TERAPÉUTICAS EN VOLUNTARIOS ADULTOS JÓVENES Y ANCIANOS. NO HAY NECESIDAD DE AJUSTE DE DOSIS** **CO-159**

S. Rico<sup>1,4</sup>, R.M. Antonijoan<sup>1</sup>, M. Borrell<sup>2</sup>, J. Fontcuberta<sup>2</sup>, M. Monreal<sup>3</sup>, J. Martínez-González<sup>3</sup>, M.J. Barbanj<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>CIM. <sup>2</sup>Trombosis-Hemostasia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>3</sup>Dept Mèdic. Lab. Rovi. Madrid. <sup>4</sup>Farmacología y Terapéutica. Universidad Autónoma de Barcelona

**Fundamentos:** Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) presentan excreción renal. Debido a que la edad avanzada conlleva una pérdida de funcionalismo renal, la potencial acumulación de la actividad de las HBPM en ancianos debe ser investigada.

**Objetivos:** Evaluar la farmacocinética (FC = curso temporal de la actividad) y seguridad de bempiparina en ancianos.

**Métodos:** Estudio abierto, de grupos paralelos. 12 voluntarios jóvenes y 12 ancianos. Etapa A (días 1-4): Dosis profilácticas (3.500 UI) qd. Tras periodo de lavado (10 días), Fase B (día 5): Dosis terapéuticas únicas (115 UI/kg). Se determinó: actividad anti-FXa durante 24 horas post administración y se realizó análisis FC no-compartimental y compartimental. Se evaluó la relación entre exposición y aclaramiento de creatinina (CrCl) mediante análisis de regresión lineal. Mediante comparación entre grupos (t-Student, datos no pareados) se analizaron: diferencias en exposición (AUAC's actividad anti-FXa), magnitud de potencial sobre-exposición (cocientes AUAC día 4/1) y linealidad farmacocinética (cocientes AUAC día 5/1 normalizados por dosis). Se realizó una simulación FC para evaluar la necesidad del ajuste de dosis. La seguridad fue evaluada mediante el registro de acontecimientos adversos reportados espontáneamente o tras pregunta directa, signos vitales, electrocardiogramas y pruebas de laboratorio. También se evaluaron la actividad anti-FIIa, el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) y el tiempo de trombina (TT).

**Resultados:** Bempiparina fue bien tolerada. Sólo la dosis y no CrCl predijo la actividad anti-FXa ( $r^2 = 0,795$ ,  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias de exposición con dosis profilácticas entre jóvenes y ancianos, pero sí las hubo a dosis terapéuticas (AUACO-inf:  $p < 0,05$  [IC95% = 0,89-2,57]). Tras administraciones repetidas de dosis profilácticas no se observó sobre-exposición y no hubo diferencias entre grupos (AUACO-24 (4)/AUACO-inf (1) en jóvenes [87,87; IC95% 73,76-101,99] y ancianos [97,31; IC95% 85,08-109,53]). Tras dosis terapéuticas hay una pérdida de linealidad cinética (AUACO-24 (5) / AUACO-24 (1) [normalizados] en jóvenes [168; IC95% 123-214] y ancianos [165; IC95% 122-208]) pero no hubo diferencias entre grupos ( $p = 0,91$ ). Simulación: La magnitud de la sobre-exposición observada no es relevante clínicamente (Actividad anti-FXa en estado estacionario, tras 10.000 UI c/24 h = 1,1 UI/ml). No hubo cambios clínicamente significativos en la actividad anti-FIIa, APTT y TT.

**Conclusiones:** Un ajuste de dosis en ancianos no es necesario siempre y cuando su funcionalismo renal se conserve. Resta evaluar el efecto en pacientes con insuficiencia renal de diversos grados.

Fuentes de financiación: RM Antonijoan, S.Rico y MJ Barbanj recibieron financiación de Lab. Rovi para la realización del ensayo clínico. M. Monreal y J. Martínez-González son empleados de Lab. Rovi.



**MORTALIDAD Y COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS EN ANCIANOS CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR**
**CO-160**

 G. Iruin<sup>1</sup>, V. Cabriada<sup>2</sup>, F. Uresandi<sup>2</sup>, I. Ancin<sup>1</sup>, A. Uresandi<sup>1</sup>, M. Puente<sup>1</sup>, S. Pedrero<sup>2</sup>, J.C. Ruiz<sup>1</sup>

 Servicios de <sup>1</sup>Hematología y <sup>2</sup>Neumología. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

**Material y métodos:** Pacientes consecutivos diagnosticados de TEP (procedencia ambulatoria y hospitalizados) en todos los Servicios del hospital, por angioTC desde 15-03-01 hasta 30-11-07. Se clasificaron en 2 grupos, según edad < 80 o > 79 años (ancianos). Variables: mortalidad global y por TEP, hemorragia grave y muerte por hemorragia durante los 3 primeros meses. Criterio de muerte por TEP y por hemorragia: juicio clínico. Criterio de hemorragia grave: cerebral, retroperitoneal, necesidad de cirugía o transfusión o caída de la Hb > 2 g/dL. Estadística: hazard ratio, riesgo relativo y razón de proporciones.

**Resultados:** Pacientes 830. Edad media 67 años (19-96). V 404 (48,7%), M 426 (51,3%). > 79 años 175/830 (21,1%) y < 80 años 655/830 (78,9%). Mortalidad global 115/830 (13,9%), mortalidad por TEP 29/830 (3,5%), hemorragias graves 38/830 (4,6%) y mortalidad por hemorragia 10/830 (1,2%). Comparación > 79 años *versus* < 80 años en: Mortalidad global 28/175 (16%) vs 87/655 (13,3%) HR 1,2 (0,8-1,7); Mortalidad por TEP 9/175 (5,1%) vs 20/655 (3,1%) HR 1,6 (0,7-3,6); Mortalidad por hemorragia 2/175 (1,1%) vs 8/655 (1,2%) HR 0,9 (0,2-4,3); Hemorragias graves 9/175 (5,1%) vs 29/655 (4,4%) RR 1,1 (0,5-2,4).

	Mortalidad por TEP	Mortalidad por hemorragia	Razón de proporciones
>79 años	9/175 (5,1%)	2/175 (1,1%)	4,5 (1,2-18,3)
<80 años	20/655 (3,1%)	8/655 (1,2%)	2,5 (1,1-2,5)

**Conclusiones:** 1. En nuestro medio en pacientes ancianos la probabilidad de muerte por TEP es 4 veces superior a la de muerte por hemorragia. 2. Estos resultados reafirman el tratamiento anticoagulante en este subgrupo de edad. 3. No encontramos diferencias significativas con los pacientes menores de 80 años en mortalidad global, en mortalidad por TEP o por hemorragia, ni en hemorragias graves.

## LEUCEMIAS AGUDAS

### PRONÓSTICO TRAS LA RECAÍDA DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA INCLUIDOS EN CUATRO PROTOCOLOS CONSECUTIVOS DEL GRUPO PETHEMA

PO-001

A. Oriol, S. Vives, J.M. Hernández-Rivas, M. Tormo, I. Heras, C. Rivas, C. Bethencourt, F. Moscardó, J. Bueno, C. Grande, E. del Potro, R. Guardia, S. Brunet, J. Bergua, T. Bernal, M.J. Moreno, C. Calvo, P. Bastida, E. Feliu, J.M. Ribera  
*Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona; y Grupo Cooperativo PETHEMA*

**Fundamento y objetivos:** la mitad de los pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica (LAL) recaen y mueren. El objetivo del presente análisis es explorar los factores con influencia pronóstica en adultos con LAL en recaída.

**Pacientes y métodos:** entre los pacientes de 15 a 70 años de edad incluidos hasta enero de 2006 en cuatro protocolos consecutivos del grupo PETHEMA (LAL89, LAL93AR, LAL96RI y LAL03AR) para el tratamiento inicial de la LAL, se seleccionaron los 263 en los que se detectó una recidiva. Se analizó el significado pronóstico de los datos relacionados con las características del paciente y de la enfermedad, tratamiento inicial, y características de la recaída y del tratamiento de rescate.

**Resultados:** la supervivencia global (SG) a los 5 años tras la recaída fue del 10% (IC95% 8%-12%). El 45% de los pacientes que recibieron tratamiento de rescate intensivo alcanzaron una segunda remisión completa (RC2), su supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años fue del 22% (IC95% 14%-30%). La SG a los 5 años fue del 14% (IC95% 9%-19%) para pacientes hasta 30 años frente al 6% (IC95% 1%-11%) y 5% (IC95% 0%-15%) para pacientes de 30-55 años (p=0.011) y >55 años (p=0.022) respectivamente. Los pacientes de edad > 55 años presentaron una tasa menor de RC2 (20% vs 47%, p=0.015). En pacientes recaídos durante el primer año de RC1, la SG a los 5 años fue del 1.8% (IC95% 0%-4%) frente a 15% (IC95% 7%-23%) para los recaídos tras 1 a 2 años de RC1 (p<0.001) y 31% (IC95% 21%-41%) para los recaídos más allá de los dos años (p<0.001). El 13% de pacientes de la cohorte tenían <30 años de edad al diagnóstico y presentaron una RC1 de más de dos años, en este subgrupo la SG a los 5 años fue del 38% (IC95% 23%-53%) y la SLE del 53% (IC95% 34%-72%).

**Conclusiones:** los pacientes de menos de 30 años de edad y con una RC1 de más de dos años de duración, tienen una probabilidad aceptable de obtener una RC2 tras una nueva inducción y mantenerla mediante alguna modalidad de alo-trasplante de progenitores hematopoyéticos. Por el contrario, el pronóstico con tratamiento convencional de los pacientes en recaída precoz o de edad superior a treinta años es infausto.

*Financiado en parte por las becas PO-EF/08 de José Carreras Leukemia Foundation y RD06/0020/1056 de RETICS.*

### POLIMORFISMOS DE MTHFR (C677T Y A1298C) EN LA LLA Y TOXICIDAD POR ALTAS DOSIS DE METOTREXATO

PO-002

C.E. López-Jorge<sup>1</sup>, P. Martín-Cabrera<sup>1</sup>, M.T. Gómez Casares<sup>1</sup>, J. Pérez<sup>2</sup>, A. Molinés<sup>3</sup>, J.D. González San Miguel<sup>2</sup>, J. López<sup>1</sup>, A. Suárez<sup>1</sup>, T. Ramírez<sup>1</sup>, G. Santana<sup>1</sup>, T. Molero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.

<sup>2</sup>Hospital Insular. <sup>3</sup>Hospital Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria

**Introducción:** La metilentetrahidrofolato-reductasa (MTHFR), es una enzima crítica implicada en el metabolismo del ácido fólico, diana terapéutica de muchos fármacos como es el caso del metotrexato (MTX). Por tanto, los polimorfismos de MTHFR podrían modificar potencialmente los efectos terapéuticos del MTX y tener implicaciones sobre su toxicidad. Además se ha descrito una relación entre estos polimorfismos y la incidencia de leucemia aguda linfoblástica (LLA). El objetivo de este estudio fue determinar la asociación de los polimorfismos C677T y A1298C del gen de la MTHFR con la toxicidad secundaria al tratamiento con altas dosis de MTX (ADMTX).

**Material y métodos:** Se extrajo DNA de sangre periférica y/o médula ósea de 6 donantes sanos y 26 pacientes afectados de LLA (15 adultos y 11 niños). El análisis de genotipado de los polimorfismos C677T y A1298C del gen de la MTHFR se realizó mediante PCR a tiempo real por curva de Melting obteniendo picos específicos para el "wildtype" de 63 °C y 64,5 °C y para el mutado de 54,5 °C y 59 °C respectivamente. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo con los protocolos PETHEMA LLA-AR/2003 (adultos) y LLA-AR-N/2005 (niños) usando ADMTX (3mg/m<sup>2</sup> en adultos y 5mg/m<sup>2</sup> en niños). Se registró la toxicidad renal, mucosa, cutánea y pulmonar grado 3/4, de acuerdo con los WHO Common Toxicity Criteria v2.

**Resultados:** La incidencia global de polimorfismos de la MTHFR en la población de LLA estudiada fue del 84.6% comparado con un 50% en la población sana utilizada como control. En el grupo de donantes sanos no se detectó ningún polimorfismo A1298C. Toxicidad grado 3/4 relacionada con ADMTX fue detectada en 6 (23%) pacientes, todos adultos, y portadores de un determinado polimorfismo. El grupo de adultos con toxicidad grado 3/4 se comparó con el grupo de adultos sin ninguna toxicidad o toxicidad grado 1/2 (ver tabla).

**Conclusiones:** 1. Se observó una mayor prevalencia del polimorfismo A1298C de la MTHFR en el grupo de adultos con toxicidad grado 3/4 comparado con el grupo de LLA de adultos sin toxicidad relevante. 2. En el grupo de niños con LLA no se detectó toxicidad grado 3/4 por ADMTX. 3. La incidencia de polimorfismos de la MTHFR es mayor en el grupo de pacientes con LLA que en el grupo de los donantes sanos estudiados, por lo que se deberían desarrollar estudios encaminados a determinar si los polimorfismos de la MTHFR podrían estar implicados en la patogenia de la LLA.

15 Pacientes adultos con LLA	GENOTIPOS%			
	C677T	A1298C	C677/A1298C	Normal
Toxicidad 3/4 (6 pacientes) 40%	2 1 2 Heterocigotos 1 homocigoto 50%	2 heterocigotos 33.3%	1 doble heterocigoto 16%	0
Toxicidad 1/2 ó ninguna (9 pacientes) 60%	3 heterocigotos 1 homocigoto 44.4%	1 heterocigoto 11.1%	1 doble heterocigoto 11.1%	3 33.3%

### EXPERIENCIA Y RESULTADOS EN UN ÚNICO CENTRO DEL PROTOCOLO PETHEMA PARA TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA DE BAJO RIESGO EN NIÑOS

PO-003

E. Gil Espárraga, I. Pérez de Soto, M.L. Martínez Puente, A. Urbano Ispizua, J.M. Pérez Hurtado  
*Sección de Hematología Pediátrica. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia y representa el 80% de las leucemias de la edad pediátrica. La supervivencia ha mejorado debido a la identificación de factores clínicos y biológicos que permiten la adecuación del tratamiento al grupo de riesgo. Nos planteamos evaluar los resultados de supervivencia y toxicidad en niños con LLA de bajo riesgo (BR) tratados con el protocolo PETHEMA de BR-2001 en nuestro centro y compararlos con los resultados de otros grupos cooperativos.

**Material y métodos:** Descriptivo retrospectivo de los casos de LAL tratadas según protocolo PETHEMA de BR-2001. Los criterios de BR fueron: Edad 1-9 años, leucocitos <20x10<sup>9</sup>/L, ausencia de infiltración del SNC, fenotipo común o pre-B, y la ausencia de hipodiploidia, t(9;22) (o reordenamiento BCR/ABL), o de reordenamientos 11q23 (MLL). Se recogieron las características al diagnóstico así como las incidencias durante el tratamiento y la evaluación de la respuesta a éste.

**Resultados:** Desde el año 2001, se han diagnosticado en nuestro centro un total de 27 casos infantiles de LLA-BR. La edad media al diagnóstico fue de 3 años (extremos, 2-7). Según la clasificación FAB eran LLA-L1 22/27 (81%) y LLA-L2 5/27 (18%) y según la clasificación EGIL eran comunes 26/27 (96%) y pre-B 1/27 (4%). Presentaban reordenamiento TEL/AML 4/27 (15%). Se dispuso de un estudio citogenético en 23/27 casos (85%), que fue normal en el 48% (11/23) de los casos y se detectaron hiperdiploidias en el 52% (12/23) restante. La complicación más frecuente asociada al tratamiento fue la fiebre sin focalidad (29 episodios) y se obtuvo aislamiento microbiológico en 7/29 (24%). Dos pacientes presentaron toxicidad grado IV (una insuficiencia renal y convulsiones) ambas resueltas y sin secuelas. El 100% de los pacientes ha completado la quimioterapia intensiva con una mediana de seguimiento de 33 meses. Un niño recayó durante la fase de mantenimiento II y fue éxitus. La tasa de supervivencia global (SG) y de supervivencia libre de eventos (SLE) fue del 96%.

**Conclusión:** La SLE obtenida en nuestro centro mediante el protocolo PETHEMA BR-2001 es similar o incluso superior a la descrita por los grupos cooperativos SHOP (SLE 85%) y BFM (SLE 89%).

**RESULTADOS DEL PROTOCOLO PETHEMA EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO INTERMEDIO EN UN ÚNICO CENTRO****PO-004**

E. Gil Espárraga, I. Pérez de Soto, M.L. Martínez Puente, A. Urbano Ispizua, J.M. Pérez Hurtado

Sección de Hematología Pediátrica. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** La LLA representa el 25% de las neoplasias en niños menores de 14 años. Esta entidad se estratifica según el riesgo de recaída, y la intensidad del tratamiento se adapta a este riesgo. En España existen diferentes protocolos cooperativos de tratamiento de la LLA infantil. Nos proponemos evaluar los resultados de toxicidad y supervivencia obtenidos en nuestro centro con el protocolo PETHEMA en niños con LLA de riesgo intermedio (RI) y comparar estos resultados con los obtenidos con los protocolos SHOP y BFM.

**Material y métodos:** Descriptivo retrospectivo de los casos de LLA tratadas según protocolo PETHEMA RI-96. Se recogieron las características al diagnóstico así como las incidencias durante el tratamiento y la evaluación de la respuesta a este. El estudio de los factores de riesgo asociados a recaída y supervivencia se realizó por medio de análisis uni y multivariante (SPSS vs 16).

**Resultados:** Desde 1998, se han introducido 50 pacientes en el protocolo de LLA RI, aunque 2 casos fueron excluidos por presentar t(9;22). La edad media al diagnóstico fue de 5 años (extremos, 1-14). Según la clasificación FAB eran LLA-L1 35/48 (73%) y LLA-L2 13/48 (27%). Según la clasificación EGIL fueron BI el 10% (5/48), BII 71% (34/48), BIII 2% (1/48), TII 15%, (7/48) y TIII 2% (1/48). Se dispuso de estudio citogenético en el 85% (40/48) de los casos, siendo normal el 32% (13/40) y patológica el 68% (27/40), 3 de las 27 fueron hipoploides (11%) y el resto hiperploides.

Un caso desarrolló una trombosis de la vena renal secundaria a L-asparaginasa y dos pacientes sendas perforaciones gástricas secundarias a corticoides. Se produjeron dos muertes por sepsis durante la inducción y la remisión. En el momento actual, han finalizado la quimioterapia intensiva el 94% (45/48) de los niños, con una mediana de seguimiento de 52 meses. La supervivencia global (SG) es del 89,6%, y la supervivencia libre de eventos (SLE) del 83%. En este grupo de RI, no se identificó ninguna variable con valor independiente para riesgo de recaída, SG o SLE.

**Conclusiones:** Con el protocolo PETHEMA RI-96 hemos obtenido en nuestro centro escasos eventos adversos y resultados de SLE similares o algo superiores a los referidos por el grupo SHOP (SLE 75%) y BFM (SLE 79%).

**VALOR PRONÓSTICO DE LAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA NO PHILADELPHIA/NO BURKITT DEL ADULTO****PO-006**

I. Gómez, J. Cervera, E. Such, A. Valencia, D. Martínez, M. Roig, J. Martínez, L. Senent, F. Moscardó, J. Sanz, E. Barragán, Ó. Fuster, P. Bolufer, G. Sanz, P. Montesinos, M.A. Sanz

Servicio de Hematología y Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Fundamentos:** A excepción de la t(9;22), el impacto de la citogenética en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) del adulto está menos establecido que en la LLA del niño.

**Objetivos:** Evaluar la frecuencia de las alteraciones citogenéticas y su significado pronóstico en la LLA no Philadelphia/no Burkitt en una serie relativamente amplia de adultos de una única institución.

**Pacientes:** De enero de 1977 a julio de 2008 se realizó estudio citogenético en 206 adultos con LLA. De los 108 (53%) casos con cariotipo valorable, 24 (22%) mostraron la t(9;22) y 7 (7%) la t(8;14). Ambos grupos fueron excluidos del análisis por sus conocidas diferencias clínico-terapéuticas, por lo que un total de 77 pacientes fueron estudiados. La edad mediana fue de 34 años (extremos: 15-90) y la relación hombre/mujer de 1.3/1. La mayoría de los 73 pacientes tratados recibieron regímenes de quimioterapia intensiva (PETHEMA LLA-93, LLA-96 y LLA-2003). Se alcanzó remisión completa (RC) en el 88% de los pacientes. En 6 casos se realizó un trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera RC [1 LLA con t(4;11) y 5 hiperleucocitarias o con respuesta lenta a la quimioterapia de inducción].

**Resultados:** En 35 pacientes (48%) el cariotipo fue normal. En los 42 casos restantes, la del(9p) fue el hallazgo más frecuente (n=6), seguida de la t(4;11)(n=4), siendo el resto una miscelánea de alteraciones numéricas y estructurales. Los pacientes con cariotipo normal y del(9p) mostraron un pronóstico favorable con respecto al resto de pacientes: SG: 37 vs. 15 meses (p=0.087), SLE: 38 vs. 9 meses (p=0.001), SLR: 52 vs. 9 meses (p<0.001), respectivamente.

**Conclusiones:** El cariotipo normal (48%) fue el hallazgo más frecuente en las LLA no Philadelphia/no Burkitt del adulto. Se identificaron dos grupos pronósticos en base al cariotipo, un grupo de riesgo estándar [cariotipo normal y del(9p)] y otro de alto riesgo (resto de anomalías).

*Este estudio ha sido financiado en parte por las becas de Salud Carlos III RD06/0020/0031 y CA08/00141.*

**NUOVO ESQUEMA FLAG-IDA ORAL COMO TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA (LMA) Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) DEL ANCIANO: ESTUDIO PILOTO****PO-005**

Z. Diez-Gallartea, G. Pérez-Vázquez, A. Bermúdez, C. Montes, M. Gutiérrez, I. Olalla, M. Briz, P. Sanroma, J. Baro, C. Richard, A. Iriando

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Hospital de Sierrallana. Torrelavega (Santander)

El tratamiento de la LMA en >65 años es debatido. La comorbilidad limita tratamiento con quimioterapia standard y la biología desfavorable conlleva peor respuesta.

**Metodología:** Analizamos toxicidad y eficacia de un nuevo protocolo quimioterápico en pacientes ancianos con LMA/SMD de alto riesgo (AR).

**Protocolo:** G-CSF 300mg s.c día -1 a 5, Fludarabina 40mg/m<sup>2</sup> v.o día 1-5, Citarabina 20mg/m<sup>2</sup> s.c. días 1-5, Idarubicina 15mg/m<sup>2</sup> v.o. días 1-3, tanto para inducción como consolidación. Los principales criterios de inclusión fueron edad >65 y comorbilidad asociada. El tratamiento se realiza ambulatoriamente y en casos posibles, seguimiento con Hospitalización Domiciliaria. EL análisis estadístico se realizó con SPSS aplicando Kaplan-Meier para las supervivencias.

**Pacientes:** De 2006 al 2009 se reclutaron 30 pacientes (17 hombres y 13 mujeres) con mediana de edad de 78 años (66-91). 29 presentaban comorbilidad significativa, siendo cardíaca (58%) y pulmonar (26%) las más frecuentes. El ECOG era 0 o 1 en 26 (mediana de 1). La patología era 5 SMD-AR (AREB-2) con IPSS de alto riesgo en 4 de ellos y 25 Leucemias Agudas (15 de novo y 10 secundarias). En las LMA, el cariotipo era de pronóstico intermedio en 53% y complejo en 20%, presentando uno FLT3-ITD. La mediana de leucocitos era de 4550 (500 a 192000).

**Resultados:** 22 pacientes (73%) se trataron ambulatoriamente (5 seguidos por HAD). Cuatro precisaron dos inducciones y 4 llegaron a consolidar. La tolerancia al tratamiento fue buena, 12 (40%) pacientes requirieron ingreso hospitalario debido a complicaciones durante la inducción, ninguno en las consolidaciones. La recuperación de 500 neutrófilos se alcanzó 22 días después de finalizar quimioterapia (mediana).

Las complicaciones fueron: fiebre neutropénica/neumonía en 9, hemorragias en 2 y bradiarritmia en 1. Dos fallecieron durante la inducción (7%) debido a complicaciones.

La tasa de respuesta global fue 57%: 15 (50%) RC, 2 (7%) RP 10 (33%) se muestran refractarios.

Supervivencia: Actualmente viven 9, todos en RC, en 2 se realizó Alo-TPH. 21 fallecieron (17 por la enfermedad y 4 por complicaciones (2 del tratamiento)). La Supervivencia Global a 40 meses fue del 30% con una mediana de 5,7 meses (proporción acumulada de 0,48; IC95 4,4-7,0). Entre los factores relacionados desfavorablemente con la supervivencia están: cariotipo desfavorable, origen secundario y refractariedad al tratamiento (respondedores 10,6 meses, refractarios 1,5).

**Conclusiones:** El régimen FLAG-Ida oral es una alternativa eficaz y bien tolerada en pacientes >65 con LMA y SMD-AR, con unas tasas de respuesta (50%) comparables a las obtenidas con otros regímenes estándar. Ofrece la ventaja de manejo ambulatorio, mejorando la calidad de vida y alargando significativamente la supervivencia en grupo respondedor.

**LEUCEMIAS AGUDAS SECUNDARIAS A TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA: ESTUDIO DE 20 PACIENTES****PO-007**

C. Motlló, J.M. Sancho, O. García, I. Granada, D. Esteban, M. Moreno, I. Rodríguez, E. Orna, O. Salameo, C. Ferrà, M. Batlle, M. Morgades, J. Junçà, F. Millà, E. Feliu, J.M. Ribera

Servicio de Hematología. ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona

**Fundamento y objetivo:** El uso creciente de quimioterapia (QT) en las neoplasias ha provocado un aumento de la incidencia de LA secundarias. El objetivo de este trabajo fue describir las características clínico-biológicas y el tratamiento de una serie de pacientes diagnosticados de LA secundaria en un solo centro.

**Pacientes y métodos:** Se registraron todos los casos de LA en pacientes que habían recibido QT para una neoplasia previa. Se analizaron los agentes quimioterápicos utilizados en la primera neoplasia, el tiempo hasta el diagnóstico de la LA, las características clínico-biológicas de ésta y su tratamiento y pronóstico.

**Resultados:** Entre los años 1989 y 2009 se describieron 20 casos de LA secundarias. La edad mediana era de 62 años (extremos 25-76) y 11 (55%) eran varones. Diez pacientes se habían diagnosticado de una neoplasia sólida, 7 de un linfoma, 2 de un mieloma múltiple y uno de una trombocitopenia esencial. En 15 pacientes se habían administrado agentes alquilantes, en 11 inhibidores de la DNA topoisomerasa II, en 10 agentes antitubulina, en 6 radioterapia y en 5 antimetabolitos. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la primera neoplasia hasta la aparición de la LA fue de 3,1 años (extremos 1,6-15,8). Diecisiete pacientes presentaron una LAM (promielocítica en 2 casos), 2 LAL y una LA bifenotípica. Un total de 16 de 17 pacientes tenían cariotipo alterado (anomalías del cromosoma 7 en 5 pacientes y del cromosoma 5 en 3 pacientes). Diez pacientes recibieron QT intensiva. Cinco obtuvieron la remisión completa. Dos recibieron posteriormente un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (un trasplante autogénico y otro alógeno), un paciente con leucemia promielocítica se consolidó con QT, otro se halla pendiente de TPH y el paciente restante (con leucemia promielocítica) falleció posteriormente por un shock séptico. Los otros 5 pacientes no respondieron a la inducción y fallecieron. Los 10 pacientes restantes recibieron solamente tratamiento de soporte. La mediana de supervivencia de los pacientes no tratados fue de 0,079 años (IC 95% 0-0,292), mientras que la de los pacientes tratados fue de 3 años (IC 95% 0-6,2) (p=0,009).

**Conclusiones:** En este estudio, la LA secundaria se asoció sobre todo con la exposición de agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa II y agentes antitubulina. La respuesta al tratamiento es escasa y el pronóstico malo, aunque este estudio sugiere que una estrategia basada en QT y TPH podría proporcionar una supervivencia más prolongada.

*Financiado en parte con la beca PO-EF/08 de la FIJC y RD06/0020/1056 de RETICS.*

**NEUROTOXICIDAD SECUNDARIA AL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA INFANTIL**

**PO-008**

R. Berruero, S. Rives, A. Catalá, T. Toll, A. Quintero, M. Camós, J. Estella  
Hospital Sant Joan de Dèu. Barcelona

**Introducción:** La profilaxis del sistema nervioso central (SNC) es esencial en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil. La neurotoxicidad aparece con más frecuencia tras el tratamiento radioterápico del SNC. No obstante, también se han descrito casos de neurotoxicidad durante el tratamiento quimioterápico, aunque su incidencia exacta es difícil de determinar (3,7-7,8%).

**Objetivos:** Conocer la incidencia de neurotoxicidad en pacientes afectados de LLA y tratados en un único centro entre enero de 1993 y diciembre de 2008. Identificar los fármacos asociados con esta toxicidad y la evolución de los pacientes a largo plazo.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo para describir las complicaciones neurológicas graves (grado III-IV) en niños tratados por LLA en un solo centro durante un periodo de 15 años y su evolución posterior. Los pacientes se trataron de acuerdo a cuatro protocolos consecutivos de la "Sociedad española de hematología y oncología pediátrica" (SHOP).

**Resultados:** Durante este periodo se diagnosticaron 211 niños de ALL en el Hospital San Joan de Dèu de Barcelona. Once de ellos (5,23%) presentaron neurotoxicidad como complicación al tratamiento. La mediana de edad fue de 5 años. Diez casos se diagnosticaron de LLA-B y uno de LLA-T (7 pertenecían al grupo de tratamiento de alto riesgo, 2 al de muy alto riesgo y 2 al estándar). Las complicaciones neurológicas ocurrieron en fase de inducción (n=4 casos), consolidación (n=3) y mantenimiento (n=4) e incluyeron: déficits neurológicos transitorios en 4 pacientes, convulsiones en 4 casos (uno de ellos un estatus convulsivo), cefalea intensa en 1 y poliradiculoneuritis en 2 pacientes. La tomografía computarizada craneal y la resonancia magnética mostraron trombosis en 3 de los pacientes (2 de ellos con hemorragia secundaria), imágenes sugestivas de leucoencefalopatía en otros 3 casos e infarto cerebral en 1 de ellos. Los fármacos relacionados fueron metotrexato intratecal así como metotrexato sistémico a altas dosis en seis de los pacientes, asparaginasa en tres (los que presentaron accidentes trombo-hemorrágicos), y vincristina en dos (los que presentaban poliradiculoneuritis). En muchos niños los síntomas mejoraron en 24-48 horas; sin embargo, cuatro de ellos tuvieron una mala evolución con persistencia del daño neurológico. Las secuelas más graves corresponden a los casos secundarios a vincristina (dificultad de la marcha y vejiga neurogénica) y al estatus convulsivo secundario a metotrexato (hemiplejía y afectación bulbar).

**Conclusiones:** La incidencia de neurotoxicidad en nuestra serie es similar a la descrita previamente. Los fármacos involucrados fueron el metotrexato, asparaginasa y vincristina. La neurotoxicidad secundaria al tratamiento quimioterápico es rara, pero puede ser grave y en algunos casos puede dejar secuelas permanentes.

**ESTUDIO Y LOCALIZACIÓN DE CÉLULAS MADRE EN MUESTRAS DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

**PO-010**

M.J. Valdés<sup>1</sup>, A. Martínez<sup>2</sup>, A. Marín<sup>2</sup>, C. Gil Gas<sup>3</sup>, C. Ramírez<sup>2</sup>, J.C. Gómez<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Servicio Análisis Clínicos. <sup>2</sup>Servicio Hematología. Complejo Hospitalario de Albacete. <sup>3</sup>Laboratorio de Biología de la Célula Madre. CRIB

**Introducción:** La leucemia aguda mieloblástica (LAM), es una neoplasia hematológica originada por la transformación clonal de una célula de estirpe mieloide que prolifera y madura en forma anómala, llevando al acúmulo medular y sanguíneo de precursores. El tratamiento consiste en la eliminación de las células leucémicas. No obstante el número de recaídas es elevado. Se postula que las células madre son las responsables de estas recaídas por su capacidad de autorrenovación.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es localizar células madre en sangre periférica de muestras de pacientes con LAM y correlacionarlas con la muestra en médula y su estado clínico y evolución.

**Material:** Las muestras empleadas son aspirados de médula ósea (pm) y sangre periférica (ps) de pacientes diagnosticados de LAM.

**Métodos:** Una vez obtenidas las muestras, procedemos a la separación de células mononucleadas por gradiente de Ficoll. Esta población es utilizada para realizar inmunocitometría de flujo, utilizando la detección del fenotipo EpCam, AC133, BCRP1 para caracterizar la población de células madre.

**Resultados:** Se presentan los datos más significativos obtenidos hasta el momento comparando los marcadores moleculares, obtenidos por citometría, con la evolución de los pacientes y su respuesta a los tratamientos. Paciente de 72 años diagnosticado de LAM1. Exitus. No recibe tratamiento (tres casos más similares). Pm: BCRP1 1,07; EpCam 4,66; Cd 133 23,4; AC133 22,01. Ps: BCRP1 1,6; EpCam 0,26; Cd 133 8,21; AC133 9,25. Alto porcentaje de Cd 133 detectable también en sangre. Indicativo de mala progresión y respuesta. EpCam elevado indicativo de metástasis. Paciente de 32 años diagnosticado de LAM2, tras un segundo tratamiento de inducción (FLAG-Ida GO) por resistencia al primero se encuentra en situación de aplasia medular. Pm BCRP1 0,3; EpCam 0; CD133 0; AC133 0,22. Posible resistencia por presencia de BCRP1. Paciente de 55 años diagnosticado de LAM-1. Muestra obtenida antes del inicio del tratamiento. Pm BCRP1 0,13; EpCam 0,19; CD 133 63; AC133 24,76; CD133/AC133 42,22. Ps BCRP1 0; EpCam 0; CD 133 1,34; AC133 13,84; CD133/AC133 2,11. Ps a los 20 días de inicio de tratamiento tratamiento de inducción protocolo Pethema 2005 < 65 años. Marcadores negativos.

**Conclusiones:** 1) Altos niveles de BCRP1 sugieren resistencia al tratamiento. 2) La disminución de población de célula madre AC/CD debería coincidir con buen pronóstico. 3) La presencia de los marcadores de interés en sangre se correlaciona con médula, lo que aportaría a nuestro estudio la ventaja de una mayor disponibilidad de muestras.

**TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES MAYORES. EXPERIENCIA EN UN CENTRO**

**PO-009**

M.P. Queipo de Llano, I. Caparrós, A. Rosell, M.J. Moreno, I. Pérez, R. García Delgado, R. García Sánchez, A. Campos, S. de la Torre, G. Ramírez, S. del Castillo  
Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga

**Introducción:** La elección del mejor tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica en pacientes mayores es controvertido: tratamiento de soporte, quimioterapia estándar o tratamiento en ensayos clínicos. Presentamos la experiencia de nuestro centro en este grupo de pacientes.

**Objetivo:** Describir las características y analizar la supervivencia de los pacientes  $\geq 65$  años diagnosticados de LMA (no M3).

**Resultados:** Desde el año 1999 hasta 2008 se han diagnosticado 72 LMA (no M3)  $\geq 65$  años. De ellas, 32 mujeres y 40 hombres, con una mediana de edad de 72 años (65-91). Se trataba de LMA primaria en 46 pacientes y con algún antecedente hematológico en 26. Se realizó estudio citogenético en 49 pacientes: citogenética de mal pronóstico en 22, 25 de pronóstico intermedio y 1 paciente de buen pronóstico. La mortalidad precoz (<8 días) fue de 6 (8%) pacientes (1 perdido). Se administró tratamiento de soporte a 26 (36%) pacientes (mediana de edad 78 años) y tratamiento quimioterápico con intención curativa a 39 (54%) (mediana de 70 años). Desde 1999 a 2006, recibieron tratamiento según protocolo Pethema>65/99, 25 pacientes y desde 2006, 9 pacientes con el protocolo Cetlam04LMA>70; 5 pacientes con otros tratamientos. Consiguen remisión completa 23 (59%) pacientes, 10 (26%) fallecen durante la inducción y no consiguen remisión tras 1 o 2 ciclos de tratamiento 6 (15%) pacientes. De los 23 pacientes que consiguen remisión completa, recaen 15 (65%) con una mediana de tiempo desde la remisión hasta recaída de 188 días. La mortalidad en el día +30, que refleja la severidad de la enfermedad y la toxicidad relacionada con el tratamiento, fue del 30% en el grupo de quimioterapia (según intención de tratar). De los 39 enfermos que inician tratamiento quimioterápico sólo consiguen finalizar el tratamiento previsto 14 (36%) pacientes. La mediana de supervivencia global del grupo es de 66 días. Si censuramos a los pacientes mayores de 76 años, que en nuestra serie ninguno ha recibido tratamiento quimioterápico; la mediana de supervivencia (Kaplan-Meyer) del grupo de soporte fue de 29 días frente al grupo de quimioterapia que fue de 248 días.

**Conclusiones:** El pronóstico en el paciente mayor con LMA sigue siendo muy malo, con alta mortalidad en el día +30, pocos pacientes consiguen finalizar el tratamiento previsto y altas tasas de recaídas. A pesar de ello la supervivencia es significativamente mayor en los pacientes tratados que en los no tratados.

**REVISIÓN DE LAS LEUCOSIS AGUDAS EN LOS ÚLTIMOS QUINCE AÑOS**

**PO-011**

L. Ponce Verdugo, L. Pérez Vaca, M.E. Mingot Castellano, M.I. Muñoz Pérez, A. Bailén García, A.I. Heiniger Mazo  
UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Fundamento y objetivo:** Revisión de leucemias agudas de nuevo diagnóstico en nuestro centro en los últimos 15 años.

**Material y métodos:** Efectuamos un estudio descriptivo retrospectivo de leucosis aguda desde enero de 1994 a diciembre de 2008 diferenciando entre los casos de novo y los secundarios. Se distinguió entre leucemia mieloblástica aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia aguda secundaria (LAS). Analizamos el número de casos, tipo histológico, sexo, edad al diagnóstico, cariotipo y situaciones clínicas condicionantes de las LAS.

**Resultados:** Se han evaluado 436 pacientes (54,2% varones) con una edad media de 50 años (rango 14-90), con LMA (58%), LLA (22%) y LAS (20%). La incidencia global media anual fue de 30 casos, oscilando entre 16 casos en 2007 y 43 casos en 1996. La frecuencia de LAS disminuyó en los últimos 3 años, en relación con el descenso de crisis blásticas de leucemia mieloide crónica (LMC). En lo referente a LMA, el análisis morfológico se basó en la clasificación de la FAB identificándose: M0 (8,3%), M1 (13,8%), M2 (15,4%), M3 (18,5%), M4 (14,2%), M5 (14,6%), M6 (1,6%), M7 (1,8%). Un 11,8% de los pacientes no cumplían criterios compatibles con ningún subtipo. En la distribución por sexos, se observa un discreto predominio femenino (58%). Encontramos cariotipos patológicos en el 29% de los 175 casos realizados. En el grupo de LLA, encontramos una media de edad global de 39,3 años (rango 14-83 años), con un predominio del sexo masculino (63,5%). El 75% de las LLA son de fenotipo B (72 casos) y el resto T. Los cariotipos mostraron alteraciones en el 30% de las LLA-B efectuados, siendo la t(9,22) la más prevalente, sola o asociada a otras alteraciones. En la LLA-T sólo en 4 casos presentaron anomalías citogenéticas. En las LAS, encontramos un total de 87 pacientes, con SMD previo en 46%, LMC en 23% y el 8% en relación con tratamientos por tumores sólidos previos.

El 50% de los casos tenían más de 60 años al diagnóstico y sólo un 4% tenía menos de 20 años. La edad media de presentación fue de 55 años, con una mayor incidencia en varones (64,4%). Fueron descritas alteraciones en el cariotipo en el 40% de los casos, muchas de ellas múltiples y complejas.

**Conclusiones:** En nuestro medio, la incidencia de leucosis agudas se mantiene estable en el tiempo, con algunas oscilaciones no significativas. Sin embargo, en los últimos años, encontramos una franca disminución de LAS, debido al advenimiento de nuevas terapias en la LMC.

**¿ES POSIBLE PREDECIR EL SUBTIPO DE LEUCEMIA AGUDA CON LOS DATOS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA?****PO-012**

R. García Boyero, M. Mas Esteve, P. Martínez Pons, J.M. Clavel, E. Donato, J. Marco, I. García Navarro, T. Gozalbo, M.C. Mas Ochoa, A. Escolá, E. Mas Esteve, M. Guinot, J. Amela, G. Cañigral  
*Servicio de Hematología. Hospital General de Castellón*

**Objetivos:** Analizar la serie de pacientes con leucemia aguda tratados en nuestro centro para describir las principales diferencias de presentación entre la leucemia aguda mieloide o linfóide.

**Pacientes y métodos:** En el período 1995-2009 se diagnosticaron 259 leucemias agudas en el Hospital General de Castellón. La mayoría fueron LMA (n=210; 81%), siendo LLA 43 casos (17%), y el resto (n=6; 2%), leucemias agudas bifenotípicas o indiferenciadas. La edad mediana de la serie fue de 68 años (14-94), siendo varones 147 pacientes (58%). Dentro del grupo de LMA los subtipos más frecuentes fueron M2, M1 y M5 con 45, 38 y 31 casos respectivamente, destacando 15 casos de leucemia promielocítica. En el grupo de LLA la mayoría fueron de línea B (n=38, 88%), con 4 casos tipo L3 y 8 casos con t(9;22). Se efectuó un análisis descriptivo de toda la serie para encontrar diferencias demográficas, clínico-exploratorias o analíticas que permitiesen acotar el subtipo diagnóstico de la leucemia antes de estudios específicos. Se hizo un análisis de frecuencias, test de chi cuadrado y comparación de medias con el test de T independiente usando el paquete estadístico SPSS v 10.1.

**Resultados:** A priori la opción diagnóstica más probable es la LMA, 8 de cada 10 leucemias. No obstante, existen datos que incrementan o disminuyen esta posibilidad. Así, si bien el sexo es un mal discriminante (p=0,97), la edad sí es diferente, siendo la edad mediana de diagnóstico de la LMA de 66 años y la de los pacientes con LLA de 41 años (p<0,0001). Además, solo 10 de los 179 pacientes diagnosticados por encima de 55 años tienen una LLA o solo 6 de las 210 LMA tienen menos de 30 años. De 52 leucemias secundarias, 51 son LMA y solo una LLA. Igualmente es más frecuente que el enfermo presente síndrome anémico o fiebre al diagnóstico si se trata de una LMA. Por otro lado, 17 de las 43 LLA (40%) tienen un nivel de GPT >50 UI, por solo 14% de LMA (p<0,0001). La hemoglobina (p=0,005), el número de leucocitos (p=0,013) y el nivel LDH al diagnóstico (p<0,0001) también son más elevados en la LLA, además más de la mitad de casos con LLA tienen niveles de LDH mayor a dos veces el normal, por solo el 30% de los pacientes con LMA (p=0,003). Por último la VSG (p=0,034) y la PCR (p=0,004) son más elevadas en los casos con LMA al diagnóstico. Conclusiones.- La forma de presentación de las leucemias agudas no es exactamente igual en LMA que en LLA, así si 8 de cada 10 leucemias diagnosticadas serán LMA, éstas además tendrán en su presentación una edad más avanzada, un número de leucocitos más bajo, más anemia, menos afectación hepática, menor incremento de LDH y debutarán más fácilmente con síndrome anémico o síndrome febril.

**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS: 20 AÑOS DE EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO****PO-014**

M.L. Pérez-Sirvent, A. Verdeguez, J.M. Fernández-Navarro, M.L. Senent, M. Andrés, R. Mar, F. Moscardó, A. Sempere, L. Cordon, F. Gomis, E. Such, E. Barragán, J. Cervera, I. Gómez, A. Gascón, D. Martínez, M. Romero y M.A. Sanz  
*Servicios de Hematología y Oncología Infantil. Hospital Universitario La Fe. Valencia*

**Introducción:** La LMA es una entidad poco frecuente en la infancia, con una incidencia de 1 caso/10<sup>6</sup> niños/año. A diferencia de otras neoplasias su comportamiento biológico es muy similar al del adulto. **Objetivos:** Revisar retrospectivamente las características morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares de los niños con LMA diagnosticados en nuestro hospital. Pacientes y métodos: Se incluyeron 52 pacientes (33 niños y 19 niñas) con una mediana de edad de 5 años (0-14 años), diagnosticados de LMA de novo no promielocítica entre 1990 y 2008. Seis niños tenían S. de Down. Se evaluó la displasia según criterios de la OMS 2008 y se clasificó el cariotipo de acuerdo a los grupos propuestos por el MRC (Grimwade et al. Blood 1998). Los pacientes fueron tratados con los protocolos SHOP (Sociedades de hematología y oncología pediátricas): SHOP89=14; SHOP96=10; SHOP2001=24; SHOP2007=2. Dos niños no llegaron a recibir quimioterapia. Estos protocolos tienen en común el esquema general (2 ciclos de inducción, 2 de consolidación, TPX autólogo o alógeno) que incluyen antraciclinas y ARA-C. Resultados: Según la clasificación FAB, se encontraron: M0=6, M1=8, M2=12, M4=5 (3 M4Eo), M5=10, M6=2, M7=6 y bifenotípicas=3. Se realizó estudio citogenético en 36 pacientes (69%): normales=5, Abn11q23=7, t(8;21)=4, +8=3, inv(16)=2, -7=2, +21=1, otras alteraciones numéricas=1, otras alteraciones estructurales=2 y cariotipos complejos=9. En 27 pacientes se encontraron las siguientes alteraciones moleculares: AML1/ETO=4, CBFβ/MYH11=3, reordenamiento MLL=2, sobreexpresión EVI1=3, FLT3ITD=2 y NPM1=1. 24/52 pacientes (48%) tuvieron displasia mieloide, 10/52 (19%) displasia eritroide y un porcentaje similar, displasia megacariocítica. La incidencia de displasia mieloide fue similar en los 3 grupos de riesgo citogenético. Sin embargo, la incidencia de displasia eritroide fue del 0%, 13% y 46% para los grupos de riesgo citogenético estándar, intermedio y alto, respectivamente (p=0,045). La SG de la serie fue 28%, 50% y 54% para SHOP89, SHOP96 y SHOP2001, respectivamente y la SLE 28%, 50% y 40%, respectivamente. Conclusiones: La distribución por grupos morfológicos, los hallazgos citogenéticos y moleculares, así como la respuesta a la terapia fueron similares a los reportados en la literatura. La incidencia de displasia eritroide guardó una relación directa con el grupo de riesgo citogenético.

PROTOCOLO	Nº casos	RC (n)	Recidiva (n)	Exitus en RC	Vivos en RCC
SHOPO-89	14	11	6	1	4
SHOPO-96	10	9	2	2	5
SHOPO-2001	24	20	8	2	10
SHOPO-2007	2	2	0	0	2
Ninguno	2	0	--	--	--

**MANUTENCIÓN CON 5-AZACITIDINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MIELODISPLASIA CANDIDATOS A ALO-TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS****PO-013**

M.J. Costa, P. Santos-Sousa, B. Gómez, L. Guerra, S. Valle, J. Alves do Carmo  
*Servico de Hematologia e Transplantação de Médula. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte. EPE*

La leucemia mieloide aguda (LMA) asociada a mielodisplasia y la LMA post síndrome mielodisplásico (SMD) tienen por regla general mal pronóstico, con una mediana de supervivencia inferior a 12 meses. La inducción con quimioterapia intensiva permite alcanzar remisión completa en 50-60% de los casos, pero con una mediana de duración de respuesta inferior a 8 meses, siendo todavía el trasplante alógeno la única terapéutica con potencial curativo. Describimos la experiencia de un centro en el tratamiento de mantenimiento con 5-azacitidina de pacientes con LMA con mielodisplasia candidatos a trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Fueron ya incluidos en este protocolo, 6 pacientes con el diagnóstico de LMA con mielodisplasia (5 hombres y 1 mujer), con edades entre 51 y 63 años (mediana de edad al diagnóstico de 53 años). 3 pacientes presentaban una médula ósea normocelular y 3 una médula ósea hiperclonal. La infiltración medular era de 21-70% (mediana=25,3%). 1 paciente presentaba alteraciones en el cariotipo: t(11;20); 2 pacientes rebelaron positividad para mutación FLT3 por la técnica de FISH. Todos los pacientes fueron sometidos a quimioterapia de inducción con protocolo FLAG, con obtención de remisión completa (RC 100%). Todos los pacientes realizaron solamente 1 ciclo, pasando a seguimiento ambulatorio hasta la fecha del alo-TPH, bajo mantenimiento con 5-azacitidina 75mg/m<sup>2</sup>/día x 7 días (ciclos de 28 en 28 días), iniciada en media 15 días después de obtener RC. 1 paciente completó 7 ciclos de 5-azacitidina, 1 paciente 5 ciclos, 3 pacientes 3 ciclos y 1 paciente 1 ciclo. Todos los pacientes mantuvieron RC con terapéutica con 5-azacitidina, con buena tolerancia y sin evidencia de toxicidad importante. 2 pacientes fueron sometidos a alo-TPH de dador relacionado HLA-idéntico y 2 fueron sometidos a alo-TPH de dador no relacionado HLA-idéntico. 2 pacientes aún esperan dador compatible. 5 pacientes están vivos y en RC, 1 paciente falleció 7 meses después del trasplante por complicación relacionada con éste (choque séptico). Mediana de tiempo de supervivencia global: 12,5 meses (4-56 meses). El perfil de tolerabilidad fue bueno y la toxicidad baja. Siendo el tratamiento realizado enteramente en ambulatorio, se evita así los internamientos sucesivos necesarios en la mantención con quimioterapia de alta dosis, y respectivas complicaciones. A pesar de ser aún una muestra pequeña, estos resultados preliminares son animadores mostrando la eficacia de la terapéutica con 5-azacitidina en la mantención de la RC hasta ser practicable el trasplante.

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PHILADELPHIA POSITIVA DEL ADULTO: ANÁLISIS DE UNA SERIE DE 24 PACIENTES DE UN SOLO CENTRO****PO-015**

I. Gómez, J. Cervera, E. Such, A. Valencia, D. Martínez, M. Roig, J. Martínez, L. Senent, F. Moscardó, J. Sanz, E. Barragán, Ó. Fuster, P. Bolufer, G. Sanz, P. Montesinos, M.A. Sanz  
*Servicios de Hematología y Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia*

**Fundamentos:** La t(9;22) es la anomalía más frecuente hallada en la LLA del adulto y confiere mal pronóstico, tanto en el adulto como en el niño. Sin embargo, la existencia de factores pronóstico al diagnóstico en este subgrupo de pacientes ha sido poco estudiada.

**Objetivos:** Evaluar las características al diagnóstico de una serie de adultos con LLA Philadelphia positiva de un solo centro hospitalario.

**Pacientes:** De 1984 a 2008 se diagnosticaron 24 LLA-Phi+. En dos casos el diagnóstico se realizó mediante la detección de BCR/ABL por PCR en ausencia de cariotipo valorable. La edad mediana fue de 33 años (extremos 16-76) y el 54% fueron hombres. La mediana de leucocitos, plaquetas y hemoglobina al diagnóstico fue de 11,2x10<sup>9</sup>/L, 55x10<sup>9</sup>/L y 9,2 g/dl, respectivamente. El 83% mostraron fenotipo de línea B. El 55% de los pacientes tuvieron una puntuación ≥1 en la escala ECOG. Todos fueron tratados con esquemas de quimioterapia intensiva según los protocolos vigentes. Siete pacientes recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en primera remisión completa (RC).

**Resultados:** Trece (59%) de los casos con t(9;22) en el cariotipo asociaban una o más anomalías adicionales, siendo +der(22) la más frecuente (n=5). El 79% de los pacientes alcanzó RC y 3 (13%) fueron resistentes a la quimioterapia de inducción. La mediana de SG, SLE y SLR de toda la serie fue de 12,16 y 39 meses, respectivamente. El estado general del paciente medido con la escala ECOG tuvo un impacto en la SG, SLE y SLR (63 vs. 10 meses, p=.038; 39 vs. 8, p=.027 y 53 vs. 13, p=.018, para ECOG igual a 0 o superior, respectivamente). Las mujeres mostraron una SLE significativamente más larga que los hombres (10 vs. 91, p=.029) y una SG con tendencia a la significación (10 vs. 93, p=.068). La SG mejoró significativamente según la época de tratamiento (4, 12 y 93 meses para <1990, 1990-99 y >2000, respectivamente; p=.008). El resto de factores analizados (edad, leucocitos, hemoglobina, plaquetas y asociación de otras anomalías citogenéticas) no mostraron un impacto pronóstico significativo.

**Conclusiones:** La supervivencia de los adultos con LLA-Phi+ ha mejorado con los nuevos tratamientos, incluido el TPH. El estado general y el sexo masculino tuvieron un impacto negativo en la supervivencia en nuestra serie. A diferencia de otras series, la presencia de alteraciones adicionales en el cariotipo no condicionó un peor pronóstico.

*Este estudio ha sido financiado en parte por las becas de Salud Carlos III RD06/0020/0034 y CA08/00141.*

**LEUCEMIAS AGUDAS SECUNDARIAS TRAS QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE POR CÁNCER DE MAMA: DESCRIPCIÓN DE SIETE CASOS** **PO-016**

C. Pena, H. Suh Oh, A. Saénz de Miera, A. Dios<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> J. Allegue<sup>1</sup>, F.R. García, P. López, I. Lorenzo, P. Palacios, L. Salgado, M. Constenla  
 Servicios de Oncología Médica y <sup>1</sup>Hematología.  
 Complejo Hospitalario de Pontevedra

**Fundamentos:** Las leucemias agudas y mielodisplasias secundarias al tratamiento antineoplásico se consideran un efecto secundario tardío. Se han asociado, tras radioterapia y Qt con agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II, con mielodisplasias genética y fenotípicamente diferentes y con alteraciones citogenéticas específicas. Se conoce su mal pronóstico. No existen estrategias terapéuticas testadas en ensayos clínicos.

**Métodos:** Se revisan de forma retrospectiva los casos de leucemia aguda en pacientes previamente tratadas por cáncer de mama en nuestro Hospital, entre el 2002 y 2008.

**Resultados:** De los siete casos encontrados, cinco habían recibido Qt combinada con antraciclinas y ciclofosfamida y dos Qt a altas dosis y autotrasplante. Cinco además radioterapia. Mediana de tiempo hasta el diagnóstico: 50 m. Estudio citogenético en tres casos: positivo uno para 7q- y t(11q23). Tratamientos: 3 p. solo sintomático, tres recibieron inducción con esquema FLAG-IDA. Una alcanzó RC, recibió BUCY y permaneció en remisión hasta el éxitus por cáncer de mama; otras dos han fallecido por la leucemia. Una p. sigue en la actualidad tratamiento según esquema PETHEMA de riesgo intermedio. Mediana de supervivencia: 8 meses. En la tabla adjunta se describen los datos clínicos.

**Conclusiones:** Nuestros datos concuerdan con la agresividad clínica descrita en la literatura para las leucemias agudas secundarias. Para su mejor clasificación sería necesario el estudio citogenético rutinario y nuevas estrategias terapéuticas, a la vista de los malos resultados obtenidos con tratamientos clásicos.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6	CASO 7
Tto QT	AC x 4 TAMO	FAC x 6 TAMO	No	Si (esq <sup>2</sup> )	AC x 4	No	AC x 4 TxT x 4
Tto Rt	Si	Si	No	No	Si	Si	Si
Tto Ht	TAM	TAM→A	A	No	A	TAM	No
SMD pre	No	No	Si	Si	No	Si	No
Tipo LA	M2	M0	M2	No AP	LAL preB	No AP	LAL B
Tto LA	FLAG-IDA+ BUCY	FLAG-IDA	Paliativo: Citarabina SC.	Paliativo: no Qt	PETHEMA riesgo intermedio	FLAG-IDA. No tolera.	Paliativo: no Qt.
Latencia	30 m.	50 m.	32 m.	+10 a.	+5 a.	14 a.	37 m.
Citogenét	-----	7q- 11q23	Estudio -	-----	Estudio -	-----	Estudio -
Comp Clin	RC x 4 a	Exitus	Exitus	-----	RC x 16 m	Exitus	RC. No tolera
Superviv.	44 m.	1 m.	3 m.	-----	Vive a tto.	5 m.	8 m.

**EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL ADULTO EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN** **PO-018**

R. García Boyero, M. Mas Esteve, P. Martínez Pons, J.M. Clavel, E. Donato, J. Marco, I. García Navarro, T. Gozalbo, M.C. Mas Ochoa, A. Escolá, E. Mas Esteve, M. Guinot, J. Amela, G. Cañigral  
 Servicio de Hematología. Hospital General de Castellón

**Objetivos:** Evaluar los resultados terapéuticos en las leucemias linfoides agudas (LLA) del adulto en nuestro centro.

**Pacientes y métodos:** De un total de 259 leucemias agudas diagnosticadas consecutivamente en el Hospital General de Castellón en el período 1995-2009, 43 casos (17%) fueron LLA. La mediana de edad fue de 36 años (15-84) y fueron mujeres 25 (58%). La mayoría fue de estirpe B, n=38 (88%) y 5 (12%) de línea T. Se clasificaron como LLA-L3 en 4 casos (9%) y se detectó citogenética de mal pronóstico, t(9;22), t(4;11) o cariotipo complejo, en 11 pacientes (26%). Los pacientes fueron tratados de forma homogénea según esquemas de quimioterapia intensiva (QT) mayoritariamente (n=39; 91%), para pacientes de riesgo intermedio, de riesgo alto, pacientes con LLA-L3 y pacientes con LLA Ph+; una minoría de pacientes recibieron dosis atenuadas o manejo paliativo. Llegaron a trasplante 12 enfermos (1 autotrasplante, 5 alotrasplantes familiares y 6 alotrasplantes de donante no emparentado). Se analizaron datos demográficos, clínicos y analíticos con estudio descriptivo de frecuencias, así como resultados terapéuticos, de supervivencia y de factores pronósticos, utilizando los métodos de Kaplan Meier, log rank y de regresión de Cox con el paquete estadístico SPSS v10.1.

**Resultados:** Las tasas de remisión (RC) para el grupo de pacientes tratados con QT intensiva es del 82%, con dos muertes antes de evaluar (6%). Esta tasa de RC asciende a 91% en los pacientes de <60 años, con una mediana de supervivencia de 32 meses y medio. La serie global tiene una mediana de supervivencia de 17,1 meses, no encontrando éxitus por encima de 42 meses desde el diagnóstico, con una supervivencia libre de evento para los pacientes que alcanzan la RC de 15 meses, no habiendo eventos después de 26 meses de la RC. Los factores influyentes en la supervivencia son: edad, ECOG, anemia, citogenética de mal pronóstico e hipalbuminemia; siendo estos últimos dos factores los que tienen valor pronóstico independiente. Respecto a subtipos concretos de enfermos, destaca que 3 de 4 pacientes con LLA-L3 están vivos y en RC más de 5 años, que los enfermos menores de 30 años superan una supervivencia de 60% a largo plazo y que la mediana de supervivencia de los pacientes con LLA Ph+ es de 17,1 meses, solo permaneciendo vivos los pacientes que se habían trasplantado.

**Conclusiones:** Nuestro análisis muestra unos resultados óptimos y que como control de calidad interno pueden considerarse satisfactorio. Además se demuestra que factores como la edad, la citogenética y el estado del paciente influyen claramente en los resultados terapéuticos

**HAY POCAS OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LOS ENFERMOS CON LMA MAYORES DE 65 AÑOS. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN** **PO-017**

R. García Boyero, M. Mas Esteve, P. Martínez Pons, J.M. Clavel, J. Marco, E. Donato, I. García Navarro, M.C. Mas Ochoa, A. Escolá, E. Mas Esteve, M. Guinot, T. Gozalbo, J. Amela, G. Cañigral  
 Servicio de Hematología. Hospital General de Castellón

**Objetivos:** Conocer los resultados terapéuticos de los pacientes con LMA > 65 años en nuestro centro. Pacientes y métodos.- En el período 1995-2009 se han diagnosticado en el Hospital General de Castellón 259 leucemias agudas, de las que 210 (81%) son LMA, siendo mayores de 65 años 136 (65%). La edad mediana de este grupo es de 74 años (65-94), 78 varones (58%). Fueron LMA secundarias 39 casos (28%). Los subtipos FAB más frecuentes fueron M1 (n=25; 18%) y M2 (n=36, 26%), con 3 pacientes con LMA-M3. Se pudo obtener información citogenética de 80 pacientes (59%) presentando cariotipo normal en 42 casos (31%) y de mal pronóstico en 25 (18%). Presentaban comorbilidad (n=61, 45%) y 60 enfermos (44%) debutan con un ECOG>1. Se utilizaron tres formas de tratamiento: tratamiento quimioterápico (QT) con antraciclina y ARA-C (1-4 ciclos) o esquemas para LMA-M3 (n=52; 38%); dosis bajas de ARA-C (DBAC) (20 mg/m<sup>2</sup> al día en ciclos de 15-21 días) (n=26; 19%) y soporte transfusional y paliativo (n=58; 43%). Se analizaron datos demográficos, clínicos y analíticos con estudio descriptivo de frecuencias, así como resultados terapéuticos, de supervivencia y de factores pronósticos, utilizando los métodos de Kaplan Meier, log rank y de regresión de Cox con el paquete estadístico SPSS v10.1. Resultados.- Recibieron tratamiento activo antileucémico el 57% de los pacientes, siendo intensivo solo en 1/3 de la serie. En el grupo de QT se alcanzó remisión completa (RC) en 52% de los casos, remisión parcial (RP) en 15%, resistencia en 14% y mortalidad de 19%. En el grupo de DBAC, se alcanzó una RC (3,7%) y 7 RP (26%). La supervivencia mediana de toda la serie es de 3,3 meses, siendo de 10,75 meses para los pacientes del grupo QT; 5,3 meses en el grupo DBAC y solo de 1,8 meses en el grupo paliativo (p<0,0001). Solo permanecen vivos en esta serie pacientes del grupo de QT, 46% al año, 24% a los 2 años y 6% más allá de 5 años. Además del tratamiento utilizado, los factores analizados con influencia pronóstica peyorativa en la supervivencia de la serie son: edad > 75 años, leucemia secundaria, ECOG>1, citogenética de mal pronóstico, trombopenia, y aumentos de LDH, creatinina y GPT o bilirrubina. Excluyendo el tratamiento, tienen poder pronóstico independiente, la edad y la elevación de creatinina y bilirrubina. Al analizar el grupo de tratamiento de soporte, hay 5 pacientes que superan el año de supervivencia, de ellos 3 tienen: leucopenia, plaquetas>50.000, LDH normal, albúmina >3,5 mg/dL, creatinina <2 mg/dl y GPT normal; y los otros dos solo pierden 1 ó 2 de esos factores. Conclusiones.- El análisis de nuestra serie muestra el mal pronóstico de los pacientes con LMA>65 años. Solo es posible alargar la supervivencia con tratamiento QT intensivo. Algunos pacientes seleccionados pueden mantener una supervivencia muy superior a la mediana con tratamiento de soporte.

**EVALUACIÓN DE LA TOLERANCIA A LA INFUSIÓN DE GEMTUZUMAB OZOGAMICINA EN UN MISMO CENTRO** **PO-019**

M. Mas Esteve, R. García Boyero, P. Martínez Pons, J.M. Clavel, E. Mas Esteve, E.M. Donato, J. Marco, I. García Navarro, A. Escolá, M.C. Mas Ochoa, E. Viciano, T. Gozalbo, J. Amela, M. Guinot, G. Cañigral  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón

**Introducción:** El gemtuzumab ozogamicina (GO) está compuesto por un agente quimioterápico adherido a un anticuerpo monoclonal. En España se utiliza para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda CD33+ de alto riesgo, por uso compasivo.

**Objetivo:** Analizar la tolerancia a la infusión de GO describiendo las reacciones adversas al fármaco.

**Material y métodos:** Se han administrado un total de 14 dosis de GO a 13 pacientes con LMA CD33+, de ellos 9 hombres y 4 mujeres. Media de edad 56 años (29-77). Se ha utilizado junto a esquemas quimioterápicos que se administran habitualmente en LMA: Ida+ARA-C, ARA-C o FLAG-Ida. La dosis administrada fue de 3mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa durante no menos de 3 horas. Se administró paracetamol 1g IV, dexclorfeniramina 5mg/IV y actocortina 100mg/IV antes del inicio de la infusión y 2 horas después. Se registró la temperatura y la presión arterial; y ante la presencia de algún síntoma, la saturación de oxígeno y la glucemia digital. Se administró paracetamol, dexclorfeniramina, actocortina y/o dolantina según la sintomatología.

**Resultados:** Se produjo reacción infusional en 9 (64%) ocasiones. En los casos en los que se produjo reacción, 2 (22%) fue durante y después de la infusión, 1 (11%) sólo durante la infusión y 6 (67%) después de la infusión. Los síntomas fueron: febrícula 3 (33%), fiebre 5 (56%), tiritona 4 (44%), dolor de espalda 3 (33%), náuseas 2 (22%), vómitos 2 (22%), dolor precordial 2 (22%), hipotensión 1 (11%), hipertensión 1 (11%) y disnea 1 (11%). En 8 (89%) se produjo elevación de la temperatura con una cifra media de 38 °C. La tensión arterial sistólica media fue 121 mmHg y la diastólica 64 mmHg. La saturación de oxígeno se mantuvo normal excepto en 1 paciente (11%) con saturación de oxígeno de 90%. Precisarons tratamiento 8 pacientes (89%) y tras administrarlo cedieron los síntomas en todos ellos. Se administró: paracetamol en 8 pacientes (100%), dexclorfeniramina en 6 pacientes (75%), actocortina en 6 pacientes (75%) y dolantina en 1 paciente (12%).

**Conclusiones:** En nuestra experiencia observamos como reacciones infusionales más frecuentes: fiebre, febrícula, tiritona, náuseas y vómitos. Estos datos coinciden con los encontrados en la literatura, pero con menor frecuencia. La menor dosis administrada al combinarlo con quimioterapia y la premedicación con corticoides administrada en nuestro caso, pueden haber mejorado la tolerancia al fármaco.

### LEUCEMIAS PROMIELOCÍTICAS SECUNDARIAS. DIEZ PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN UN MISMO CENTRO

PO-020

A. Jaramillo, M. Navarrete, C. Sánchez-Morata, M. Ortega, N. Martínez-Morgado, T. Roig, J. Bueno, T. Vallespi  
Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducción:** La leucemia promielocítica secundaria (LPAs) con t(15;17) y reordenamiento PML/RARA es una entidad poco frecuente. En la mayoría de casos, se ha descrito en pacientes que han recibido tratamiento con inhibidores de la topoisomerasa II, bien por diagnóstico de tumor sólido o por esclerosis múltiple (Mitoxantrone).

**Pacientes, métodos y resultados:** Desde Octubre de 1997 hasta Abril de 2007, se diagnosticaron 10 LPAs (6 hombres y 4 mujeres). Las enfermedades previas eran: 6 neoplasias de órgano sólido, 3 neoplasias hematológicas y una esclerosis múltiple. Respecto al tratamiento, 6 tumores sólidos recibieron radioterapia, además, 3 neoplasias de mama se trataron con inhibidores de la topoisomerasa II y antraciclinas, un adenocarcinoma de próstata recibió tratamiento hormonal, el cáncer de colon tratamiento con un antimetabolito y el de suelo de boca con un agente alquilante; los 2 linfomas recibieron agentes alquilantes, la policitemia vera, P32 e hidroxiurea y la esclerosis múltiple, Mitoxantrone. La edad media en el diagnóstico de la primera patología fue de 52,2 años (19-74) y de la segunda 59,7 años (34-80). El intervalo medio entre el tratamiento y la aparición de la LPA fue de 69,6 meses (12-180), siendo mucho más largo en los 3 pacientes con alquilantes (media 84 meses). Todos los pacientes presentaron una LPA hipergranular típica, en 2 la granulación era tipo Chédiak y en un paciente no se observaron astillas en los promielocitos atípicos. Por técnicas convencionales, además de la translocación típica, 3 pacientes tenían anomalías añadidas: +4, ider(17)(q10) y del(3)(q23q26), t(9;22)(p24;q12), del(14)(q23q32). Se realizó la RT-PCR en 9/10 pacientes. Según el sistema de puntuación descrito por Sanz et al (Blood 2000;96:1247), 2 pacientes tenían riesgo alto, 7 intermedio y 1 bajo. Dos fallecieron al diagnóstico a consecuencia de una hemorragia por la CID (hematoma cerebral y hemorragia digestiva masiva). Los 8 pacientes restantes recibieron tratamiento según protocolo PETHEMA y alcanzaron la remisión completa. Sólo un paciente presentó una recaída molecular que fue tratada con trióxido de arsénico.

**Comentarios:** Aunque las LMAs tienen peor pronóstico que LMA de novo y son más resistentes al tratamiento, LPAs tienen una respuesta similar a las leucemias promielocíticas de novo. Los 8 pacientes tratados están en remisión completa. En estos últimos años, se ha observado en nuestro servicio un incremento de LPS. De los 10 pacientes descritos 6 se diagnosticaron en un período de 24 meses.

### TRATAMIENTO DE LMA EN MAYORES DE 60 AÑOS SEGUN PROTOCOLO PETHEMA '99 PARA > O < DE 65 AÑOS

PO-022

I. Oiarzabal, B. Moreno-Gusmao, E. Pérez-Persona, R. Hernández, A. Mendizábal, C. Menchaca, J. Guinea, M. Ardanaz, L. Eciolaza, P. Clausell  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Txagorritxu. Vitoria

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda en pacientes de edad avanzada tiene mal pronóstico y el tratamiento con quimioterapia intensiva es una alternativa terapéutica aunque no existe un tratamiento standard para este grupo de pacientes.

**Objetivos, material y métodos:** Entre noviembre del 2006 y junio del 2009 se incluyeron un total de 10 pacientes con una mediana de edad de 68 años con el diagnóstico de LMA que recibieron quimioterapia intensiva con Idarrubicina y Ara C según protocolo PETHEMA '99 para LMA para mayores de 65 años (Ara C 100 mgr/ m<sup>2</sup> /día e Idarrubicina 8 mgr/ m<sup>2</sup>/día) o menores de 65 años (Ara C 200 mgr/m<sup>2</sup>/día e Idarrubicina 12 mgr/ m<sup>2</sup>/día). Se han comparado las complicaciones y mortalidad en ambos grupos.

**Resultados:** Durante la inducción todos los pacientes han presentado neutropenia febril grado 3-4 con respuesta satisfactoria al tratamiento salvo una muerte en periodo de inducción en el grupo tratado con protocolo PETHEMA de mayores de 65 años. La media de concentrados de hemáticas transfundidos han sido de 9 vs 9.8 (p:0.7) y de pools de plaquetas 6 vs 6.8 (p:0.7) para protocolo >o < de 65 años respectivamente. La duración de la aplasia post-quimioterapia ha sido de 21.7 vs 32 días (p: 0.3) y la mediana de duración del ingreso de 23.5 vs 41.8 días (p:0.031) para protocolo >o < de 65 años. Con una mediana de seguimiento de 8.4 meses, el 50% de los pacientes en cada grupo PETHEMA > o < de 65 años han recaído, con una mediana de tiempo hasta recaída de 5 meses.

**Conclusiones:** En nuestro hospital no se han observado diferencias en cuanto a toxicidad, requerimientos trasfusionales, recaídas y duración de la aplasia en los pacientes tratados con PETHEMA de LMA para > o < de 65 años, sin embargo la duración del ingreso ha sido mayor en el grupo PETHEMA < de 65 años lo que puede implicar un aumento del coste hospitalario sin mejorar la evolución de los pacientes.

#### Bibliografía:

- Haematologica 2008 93: 1769-1772
- American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2009
- Br haematol. 2001 May; 113(2):443-5
- Expert Opin Pharmacother. 2009 Feb;10(2):221-37
- Curr Opin Hematol. 2008 Jul;15(4):400-7
- J Cancer Res Clin Oncol. 2009 Apr;135(4):491-505

### LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE CON TRASLOCACIÓN (8;21): EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

PO-021

E. Rodrigo Álvarez, M.I. Rivas, M.G. Salvatierra, M.A. Canales, D. Hernández-Maraver, R. de Paz, P. Baltasar, A. López de la Guía, T. Pérez Piño, A. Rodríguez de la Rúa  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** Las LAM con t(8;21) se asocian a un pronóstico favorable con buena respuesta a altas dosis de quimioterapia, sin necesidad de trasplante. Sin embargo, en este tipo de leucemias se describen recidivas extramedulares que empeoran de forma significativa su pronóstico. El objetivo del estudio ha sido analizar la evolución de los pacientes diagnosticados de LAM con t(8;21) en los últimos 10 años en nuestro centro.

**Material y métodos:** Se han revisado de forma sistemática las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de LAM con t(8;21) en el Hospital Universitario La Paz entre enero de 2001 y mayo de 2009.

**Resultados:** Desde enero de 2001 se han diagnosticado en nuestro centro 9 pacientes con LAM con t(8;21), pertenecientes todos ellos al subgrupo LAM-M2 de la FAB. Ocho pacientes eran adultos (5 mayores de 30 años), 8 pacientes eran varones y 1 mujer. Como tratamiento de inducción, todos los pacientes recibieron antraciclinas y Ara-C. Ocho pacientes alcanzaron remisión completa (RC), 5 pacientes tras 1 ciclo de inducción y los 3 restantes tras 2 ciclos. Sólo un paciente falleció durante la inducción y otro paciente falleció en RC durante el tratamiento subsiguiente. El tratamiento de intensificación consistió en la administración de Ara-C a dosis altas: 4 pacientes recibieron 2 ciclos de intensificación, 1 paciente recibió 3 ciclos, 1 paciente 2 ciclos más autotrasplante de progenitores hematopoyéticos, y otro paciente 2 ciclos más trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, falleciendo durante el procedimiento. De los 6 pacientes restantes, sólo 1 permanece en remisión, con mediana de duración de la remisión de 10 meses. En cuanto a las formas de recidiva, 1 paciente presentó recaída medular, 1 paciente recaída extramedular y medular y 3 pacientes presentaron recaídas extramedulares: 2 en SNC y 1 en musculatura cervical como sarcoma granulocítico. Tras la recaída, 2 pacientes fueron sometidos a trasplante alogénico de donante emparentado, falleciendo 1 de ellos durante el trasplante y el segundo presentó segunda recaída precoz medular y extramedular recibiendo quimioterapia + infusión de linfocitos, 1 paciente fue sometido a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, falleciendo por progresión, 1 paciente falleció por progresión durante el tratamiento de rescate y 1 paciente está pendiente de trasplante alogénico de donante no emparentado en la actualidad.

**Discusión:** En nuestra experiencia, a pesar de la elevada proporción de RC con el tratamiento de inducción, se observa una elevada proporción de recaídas, a menudo en forma de sarcomas granulocíticos, con evolución clínica desfavorable en la mayoría de las ocasiones. Este análisis pone en evidencia la necesidad de completar el estudio diagnóstico de las leucemias agudas con técnicas moleculares para asegurar mejor su pronóstico.

### LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE DE APARICIÓN DURANTE TRATAMIENTO CON IMATINIB POR TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL: DESCRIPCIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

PO-023

T. Martín-Santos, J.M. Raya, M. Tapia, R.F. Rodríguez-Sánchez, L. Morabito, L.M. González del Castillo, J.V. Govantes, S. Lakhwani, M.J. Rodríguez-Salazar, M.T. Hernández-García, M.L. Brito, L. Hernández-Nieto  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

**Fundamentos y objetivos:** El mesilato de imatinib, inhibidor selectivo de tirosina-cinasa empleado ampliamente en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) Filadelfia-positiva, es considerado el tratamiento sistémico de primera elección en pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST) avanzado. Se han descrito alteraciones cromosómicas transitorias en las células Phi-negativas en pacientes con LMC en tratamiento con imatinib. De forma muy excepcional se ha comunicado la aparición de un síndrome mielodisplásico (SM-D) o de una leucemia aguda. Presentamos un paciente con diagnóstico de GIST que desarrolló una leucemia aguda mieloide (LAM) durante el tratamiento con imatinib.

**Pacientes y métodos:** Varón de 46 años de edad, alemán, diagnosticado en abril de 2007 de GIST de grado intermedio de malignidad, tras resección gástrica parcial por hemorragia digestiva alta. Posteriormente recibió tratamiento médico complementario con imatinib a dosis de 400 mg al día, y en octubre de 2008 (17 meses de tratamiento con imatinib), acude a Urgencias por un cuadro de fiebre de varios días de evolución y presencia de lesiones en la comisura bucal izquierda de aspecto herpético. En la analítica realizada llama la atención: leucocitos 17.3 x10<sup>9</sup>/L (segmentados displásicos 8%, linfocitos 11%, blastos 81%), Hb 100 g/L y plaquetas normales. Aspirado medular: médula marcadamente hipocelular con serie megacariocítica disminuida y presencia de un 80% de blastos mieloides (algún bastón de Auer, peroxidasa positiva en un 94% de estas células). El cariotipo y la citogenética fueron normales (negatividad, entre otros, para BCR/ABL, PML/RARA, AML1). Inmunofenotipo: positividad para MPO (99%), CD33 (92%), CD38 (83%), CD11c (58%), CD13 (51%), CD117 (32%) y negatividad para el resto de marcadores. Biopsia medular: médula hiperclular con infiltrado intersticial y difuso de celularidad blástica monomorfa, con alto índice mitótico mediante ki67, mielopoyesis mínima residual, e importante fibrosis reticulínica y colágena. Con el diagnóstico de LAM con maduración de la clasificación OMS (M2 FAB), el paciente recibió tratamiento de inducción "3+7", y una vez en remisión decidió regresar a Alemania para continuar tratamiento.

**Discusión:** Hasta la fecha existen muy pocos casos recogidos en la bibliografía de aparición de LAM en el curso de un tratamiento con imatinib. En una serie reciente de 1701 pacientes procedentes de un solo centro tratados con imatinib por LMC, sólo 3 (0,17%) presentaron una leucemia aguda mieloide en su evolución (Kovitz y cols., 2006). La norma es que estas LAM se asocien a alteraciones citogenéticas, sobre todo afectando al cromosoma 7; el cariotipo de nuestro paciente fue normal. Sólo hemos encontrado en la literatura otro caso de LAM en un paciente tratado con imatinib por un tumor estromal gastrointestinal (Pittini y cols., 2009), y recientemente se ha comunicado una asociación no aleatoria entre leucemia aguda y GIST (Miettinen y cols., 2008). Si bien discutible, este último aspecto apoyaría la ausencia de relación entre imatinib y leucemia aguda en nuestro caso.

**LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DEL ADULTO. ANÁLISIS DE UNA SERIE EN UN HOSPITAL TERCIARIO (1999-2009)**

**PO-024**

Z. Mesa, I. García, R. Ríos, A. Hernández, J.M. Puerta, C. de la Mata, J. Palacios, A. Cabrera, M. Jurado  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción y objetivos:** la leucemia aguda linfoblástica (lal) es una proliferación incontrolada de una clona de células inmaduras de la linfopoyesis. La incidencia en adultos es mayor en el sexo masculino, con una mediana de edad al diagnóstico de 27 años.

Estudio descriptivo de los pacientes adultos con LAL diagnosticados en los últimos 10 años en un hospital terciario (población de referencia: 884.099) y análisis de la supervivencia global (sg).

**Método y pacientes:** Entre diciembre-1.999 y diciembre-2.008, hemos diagnosticado 34 casos de LAL. 22 varones (65%) y 12 mujeres (35%), con una mediana de edad de 31 años (14-77). 25 pacientes con LAL-B (74%), 7 con LAL-B Ph+ (21%) y 2 con LAL-T (5%). 32 pacientes han sido tratados con QT según el grupo PETHEMA, los 2 restantes con esquemas paliativos debido a su avanzada edad. Hemos usado el paquete estadístico SPSS para el cálculo de la sg (Kaplan-Meier) y las diferencias por grupos (log-rank). Las variables analizadas han sido: edad, sexo, tipo de LAL, citogenética, tipo de QT y realización de trasplante.

**Resultados:** De los 32 pacientes que recibieron tratamiento con intención curativa, 21 (66%) obtuvieron RC tras la inducción y 2 pacientes (6%) presentaron progresión de la enfermedad durante el periodo de tratamiento. 8 pacientes (25%) fueron sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico: 3 no emparentado (37.5%), 3 emparentado (37.5%) y 2 SCU (25%). En el momento del trasplante 3 pacientes (37.5%) estaban en 1ª RC, 2 (25%) en 2ª RC, 1 (12.5%) en 4ª RC y 2 (25%) en RP. En el momento del estudio 15 pacientes (44%) permanecen vivos, 17 (50%) han fallecido y 2 (6%) se desconoce su estado actual. La mediana de sg es de 17.84 meses. No existen diferencias estadísticamente significativas en la sg entre los pacientes sometidos a TPH y los que sólo recibieron QT. Tampoco se alcanzan diferencias significativas (p=.073) en los grupos con cariotipo normal o patológico (82%). La edad (cut-off=35) es la variable única con mayor impacto en la sg (p=.006). La incidencia de LAL del adulto en nuestro medio es de 0.42/10<sup>5</sup>/año.

**Conclusión:** La LAL del adulto es una enfermedad con una incidencia baja, más frecuente en varones (2:1), con un pronóstico pobre (a pesar de utilizar esquemas de tratamiento adaptados el riesgo) sobre todo en pacientes mayores de 35 años. Los resultados obtenidos en nuestro centro son superponibles a los publicados en la literatura.

**AFECTACIÓN EXTRAMEDULAR INICIAL O EN LA RECAÍDA EN LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA**

**PO-026**

L. Escoda, S. Brunet, M. Hoyos, J. Esteve, M. Tormo, J. Bargay, X. Ortín, R. Guardia, A. García, J. Nomdedéu, J.M. Ribera, P. Vivancos, J.M. Martí, J. Besalduch, R. Duarte, J. Bueno, C. Pedro, A. Llorente, J. Sierra  
Grupo Cooperativo CETLAM

**Fundamento:** La frecuencia de AEM tipo sarcoma granulocítico en la LMA es del 3%-8%. En los pacientes con LMA que presentan AEM se detectan frecuentemente alteraciones genéticas como: t(8;21) (AML1/ETO), inv16 (CBFbeta/MYH11), 11q23, y +8. Recientemente se ha descrito la asociación de AEM y LMA con mutación de NPM1, con o sin FLT3-ITD. La presencia de AEM en estos grupos genéticos puede comportar cambios en el pronóstico; así, los pacientes con LMA t(8;21) y AEM parecen tener una tasa de remisiones completas (RC) y una supervivencia global (SG) inferiores al resto con esta alteración citogenética. También se ha relacionado la presencia de AEM con la co-expresión de CD56 en los blastos mieloides, que facilitaría la migración extramedular de las células leucémicas. La positividad para CD56 se ha asociado a mal pronóstico con RC y SG cortas. Por su pronóstico adverso, algunos grupos preconizan un tratamiento postremisión que incluya alotrasplante en todos los pacientes con LMA que debutan con AEM.

**Pacientes y métodos:** Se estudió la incidencia de AEM al diagnóstico y en la/las recidiva/s en los pacientes tratados según los protocolos LMA-99 y LMA-03 del grupo CETLAM, mediante una encuesta específica a los centros participantes. Los enfermos se habían tratado con el esquema IDICE-G, asociado a "priming" con G-CSF en el protocolo LMA-03. Se obtuvo información de 654 pacientes, 223 pacientes incluidos en protocolo LMA-99 y 431 pacientes del protocolo LAM-03.

**Resultados:** Se detectó AEM en 34 pacientes (5.2%), en 28 pacientes al diagnóstico, y en 6, únicamente en la recidiva. En 3 pacientes se observó AEM tanto al diagnóstico como en el momento de la recidiva. Las localizaciones más frecuentes de AEM fueron cutánea (14), SNC (7), adenopatías voluminosas (8), vertebral (3) y mamaria (2). Se constató AEM en 5 pacientes con LMA y t(8;21) (9.8%). La tasa de RC en los pacientes con LMA y AEM fue del 89.7% y la probabilidad de SG a 3 años del 45.2%, mientras que en el grupo de LMA sin AEM la tasa de RC fue del 77.3% y la SG a 3 años del 32.5% (p: NS).

**Conclusión:** Estos resultados constatan una incidencia baja de AEM en la LMA. La asociación de AEM y LMA con t(8;21) fue menos frecuente que la descrita en otras series. No observamos diferencias en la tasa de RC ni en la SG según la presencia o no de AEM. Ello puede ser, en parte, consecuencia de la intensidad de la quimioterapia administrada y debido a que la mayoría de pacientes se consolidó con un trasplante hematopoyético.

**IMPACTO DE LA CARACTERIZACIÓN MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON LMA DE RIESGO CITOGÉNICO INTERMEDIO: ANÁLISIS DE NUEVOS MARCADORES**

**PO-025**

M. Hoyos, S. Brunet, R. Duarte, J.M. Ribera, J. Esteve, A. Llorente, M. Tormo, R. Guardia, I. Heras, J. Besalduch, M.P. Queipo de Llano, C. Pedro, J. Bueno, J. Bargay, P. Torres, J.M. Martí, L. Font, P. González, J.F. Nomdedéu, J. Sierra  
Grupo Cooperativo CETLAM. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** Las alteraciones cromosómicas permiten separar los pacientes con LMA en grupos con diferente pronóstico. El grupo de riesgo intermedio del Medical Research Council (MRC), con supervivencia global (SG) del 35-40%, es heterogéneo pese a incluir un 50% de pacientes con cariotipo normal. Diversos estudios han investigado el valor pronóstico de las alteraciones moleculares en este grupo, como las mutaciones de NPM1, DIT-FLT3 y CEBPA, o la sobre-expresión de genes como BA-ALC, EVI1, MN1 y ERG.

**Objetivo:** Analizar los factores clínicos y biológicos con impacto en la SG, la tasa de recaída (TR), y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) desde la remisión completa (RC) en pacientes con LMA de riesgo citogenético intermedio del MRC.

**Pacientes y métodos:** Se analizaron 113 pacientes del protocolo LMA-03 del grupo CETLAM con estudio molecular completo disponible. El valor pronóstico de las variables se investigó con métodos univariantes y multivariantes.

**Resultados:** La mediana de edad de la serie fue de 52 años(a).(extremos 20-70). La tasa de RC fue del 79%, la de exitus en inducción del 10% y la de refractariedad del 11%. Con una mediana de seguimiento de 14 meses, los resultados a 4 a. en la serie global fueron: SG 39±5.1%, SLE 41± 5.6% y TR del 53± 7.1%. En el análisis multivariado, los factores con significado adverso para la SG fueron la edad más avanzada (>50 a. vs <=50 a. p<0.001, OR:4, IC95%:2-8), la cifra de leucocitos elevada (>30x10<sup>9</sup>/l vs <=30 p:0.009, OR:2, IC95%:1.2-3.7) y la ausencia de perfil molecular favorable (NPM1+/DIT-FLT3-) (p:0.002, OR:4, IC95%:1.6-9.2). Para la SLE los factores pronósticos fueron la edad (>50 a. vs <=50 a. p:0.004, OR:2.7, IC95%:1.4-5.2), la sobre-expresión de EVI1 (sobre-expresión vs infra p:0.044, OR:2.2, IC95%:1-4.7) y la de ERG (sobre-expresión vs infra p:0.023, OR:3, IC95%:1.6-7.7). Finalmente, para la TR las variables pronosticas fueron la edad (>50 a. vs <=50 a. p:0.006, OR:2.7, IC95%:1.3-5.6), la sobre-expresión de ERG (sobre-expresión vs infra p:0.039, OR:3.7, IC95%:1-12.5) y, en el límite de la significación, MN1 (sobre-expresión vs infra p:0.059, OR:2, IC95%:1-4.4) y EVI1 (sobre-expresión vs infra p:0.067, OR:2, IC95%:1-4.8).

**Conclusiones:** En la LMA con citogenética de riesgo intermedio la sobre-expresión de ERG, EVI1 o MN1 confiere mal pronóstico, por elevada frecuencia de recaídas. Son también marcadores de pronóstico adverso para la SG, la edad mayor de 50 a., un recuento leucocitario superior a 30x10<sup>9</sup>/l y la ausencia de NPM1+/DIT-FLT3-. Estos resultados apoyan estrategias terapéuticas ajustadas a factores clínicos y biológicos. Proyecto financiado en parte por las ayudas: GR1-01075 del DURSI y ECO7/90065, RD06/0020/0104 y PI080672 del ISCIII.



## GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

### IMPACTO DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA EN MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO O EN RECIDIVA: RESULTADOS CLÍNICOS DE UN REGISTRO DE 111 PACIENTES EN TERAPIA COMPASIVA

A. Alegre<sup>1</sup>, B. Aguado<sup>1</sup>, E. Ríos, A. Cánovas, A. Ibáñez, J.N. Nicolás, C. Menchaca, J. Vercher, A.P. González, M.J. Arilla, G. Ramírez, R. Pérez, A. Asensio, C. Aguilar, V. Ansó, J.M. Calvo, M. Casanova, M. Fuentes, F. Giraldo, J.L. Guzmán, A. López, J. Martínez, J.I. Olalla, A. Oriol, S. Osorio, P. Ríos, L. Villalón, J. Petit, J. de la Serna, F. Lara  
*Servicio de Hematología, Hospital Universitario de la Princesa.  
(Centros del Estudio del GEM/LEN<sup>1/208/F1</sup>, Grupo GEM-PETHEMA), Madrid*

**Introducción y objetivos:** La Lenalidomida (Revlimid®) es un agente aprobado en 2008 en España para MM en recidiva/progresión. Con objeto de recoger la experiencia con este agente previo a su autorización, el grupo GEM-PETHEMA realizó un análisis transversal de casos tratados de modo compasivo. Presentamos un subanálisis en el que se evalúa el impacto de la duración del tratamiento en los resultados clínicos de supervivencia.

**Materiales y métodos:** Análisis transversal y retrospectivo, multicéntrico, de casos tratados hasta Diciembre de 2007, de forma compasiva, en MM refractario o recidiva, fuera de ensayos clínicos. La decisión de tratar a estos pacientes fue anterior e independiente de la decisión de realizar el presente análisis y dependió únicamente del criterio clínico de los médicos responsables. Los pacientes incluidos debían tener al menos una evaluación de respuesta. Se realizó subanálisis específico de la duración del tratamiento.

**Resultados:** La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 3 (1-8). La asociación más frecuente con Lenalidomida fue Dexametasona a dosis bajas. La mediana de duración del tratamiento fue 7.7 meses (1-21). Se observó respuesta global favorable en 66% de los pacientes (14% con respuesta completa RC). Mediana de tiempo hasta la progresión de 7.3 meses (6.3-8.3), mediana de supervivencia global (SG) desde el inicio de Lenalidomida fue de 17.8 meses (11-24.5). Aunque no se observó diferencia significativa en términos de tasa de respuesta, teniendo en cuenta la duración del tratamiento, los pacientes que recibieron >12 ciclos de tratamiento mostraron una mediana de SG significativamente superior a aquellos tratados con <12 ciclos (no alcanzada vs 14 meses, respectivamente; p=0.037).

**Conclusiones y comentarios:** Los resultados de este análisis confirman la eficacia de la Lenalidomida en pacientes con MM refractario o en recidiva/progresión con alta tasa de respuestas objetivas, independientemente de la edad y de las terapias previas. La duración del tratamiento > 12 meses vs < 12 meses fue una variante que influyó significativamente en los resultados de supervivencia.

PO-028

### CO-CULTIVOS DE CÉLULAS MIELOMATOSAS Y CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES (CMM) DE LA MÉDULA ÓSEA: ¿SON DIFERENTES LAS CMM DE DONANTES Y LAS DE PACIENTES CON MIELOMA?

M. Garayo<sup>1</sup>, A. García-Gómez<sup>1</sup>, E.M. Ocio<sup>1,2</sup>, L. San-Segundo<sup>1</sup>, D. Fernández<sup>1</sup>, T. Paño<sup>1</sup>, S. Álvarez-Fernández<sup>1</sup>, A. Pandiella<sup>1</sup>, J.F. San-Miguel<sup>1,2</sup>  
*<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer. IBMCC/CSIC. Universidad de Salamanca. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca*

**Fundamentos y objetivos:** En el mieloma múltiple (MM), el microambiente de la médula ósea (MO) juega un papel esencial en la proliferación, supervivencia y resistencia a la apoptosis frente a fármacos de las células mielomatosas. Las células madre mesenquimales (CMM) son uno de los componentes celulares principales del estroma medular, con capacidad de diferenciación ósea. En este trabajo queremos estudiar in vitro la influencia de las CMM sobre la biología de las células mielomatosas en cuanto a proliferación, ciclo celular, adhesión y resistencia a fármacos de uso convencional en mieloma, así como determinar si existen diferencias entre las interacciones mediadas por CMM procedentes de donantes sanos (CMMd) o de pacientes con MM (CMMp).

**Pacientes, materiales y métodos:** Para los estudios de proliferación, adhesión y resistencia a fármacos se han empleado CMM aisladas de MO de donantes o pacientes con MM en co-cultivo directo con una línea de mieloma múltiple con expresión estable de luciferasa (MM.1S-luc), para la posterior medida de la señal de bioluminiscencia. Hemos utilizado medios de cultivo con distintas concentraciones de suero bovino fetal (SBF) para observar el efecto de las CMM en condiciones limitantes. En los estudios de ciclo celular se han empleado co-cultivos de CMM y MM.1S en un "nuevo sistema transwell" que permite la recuperación de la población de células de mieloma y su análisis por citometría de flujo tras tinción con yoduro de propidio.

**Resultados:** El co-cultivo con CMM confiere una gran ventaja proliferativa a la línea MM.1S-luc frente a su proliferación en suspensión. Utilizando medio de cultivo con un 10% de SBF, la proliferación de la línea MM.1S-luc era semejante sobre las CMMd y CMMp. En condiciones de SBF reducido, sin embargo, la proliferación de la línea MM.1S-luc es significativamente mayor sobre las CMMp que sobre las CMMd. Igualmente, la adhesión de las células MM.1S-luc a las CMMp es mayor que sobre las CMMd. Tras analizar la distribución de las células MM.1S en las distintas fases del ciclo celular, se observa un aumento de células en fase S y G2-M tras el co-cultivo con CMM respecto de las células MM.1S en suspensión. No se han encontrado diferencias significativas en la distribución de fases del ciclo tras el co-cultivo con los dos tipos de CMM.

Por último, hemos testado la eficacia de fármacos convencionales en el tratamiento del MM (melfalán, dexametasona, doxorubicina, bortezomib y lenalidomida) mediante sistemas de co-cultivo con CMM. Todos los fármacos en uso aislado, a excepción de dexametasona, son capaces de sobreponerse a la ventaja proliferativa conferida por las CMM, si bien a dosis más altas que sobre las MM.1S en suspensión. No se han encontrado diferencias significativas de resistencia a la actividad de estos fármacos según el origen de las CMM.

**Conclusiones:** Nuestro estudio demuestra que las CMM crean un nicho eficiente para la proliferación, adhesión y resistencia a drogas de las células del mieloma. Se ha observado que las CMMp aportan una mayor ventaja proliferativa y de adhesión para las células mielomatosas que las CMMd.

*Financiado en parte por el Instituto de Salud Carlos III-FIS (PI081825), Fundación Mutua Madrileña (convocatoria 2008) y Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León 07-09.*

PO-029

### EFICACIA PRECLÍNICA DE DASATINIB EN LA DIFERENCIACIÓN ÓSEA E INHIBICIÓN DE LA OSTEOSTASTOGÉNESIS

A. García-Gómez<sup>1,2</sup>, M. Garayo<sup>1,2</sup>, E.M. Ocio<sup>1,2</sup>, E. Crusoe<sup>1,3</sup>, D. Fernández<sup>1</sup>, T. Paño<sup>1</sup>, L. San-Segundo<sup>1</sup>, J.C. Montero<sup>1</sup>, S. Álvarez-Fernández<sup>1</sup>, J.F. Blanco<sup>3</sup>, F.M. Sanchez-Guijo<sup>2,3</sup>, F.T. Garzón<sup>4</sup>, A. Pandiella<sup>1</sup>, J.F. San-Miguel<sup>1,2,3</sup>  
*<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer. IBMCC/CSIC. Universidad de Salamanca. <sup>2</sup>Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León. Salamanca. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Salamanca. <sup>4</sup>Bristol-Myers Squibb Company. Stamford, CT, USA*

**Fundamentos y objetivos:** El mieloma múltiple (MM) es una hemopatía de células plasmáticas frecuentemente asociado a lesiones osteolíticas, debidas a un aumento de la actividad y diferenciación de osteoclastos así como un descenso en el número y función de los osteoblastos. Dasatinib (BMS-354825) es un inhibidor multidiana de tirosina-cinasas que actualmente se encuentra en fase II de ensayos clínicos para varios tipos de cáncer. Se ha comprobado su eficacia preclínica en MM por su efecto en células plasmáticas y endoteliales de pacientes. En este estudio pretendemos investigar in vitro los efectos de Dasatinib en la función y diferenciación de los osteoblastos (OB), así como en la producción y actividad de resorción de los osteoclastos (OC).

**Pacientes, materiales y métodos:** Se han empleado células madre mesenquimales (CMMs) procedentes de muestras de médula ósea de donantes sanos y pacientes con MM, así como la línea celular mesenquimal hMSC-TEERT, de osteosarcoma MG-63, y de mieloma múltiple MM.1S. El mecanismo de acción de Dasatinib se evaluó mediante Western Blot, marcaje con PKH67/Anexina V/7 aminoactinomicina D, RT-PCR cuantitativa, ensayos de actividad fosfatasa alcalina (FA) y cuantificación de la mineralización tras tinción con rojo de alizarina. Los niveles de RANKL y osteoprotegerina (OPG) en medios condicionados fueron medidos mediante ELISA. Los OCs se generaron por cultivo de la fracción mononuclear de sangre periférica de donantes sanos con M-CSF y RANKL. El efecto de Dasatinib en la osteoclastogénesis se comprobó por recuento de células multinucleadas (≥3) positivas al marcaje con fosfatasa ácida resistente a tartrato, mientras que la resorción ósea se calculó por área resorbida en sustratos recubiertos de calcio.

**Resultados:** Dasatinib inhibe la fosforilación de PDGFRβ y c-Src en CMMs y OBs. La inhibición de ambas tirosina-cinasas disminuye la proliferación y no afecta a la viabilidad, según comprobamos mediante marcaje con PKH67/Anexina V/7-AAD. Además, Dasatinib (1-5 nM) promueve la diferenciación ósea ya que aumenta la actividad FA y los niveles de expresión de marcadores de formación ósea (Runx2/Cbfa1, FA, COL1A1) en células osteoprogénicas, y aumenta la formación de nódulos de mineralización. Finalmente disminuye el ratio de RANKL/OPG secretados al sobrenadante en el co-cultivo de MG-63 y MM.1S.

Con similar rango de concentración de Dasatinib se consiguió inhibir la formación de OC, tanto en las etapas iniciales como tardías del proceso de diferenciación, además de reducir significativamente la actividad resorptiva en sustratos recubiertos de calcio.

**Conclusiones:** Dasatinib favorece la formación y actividad de los OB, e inhibe la osteoclastogénesis y actividad resorptiva de los OC, lo que apoyaría su uso para el tratamiento de lesiones óseas en pacientes con MM y otras patologías óseas.

*Financiado en parte por el Instituto de Salud Carlos III-FIS (PI081825), Fundación Mutua Madrileña (convocatoria 2008) y Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León 07-09.*

PO-030

**¿QUÉ APORTA LA RM DE CUERPO ENTERO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE?**

**PO-031**

A. Sebrango<sup>1</sup>, T. Cañas<sup>2</sup>, I. Krsnik<sup>1</sup>, A. Crespo<sup>3</sup>, M. Pastrana<sup>2</sup>, L. Ramos<sup>2</sup>, R. Cabrera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. <sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

En los últimos años se ha producido un gran avance en las técnicas de diagnóstico por imagen. En el Mieloma Múltiple, a la serie radiológica ósea clásica, se ha unido recientemente la RM como método de imagen eficaz para valorar todo el cuerpo.

**Objetivo:** Presentar nuestra experiencia inicial en la aplicación de la resonancia magnética de cuerpo entero (RMCE) en el estudio de pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple.

**Métodos y pacientes:** En nuestro Hospital hemos realizado tanto serie ósea como RMCE, entre los meses de Abril y Junio de 2009 a diez pacientes con el diagnóstico de Mieloma Múltiple. Tres de los diez pacientes (30%) presentaban enfermedad activa en el momento de realizar la RMCE, cuatro pacientes (40%) se encontraban en remisión parcial, y los otros tres (30%), estaban en remisión completa de su enfermedad. Las exploraciones de RMCE se realizaron en un equipo de RM de 3T. El análisis de las imágenes se llevó a cabo por tres radiólogos y se dividió el cuerpo en regiones anatómicas: cabeza, columna, pelvis, tórax, extremidad superior, y extremidad inferior.

**Resultados:** De manera global, la RMCE detectó más lesiones que la serie ósea en siete pacientes (70%). Sólo en un paciente, que estaba en remisión completa, la RMCE demostró sólo una lesión con actividad, frente a las múltiples lesiones visualizadas en la serie ósea. En otro paciente que estaba en remisión completa por datos bioquímicos, y con serie ósea negativa, la RMCE mostró múltiples lesiones con actividad, y la posterior biopsia de médula ósea confirmó la presencia de enfermedad residual. En el análisis por regiones anatómicas, la RMCE detectó más lesiones que la serie ósea. La RMCE demostró la existencia de masa de partes blandas en tres pacientes.

**Conclusiones:** La RMCE es un método eficaz en la detección de lesiones óseas en el Mieloma Múltiple, resultando superior a la serie radiológica ósea. Permite valorar además la actividad de las lesiones. La detección de la afectación de partes blandas asociada supone una ventaja adicional de la RMCE frente a la radiología convencional. En el análisis por regiones anatómicas, la RMCE detectó más lesiones que la serie ósea, siendo especialmente sensible en el estudio de la columna y la pelvis. Por tanto la RMCE puede ser de utilidad en el estadije de la enfermedad y en la evaluación de la respuesta al tratamiento, ya que permite la búsqueda simultánea con alta precisión diagnóstica tanto en partes blandas como en hueso, así como la documentación del patrón de afectación medular.

**CAMBIOS EN LOS RECEPTORES ACTIVADORES E INHIBIDORES NK ESTÁN ASOCIADOS CON LA PROGRESIÓN A MIELOMA MÚLTIPLE: IMPLICACIONES EN LOS MECANISMOS DE EVASIÓN DE LAS CÉLULAS T Y NK**

**PO-033**

P. Garrido, M. Bernal, P. Jiménez, E.M.<sup>2</sup> García, R. Carretero, M. Almagro, P. López, P. Navarro, F. Ruiz-Cabello  
<sup>1</sup>Servicios de Hematología y Hemoterapia y de Análisis Clínicos e Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción y objetivos:** Las bases moleculares de la progresión de la Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS) a Mieloma Múltiple (MM) aún permanecen desconocidas. En este estudio se ha planteado la búsqueda de posibles marcadores inmunológicos que pudieran explicar la transición entre ambas patologías, mediante el análisis de cambios en la expresión de moléculas HLA de clase I, CD95 y MICA/B, de forma prospectiva.

**Material y métodos:** hemos estudiado mediante Citometría de Flujo a 6 pacientes con MM y a otros 6 con MGUS, así como a 1 paciente con Leucemia de Células Plasmáticas (LCP). Todos ellos aún no habían recibido tratamiento en el momento del análisis inmunofenotípico. A su vez se estudiaron 5 controles de MO seleccionados morfológicamente y por Citometría. Las células fueron estudiadas mediante marcaje directo con los siguientes Ac monoclonales en 3-5 colores (BD Biosciences): anti-CD38, anti- Cd138, anti-CD95, anti-HLA-ABC y anti MICA-MICB, en un Citómetro FACSCanto empleando el FACSDiva software (BD Biosciences) para su análisis. Los valores obtenidos seguían una distribución normal y se realizó un análisis estadístico comparativo de la media de intensidad de fluorescencia (MF) de HLA de clase I, MICA y CD95 mediante el test T de student y con el programa estadístico SPSS.

**Resultados:** se detectaron elevados niveles de expresión de HLA-I en las células plasmáticas de los controles, niveles que eran aún mayores en los casos de MGUS y que alcanzaban su máxima expresión en MM. Así pues se observa una alta expresión de las moléculas HLA de clase I a medida que avanzamos en los estadios de la enfermedad. Al contrario ocurre con MICA, el ligando activador de NKG2D, que muestra baja expresión en MM, intermedia en MGUS y alta en los Controles. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. También se observó una reducción significativa en la expresión de FAS(CD95) en las células de MM(p<0.001). En el caso de la LCP se observó una pérdida total de la expresión de FAS y MICA.

**Conclusiones:** nuestros resultados muestran como el cambio en el fenotipo MHC class I bright, MICAdim<sup>-</sup>, CD95 dim<sup>-</sup> al fenotipo MHC class I bright, MICA<sup>-</sup>, CD95<sup>-</sup> se asocia a la transformación de MGUS a MM y LCP. Los cambios en la expresión de estas moléculas afectan al balance entre señales activadoras e inhibitoras que regulan la actividad de las células NK, y serían necesarios para la pérdida del control inmunológico por estas células.

**LA DISMINUCIÓN DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS EN MIELOMA MÚLTIPLE Y SU POSIBLE CORRELACIÓN CON CAMBIOS EN EL MICROMEDIO AMBIENTE MEDULAR**

**PO-032**

B. Paiva<sup>1</sup>, M.B. Vidriales<sup>1</sup>, M. Pérez-Andrés<sup>1</sup>, J. Blanco<sup>1</sup>, N. de las Heras<sup>3</sup>, A. García de Coca<sup>4</sup>, J.J. Lahuerta<sup>5</sup>, J. Bladé<sup>6</sup>, A. Orfao<sup>7</sup>, J.F. San Miguel<sup>1,2</sup> por los grupos cooperativos GEM y Pethema  
<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca. <sup>2</sup>Centro de Investigación del Cáncer (CIC, IBMCC USAL-CSIC). Salamanca. <sup>3</sup>Complejo Hospitalario de León. <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>5</sup>Hospital <sup>12</sup> de Octubre. Madrid. <sup>6</sup>Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer. Barcelona

El micromedioambiente es clave en la hematopoyesis en médula ósea (MO), y estudios recientes demuestran el importante papel del eje SDF-1/CXCR4 en la regulación tanto de poblaciones inmaduras [células stem hematopoyéticas (CSH) y precursores de linfocitos B (LB)] como maduras [células plasmáticas (CP)]. El presente trabajo tiene como objetivo analizar la expresión de CXCR4 en las distintas subpoblaciones de CSH, LB y CP, así como la distribución de esas subpoblaciones en individuos sanos (IS) y pacientes con gammapatías monoclonales (GM).

Se analizaron muestras de MO de 15 IS, 17 pacientes con GMSI, 10 MM quiescentes (MMq) y 18 MM sintomáticos (MMs) en el momento del diagnóstico. El análisis multiparamétrico mediante citometría de flujo empleando 8 colores simultáneamente, identificó tres subpoblaciones dentro de los compartimientos CSH [CD34-multipotentes (CD34+/CD38<sup>-</sup>), CD34 mieloides (CD34+/CD38+/CD19<sup>-</sup>) y CD34 linfoides (CD34+/CD38+/CD19+)] y LB [Pro-B (CD19+/CD34+/CD10+), Pre-B (CD19+/CD34-/CD10+) y B-maduros (CD19+/CD10-/CD20+)], además de la detección de CP normales (CP-N) y patológicas (CP-P) en IS y pacientes, respectivamente.

Respecto a la intensidad de expresión de CXCR4 en IS, dentro del compartimiento de CSH [mediana de intensidad media de fluorescencia (mIMF): 13], las CD34-linfoides presentaban una expresión más intensa (mIMF: 26) que las CD34-mieloides (mIMF: 12, P=0.02) y CD34-multipotentes (mIMF: 4, P=0.003); patrón que se mantenía en las mismas subpoblaciones de pacientes con los distintos tipos de GM. Los LB presentaban mayor expresión de CXCR4 respecto al total de CSH (mIMF: 26 vs. 13, respectivamente; P=0.05), sin diferencias significativas dentro de las subpoblaciones de LB analizadas, patrón que también se mantenía en las diferentes GM. Sin embargo, en el caso de las CP, las CP-N de IS mostraban una expresión de CXCR4 (mIMF: 17) similar a las CP-P de pacientes con GMSI (mIMF: 24, NS) y MMq (mIMF: 18, NS), mientras que las CP-P de los pacientes con MMs mostraban una expresión significativamente mayor (mIMF: 28, P=0.05).

Respecto a la distribución de las distintas subpoblaciones, sólo se detectaron diferencias significativas en los pacientes con MMs, que presentaban respecto a IS una disminución significativa de CSH (mediana de 0.49% vs. 0.82%, respectivamente; P=0.03), tanto de CD34-Mieloides (0.3% vs. 0.35%, P=0.05) como de CD34-Linfoides (0.01% vs. 0.16%, P<0.001); situación que también se observó para los LB, menos frecuentes en MMs que en IS, (1.6% vs. 2.7%, respectivamente; P=0.007), a expensas de los linfocitos Pro-B (0.01% vs. 0.15%, P=0.001) y Pre-B (0.14% vs. 0.68%, P=0.04).

Nuestros resultados sugieren que el papel del micro-medio ambiente medular, a través del eje SDF-1/CXCR4, puede ser diferente en GM benignas que en MMs, en el que una mayor expresión de CXCR4 en las CP-P podría interferir con la regulación de otras poblaciones celulares como los CSH y progenitores-B.

**ANÁLISIS DE INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA EN MIELOMA MÚLTIPLE. DATOS DE UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE 20 AÑOS (1983-2003)**

**PO-034**

F. de Arriba, D. Salmerón<sup>1</sup>, M.J. Moreno, J. Tortosa<sup>1</sup>, M.L. Amigo, I. Heras, M. D. Chirlaque<sup>1</sup>, V. Vicente  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. <sup>2</sup>Registro de Cáncer de Murcia. <sup>3</sup>Consejería de Sanidad y Consumo. Murcia. CIBERESP

La información epidemiológica recogida en los Registros de Tumores permite, entre otros aspectos, interpretar la incidencia de una patología, valorar la eficacia de medidas preventivas o de diagnóstico precoz, y estimar el impacto de los avances terapéuticos. La Región de Murcia es uno de los 11 Registros seleccionados de España que informan periódicamente en "Cancer incidence in Five Continents"

**Objetivos:** 1) Análisis epidemiológico de los pacientes con MM en la Región de Murcia y 2) evaluar en nuestro centro el pronóstico vital actual de pacientes con MM. **Material y métodos:** Se han analizado los datos disponibles durante 20 años (1983-2003) en el Registro de Tumores de la Región de Murcia (RTRM). Los indicadores de calidad habituales para este tipo de registros, las tasas de incidencia (casos por 100.000 habitantes y año), y la validación cruzada con la información disponible de los pacientes tratados en nuestro centro, garantizan la fiabilidad de los datos analizados. Para el análisis de supervivencia (método Kaplan-Meier) se han incluido 145 pacientes diagnosticados entre 1999 y 2007 que, en algún momento de su evolución, han sido tratados por nuestro Servicio. **Resultados:** Entre 1983-2003 el RTRM tiene registrados 877 pacientes (H: 433, M: 444) diagnosticados de MM; aunque se observa un incremento de las tasas tanto en hombres (1983-1987: 2.4; 2000-2003: 4.2), como en mujeres (1983-1987: 2.6; 2000-2003: 4.5) en los sucesivos periodos, las diferencias no alcanzan la significación estadística. El estudio de los pacientes diagnosticado de MM entre 1999-2007 y que han sido atendidos en nuestro centro, muestra que la mediana de supervivencia para los < 65 años (n=69) es de 70 meses, mientras que para los mayores de 65 años (n=76) fue de 40 meses, con diferencias estadísticamente significativas (p=0.0031) entre ambos grupos de edad. Aunque puede existir un sesgo por que el estudio no se ha restringido a los pacientes diagnosticados en nuestro centro e incluye casos referidos desde otros Servicios, nos parece interesante resaltar que el análisis final mejora sensiblemente lo publicado por Kumar et al (Blood 2008; 111: 2516) (< 65 años: 60 meses; > 65 años: 32 meses), para un periodo de tiempo similar al considerado en nuestro estudio. **Conclusiones:** En la Región de Murcia no se aprecia un incremento significativo de la tasa de incidencia de MM en los últimos 25 años. Respecto a datos históricos publicados, este estudio sugiere que en nuestro medio hay un incremento en la supervivencia en pacientes con MM en la última década, especialmente en < 65 años.

### LOS PACIENTES CON ANTECEDENTE DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO O MIOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE INCLUIDOS EN EL ENSAYO GEM2000 (VBCMP/VBAD MÁS TASPE) TIENEN CARACTERÍSTICAS DE MEJOR PRONÓSTICO QUE LOS PACIENTES CON MM SINTOMÁTICO

PO-035

M.V. Mateos, J. Martínez, J.M. Bastida, L. Rosiñol, A. Oriol, J. García-Laraña, J. de la Rubia, F. de Arriba, L. Palomera, J. Bladé, J.J. Lahuerta, J.F. San Miguel  
Grupo Español de Mieloma (GEM/PETHEMA)

En el proceso de transformación tumoral de las células plasmáticas, el MM representa uno de los estadios finales, que puede estar precedido por una GMSI o MMq. Varios estudios han sugerido que el curso clínico de los pacientes con MM con historia de GMSI o MMq previos es más indolente. El objetivo del presente trabajo es comparar las características, así como la respuesta al tratamiento y evolución de un grupo de pacientes con MM incluidos en el protocolo Pethema/GEM2000 en función de la presencia de una GMSI o MMq previamente conocidos. Se han incluido en el análisis 327 pacientes de los que se disponían datos sobre la presencia o no de una GMSI o MMq previos. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo al protocolo GEM2000, con seis ciclos de poliquimioterapia alternante (VBMCP/VBAD) seguido de TASPE.

Se han identificado 58 pacientes (18%) con GMSI (27) o MMq (31) previos. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de GMSI o MMq a MM sintomático fue superior para los pacientes con antecedente de GMSI (30 vs 16 meses). Cuando comparamos las características clínico-biológicas de los pacientes con antecedentes de GMSI o MMq frente a los que debutaron como MM, el primer grupo se caracterizaba por tener mayor CM (mediana de 4,6g/dl vs 3,3g/dl), mientras que el resto de los parámetros indicaban enfermedad menos agresiva, con los siguientes valores para los casos con antecedente de GMSI y MMq frente a los MM de novo: ECOG <2 (96 y 97%, vs 84%); hemoglobina (11,6 y 11,5g/dl, vs 10,5g/dl); B2-microglobulina (3,2 y 2,99 vs 5,1); afectación ósea grados 2-3 (56 y 57% vs 69%); porcentaje de células plasmáticas en fase S (1,32 y 1,33% vs 2,8%). No se observaron diferencias en otras características tales como la edad, tipo de inmunoglobulina, infiltración en MO, o alteraciones citogenéticas. Aunque no se observaron diferencias significativas en la tasa global de respuestas tras la QT, ésta fue ligeramente inferior en los pacientes con GMSI y MMq previos (64 y 55% vs 68%); la tasa de RC/nCR fue inferior para los pacientes con GMSI (4%) y MMq previos (13%) vs MM de novo (22%) y un 22 y 13% de los pacientes con GMSI y MMq previos permanecieron en enfermedad estable tras la quimioterapia vs 4% en MM de novo. Tras el TASPE, no se observaron diferencias significativas en la respuesta global en las tres cohortes de pacientes, aunque la tasa de RC se mantuvo superior en los pacientes con MM de novo (36%); el TASPE aumentó la tasa de RC en los MMq (33%) de manera significativa en comparación con el grupo de pacientes con GMSI previa en que la tasa de RC fue del 13%. Tras una mediana de seguimiento de 47 meses (3-91), la mediana de supervivencia libre de evento (SLE) fue de 36m para los pacientes con MM de novo frente a 40m para aquellos con un GMSI o MMq previos (p=0,05); la mediana de supervivencia global (SG) fue 79m para los MM de novo y no se ha alcanzado todavía en los pacientes con GMSI o MMq previos (p=0,01). Como conclusión, nuestro estudio apoya la hipótesis que los pacientes con GMSI o MMq previo al diagnóstico de MM tienen características biológicas y curso clínico más indolente, lo que finalmente se traduce en una mejor SLE y SG.

### EFICACIA Y SEGURIDAD DE LENALIDOMIDA EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE CON INSUFICIENCIA RENAL

PO-037

E. Bonafonte, I. Izquierdo, M. Malo, S. Valle, G. Azaceta, M.A. Fuertes, L. Palomera

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Fundamentos:** La insuficiencia renal (IR) en el mieloma múltiple (MM) se asocia a peor pronóstico y supervivencia. Los tratamientos basados en quimioterapia convencional se asocian a alta toxicidad. La aparición de nuevos fármacos ha supuesto una mejora en la evolución de estos pacientes. Hay más experiencia con bortezomib, pues su metabolismo es independiente de la función renal. Sin embargo, la lenalidomida es metabolizada por el riñón, por lo que estos pacientes requieren ajuste de dosis. Presentamos 4 pacientes tratados con lenalidomida.

**Pacientes:** **Paciente 1:** Varón de 52 años, diagnosticado de MM IgG kappa con eliminación urinaria (13 g/24 h). Tras tratamiento con VBMCP y bortezomib desarrolló un síndrome de lisis tumoral, e IR que requirió diálisis. Continuó con bortezomib, y tras 15 ciclos obtuvo RP. Por dicha razón, inició lenalidomida (15 mg/48 h/21 d) y dexametasona, obteniendo RC. **Paciente 2:** Varón de 66 años diagnosticado de MM IgG kappa con eliminación urinaria (25g/24 h), y creat de 2.2 mg/dL. Tras tratamiento con VAD, sin obtener ninguna respuesta, inició lenalidomida (15 mg/48 h/21 d) y dexametasona, con creat de 3.1 mg/dL y aclaramiento de 25 mL/min. Tras 4 ciclos, la función renal mejoró, lo que permitió aumentar la dosis a 15 mg/d. El tratamiento fue bien tolerado, y tras 10 ciclos el paciente presenta importante mejora de su función renal (creat 1.4 mg/dL) y RP del MM. **Paciente 3:** Varón de 78 años diagnosticado de MM IgG kappa con importante eliminación urinaria e IR (creat 3.1 mg/dL). Recibió tratamiento con VAD, sin obtener respuesta, y su función renal empeoró. Con eliminación urinaria de 15 g/24 h, creat de 6.9 mg/dL y un aclaramiento de 9 mL/min, comenzó bortezomib y dexametasona sin respuesta. Por dicha razón inició lenalidomida (15 mg/48 h/21 d) y dexametasona. Tras 5 ciclos, presenta RP y una importante mejora de su función renal (creat 4.4 mg/dL). **Paciente 4:** Varón de 63 años diagnosticado de MM IgA lambda. Se trató con VAD, obteniendo VGPR, por lo que se realizó trasplante autólogo, obteniendo RC. Tras 2 años recayó con un plasmocitoma orbitario y evidencia de cte M, por lo que comenzó bortezomib y dexametasona. Tras 8 ciclos, aunque el plasmocitoma desapareció, el cte M persistió. También presentó diarrea como efecto adverso. Tras 2 meses, su análisis mostraban IR (creat 2.2 mg/dL; aclaramiento 32 mL/min) y proteinuria (1 g/24 h) con cte M de 2.5 g/L. Inició lenalidomida y dexametasona. Tras 2 ciclos obtuvo RC.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, lenalidomida en pacientes con MM e IR es eficaz, bien tolerada y con un bajo perfil de toxicidad.

### DIAGNÓSTICO DE UN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE IGE $\lambda$ + $\lambda$ . CASO CLÍNICO

PO-036

J. Plaza, A. Outon, Cabana, S. Cubillo García  
Hospital General de las Islas Cies

**Introducción:** La mayoría de los casos de mieloma múltiple (MM) se caracterizan por la secreción de componentes monoclonales principalmente del tipo IgG e IgA, y menos frecuentemente de cadenas ligeras (Bence Jones). Otros componentes monoclonales también pueden ser encontrados en el suero de los pacientes, como en casos de IgD (1%-2%), IgM (0,2%), o IgE (0,02%).

**Caso clínico:** Varón, 82 años, ingresa en el servicio de neumología con un trastorno respiratorio e insuficiencia cardiaca congestiva. Aunque no presentara una proteína monoclonal (PM) clara en proteinograma, se verificó que en la fracción gamma había algo sospechoso procediendo-se a la realización de una inmunofluorescencia en orina (oIF) 24h. La oIF fue negativa pero la concentración de la cadena ligera libre en suero (sFLC) lambda ( $\lambda$ ) era > de 289 mg/dl. Una vez se encontró un coeficiente K/ $\lambda$  alterado, y dado que la oIF era negativa, se procedió a más investigaciones de laboratorio para el diagnóstico de una gammapatía monoclonal (GM). Se realiza una IF en suero en la que se identifica cadenas ligeras libres lambda. La cuantificación de inmunoglobulinas, IgG, IgA, IgM es de 600, 172 y 27 mg/L respectivamente. Se procedió a la cuantificación de la IgE que es de 328500 kU/L y en la IF frente a un antisuero contra IgE su resultado es monoclonal. El paciente presenta una PM IgE tipo  $\lambda$  y cadena ligera libre  $\lambda$ . En el momento del diagnóstico no se han encontrado alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales y el estudio FISH para los genes Rb, p53 e IgH no muestra alteraciones. Se confirma un 16% de infiltración de CP en médula ósea y reordenamiento monoclonal IgH por PCR. En los seguimientos posteriores la oIF sigue siendo negativa, la IF en suero sigue siendo positiva para la IgE (banda muy tenue) y los ratios K/ $\lambda$  siguen alterados (0,196; 0,204; 0,183)

**Conclusión:** Es generalmente aceptado que el Mieloma IgE tiene un curso clínico más maligno que otras formas de GM. Dado que muchas veces, durante su evolución clínica estos pacientes no presentan lesiones osteolíticas, que presentan una disminución de inmunoglobulinas mucho menos apreciable en comparación con MM de otros isótopos, una técnica sensible para la detección de una monoclonalidad es esencial para iniciar otras pruebas para el diagnóstico final. En este caso, la concentración alterada de las sFLC, y por consecuencia su ratio K/ $\lambda$ , fue el desencadenante de los estudios necesarios para llegar a un diagnóstico de MM Quiescente IgE $\lambda$  +  $\lambda$ . Además, las sFLC se revelan determinantes en el momento de hacer el seguimiento de estos pacientes ya que en su gran mayoría los laboratorios no disponen de anticuerpos IgE dada la rareza de esta PM.

### EFICACIA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO SECUENCIAL CON TALIDOMIDA SEGUIDO DE BORTEZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A AUTO-TX

PO-038

D.A. Ramírez Duque, E. Carrillo Cruz, E. Ríos Herranz, A. Marín Niebla, J. Falantes, M. Carmona, I. Espigado, A. Urbano Ispizua

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Fundamentos:** En nuestro centro, bortezomib está aprobado sólo para el tratamiento del mieloma múltiple (MM) no responder de talidomida. En este sentido desarrollamos un protocolo asistencial de tratamiento secuencial para pacientes con MM candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-Tx) con bortezomib tras talidomida previo a auto-Tx.

**Objetivos:** Evaluación de eficacia y toxicidad de bortezomib en pacientes candidatos a auto-Tx que no alcanzan RC tras primera línea con talidomida/dexametasona

**Materiales y métodos:** Se han incluido todos los pacientes con MM activo y PS < 2 diagnosticados entre ene/2006 y dic/2008. Todos los paciente recibieron talidomida/dexametasona (Tal/DEXA) a 100-200 mg/día más dexametasona 20 mg/m<sup>2</sup> x 12 dosis y fueron evaluados tras 4 ciclos. Los pacientes en RP/MBRP continuaron tratamiento con bortezomib  $\pm$  dexametasona (Bz $\pm$ DEXA) hasta respuesta máxima y posteriormente melfalán dosis altas con rescate autólogo.

**Resultados:** Se estudian 21 pacientes (16 mujeres y 5 hombres) con edad media de 55 años (39-65) de los cuales 20 son evaluables. Cuatro pacientes no toleraron dexametasona y 7 precisaron reducción de dosis de talidomida por intolerancia. Los eventos adversos asociados a TAL/DEXA fueron neuropatía periférica (grado 1-2 en 7 y grado 3-4 en 1), dolor neuropático (grado 3 en 1), anemia leve en 4 y leucopenia leve en 1. Las respuestas fueron: 1 RC, 14 MBRP, 5 RP, y 1 NR. Dieciocho pacientes continuaron con Bz $\pm$ DEXA de los que son evaluables 17, en 8 pacientes (44,5%) se redujo la dosis de Bz. El número medio de ciclos fue 4,8 (3-7). Los eventos adversos fueron neurotoxicidad (grado 1-2 en 12 y grado 3-4 en 1), dolor neuropático (grado 1-2 en 3 y grado 3-4 en 1), anemia en 1, trombocitopenia (grado 1-2 en 4 y grado 3-4 en 1) y neutropenia leve en 3. Siete pacientes (39%) que no habían hecho neurotoxicidad con tal/DEXA, si lo hicieron con bortezomib y en 3 pacientes (16,5%) empeoró, en conjunto en 10 pacientes (55,5%) o empeoró o apareció neurotoxicidad. En 9 pacientes (50%) se mejoró la respuesta, alcanzando RC 5 pacientes. Soló 3 pacientes (14%) no presentaron toxicidad con ninguno de los 2 esquemas. Al cierre del estudio 9 pacientes (42,8%) han recibido auto-Tx y 5 pacientes (55,5%) se encuentran en RC

**Conclusiones:** El tratamiento secuencial con talidomida seguido de bortezomib previo a auto-Tx es eficaz pero induce neurotoxicidad en 72% de pacientes, predominantemente leve. La obtención de RC sólo con talidomida es rara mientras que bortezomib mejora la respuesta obtenida con talidomida hasta en un 50% de pacientes

**BORTEZOMIB EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS. ANÁLISIS PRELIMINAR EN 3 PACIENTES**

**PO-039**

M. Casanova, P. González, G. Ramírez, A. Medina, M.E. Moreno, I. Ballesteros, E. Pérez, M.I. Mata, A. Rueda  
Hospital Costa del Sol, Marbella. Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada. Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

La EDCL es una entidad rara, caracterizada por el depósito de un solo tipo de cadena ligera en la membrana basal del riñón. Generalmente, se describe en el curso de una discrasia de células plasmáticas, pero también puede darse en ausencia de trastorno hematológico. La insuficiencia renal severa aparece en la mayoría de los pacientes, no tiene tratamiento establecido y la mortalidad es elevada. Experiencias previas indican que Bortezomib/Dexametasona (Bz/D) parece una combinación activa en este tipo de pacientes.

**Objetivos:** 1. Analizar las características de los casos de EDCL diagnosticados. 2. Analizar la evolución de la función renal a lo largo del tratamiento. 3 Determinar la eficacia de Bz/D.

**Métodos:** Presentamos 3 pacientes con discrasia de células plasmáticas y EDCL (2 Gammapatía monoclonal de significado incierto, 1 Mieloma Múltiple de Bence Jones). En 2 pacientes se confirmó el diagnóstico de EDCL por biopsia renal (depósito de CL monoclonal, rojo congo negativo). Los 3 pacientes debutaron con insuficiencia renal progresiva. 2 pacientes presentaban proteinuria en rango nefrótico. 1 paciente presentó HTA con control insuficiente con 5 fármacos. Sólo el paciente 3 había recibido 1 tratamiento previo a Bz/D. Todos los pacientes recibieron Bz a dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8 y 11, seguido de diez días de descanso y en combinación con Dexametasona 20 mg el mismo día y los días después (o dexametasona 40 mg el mismo día).

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad/sexo	55/varón	62/varón	21/varón
CP en MO	<10%	9%	Infiltración >15%
CP x inmunofenotipo	2,2%	3%	6,7%
Citogenética/FISH	Neg/NR	Neg/neg	Neg/Monosomía 13
Electroforesis CM	Positiva	positiva	Positiva
IFE suero	IgG-λ(2,3 g/dl)	IgA-λ	Cl-λ (14 g/dl)
IFE orina	Cl-λ (256 mg/dl)	Cl-λ	Cl-λ (832 mg/dl)
Inmunoglobulinas	Disminuidas	Disminuidas	Disminuidas
Estadaje D/S	GMSI E I	GMSI E I	MM E III
ISS	I	I	III
Pre BD proteinuria	4,6 gr/24 horas	5,4 g/24 horas	2,71 g/24 horas
Pre BD ratio FLC	NR	0,12 (0,26-1,65)	NR
PostBD ratio FLC	NR	0,17	0,21
Pre BD creatinina	3,6 mg/dl	2,7mg/dl	5,7 mg/dl
PostBD, creatinina	2,8(tras 2 ciclos) 1,8(tras 8 ciclos)	2,4(tras 2 ciclos)	1,3(tras 2 ciclos)

**Resultados:** Todos los pacientes mejoraron la función renal (mediana 2,4 mg/dl (1,3-2,8)) tras 2 ciclos de tratamiento y en todos se objetivó una mejoría clínica. Paciente 1: ha completado los 3 ciclos de tratamiento. Tras 2 ciclos se objetivó mejoría de la función renal, tras 4 ciclos no se detectó CM en EEF, tras 8 ciclos la IFE sérica es negativa, el ratio FLC se ha normalizado pero la IFE en orina sigue siendo positiva. Este paciente continúa en tratamiento con Bz/D bimensual. Paciente 2: ha completado 2 ciclos de Bz/D y se ha objetivado mejoría de la función renal, mejoría del ratio FLC y reducción en un 50% del CM en suero. Paciente 3: ha completado 2 ciclos de Bz/D y ha recuperado su función renal. Conclusiones: 1.- Los 3 casos presentaron cadenas ligeras Lambda que son las menos frecuentes según lo publicado en otras series. Todos los pacientes se presentan con daño severo renal y 2 de ellos con proteinuria en rango nefrótico. 2.- Aunque el seguimiento es corto, la mejoría de la función renal ha sido evidente. 3.- Bz/D parece ser activo en EDCL. Aunque se desconoce el mecanismo del Bz a nivel renal, su efecto antiproliferativo a nivel mesangial podría mejorar la evolución de la nefropatía asociada. La respuesta hematológica y la mejora de la función renal son rápidas. La tolerancia es buena.

**PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE REMODELACIÓN ÓSEA Y CITOCINAS SÉRICAS RELACIONADAS CON EL HUESO EN MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE**

**PO-041**

J.M. Hernández<sup>2</sup>, R.M. Fisac<sup>1</sup>, C. Olivier<sup>3</sup>, P. Tajada<sup>1</sup>, M.V. Villalta, M.J. Moro<sup>2</sup>, R. Cuello<sup>3</sup>, A. Martín<sup>4</sup>, C. Aguilera<sup>5</sup>, J. García-Frade<sup>6</sup>, L. López<sup>7</sup>, T. M. Casado<sup>1</sup>, J. F. San Miguel<sup>8</sup>  
<sup>1</sup>Hospital General de Segovia. <sup>2</sup>Complejo Hospitalario de León. <sup>3</sup>Hospital Clínico de Valladolid. <sup>4</sup>Hospital Virgen de la Concha, Zamora. <sup>5</sup>Hospital de Bierzo, León. <sup>6</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Salamanca

En la lesión ósea del mieloma múltiple (MM) existe un incremento de la actividad osteoclástica y un descenso de la actividad osteoblástica, que son mediadas por factores solubles del microambiente medular medibles en suero, el activador osteoclástico, RANKL soluble y su contrapartida, la osteoprotegerina (OPG). Por otra parte, existen parámetros bioquímicos, también medibles en suero que miden la reabsorción, como los telepéptidos C-terminales del colágeno (Ctx) y otros que miden la formación ósea, como la enzima Fosfatasa alcalina ósea (Fao). El comportamiento de estos parámetros en los pacientes con Mieloma Múltiple quiescente (MMq) no se ha estudiado.

**Material y métodos:** 81 MMs, 45 MMq y 54 pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) según criterios del IMWG entre 2003 y 2008, estudiados al diagnóstico en Hospitales de Castilla-León. La afectación ósea fue evaluada por radiología convencional. Analizamos CTX (&beta;-crosslaps) por electroquimioluminiscencia (analyzer Elecsys®) y Fao Fosfatasa alcalina ósea (Fao), OPG y sRANKL por enzimoimmunoanálisis. Métodos Estadísticos: Test no paramétricos (U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y correlación de Spearman).

**Resultados :** Los pacientes con MMq presentan valores significativamente menores de parámetros relacionados con la actividad osteoclástica (sRANKL: 0,02 vs. 0,8 (p<0,01) y Ctx: 0,318 vs. 0,603 (p<0,001)). Sin embargo, ninguno de estos parámetros resultó diferente entre los pacientes con MMq y los de GMSI. Cuando dividimos a los pacientes con MMs, según las lesiones óseas radiológicas (con lisis y sin lisis) no hubo diferencias entre ambos grupos y las diferencias en sRANKL y Ctx se mantuvieron).

Analizamos las correlaciones existentes entre estos factores en cada uno de los grupos, observando que ninguna de las existentes en uno de los grupos se repetía en otro. Así, mientras que en el grupo de MM se observó una lógica correlación inversa entre OPG y sRANKL, y en la de los pacientes con GMSI, correlación directa entre OPG y Fao e inversa entre sRANKL y Fao, entre los pacientes con MMq, tan solo observamos correlación directa entre Fao y Ctx.

**Conclusiones:** Los pacientes con MMq muestran un comportamiento biológico similar al de los de GMSI y distinto al de los pacientes con MMs, en lo referente a las concentraciones séricas de parámetros bioquímicos y citocinas relacionadas con la enfermedad ósea. Así mismo, hemos observado en estos pacientes una correlación entre Fao y Ctx, que probablemente indica la integridad del mecanismo compensador de incremento de la actividad osteoblástica cuando aumenta la osteoclástica. Realizado con becas de &ldquo;Ayudas a la Investigación Clínica 2007-CAJABURGOS &ldquo; y Laboratorios Celgene

**ACTIVIDAD DE BORTEZOMID EN RETRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE SIN CAMBIOS EN EL PERFIL DE TOXICIDAD: SERIE DE 52 PACIENTES**

**PO-040**

A. Cañanos Fernández, J.J. Alonso Alonso  
Hospital de Cruces. UPV. Baracaldo (Vizcaya)

**Introducción :** Bortezomid tiene actividad significativa en el mieloma múltiple(MM) aunque en el retratamiento todavía hay poca experiencia en la práctica clínica diaria. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y la toxicidad de bortezomid en el retratamiento de pacientes con MM no seleccionados en recaída o refractarios.

**Pacientes y métodos:** Pacientes con MM que, tras recaída o refractariedad de una o más líneas de tratamiento fueron tratados con bortezomid, en rescate inicial o subsiguiente (desde junio de 2004 a enero de 2009). En el rescate inicial bortezomid se asoció a dexametasona. En el retratamiento, se combinó con otros fármacos si la respuesta previa a bortezomib-dexametasona (B/D) había sido <6 meses o no existió. Se valoró la respuesta y el tiempo hasta progresión sintomática (TPS) y se recogieron parámetros clínicos para su valoración pronóstica. Respuesta completa (RC):desaparición del componente monoclonal sérico(CMS) (por IF) y urinario. Respuesta parcial (RP): reducción del CMS entre 50-99% y un 90% de reducción del urinario. Respuesta menor (MR): reducción del CMS:entre 25 y 50% y no respuesta (NR): reducción menor o progresión. ME: E. descriptiva, chi2, Fisher, t. Kaplan y Meyer, log-rank test y análisis multivariante.

**Resultados:** Cincuenta y dos pacientes recibieron bortezomib o (B/D) como primer rescate. Edad media: 69,8 años, 44%: refractarios y 56% recaídas. Tiempo medio desde el diagnóstico: 2,6 años y media de tratamientos previos 2 (1-9); 18 (33%) autotrasplante. Tras un tiempo medio de 4,5 meses, 46 pacientes valorables para la respuesta con 19: RC (41%), 13 RP (28%), 4 MR (9%) y 10 NR (22%). Progresaron 36 (78%) y con seguimiento medio de los pacientes vivos de 2,1 años, TPS : 9,5 meses y supervivencia media :2,5 años. Variable asociada con la respuesta : ISS. TPS significativamente mayor en los pacientes en recaída respecto a los refractarios (13 meses versus 7 meses). Retratamiento: 16 recibieron un segundo tratamiento con bortezomib por recidiva o refractariedad: Edad media: 73 años, número medio de tratamientos previos 4 y tiempo desde el primer tratamiento de bortezomib: 8 meses. Trece fueron evaluables para la respuesta: 3 RC y 4 RP con TPS de 7 meses. No hubo diferencia significativa entre la respuesta y el TPS entre el primer y segundo tratamiento aunque la probabilidad de respuesta fue mayor en los que respondieron a la pauta inicial (p=0,07). Efectos adversos: 71% en el primer tratamiento y 69% en el segundo, n.s.

**CONCLUSIÓN:** En nuestra experiencia bortezomib es un fármaco activo en MM tanto en el primer rescate como en el retratamiento sin que en este caso se observe un incremento en los efectos adversos.

**REVISIÓN DE UN DIAGNÓSTICO DE MIELOMA NO SECRETOR MEDIANTE LA CUANTIFICACIÓN DE CADENAS LIGERAS LIBRES**

**PO-042**

F. Sánchez Jiménez, C. Bermudo Guitarte, T. Arrobas Velilla,  
G. Cisneros Barrera, E. Melguizo Madrid, R. Goberna Ortiz  
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

**Introducción:** El mieloma no secretor (MNS) es un subtipo poco frecuente de mieloma múltiple (MM) en que las técnicas convencionales de laboratorio, la electroforesis y la inmunofijación, fallan a la hora de demostrar una paraproteína en suero u orina. Describimos un caso de MNS en que durante un seguimiento rutinario se muestra una elevada concentración de cadenas ligeras libres lambda en suero y una banda monoclonal débil por inmunofijación.

**Métodos:** Un hombre de 64 años, previamente diagnosticado como MNS de tipo IIIA en junio de 2004, recibe en noviembre del mismo año, 6 ciclos de VAD como quimioterapia, resultando una remisión parcial. En junio del 2005 recibe trasplante de médula ósea, logrando una buena respuesta. Se realizan controles periódicos de columna vertebral por imagen, persistiendo las lesiones osteolíticas, pero sin signos de progresión de éstas. En marzo de 2008 presenta un 4% de células plasmáticas en médula ósea y no se observan lesiones osteolíticas en diciembre de 2008. Sin embargo, ya en octubre de 2008, el paciente presentó un pequeño incremento en las cadenas ligeras kappa (K) y lambda (λ) totales séricas, con una pequeña elevación de la fracción gamma, y un pico mal definido que no es informado. En diciembre de 2008, las cadenas ligeras libres en suero fueron cuantificadas indicando un nivel elevado para lambda libre (K=7,04 mg/L; λ=186 mg/L; índice K/λ =0,0318). En marzo de 2009, se realizó una nueva inmunofijación sérica identificando un pico monoclonal muy débil para lambda. Debido a esto, en mayo de 2009, se realizó una nueva determinación de cadenas ligeras libres en suero y una inmunofijación, siendo en este punto ya la inmunofijación claramente positiva y habiéndose incrementado la lambda libre a 752 mg/L.

**Conclusión:** Debido a la baja secreción que caracteriza a estos pacientes y a la baja sensibilidad de los métodos que se utilizaron en el momento del diagnóstico, probablemente este paciente fue diagnosticado como MNS en lugar de mieloma múltiple oligosecretor. Las técnicas tradicionales para la identificación de proteína monoclonal no son suficientes para el diagnóstico correcto y en consecuencia, tampoco para el seguimiento. Así, cuando un paciente presenta síntomas de sospecha para un MM y la electroforesis o inmunofijación en suero u orina resultan negativas, recomendamos la medición de cadenas ligeras libres en suero por su mayor sensibilidad.

### RESULTADO DE LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE PREVIAMENTE TRATADOS Y SU EFECTO SOBRE EL AUMENTO DE HEMOGLOBINA

PO-043

M. Anguita Arance, P. González Sierra, F. Almagro Torres, J. A. López López, C. Avellaneda Molina<sup>1</sup>, F. García Pérez<sup>1</sup>, S. Durán Nieto, A. Alcalá Muñoz  
Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén. Hospital San Agustín de Linares

**Introducción:** Los nuevos fármacos como la talidomida o los inhibidores del proteosoma mejoran los resultados del tratamiento en mieloma múltiple, pero los efectos secundarios, principalmente la neuropatía y eventos trombóticos, hacen que su uso se vea limitado y que sea necesario el empleo de otros fármacos. La lenalidomida conjuntamente con dexametasona en pacientes con mieloma refractario o en recaída, ha demostrado alta eficacia y perfil de seguridad tolerable. **Objetivo:** Describir la experiencia de uso con Lenalidomida y dexametasona en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple de nuevo o en recaída; así como el efecto del tratamiento con lenalidomida sobre los recuentos periféricos y el impacto del uso de profilaxis anticipada con factores estimulantes de colonias granulocitarias para disminuir la toxicidad hematológica. **Métodos:** Se evalúan los datos de 14 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple que al menos hubieran recibido una línea de tratamiento anti-mieloma previo. Se recogieron características de la enfermedad y datos de los recuentos periféricos previos al tratamiento y en el momento de la evaluación, así como las dosis de lenalidomida y dexametasona y su pauta de administración. Las respuestas se evaluaron según los criterios EBM7. Se consideró el empleo de factores estimulantes y la necesidad de ajuste de dosis. Constatamos la eficacia del tratamiento y efectos secundarios en el momento de la evaluación. La pauta de Lenalidomida y dexametasona se mantiene hasta que el paciente progresa o aparezca intolerancia. **Resultados:** La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 67 años (rango 42-79), con una distribución por sexos de 64% mujeres, 36% hombres. El tipo y la clase de mieloma más prevalente fue el IgG kappa en un 50%. Destacar la presencia de dos mielomas B1 (14%). La mayoría de los pacientes presentaban un estadio avanzado (47%). El 90% de los pacientes habían recibido 1 o 2 ciclos de tratamiento previos a la Lenalidomida. El resto habían recibido tres ciclos previos. La mediana de tratamientos previos fue de 2 (rango 1-3). Dos de los pacientes habían sido sometidos previamente a trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica. La mediana de ciclos de lenalidomida fue de 7 (rango 3-15). El 85% de los pacientes inició con dosis de 25mg, solo 2 pacientes iniciaron a 10 mg semana por alteraciones en el hemograma. La pauta de dexametasona se realizó a dosis de 40 mg en el 80% de los pacientes, iniciando a dosis más bajas (20mg) en pacientes que habían presentado toxicidad previa al corticoide. La tasa global de respuestas ha sido de 57,1% (RC+RP). Dos de los pacientes progresaron durante el tratamiento y un 28,6% hicieron respuesta mínima. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al inicio de Lenalidomida fue de 16 meses (rango 7-68). Todos los pacientes recibieron profilaxis anti-trombótica. Se hicieron dos grupos donde a uno de ellos se administró profilaxis con C-CSF pegilado (43% de los pacientes). Aunque el efecto secundario más frecuente fue la toxicidad hematológica, en este grupo de pacientes no se desarrolló y no fue necesario modificar dosis. A pesar de este dato, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0,2$ ). Hubo tres casos de neuropatía periférica en nuestros pacientes, siendo característico que todos ellos habían desarrollado alteraciones sensitivas en los tratamientos previos (Bortezomib). El efecto secundario más frecuente fue la toxicidad hematológica. Llamativamente existieron diferencias significativas en el incremento de la cifra de hemoglobina tras el tratamiento con Lenalidomida ( $p=0,019$ ), independientemente del uso de EPO. Aunque la cifra de plaquetas fue menor en casi todos los pacientes al final del tratamiento, no existe ningún grado de correlación entre esas variables ( $p=0,1$ ). Los trastornos psiquiátricos como insomnio, euforia, nerviosismo e incluso un caso de trastorno psicótico fueron achacables a la dexametasona. **Conclusiones:** 1- El tratamiento con lenalidomida y dexametasona se ha convertido en una alternativa más al grupo de tratamientos que están modificando la historia natural de la enfermedad. El tratamiento es efectivo en un porcentaje alto de casos y con un perfil de seguridad aceptable y manejable. 2- La adición de factor estimulante de colonias granulocitarias previo al siguiente ciclo de tratamiento permite un manejo de los pacientes con dosis plenas, permitiéndoles beneficiarse del fármaco. Si bien no se alcanza el grado de significación, posiblemente con una muestra más amplia de pacientes y menos sobrecargados de tratamiento sería una opción a considerar. 3- El aumento constatado de forma significativa en los pacientes en tratamiento con lenalidomida, orienta a un posible efecto sobre la etiología de la anemia en el mieloma múltiple, tanto por mecanismo inmunomodulador como antiangiogénico, de forma independiente al empleo de entropoyetina. 4- El conocimiento más profundo de las características y efectos colaterales del fármaco, permitirá un mejor manejo clínico del mismo y repercutirá en beneficio para los pacientes afectados de esta patología.

### TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

PO-044

A. Bailén García, D. Bardán Rebollar, L. Ponce Verdugo, A.I. Heiniger Mazo  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Introducción:** La Lenalidomida es un análogo de la talidomida pero con mayor potencia y menor perfil de toxicidad, habiendo sido aprobado para el tratamiento del MM en recaída/refractario. **Objetivos:** Comunicar nuestros resultados respecto a tipo de respuesta y tolerancia clínica en el tratamiento con Lenalidomida/ Dexametasona en pacientes con MM en recaída/refractario. **Pacientes y métodos:** Analizamos 14 pacientes con MM, que han recibido la combinación Lenalidomida 25mg/ día/ oral/ 21 días cada 28 días, junto a Dexametasona 40mg oral, días 1-4/ 9-12/ 17- 20 en los 4 primeros ciclos y días 1-4 en los siguientes ciclos. Fue necesaria la reducción de dosis en 3 casos, 2 de ellos recibieron la dosis ajustada a su IRC según ficha técnica y en 1 paciente se redujo a 20mg por bajo peso. Todos recibieron profilaxis de TVP con AAS 100. **Resultados:** La media de edad fue 63,4 años (53-74), de los que 8 eran hombres y 6 mujeres. Los subtipos de MM eran: IgG-k= 3, IgG-l= 2, IgA-k= 3, IgA-l=1, cadenas Kappa= 4 y cadenas Lambda= 1. La mediana del número de líneas previas de tratamiento recibido ha sido 3 (rango 1-4), siendo en 3 de ellos recaídas post-trasplante autólogo. El tiempo medio desde el diagnóstico al inicio del tratamiento fue 51 meses (8 meses-20 años). La mediana de ciclos recibidos ha sido 4,5 (rango 1-13). La evaluación de la respuesta según Criterios IMWG 2006, tras 4 ciclos ha sido: RC= 1, MBRP= 1, RP= 2, Progresión= 5 y no valorable= 5. Con una mediana de seguimiento de 5 meses (rango 1-17 meses), 6 pacientes (42,8%) permanecieron con dicho tratamiento, de los cuales la respuesta tras 6 ciclos ha sido RC=1, MBRP=1, PR=1, Enf. Estable=2. Fue suspendido el tratamiento en 5 casos: 3 por toxicidad y 2 por progresión. Éxitos en 3 pacientes (1 de ellos por Leucemia de Células Plasmáticas). La toxicidad ha sido TVP=1, Herpes Zoster= 1, neutropenia/ trombocitopenia= 1, anemia= 2, fiebre no neutropénica= 1, toxicidad renal= 2 y toxicidad hepática grado III= 1 que obligó a suspender el tratamiento. **Conclusiones:** Aunque con un seguimiento inferior a 2 años, nuestros datos concuerdan con la literatura, siendo necesario mayor seguimiento para definir el número de ciclos y la dosis óptima por ciclo, para la obtención de la mejor respuesta. Destacamos nuestros buenos resultados a pesar de ser pacientes en su mayoría muy tratados y en fase avanzada de la enfermedad. Observamos escasa toxicidad hematológica en nuestros casos, y un pequeño porcentaje de TVP coincidente con los hallazgos ya reportados.

### GAMMAPATÍAS MONOCLONALES E INFECCIONES VÍRICAS

PO-045

G. Hernández Poveda<sup>2</sup>, G. Varo Sánchez<sup>2</sup>, V. Puertas Echevarría<sup>2</sup>, A. Marín Sánchez<sup>1</sup>, C. Panadero<sup>1</sup>, J.C. Gómez García<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario Universitario

**Introducción:** Las gammapatías monoclonales (GM) se caracterizan por la proliferación, maligna o no, de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas, que se detectan en suero y/u orina como un componente monoclonal. Diversos estudios muestran asociación entre gammapatía monoclonal e infecciones víricas, como VIH, Hepatitis C (VHC), Herpes y Citomegalovirus (CMV). Algunos estudios sugieren asociación entre mieloma múltiple e infecciones crónicas víricas, postulando que la exposición crónica a un estímulo antigénico podría influir en la transformación de un clon de células B.

**Objetivo:** Describir la incidencia de infecciones víricas en pacientes con gammapatía monoclonal en nuestra área sanitaria.

**Materiales y métodos:** De los 523 pacientes en los que en 2008 se detectó la presencia de componente monoclonal mediante electroforesis e inmunofijación, se seleccionaron 247 en los que se había realizado la serología de Hepatitis B (VHB), VHC, VIH, CMV, Epstein-Barr (EB), Herpes Simple (VHS), Varicela Zoster (VZ), y Rubéola (RB).

#### Resultados:

60% hombres y 40% mujeres, con edad media de 67 ±15 años. El 53% presenta resultado positivo para infección por alguno de los virus estudiados: 15% para un virus, 10% para dos, 8,5% para tres, 10% para cuatro, 8% para cinco y 0,8% para seis.

Los resultados positivos respecto al número de pacientes estudiados en cada caso fueron:

Virus	Resultados	Virus	Resultados
VHC**	13/224 (6%)	VHS	51/58 (88%)
VHB*	44/225 (20%)	EB	76/84 (91%)
VIH	2/163 (1,2%)	VZ	34/46 (74%)
CMV	91/102 (89%)	RB	7/11 (64%)

\*42 casos indicativos de infección pasada y autoiniciada (anticuerpos HBs y anti-HBs) y 2 con replicación viral activa (Antígeno HBs).

\*\*4 de estos casos con infección viral activa (carga viral positiva).

En CMV, EB, VHS, VZ y RB se han obtenido perfiles IgG positivos/IgM negativos que indican infección pasada anterior al diagnóstico de gammapatía monoclonal.

**Conclusiones:** Observamos una frecuencia elevada de pruebas positivas para infecciones víricas en pacientes con gammapatía monoclonal, aunque nuestra frecuencia para VHC es inferior a la publicada en la literatura (11%).

Habría que tener en cuenta en la asociación gammapatía monoclonal-infección vírica, que se trata de pacientes que por su edad y su patología pueden haber sido sometidos a terapias que aumenten el riesgo de infección vírica (transfusión, diálisis).

### ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL EN EL COMPLEJO HOSPITALARIO DE ALBACETE

PO-046

G. Varo Sánchez, V. Puertas Echevarría, M.J. Valdés Díezguez, A. Marín Sánchez, J.F. Manso Mercado, J.C. Gómez García  
Servicio Análisis Clínicos. Servicio Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

**Introducción:** La detección de una proteína monoclonal en el suero o en la orina de un paciente no indica necesariamente la presencia de una gammapatía monoclonal maligna (mieloma, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis, etc.). La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) representa la gammapatía monoclonal más frecuentemente detectada en el laboratorio, con una prevalencia de un 3% en las personas mayores de 70 años y tratándose de un hallazgo casual en un 70% de los casos.

**Objetivos:** Clasificar las gammapatías monoclonales (GM) detectadas en nuestro centro durante el 2008 con respecto al diagnóstico hematológico y proteína monoclonal. Comparar nuestros resultados con la bibliografía de referencia empleada.

**Pacientes y métodos:** Estudio transversal de los pacientes con GM y diagnóstico hematológico durante el 2008. El protocolo ante solicitud de proteinograma por el especialista, es estudiar el desarrollo electroforético del suero, y en caso de sospecha de banda monoclonal, se realiza la inmunofijación para confirmación de la GM con el isotipo correspondiente. Se utilizó el analizador Microgel Menarini para la electroforesis sérica de proteínas en geles de agarosa. Las inmunofijaciones en suero (IFS) se realizaron en el equipo Hydragel Sebia Hispania. El tratamiento de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0. Criterios de GMSI y MM según International Myeloma Working Group.

**Resultados:** Obtuvimos 370 pacientes con GM y diagnóstico hematológico, de los que 219(59,2%) eran hombres y 151(40,8%) mujeres, con una edad media de 71,5±13,5 años (19-97 años). Clasificando según diagnóstico hematológico: 299(80,8%) GMSI, 30(8,1%) MM, 11(3,0%) síndrome mielodisplásico, 10(2,7%) leucemia, 8(2,2%) linfoma, 6(1,6%) Macroglobulinemia de Waldenström, 4(1,1%) plasmocitoma, 1(0,3%) amiloidosis y 1(0,3%) mieloma asociado a amiloidosis. En la GMSI la proteína monoclonal más frecuente fue IgGK para 131(43,8%) pacientes, y en MM fue IgG (con igual predominio de cadenas ligeras kappa o lambda) para 16(53,3%) pacientes. Destacando IgML como la proteína monoclonal menos frecuente en la mayoría de los diagnósticos.

**Conclusiones:** Los resultados de distribución de MM según el tipo inmunológico fueron coincidentes con la bibliografía de referencia (55% Tipo IgG). La incidencia poblacional de GMSI para nuestra población (80,8%) de edad media avanzada supera los datos referidos en la bibliografía (62%), poniendo de manifiesto la importancia del seguimiento clínico y analítico en los pacientes de riesgo, ante la posibilidad de progresión hacia una enfermedad hematológica maligna.

**DOSIS BAJAS DE LENALIDOMIDA Y DE DEXAMETASONA EN PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS CON MIELOMA MÚLTIPLE**

**PO-047**

**PREVIAMENTE TRATADOS Y QUE REQUIEREN MÁS TRATAMIENTO**

A. Ruedas, R. Pérez, V. García, A. Smucler, P. Bravo, J. Martínez, P. Sabin, P. Guisado, C. Montalbán  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Hospital Universitario "de Octubre. Hospital Universitario Princesa Sofía. Madrid. Hospital del Bierzo. León

El manejo de pacientes ancianos con mieloma múltiple (MM) previamente tratados que requieren continuar tratamiento es difícil por presentar frecuentemente enfermedades concomitantes, toxicidad sistémica, pobre reserva medular y disminución de tolerancia para dosis estándar de drogas habituales.

**Objetivos:** Valoración de eficacia y toxicidad de la combinación de dosis bajas de Lenalidomida (len) y de dexametasona (dex) en pacientes con MM de edad avanzada previamente tratados.

**Métodos:** Se analizó retrospectivamente el resultado de la combinación len/dex en 14 pacientes con MM mayores de 70 años previamente tratados que requirieron continuar tratamiento por enfermedad activa. Se utilizaron dosis iniciales bajas de Lenalidomida (5-10 mg) que se modificaron de manera flexible (aumentando/disminuyendo dependiendo de tolerancia y efectividad) y dexametasona también en dosis bajas (20- 40 mg/día 4 días) en la mayoría de los pacientes(12). Se utilizaron tratamientos de soporte, transfusiones y G-CSF según necesidades. Se estratificó el riesgo con los sistemas de Salmon y Durie(SD) y del ISS. La respuesta se valoró con los criterios del IMWG.

**Resultados:** La edad media fue de 80 años (70-90). Todos habían recibido diferentes tratamientos previos, m=2,2 (1-5), incluyendo Bortezomib (7) y/o Talidomida (4) y TAMO (2). 11 pacientes tenían IgG, m=3.397 mg/dl (868-4990), 2 IgA m=1460 (1050-1870) y otro Bf. 9 casos tenían cadenas ligeras  $\kappa$  y 4  $\lambda$ . La Hg media fue 10gr/dl (7.2-1.4) y la creatinina media 1.5 mg/dl (0.7-7.6). 11 (78%) tenían enfermedad ósea. 9 estaban en estadio II, 4 en estadio III y 1 en estadio I de SD. 7 tenían estadio II, 4 estadio I y 2 estadio III del ISS. Recibieron entre 2 y 13 ciclos de len/dex (m=6.8). 11(78%) alcanzaron Respuesta Parcial (RP) y 2 (14%) reducción del componente M menor del 50% (Enfermedad Estable, EE): respuesta global (RP+EE) en 13/14 (92.8%). La mejor respuesta se obtuvo entre 2 y 12 ciclos de len/dex (m=4.6). Se suspendió el tratamiento en 6 casos, en 4 de ellos por toxicidad neurológica (3) o hematológica (1), en otro por causas no relacionadas y en 2 intencionadamente por EE y ambos recayeron a los 3 meses. Ocurrió toxicidad hematológica grado III-IV en 5 pacientes (35%) y neurológica (PNP) en 5 (35%: todos ellos habían recibido previamente Bortezomib y/o Talidomida)

**Conclusiones:** El tratamiento con dosis bajas y flexibles de Lenalidomida y bajas de dexametasona (len/dex) proporciona respuesta (RP/EE) en la mayoría de los pacientes de edad avanzada multitratados, con toxicidades hematológicas esperables y manejables. El tratamiento previo con Bortezomib y/o Talidomida condiciona neurotoxicidad, frecuentemente limitante.

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS Y EVOLUTIVAS DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO EN EL HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA**

**PO-049**

S. Valencia, J. M. Hernández, J. A. Queizán, C. Olivier, R. M. Fisac Herrero, M.P. Fisac Martín, C. Nkoue, M. Martínez, M. J. Calmuntia  
Servicio de Hematología. Hospital General de Segovia

Las GMSI evolucionan a neoplasias linfoplasmáticas en un 1% de casos/año. Se han descrito factores pronósticos, algunos iniciales y otros dependientes del patrón de cambio de la cuantía del CM en los primeros años. Estudiamos las características de los pacientes segovianos y la aplicabilidad en ellos de los factores de riesgo descritos en la literatura.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de 124 pacientes diagnosticados de GMSI en nuestro Hospital desde Enero de 1998 hasta Junio del 2008. Variables: clínico-biológicas habituales. No se analizaron las cadenas ligeras libres en suero por la reciente introducción en nuestro Hospital.

**Resultados:** Mediana de seguimiento: 40 meses. Mediana de edad: 78 años (31/96). El tipo de CM se distribuyó en: 77,4% IgG; 19,3% IgA; 2,4% IgM; 0,8% Bence-Jones. Los valores de las principales variables clínico-biológicas fueron los normales para una serie de GMSI. El porcentaje de pacientes con CM > 1,5 g/dl fue 8%. Se realizaron medulogramas en un 88% de los pacientes. La proporción de pacientes con% de células plasmáticas (CP) entre 5 y 10% fue 18%. Las CP fenotípicamente patológicas fueron >90% en un 8,9% de las muestras analizadas. Se evidenciaron correlaciones directas significativas entre parámetros asociados a masa tumoral (cuantía CM,% CP en MO por citología,% CP con inmunofenotipo patológico). El análisis del CM de forma discreta reveló que el punto de corte de 1,5 g/dl separaba dos grupos con distintos parámetros de masa tumoral (% de CP por citología,% de CP con inmunofenotipo patológico). Sin embargo, el punto de corte de 1 g/dl barajado por otros autores no parece tener clara relación con el% de CP en MO.

Solo 2 pacientes evolucionaron a MM. La cuantía del CM fue el único factor de riesgo de evolución. Uno de ellos presentó alteración citogenética (del(13)).

Analizamos el patrón evolutivo del CM. Un 33% no se evaluó por no tener un seguimiento mínimo de 3 años. Del resto, 79 (64%) pertenecían al patrón *no-evolving*; y 4 (3,2%) al *evolving*. Los 2 enfermos que evolucionaron a MM presentaron patrón *no-evolving*, en contra de lo descrito en la literatura. La mediana de supervivencia de toda la serie fue de 96 meses. En el momento del análisis, un 8,4% de los enfermos habían fallecido, todos por causas no hematológicas

**Conclusiones:** La cuantía del CM al diagnóstico fue la característica clínico biológica y el factor de riesgo más importante en la evolución a MM. El escaso número de progresiones hace imposible estratificar el riesgo de nuestros pacientes con GMSI. Es necesario ampliar el tiempo de seguimiento y plantear estudios prospectivos que nos permitan alcanzar conclusiones más sólidas.

**EXPERIENCIA CLÍNICA DE LA COMBINACIÓN DE LENALIDOMIDA CON DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE EN RECIDIVA O REFRACTARIO: RESULTADOS DE UNA SERIE DE 18 PACIENTES**

**PO-048**

A. Cánovas Fernández, J.J. Alonso Alonso  
Hospital de Cruces. UPV. Baracaldo (Vizcaya)

**Introducción:** Lenalidomida es un potente agente inmunomodulador que, asociado a dexametasona, ha sido aprobado recientemente como tratamiento de rescate en mieloma múltiple (MM) por lo que se precisa su valoración en la práctica clínica diaria.

**Objetivo:** Valorar la eficacia y toxicidad de la combinación lenalidomida/dexametasona (LD) en pacientes con MM en recidiva o refractarios tratados en nuestro Servicio.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de los pacientes con MM en recaída o refractarios tratados con LD desde el 1-1-07 al 31-5-09. Dosis de lenalidomida : 25mg/día 21 días cada 4 semanas y de dexametasona: 40 mg semanales. La eficacia se valoró por la tasa de respuestas y el tiempo hasta fallo del tratamiento (TFT) analizándose las variables relacionadas con ambos parámetros. Las respuestas se basaron en el porcentaje de reducción del componente monoclonal sérico (CMS) y/o urinario respecto al basal; respuesta completa (RC): reducción del 100%, con IF(-), respuesta parcial (RP): reducción de un 50-99% y urinario >90%; respuesta menor (RM):reducción del 25-50%. Toxicidad: según la escala de la OMS. Métodos estadísticos: e. descriptiva, Fisher, tablas de Kaplan-Meyer, log-rank test y regresión logística binaria y RP de Cox.

**Resultados:** Se trataron 18 pacientes, edad media: 70 años(47-80). Media del tiempo desde el diagnóstico al inicio de LD:5.5 años y mediana de pautas previas 4 (2-13). Tratamientos previos:9(50%) autotrasplante, 4(22%) talidomida y 100% bortezomib. Motivo del tratamiento:recaída en 8 (44%) y refractariedad en 10 (56%). Se obtuvo RC en 3 (17,65%), RP en 12 (70,59%), NR en 2 (11,76%) (en uno la respuesta no fue valorable). Mediana del TFT : 11.5 meses y mediana de supervivencia (SV) desde el inicio de LD: 12.8 meses. Con mediana de seguimiento de 10 meses (2.1-29) están vivos 11 pacientes. No hubo ninguna variable relacionada con la respuesta. En cuanto al TFT, en el análisis univariante tienen significación el tipo de cadena ligera y la capacidad funcional(CF). En el análisis multivariante resultan significativas: el tipo de cadena ligera, la CF, el autotrasplante, el motivo de tratamiento y el nº de pautas previas. La toxicidad más frecuente fue la hematológica: neutropenia o trombocitopenia grados 3 ó 4 :35%, predominando en los pacientes con > 4 pautas previas y en los con autotrasplante.

**Conclusión:** Nuestros observaciones revelan una notable eficacia en la respuesta y en TFT de la combinación de L/D en pacientes de edad avanzada y multitratados con toxicidad principalmente hematológica controlable. Encontramos una mayor duración del TFT del tratamiento y una menor toxicidad hematológica en los pacientes menos pre-tratados lo que sugiere mayor eficacia con el uso temprano de LD.

## TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

### ASOCIACIÓN DE UNA VARIANTE GENÉTICA EN CXCL12 CON UNA MENOR EXPRESIÓN DE RNAM Y UNA MAYOR MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS TRAS G-CSF

**PO-050**

B. Martín-Antonio, M. Carmona, P. Trujillo, J. Alcántara, A. Freire, E. Gil Espárraga, I. Espigado, A. Urbano-Ispizua  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. IBIS. Sevilla

**Objetivo:** La interacción entre CXCL12 y su receptor CXCR4 es crítica para el retorno a la médula ósea de los progenitores hemopoéticos (PH). La administración de G-CSF lleva a la degradación de CXCL12 y moviliza los PH a la sangre periférica (SP). En este estudio se evaluó la asociación entre polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) en CXCL12 y en otros genes involucrados en el retorno y migración de los PH con la cantidad de células CD34+ movilizadas tras administración de G-CSF.

**Métodos:** Se analizaron 27 SNPs en 15 genes involucrados en la movilización de PH de MO a SP (CXCL12, CXCR4, VCAM-1, VLA-4, G-CSF, CSF3R, CD34, ADRB3, CXCL2, CXCR2, CD44, Kit ligand, c-Kit, MMP-9, CTSG) en 112 donantes sanos que habían recibido G-CSF (filgrastim; 10 µg/kg; 5 días). La asociación de cada SNP se realizó por análisis univariado de comparación de medias y multivariado. Se cuantificó la expresión de mRNA por PCR a tiempo real de los genes cuyos SNPs se asociaron a la cantidad de células CD34+ tras G-CSF. Para estos polimorfismos se analizó también su posible asociación con la cantidad basal de células CD34+ en SP.

**Resultados:** Tras la administración de G-CSF, la cantidad de células CD34+ µL (mediana y extremos) en SP en el día +5 fue de 99 [21-267]. El genotipo AA del homocigoto recesivo en el rs1801157 en CXCL12 se asoció a una mayor cantidad de células CD34+ en SP (mediana y extremos, AA 165, 44-265 vs GA/GG 99, 21-267; P=0,018). El genotipo AA mostró una expresión 3,5 y 10 veces menor de mRNA de CXCL12 que los genotipos GA y GG (P<0,0001). Los genotipos CC del homocigoto dominante del rs39172924 en CSF3R y CC del homocigoto recesivo del rs1041163 en VCAM1 se asociaron a una menor cantidad de células CD34+ (mediana y extremos, CC 81, 21-176 vs CT/TT 106, 31-267; P=0,002 y CC 74, 53-141 vs TC/TT 102, 21-267; P=0,018, respectivamente). No se encontraron diferencias en la cantidad de mRNA de CSF3R y VCAM1 al agrupar en función de los genotipos. No encontramos asociaciones entre la cantidad de células CD34+ basales en SP con los SNPs descritos anteriormente.

**Conclusión:** La variabilidad genética individual en CXCL12, VCAM1 y CSF3R parece influir en la movilización de PH tras G-CSF. La variante AA en CXCL12 del rs 1801157 se asoció a niveles menores de mRNA pudiendo explicar la mayor movilización de este grupo de individuos. Estos hallazgos pueden ser útiles en la planificación de movilización.

### DISFUNCIÓN TIROIDEA POSTRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO: ASOCIACIÓN ENTRE DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO, PREVALENCIA DE ESTA COMPLICACIÓN Y TIPO DE TRASPLANTE

**PO-051**

I. Sánchez-Ortega, T. Peralta, R. Parody, V. Clapés, M. Arnan, A. Fernández de Sevilla, R.F. Duarte  
Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. Hospitalet de Llobregat, Barcelona

La disfunción tiroidea (DFT) es una complicación reconocida del trasplante hematopoyético (TPH). Por este motivo, las guías EBMT/CIBMTR/ASBMT de manejo de supervivientes post-TPH recomiendan el estudio de DFT en todos los casos al año del TPH, y su monitorización anual en los casos con alteraciones previas o síntomas de nueva aparición. Los rangos de incidencia de DFT reportados varían entre estudios dependiendo, entre otros, del tipo de paciente y trasplante y del periodo de observación. En particular, son necesarios estudios que analicen la prevalencia de DFT a largo plazo. En este trabajo analizamos parámetros de disfunción tiroidea (T4L y TSH) a partir del primer año post-TPH (1993-2008) en 169 supervivientes de nuestro centro sin DFT pre-TPH (autólogo 115 (68%), alogénico 54 (32%); varones 90 (53%); edad media 43 años (15-68); LAM/SMD 29%, Mieloma 23%, Non-Hodgkin 17%, Hodgkin 14%, LMC 12%, LAL 3%, otros 2%). Con un seguimiento medio de 75 meses (12-186), un total de 62 pacientes (37%) presentan DFT: hipotiroidismo subclínico en 54 (32%), hipotiroidismo primario en 6 (4%) e hipertiroidismo en 2 (1%). La prevalencia de DFT es superior en pacientes jóvenes menores de 40 años (48% vs 29%; p=0,01), pero no se asocia con el sexo, la enfermedad de base, el tipo de acondicionamiento ni el tipo de donante alogénico. Sorprendentemente, la prevalencia de DFT en nuestra serie es superior en receptores de un TPH autólogo comparado con receptores de TPH alogénico (43% vs 24%; p=0,02). Además, la DFT ocurre de forma más tardía post-TPH autólogo (mediana de 63 meses vs 23 meses en alogénico; p<0,01), a pesar de que el seguimiento post-TPH es similar en ambos grupos (p=0,20). A diferencia de los alogénicos, la mitad de casos de DFT post-TPH autólogo se detectan más de 5 años después del trasplante. Es posible que estudios previos hayan infravalorado la prevalencia de esta complicación tras TPH autólogo por seguimiento insuficiente. Estos datos permiten no sólo confirmar la conocida alta prevalencia de DFT post-TPH alogénico, sino también concluir que su prevalencia post-TPH autólogo es posiblemente más alta de lo inicialmente descrito, y que su diagnóstico precisa monitorización mantenida a largo plazo, más allá de 5 años post-TPH. Nuestra recomendación en base a estos resultados sería mantener la monitorización anual del perfil tiroideo a largo plazo, incluso en presencia de resultados previos normales, sobre todo en pacientes jóvenes. Esta estrategia posibilitaría el diagnóstico y tratamiento de DFT de aparición tardía post-TPH.

### TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA: FACTORES PREDISPONENTES DE NEUTROPENIA FEBRIL E INFECCIONES BACTERIANAS GRAVES EN LOS PRIMEROS CIENTO DÍAS

**PO-053**

A. Ferrari, L. Facchini, R. Martino, M. Granell, D. Varcárcel, J. Briones, J. Delgado, A. Sureda, S. Brunet, J. Sierra  
Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona

**Objetivos:** Analizar la incidencia y los factores de riesgo (FR) para desarrollar neutropenia febril e infecciones bacterianas graves (IBG), en los primeros 100 días posttrasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento de intensidad reducida (ALO-TIR).

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron en el estudio 195 adultos consecutivos receptores de un ALO-TIR (154 de donante familiar HLA idéntico, 41 donante no emparentado). Se analizaron sólo las infecciones bacterianas potencialmente graves y se excluyeron las secundarias a catéteres venosos causadas por estafilococos coagulasa negativos. El acondicionamiento consistió en Fludarabina/Melfalan (62%) o Busulfan (38%); se utilizó depleción T in vivo con ATG o Campath en el 13% de pacientes. La profilaxis de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) consistió en Ciclosporina A (CSA) y metotrexato (72%) o micomofetil fenolato (MMF) (28%).

**Resultados:** Durante los primeros 30 días posttrasplante, 141 pacientes (72%) desarrollaron neutropenia febril. Una IBG (bacteriemia, neumonía o infección urinaria no ligada a sondaje) se detectó en 27 pacientes (14%) en fase temprana (< día +30) y en 29 pacientes (15%) en la fase intermedia posttrasplante (días +31 al +100). En el análisis multivariado, los FR para neutropenia febril precoz incluyeron: duración de la neutropenia severa > 6 días (p < 0,02) y la mucositis oral de grado 3-4 o la diarrea de grado 2-3 (p=0,03); estos dos últimos hallazgos apoyan el concepto de "mucositis febril" en la mayoría de pacientes con fiebre durante la neutropenia en el contexto de ALO-TIR. Con respecto a las IBG en la fase intermedia (día +30 a +100), los tres FR identificados fueron el tratamiento esteroideo (fundamentalmente por EICH aguda 2-4) antes del día +100 (p < 0,01), la profilaxis de la EICH con MMF (p < 0,01) y el haber desarrollado una IBG precoz (< día +30) (p < 0,01). La frecuencia de desarrollo de una IBG entre el día +30 al +100 aumentó según el número de dichos FR: 1/74 (1,4%) en pacientes sin ningún FR, 13/77 (17%) en aquellos con 1 FR y 15/40 (38%) en aquellos con 2 ó 3 FR.

**Conclusiones:** En los primeros 30 días post-ALO-TIR la neutropenia febril se ve favorecida por la neutropenia igual o superior a una semana y por la mucositis oral o intestinal. En la fase intermedia (días 31 a 100) los factores predisponentes a IBG son el tratamiento corticoideo y el antecedente de este tipo de complicación en la fase precoz posttrasplante. En estas últimas circunstancias, cabe plantearse una profilaxis antibacteriana sistémica, que debería evitarse en los pacientes de bajo riesgo.

**ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL VALGANCICLOVIR ORAL EN EL TRATAMIENTO ANTICIPADO DE LA INFECCIÓN POR CMV DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS** **PO-054**

C. Cerrato<sup>1</sup>, C. Martín<sup>1</sup>, J.D. Tallón<sup>1</sup>, R. Fernández<sup>1</sup>, L. Quintana<sup>1</sup>, M. Labrador<sup>1</sup>, N. Fernández<sup>1</sup>, R. Rojas<sup>1</sup>, F. Martínez<sup>1</sup>, P. Gómez<sup>1</sup>, J. Torre Cisneros<sup>2</sup>, A. Torres<sup>1</sup>  
 Servicio <sup>1</sup>Hematología y <sup>2</sup>Unidad de Infecciosas.Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

**OBJETIVOS:** El objetivo de la terapia anticipada de la infección por CMV es evitar el desarrollo de enfermedad (aparición de síntomas) y negativizar la replicación viral del CMV. Pretendemos evaluar la eficacia y seguridad del valganciclovir oral (VGC) en el tratamiento anticipado de la infección por CMV en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) e identificar factores predictivos de fracaso terapéutico.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudiamos todos los pacientes sometidos a alo-TPH (n=138) en nuestro Servicio en los últimos 5 años (01/01/04 - 01/01/09). La mediana de edad de la serie es de 42,5 años (rango 7-64). De ellos 30 (57,7%) recibieron un alo-TPH familiar y 22 (42,3%) de donante no emparentado (DNE). La fuente de progenitores fue MO en 17 pacientes (32,7%), SP en 28 (53,8%) y SCU en 7 (13,5%). El acondicionamiento fue no mieloablatoivo en el 51,9% de los pacientes. Se realizaron determinaciones bisemanales de PCR cuantitativa para CMV, iniciándose tratamiento con VGC tras 2 determinaciones positivas (>600 copias/ml) o tras 1 determinación >5.000 copias/ml a dosis de 900 mg/12horas durante 14 días, seguido de 900 mg/24h hasta la negativización. Se consideró fracaso virológico la persistencia de PCR positiva tras 4 semanas de tratamiento. Un total de 57 pacientes (41,3%) presentaron replicación de CMV, siendo tratados con VGC. 52 pacientes. La mediana de seguimiento es de 17,4 meses (5,3 - 60 meses).

**RESULTADOS:** Se produjeron un total de 75 episodios de reactivación viral post-TPH. La mediana de tiempo a la primera positivización de la PCR fue de 42 días (6-182 días), no habiendo diferencias significativas entre acondicionamiento mieloablatoivo y no mieloablatoivo. La mediana de tiempo a la primera PCR positiva fue menor en el TPH de DNE (35,4 vs 42,5 días) pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencia en el pico máximo de copias alcanzado entre TPH de DNE vs emparentado (17.150 vs 19.650 copias/ml) ni entre tipo de acondicionamiento (18.500 vs 19.650 copias/ml). En el momento del primer episodio de infección, 32 pacientes (61,5%) sufrían EICH aguda o crónica en tratamiento con corticoides. Seis (11,5%) de los pacientes desarrollaron EICH agudo posteriormente y 14 (26,9%) no desarrollaron EICH. La mediana de duración del tratamiento con VGC fue de 25 días (10-187 días), siendo significativamente mayor en los pacientes con EICHa II-IV (27 vs 22,5 días, p=0,01), no habiendo diferencias significativas según el acondicionamiento ni donante. Sólo 5 pacientes (9,6%) negativizaron la PCR tras 14 días de tratamiento, precisando el 71% de los pacientes entre 15 a 60 días de tratamiento y el 15,7% de los pacientes más de 60 días. Analizamos diferentes factores que podrían estar implicados en el fracaso virológico (EICH, acondicionamiento, tipo de progenitores y donante, administración de ATG o radioterapia, diagnóstico, carga viral pico, CMV donante y días con prednisona>1mg/kg) resultando una asociación estadísticamente significativa con la presencia de EICHa II-IV (p=0,04) y carga viral pico >30.000 copias/ml (p=0,008). Hubo necesidad de cambiar a Foscamet en 5 (9,6%) de los pacientes por pancitopenia severa (PMN<500/mm<sup>3</sup>) y en 1 paciente (1,9%) por resistencia. La incidencia de enfermedad fue del 1,9%, siendo éste un caso de encefalitis por CMV en el caso resistente antes mencionado y correspondiendo con el exatus por CMV registrado.

**CONCLUSIONES:** El tratamiento anticipado con VGC es efectivo para reducir la incidencia de enfermedad por CMV en el alo-TPH, presentando el mismo perfil de toxicidad que el Ganciclovir pero reduciendo la estancia hospitalaria total y el número de reingresos. Los principales factores implicados en el fracaso virológico son la presencia de EICH moderada-severa y la presencia de una carga viral pico >30.000 copias/ml

**VALOR PRONÓSTICO DE LA DETECCIÓN DE DNA VIRAL DE VIRUS HERPES EN LAS BIOPSIAS DIGESTIVAS DE PACIENTES CON TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALO-TPH)** **PO-056**

A. Bermúdez, L. Yáñez, S. Cardaba, J. Gómez, M. Puento, J. Núñez, B. Castro, C. Richard, E. Conde, J. Baro, A. Iriondo  
 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Objetivo:** Estudiar el significado de la presencia de infección vírica detectada por cambios histológicos y moleculares en las biopsias digestivas de pacientes sometidos a alo-TPH relacionando con presencia enfermedad injerto contra huésped (EICH), enfermedad viral y evolución de las mismas. **Materiales y métodos:** Análisis retrospectivo de biopsias digestivas de 75 pacientes con alo-TPH realizado entre 1999 y 2008. Se realiza estudio histológico básico con tinción de PAS y se analiza el DNA viral mediante PCR-ELISA para EBV, CMV, HSV6 y HS1. Relación varón/mujer:47/28. Patología basal: leucemias agudas 29 (38,7%), leucemias crónicas 15(20%), linfomas 10(13%), mielomas 9(12%), SMD: 8 (10,7%) otros 4(6%). El status de la enfermedad al TPH era: RC en 34 (45,3%) RP en 7 (9,3%), refractariedad 22(29,3%) y sin tratamiento 12(16%). El acondicionamiento fue mieloablatoivo en 47 (62,7%). La fuente de progenitores fue médula ósea en 65 pacientes. De 64 pacientes valorables para EICHa, 34 presentan grados leves y 20 formas graves. La respuesta al tratamiento del EICHa fue 33 RC (44%), 13(17,3%) RP y 16 (21,3%) fueron refractarios. 63 pacientes fueron valorables para EICH crónico con formas limitadas en 20(45%) y extensas en 29 (84%). 10 (13%) pacientes se mostraron refractarios al tratamiento. El 88% de los pacientes eran CMV positivos. La biopsia digestiva (70% rectosigmoidoscopia) se practico en fase aguda en 44 pacientes (59%) y en 31 en fase crónica (41%). 68 pacientes habían presentado mucositis (severas el 60%). En el momento de la biopsia el 60% de los pacientes habían tenido EICH con participación digestiva. La clínica digestiva que motivo la biopsia fue nauseas/vómitos en 20%, diarrea en 30%, ileo-obstrucción en 22% y hemorragia en 16%. Fue grave en 33 pacientes (44%). En 35 pacientes se había documentado infección previa siendo en 44% de los casos vírica (CMV asociado o no a otros virus). **Resultados:** Mediana de tiempo de síntomas a biopsia:10 días (5-72). Infección por CMV coincidente con el episodio en 21/43(28%) de los casos. En 58 casos se sospecho clínicamente EICH (77%), en 7 (infección vírica y otros diagnósticos en 10. Se confirmo EICH histológico en 37 (50%), infección en 9 (12%), eich con infección en 5 (7%) y otros diagnóstico en 7 (32%). El grado de correlación entresospecha clínica y hallazgo histológico fue del 80%. Si se consideran los 39 pacientes con EICH clínico-histológico detectamos virus mediante PCR en 19 casos (50%) siendo el más frecuente el CMV asociado o no con HSV6 (10 casos). Estos pacientes presentan más episodios de reinfección por virus respecto al grupo que no los tiene (3 vs 1) y mayor numero de casos de EICH refractario a corticoides (10 casos versus 6 (30%)), y mayor necesidad de tratamiento corticoideo en fase crónica (4 meses vs 2,5). Aunque la mortalidad está también incrementada en el grupo de pacientes con EICH-PCR positivas para virus (10 vs 5) probablemente coexistan tambien otros factores que la favorezcan. **Conclusión:** La detección de DNA viral en las biopsias digestivas de pacientes sometidos a trasplante hematopoyetico parece conferir peor pronóstico del EICH con mayor necesidad de duración de tratamiento esteroides y mayor refractariedad. Se necesita un estudio prospectivo para confirmar estos hallazgos. *Proyecto financiado por IFLMAV- IPI 208/206.*

**TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO SUBMIELOABLATIVO DE MÉDULA ÓSEA CON CICLOFOSFAMIDA EN DOSIS ALTAS POST-INFUSIÓN DE PROGENITORES COMO PREVENCIÓN DE LA EICH** **PO-055**

J. Gayoso, P. Balsalobre, D. Serrano, G. Rodríguez, M. Kwon, C. Muñoz, J. Anguita, A. Pérez Corral, A. Gómez Pineda, I. Buño, J. L. Díez Martín  
 Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:** Sólo el 25-30% de los casos de tumores hematológicos en los que se indica trasplante alogénico tienen hermano HLA idéntico. Además, se encuentra donante no familiar compatible en un 60% de las búsquedas. Existen casos que precisan trasplante alogénico y no tienen donante óptimo, por lo que son necesarias nuevas estrategias para ofrecerles esta opción. Entre estas están distintos tipos de trasplante haploideéntico a partir de donantes familiares, con las ventajas de: rápida disponibilidad, implicación del donante y simplicidad logística respecto al donante no familiar.

**Materiales y métodos:** Presentamos nuestra experiencia inicial con un nuevo procedimiento de trasplante haploideéntico con progenitores de médula ósea con profilaxis de la EICH con ciclofosfamida en dosis altas (50 mg/kg iv) los días +3 y +4 post-infusión de progenitores y una combinación de ciclosporina/micofenolato, descrito por Luznik L et al (BBMT 2008; 14:641-650). El acondicionamiento submeloablatoivo (modificado del original) consistió en fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> iv (días -6 a -2), ciclofosfamida 14,5 mg/kg iv (días -6 y -5) y busulfán 3,2 mg/kg iv (día -3) en lugar de 200 cGy de irradiación corporal total.

**Resultados:** Hemos empleado el procedimiento en 4 pacientes con tumores hematológicos de alto riesgo sin donante alternativo, cuyas características se resumen en la tabla 1. Recibieron entre 0,6 y 4,4 x10<sup>8</sup> CNT/kg y entre 1,9 y 4,7 x10<sup>6</sup> CD34+/kg. El premdimiento de neutrófilos>500 se produjo entre +13 y +20d y el de plaquetas>20M entre +25 y +31d. Las principales toxicidades fueron mucositis gll en 3/4 casos y neutropenia febril en 4/4. Falleció 1 paciente (LLA refractaria) por VOD con fracaso multiorgánico sin premdimiento en día +15. El quimierismo fue completo en 3/3 desde el día +30. Dos tuvieron EICH aguda: 1 cutánea gll resuelta con tratamiento tópico y pulso de esteroides y 1 cutánea gll y digestiva III-IV refractaria a esteroides y timoglobulina que se resolvió con 2 dosis de células mesenquimales. Ninguno de los 2 ha tenido EICH crónica. El status de la enfermedad en día +90 fue RC en 2 y mejoría de RP previa en 1. Tres de los 4 casos continúan vivos con remisión de su enfermedad tras +13, +4 y +3 meses. Actualmente estamos evaluando su reconstitución inmunológica.

**Conclusión:** El trasplante haploideéntico de MO submeloablatoivo con profilaxis de EICH basada en dosis altas de ciclofosfamida post-infusión de progenitores es un procedimiento bien tolerado y puede considerarse una opción en casos seleccionados con tumores hematológicos de alto riesgo sin donante apropiado.

EDAD (años)	Sexo	Diagnóstico	Status preTPH	Líneas tto previo	TPH previo	INDICACIÓN HAPLO	Donante MO HAPLO HIJO
48	F	LMA 2ª	RC	2	TSCU	fracaso injerto TSCU	
19	M	LLA refractaria	FV	3	NO	no DNE/SCU	PADRE
39	M	Mieloma-rec. precoz	VGPR	5	AUTO	no DNE/SCU	MADRE
28	F	Hodgkin refractario	RP PET+	4 + RxT	NO (no colecta)	no DNE/SCU	HERMANA

**TRASPLANTE ALOGÉNICO EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO** **PO-057**

J. Núñez, C. Montes, A. Bermúdez, A. Insunza, C. Richard, A. Cuesta, R. Pérez Montes, B. González Mesones, J. Baro, A. Iriondo  
 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (ALO-TPH) es el único tratamiento curativo para los SMD. Revisamos la experiencia de nuestro grupo en este grupo de pacientes.

**Materiales y métodos:** Entre 1985 y 2009 se han realizado 43 ALO-TPH en pacientes con SMD. 23 eran hombres y 20 mujeres con una edad mediana de 43 años (14-72). Según la clasificación WHO: ARS(2), CRDM(6), AREB-1(13), AREB-2(11), LAM-SMD (4), SMD/SMC(4) y SMD no clasificado(3). Quince pacientes progresan antes del trasplante (9 a LAM), y 28 pacientes habían recibido quimioterapia u otros tratamientos previo al trasplante (en 5 casos existía un TPH previo: 2 alo-TPH y 3 TASPE y el SMD era secundario). Al trasplante 22 pacientes estaban en remisión, 14 estables y 7 en progresión. El donante fue familiar en 31 pacientes (HLA idéntico en 28) y no emparentado en 13 (8 HLA idéntico). La fuente de progenitores fue médula ósea en 36 pacientes. Treinta y siete pacientes recibieron acondicionamiento ablativo(1CT en 10). La profilaxis de EICH se realizó con CSA+MTX en 37 pacientes, CSA+Micofenolato en 3 y Campath in vitro +MTX+Prednisona en 3. En seis casos se empleo ademas ATG. **Resultados:** Se produce premdimiento en el 85% de los pacientes. Dos pacientes sufrieron fallo de implante/rescate con 2ºALO-TPH). 20 pacientes desarrollaron EICHa (grave en 6). Quince pacientes desarrollaron EICHc(extenso:10) y ninguno recaen en este grupo.14 pacientes fallecen antes del día 100 (10 por infección, 4 por toxicidad) y 11 de forma tardía (5 recaída/progresión de la enfermedad,2 EICH crónico extenso, 2 infecciones,1 en el curso de un segundo trasplante y 1 de causa desconocida en el 4º año posttrasplante). La tasa de recaída es del 24% (7/29). Dieciocho (42%) pacientes están vivos con una mediana de seguimiento de 32 meses(5-166). En toda la serie, la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad estimada los 5 años es del 30 y 25% respectivamente. Se relacionan con mayor supervivencia a los 5 años, edad al trasplante < de 50 años (45 vs 15% p=0,08), fecha del TPH posterior al 2000 (40 vs 10% p=0,003) y estado de la enfermedad al trasplante (respuesta vs progresión: 45 vs 5% p=0,01).

**Conclusiones:** El TPH es una opción curativa en pacientes con SMD. La edad < 50 años, el control de la enfermedad en el momento de TPH, el TPH posterior al año 2000 y el desarrollo de EICH confiere mejor supervivencia en nuestra serie.



### TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN: EXPERIENCIA PRELIMINAR EN CUATRO PACIENTES

PO-058

M. Rovira, E. Ricart, C. Martínez, F. Fernández Avilés, L. Rosiñol, M. Rosales, P. Marín, M. Lozano, E. Panés, E. Carreras  
Programa de Trasplante Hematopoyético. Hospital Clínic. Barcelona

**Introducción:** La etiopatogenia de la EC es poco conocida si bien parece existir un componente genético y ambiental, así como una pérdida de la inmunotolerancia en el tracto intestinal caracterizada por una respuesta inmune TH-1 exagerada. La mayoría de pacientes responden al tratamiento con esteroides u otros inmunosupresores, si bien un pequeño porcentaje presenta brotes de repetición refractarios a los tratamientos hoy en día disponibles. La actividad crónica mantenida de la EC ocasiona síntomas invalidantes y una mala calidad de vida. Dado que el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se ha mostrado eficaz en otras enfermedades caracterizadas por la pérdida de la inmunotolerancia, es posible que también lo sea en la EC.

**Pacientes y métodos:** Entre Julio de 2008 y Febrero de 2009, 4 pacientes con EC refractarios a tiopurinas, metotrexato e infliximab, o con intolerancia/toxicidad a los mismos, fueron tratados mediante un TAPH. Se trataba de 3 hombres y 1 mujer (mediana de edad 29 años, extremos: 16-39), con una EC de larga evolución (mediana 16 años, extremos: 3-18), con afectación ileo-colónica y, en tres de ellos, fistulas perianales recidivantes, habiendo recibido ocho líneas de tratamiento. La movilización de progenitores se realizó con ciclofosfamida 4 g/m<sup>2</sup> y G-CSF 10 mg/kg/d. El tratamiento de acondicionamiento consistió en ciclofosfamida (200 mg/kg), globulina anti-timocítica de conejo (7,5 mg/kg) y metilprednisolona IV (3 mg/kg). Durante los periodos de aplasia post-movilización y post-TAPH recibieron antibioterapia sistémica profiláctica. En el posttrasplante realizaron dieta famis y recibieron nutrición parenteral total. Desde el día +7 se les administró G-CSF.

**Resultados:** No se observó mortalidad relacionada con el procedimiento y su morbilidad fue aceptable. Todos los pacientes movilizaron, obteniéndose una celularidad mediana de  $9,4 \times 10^6$  CD34+/kg (extremos: 7,4-9,8). Los dos primeros presentaron anafilaxia a la ATG, por lo que en los siguientes se aumentó la dosis de esteroides previa. A pesar de la profilaxis antibiótica todos los pacientes presentaron fiebre de probable origen gastrointestinal en ambas fases de aplasia. Con la recuperación hemoperiférica los pacientes con fistulas presentaron abscesos que requirieron desbridamiento. Todas las pacientes presentaron una recuperación hemoperiférica rápida tras el TAPH, alcanzando cifras >500 neutrófilos tras una mediana de 12 días (extremos: 10-13), >1000 neutrófilos tras 13 días (extremos: 10-14), plaquetas >20x10<sup>9</sup> automantenidas tras 8 días (extremos: 6-8). Dos pacientes no precisaron transfusiones de plaquetas. Tras una mediana de seguimiento de 6 meses (extremos: 4-10) ningún paciente ha presentado nuevos brotes de EC.

**Conclusión:** Este experiencia, aunque limitada, evidencia que el TAPH es una alternativa terapéutica válida para los pacientes con EC refractaria.

### TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA PHILADELPHIA DEL ADULTO TRATADA CON IMATINIB: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

PO-060

A. Cuesta, L. Yáñez, J. Monge, A. Bermúdez, M. Colorado, J. Núñez, Z. Díez, G. Pérez, J. Baro, E. Conde, C. Richard, M. López, A. Iriando  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

El imatinib ha mejorado las tasas de respuesta en LAL-PH permitiendo que en mayor número de pacientes lleguen al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). La intensidad del acondicionamiento y uso posterior de imatinib son objetos de estudio.

**Material y métodos:** Entre abril-2004 y septiembre-2007, se ha realizado alo-TPH en 10 pacientes diagnosticados de LAL-PH (7 varones, 3 mujeres). La mediana de edad al trasplante era 37 años (26-49). Todos recibieron tratamiento según protocolo PETHEMA para LAL-PH. Tres pacientes precisaron intensificación temprana (día+14). Seis pacientes recibieron una segunda consolidación. Siete estaban en remisión molecular al trasplante. La mediana de tiempo desde diagnóstico al alo-TPH fue 7 meses (5-9,5). La fuente de progenitores fue médula ósea en todos los casos. En 7, el donante fue no emparentado. En 3 había al menos una disparidad en HLA (2 no emparentados, 1 familiar). El acondicionamiento fue mieloablativo en todos los pacientes (7 ICT+Cy y 3 con busulfan iv (12,8mg/kg) y fludarabina (120mg/kg). La profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (EICH) se realizó con ciclosporina asociada a MTX en 8 y micofenolato en 2 pacientes. No se empleó imatinib como mantenimiento post-trasplante.

**Resultados:** Todos los pacientes tuvieron preindimiento hematopoyético. La mediana de recuperación granulocitaria (100 y 500 neutrófilos/ul) y plaquetaria (20.000 y 50.000 plaquetas) fue en los días +13 (9-20), 16 (10-23), 14(12-22) y 18(18-29) respectivamente. Desarrollaron EICH aguda 7 pacientes (grado moderado:5, grave:2) y EICH crónica 5 (4 limitado y 1 extenso). Cinco pacientes fallecen, 1 por recaída y 4 por toxicidad temprana (3 fracaso multiorgano y 1 EICH), todos tratados con radioterapia. 3 pacientes presentaron recaída post-aloTPH (2 moleculares y 1 hematológica), rescatándose con imatinib e infusión de linfocitos del donante (ILD) 2 casos. Con una mediana de seguimiento de 18 meses (1-54), 5 (50%) pacientes están vivos y en remisión molecular. Todos ellos con EICH crónica. En nuestra serie, aunque con la limitación de su tamaño, los factores que se relacionan con mayor supervivencia es el uso de quimioterapia en el acondicionamiento (100% vs 30%) y el desarrollo de EICH crónica.

**Conclusiones:** En pacientes con LAL-PH que alcanzan trasplante en primera remisión/remisión molecular la disminución en la intensidad del acondicionamiento puede disminuir toxicidad y mejorar la supervivencia. El imatinib post-trasplante asociado con ILD permite rescatar pacientes con recaída molecular.

### VALGANCICLOVIR ORAL ES SEGURO Y EFICAZ PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CMV EN TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

PO-059

S. Glez, de Villambrosia, A. Bermúdez, J. Baro, M. Colorado, L. Yáñez, M. López Duarte, C. Richard, E. Conde, Z. Díez, A. Iriando  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

La administración del valganciclovir oral es eficaz en la terapia precoz anti-CMV en el trasplante de órgano sólido. En el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) la experiencia es muy escasa. Nuestro objetivo es analizar la eficacia de valganciclovir oral como terapia preventiva precoz anti-CMV tras el TPH.

**Protocolo de administración:** Se analizaron de forma retrospectiva veintiséis pacientes con antigenemia-CMV (Ag-CMV) recibieron de forma ambulatoria valganciclovir (900 mg/12h) durante una semana, con controles de Ag-CMV semanales; el valganciclovir se mantuvo siempre una semana adicional tras confirmar una Ag-CMV negativa. No se realizó mantenimiento y las dosis fueron ajustadas en función del aclaramiento renal.

**Características del grupo:** La edad mediana de los pacientes fue de 44 años. En 11 casos el TPH fue familiar y en 15 no emparentado. La fuente de PH fue MO (16), SP (9) o CU (1). En 13 casos se usó acondicionamiento mieloablativo (6 Bu-Cy, 6 Bu-Flu y 1 Bu-Flu-tiotepa) y en 13 no-mieloablativo (9 Flu-Mel, 2 Flu-Cy y 2 ICT +ATG). La profilaxis de la EICH se realizó con CsA+MTX (15) o CsA+MMF +/- ATG (11).

**Infección por CMV y EICH:** La mediana entre el TPH y la documentación de infección por CMV fue de 43 días (19-269). La mediana fue de 8 células/10<sup>6</sup> (2-100). De los 26 pacientes que desarrollaron infección por CMV, 25 lo hicieron antes del día 100 posttrasplante. 12 pacientes habían desarrollado EICH aguda leve-moderada y 1 EICH crónica.

**Resultados:** En los 26 pacientes tratados con valganciclovir se negativizó la Ag-CMV, 18 (70%) lo hicieron de forma rápida, en la 1ª semana (menos de 8 días), 7 en la 2ª y uno en la 3ª. Ninguno falleció durante el tratamiento. Ninguno desarrolló enfermedad por CMV durante el tratamiento. En 7 pacientes la Ag-CMV recidivó, en 3 de forma precoz (de los cuales 2 respondieron a valganciclovir oral) y 3 tardía. La mediana de días transcurrida entre el 1º y 2º tratamiento en estos fue de 45 días (2-150). La tolerancia fue buena: 13/26 (50%) desarrollaron toxicidad hematológica, en 12/13 grado 2-3 y 1/13 grado 4. 2/26 no finalizaron el tratamiento, en el 1º caso por fallo de preindimiento en paciente que recibía tratamiento concomitante con micofenolato y en el 2º caso por sospecha de neumonitis (que posteriormente no se confirmó) e inicio de tratamiento endovenoso.

**Conclusión:** El valganciclovir oral es eficaz y seguro como terapia preventiva precoz de la infección por CMV en pacientes sometidos a TPH. La toxicidad hematológica fue fácilmente abordable y el tratamiento pudo realizarse de forma ambulatoria.

### VARIABILIDAD INTERLABORATORIO EN LA CUANTIFICACIÓN DE LA CARGA VIRAL DE CITOMEGALOVIRUS POR PCR EN TIEMPO REAL

PO-061

I. Gracia Ahufinger<sup>1</sup>, N. Tormo<sup>2</sup>, I. Espigado-Iocino<sup>2,3</sup>, C. Solano<sup>4</sup>, A. Urbano-Ispizua<sup>2,3</sup>, M.A. Clari, F. de la Cruz Vicente<sup>2,3</sup>, D. Navarro<sup>5,6,8</sup>, P. Pérez-Romero<sup>2,3,8</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>3</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBS). <sup>4</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Valencia. <sup>5</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. <sup>6</sup>Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Los autores han contribuido de igual forma al trabajo. <sup>7</sup>Corresponding authors

**Introducción:** El tratamiento anticipado con antivirales es la aproximación terapéutica más extendida para el manejo de la infección por citomegalovirus (CMV) tras el trasplante de progenitores hematopoyético (TPH) y requiere un método sensible y específico para monitorizar la replicación viral. Aunque la utilización de la PCR en tiempo real (PCR-tr) se ha extendido como método diagnóstico, no existe un consenso entre distintos laboratorios acerca del umbral de carga viral a partir del cual comenzar el tratamiento, debido a la falta de estandarización entre las distintas técnicas utilizadas. Por este motivo nos propusimos comparar las técnicas de PCR-tr empleadas para la determinación de la carga viral de CMV en pacientes de TPH en dos hospitales españoles.

**Material y métodos:** Se emplearon muestras de sangre recogidas en tubos de EDTA de receptores de TPH en dos Centros españoles. Se realizaron 160 determinaciones analizándose 80 muestras por duplicado. Cada Centro seleccionó diez muestras con cargas virales con los siguientes valores: indetectable, <500 copias/ml, 500-5000 copias/ml y >10000 copias/ml. La determinación de la carga viral se llevó a cabo en uno de los Centros utilizando el kit de Abbott para PCR de CMV (Ciagen GmbH, Hilden, Germany, for Abbott Diagnostics, Des Plaines, IL) y en el otro Centro utilizando el kit Affigene CMV trender (Biomerieux, Cepheid AB, Bromma, Sweden).

**Resultados:** La media de las diferencias de la carga viral (log<sub>10</sub>) de las determinaciones de una misma muestra por los dos centros fueron las siguientes: 0,13± 0,36 para las muestras de carga viral indetectable; 0,84 ± 0,69 para las muestras de <500 copias/ml; 0,81 ± 0,49 para las muestras de 500-5000 copias/ml; 0,76 ± 0,35 para las muestras de >10000 copias/ml. En el análisis estadístico de los resultados según el origen de las muestras, las diferencias no fueron significativas para las muestras con carga viral indetectable y fueron significativas (p<0,05) para las muestras con cargas virales entre 500-5000 copias/ml independientemente del origen de la muestra. Sin embargo, los resultados de la carga viral mostraron diferencias significativas (p<0,05) para las muestras con carga viral <500 copias/ml y >10000 copias/ml enviadas desde el mismo centro y no fueron significativas para la enviadas desde el otro centro (p=0,052; p=0,247, respectivamente).

**Conclusiones:** La determinación de la carga viral por PCR-tr difiere según la sensibilidad de la técnica utilizada, por lo que no es posible determinar un umbral de tratamiento común. Cada centro de trasplante debería determinar su umbral de tratamiento lo que requeriría una población de pacientes extensa. Es por tanto necesaria la estandarización de la determinación de la carga viral de CMV mediante PCR-tr en receptores de TPH para poder definir un umbral común para el tratamiento anticipado.

**SEGUIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CMV EN PACIENTES CON TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON TRATAMIENTO ANTICIPADO GUIADO POR PCR EN TIEMPO REAL** **PO-062**

I. Gracia Ahufinger<sup>1</sup>, F. de la Cruz Vicente<sup>2</sup>, I. Espigado Tocino<sup>2</sup>, O.J. BenMarzouk Hidalgo<sup>3</sup>, J. Mier Mota<sup>4</sup>, J.M. Cisneros<sup>5</sup>, A. Urbano Ispizua<sup>2</sup>, P. Pérez Romero<sup>1</sup>  
 Servicios de <sup>1</sup>Enfermedades Infecciosas, <sup>2</sup>Hematología y Hemoterapia, <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, <sup>4</sup>Sevilla

**Introducción:** El tratamiento anticipado es la estrategia terapéutica más extendida para controlar la infección por CMV tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), y debe ser guiado por una técnica sensible y específica capaz de detectar bajos niveles de replicación viral. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del tratamiento anticipado guiado por PCR en tiempo real (PCR-tr) en la prevención de la enfermedad por CMV y la adquisición de inmunidad específica.

**Métodos:** Se incluyeron 10 pacientes con TPH y durante los seis primeros meses tras el trasplante se determinó en plasma la carga viral (CV) de CMV mediante PCR-rt (Affigene CMV treader; Biomerieux, Cepheid AB, Bromma, Sweden). El tratamiento anticipado se administró a partir CV >1000 copias/ml. Se determinó la adquisición de inmunidad por citometría de flujo.

**Resultados:** En nueve de los diez pacientes se detectó replicación viral, y ninguno desarrolló enfermedad por CMV. Cuatro pacientes no requirieron tratamiento anticipado, detectándose en tres de ellos CV <400 copias/ml entre los días 7 y 10<sup>3</sup> post-TPH. Entre los 6 pacientes que requirieron tratamiento anticipado, se detectó un período de replicación entre los días 7 y 63 post-TPH, con una mediana de 35 días, en el que el 17% de los pacientes tuvo CV >1000 copias/ml, y en ningún caso CV >10000 copias/ml. En un segundo período de replicación entre los días 77 y 119 post-TPH con una mediana de 84 días, el 67% de los pacientes tuvieron una CV >1000 copias/ml y el 33% una CV >10000 copias/ml. Tras cuatro semanas de tratamiento la reducción de la CV fue significativa respecto al valor al inicio del tratamiento, con una reducción de 3.27 log<sub>10</sub> copias/ml (IC: 0.2-3; p<0.05). En uno de los pacientes se estudió la reconstitución linfocitaria post-TPH alcanzándose 200 células/ml en el día 35 post-TPH, suficientes para el análisis por citometría de flujo. La respuesta inmune específica frente a CMV, fue positiva para células CD4+ productoras de IFN $\gamma$  en el día 42 post-TPH, y para células CD8+ productoras de IFN $\gamma$  en el día 98 post-TPH, considerando la adquisición de inmunidad a partir de este momento.

**Conclusiones:** Durante los seis primeros meses post-TPH se produjeron episodios de replicación por CMV en un 90% de los pacientes. Sin embargo, sólo el 60% de los pacientes requirió administración de tratamiento anticipado. El tratamiento anticipado guiado por rt-PCR fue eficaz para controlar la infección y prevenir la enfermedad por CMV. Para determinar la repuesta inmune específica frente a CMV fue necesario esperar que la reconstitución linfocitaria alcanzara 200 células/ml en sangre periférica.

**UN SEGUNDO TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALO-TPH) PUEDE SER UNA BUENA ALTERNATIVA PARA ALGUNOS PACIENTES HEMATOLOGICOS** **PO-064**

I. Romón, A. Bermúdez, J. Monge, L. Yañez, S. González V., C. Montes, J. Núñez, E. Bureo, E. Conde, J. Baro, M. Colorado, M. López, A. Insunza, C. Richard, A. Iriondo  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Marqués de Valdecailla. IIMAV. Santander

La realización de un segundo Alo-TPH puede ser una alternativa eficaz ante recaída o fallo de implante tras un Alo-TPH previo para algunos pacientes hematológicos, pero se asocia con una alta morbi-mortalidad. Presentamos los resultados de los segundos Alo-TPH realizados por nuestro grupo.

**Pacientes y métodos:** Entre julio-1983 y octubre-2008 se han realizado 38 segundos Alo-TPH, 24 de ellos después del 2000 (21 hombres y 17 mujeres). La patología de base que indicó el primer Alo-TPH fue: 32 neoplasias (11 leucemias agudas, 10 LMC, 4 SMD, 4 linfomas, 3 mielomas), 5 no-neoplásicas (4 AAS, 1 talasemia) y 1 tumor sólido. El motivo del segundo Alo-TPH fue recaída/progresión en 27 casos (71%), fallo de implante en 10 (26%) y segunda neoplasia en 1 (3%). La mediana de edad al segundo TPH fue 35 años (6-61) y la mediana de tiempo entre el primer y segundo Alo-TPH fue 27 meses (1-155). En 34 casos (89%) el donante fue HLA idéntico y en 33 (87%) familiar. En 7 casos (18%) se empleó un donante diferente al del primer Alo-TPH. La fuente de PH fue SP en 24 (63%). El 57% de los pacientes recibió acondicionamiento meloablativo (ICT+Cy o BuCy) asociado con ATG en 12 (31%). La profilaxis de la ElCh se realizó con CSA+MTX en 17 (47%); 6 pacientes (16%) no recibieron profilaxis alguna.

**Resultados:** En 35 pacientes (92%) se produjo implante. La incidencia de ElCh-a fue 52%, siendo grave (3-4) en el 18,5%. Once de 24 pacientes (45%) desarrollaron ElCh-c, 10 de ellos formas extensas. La mortalidad global (27 casos) fue del 71%. Dieciséis pacientes (42%) fallecieron antes del día 100. La causa de la muerte fue: infecciosa en 11 (5 bacteriana, 4 fúngica, 2 viral), fallo de implante (2) y ElCh (2). Once pacientes (29%) fallecen de forma tardía por recaída (4 casos), ElCh (5), infección viral (1) o causa desconocida (1). La supervivencia global (SG) fue 29% con una mediana de 23 meses (0.5-217). En pacientes con neoplasias la SLE fue 22% y la tasa de recaída 15,6%. Once pacientes están vivos (10 en RC) y 7 de ellos presentan ElCh crónico (2 limitado, 5 extenso). Los dos factores que se relacionan con una mejor supervivencia son la fecha del segundo Alo-TPH después del año 2000 (38% vs 14%) y el desarrollo de ElCh-c (63% vs 36%). El tipo de acondicionamiento no es un factor influyente.

**Conclusión:** Un segundo Alo-TPH, aunque asumiendo una alta mortalidad puede rescatar a un importante número de pacientes sin alternativas curativas. La supervivencia ha mejorado en la última década posiblemente debido a los mejores cuidados de soporte y a la implementación de las técnicas de tipaje HLA. El desarrollo de ElCh-c es clave para la SLE en pacientes con patología maligna.

**CUANTIFICACIÓN DEL QUIMERISMO EN LINFOCITOS T REGULADORES (TREG; CD4+/CD25+) POST ALO-TPH: ESTUDIO PILOTO DE FACTIBILIDAD** **PO-063**

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

**Introducción:** Los linfocitos Treg CD4+CD25+ desempeñan un papel crucial en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH), habiéndose demostrado en distintos estudios su función como inmunomoduladores en la tolerancia donante-receptor y, por tanto, su relación con el éxito/fracaso del procedimiento. Sin embargo, se desconoce qué influencia tiene la dinámica del quimerismo post-TPH de este subtipo celular, en la evolución del Alo-TPH.

**Material y métodos:** El estudio incluye 8 pacientes sometidos a Alo-TPH en los últimos 18m (Tabla 1). Se analizaron muestras de sangre periférica (SP) y linajes leucocitarios (linfocitos T (LT) y linfocitos Treg) obtenidas quincenalmente hasta la consecución de quimerismo completo (QC) y trimestralmente en SP a partir de entonces. El análisis de 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). La pureza de las muestras de linajes es superior al 95%, con lo que un porcentaje de receptor superior al 5% es considerado quimerismo mixto (QM). La sensibilidad para la detección de QM en muestras de SP es del 1%.

**Resultados:** En todos los casos se obtuvo una cantidad de ADN de Tregs suficiente para poder realizar la PCR. Los resultados de la cuantificación del quimerismo post-TPH se presentan en la Tabla 1.

Se ha comprobado la persistencia de linfocitos Treg del receptor en 3 de los 8 casos. Es interesante destacar que todos los casos mostraron QC en muestras de SP. Adicionalmente, sólo 2 de los 3 casos con QM en Treg mostraron, a su vez, QM en LT. En el tercer caso, sólo se detectó celularidad del receptor en el linaje Treg. Todos los casos evolucionaron espontáneamente a QC ulteriores determinaciones.

**Conclusiones:** El análisis del quimerismo en Treg es factible en pacientes sometidos a Alo-TPH. Si bien se observa una asociación entre el QM en Treg y en LT, ésta no es absoluta. El análisis de un mayor número de casos permitirá dilucidar la influencia de la dinámica de las poblaciones de Tregs de donante y receptor tras el Alo-TPH sobre el éxito del procedimiento.

UPT	TPH	SP	LT	Treg	ElCh	ElCh-c	ElCh-a	LFU
1	AB	QC	QC	QC	0	0	0	100
2	AB	QC	QC	QC	0	0	0	100
3	AB	QC	QC	QC	0	0	0	100
4	AB	QC	QC	QC	0	0	0	100
5	AB	QC	QC	QC	0	0	0	100
6	AB	QC	QC	QC	0	0	0	100
7	AB	QC	QC	QC	0	0	0	100
8	AB	QC	QC	QC	0	0	0	100

**VALOR PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL PREVIA AL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA** **PO-065**

D.A. Ramírez, J. Falantes, F. Márquez, E. Ríos, A. Marín, J. González, J.T. Campo, M. Carmona, I. Espigado, A. Urbano Ispizua  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes (pts) con leucemia mieloide aguda (LMA) es heterogéneo en función de diferentes variables. El valor de la enfermedad mínima residual (EMR) tras quimioterapia parece relacionarse a riesgo de recaída. Sin embargo, los datos sobre el papel de EMR en el pronóstico tras trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) son escasos.

**Objetivos:** Analizar el valor pronóstico de EMR en pts sometidos a TPH por LMA.  
**Pacientes y métodos:** Se analizaron 83 pts con LMA en RC sometidos a TPH (2000-09). Las características basales se exponen en la tabla 1. La EMR se estudió tras inducción y consolidación por citometría de flujo multiparamétrica o biología molecular en casos evaluables. Para el análisis se consideraron los datos de EMR postconsolidación. La decisión de TPH autólogo/alogénico se realizó según riesgo individualizado y disponibilidad de donante. 30 pts recibieron autoTPH (EMR+19 pts y EMR-11 pts) y 53 pts aloTPH (EMR+30 pts y EMR-23 pts). 17 pts (20%) alcanzaron EMR- tras inducción y 34 pts tras consolidación (41%).

**Resultados:** 55 pts (66%) permanecen vivos. La supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG) fue 54% y 61%. SLE en pts con EMR- vs EMR+ fue 70% vs 44% (p=0,022) y SG 75% vs 52% (p=0,029) respectivamente. Causas de mortalidad (28 pts): Progresión enfermedad/recaída (n=20, 71%), infección (n=6, 21,7%), hemorragia (n=3, 10%), fallo de implante (n=2, 7%) y ElChA (n=1, 3,5%). Recaída y éxitus ocurrieron fundamentalmente en los primeros 20 meses postTPH. Por subgrupos: 9/19 (47%) pts EMR+ sometidos a autoTPH fueron éxitus (3 pts por recaída/progresión: 89% éxitus, con mediana entre recaída y éxitus: 94 días) y 13/19 (68,5%) pts recaen, con mediana recaída: 187 días. En el otro extremo, sólo 4/23 (17%) pts EMR- sometidos aloTPH fueron éxitus (2/4 recaen y sólo 1 de ellos éxitus por progresión). Se realizó autoTPH en 11 pts con EMR- (4/12 pts recaen, mediana 112 días, y sólo 3/12 pts fueron éxitus por progresión). Globalmente, EMR+ se relacionó a mayor riesgo tanto de recaída (OR=2.7 IC 95% 1,07-7; p=0,032) como de mortalidad global (OR=3, IC 95% 1,09-3; p=0,029). No hubo asociación estadísticamente significativa entre EMR+ y mortalidad relacionada con el trasplante.

Edad (mediana, rango)	41 (15-61)
Sexo	H:36 M:47
Subtipo FAB	
M0	8
M1	22
M2	13
M3	4
M4	14
M5	19
M6	1
M7	2
TPH	AutoTPH: 30 AloTPH:53
Acondicionamiento	Busulfan/ciclofosfamida: 67 (80,7%) Esquemas Fludarabina: 10 (12%) Otros: 6 (7,3%)
Fuente progenitores hematopoyéticos	SP: 75 MO: 4 SCU: 4
EMR- inducción	17 pts (20,5%)
EMR- consolidación	34 pts (41%)

Tabla1. Características basales de los pacientes

La presencia de EMR+ postconsolidación se relaciona a mayor riesgo de recaída y mortalidad tras TPH.

**LA ADMINISTRACIÓN INTRAMEDULAR DE PROGENITORES DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL OFRECE UNA NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA A LOS PACIENTES QUE REQUIEREN DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO**

**PO-066**

M. Rovira, C. Martínez, F. Fernández Avilés, L. Rosiñol, C. Sanz, P. Marín, E. Carreras  
Programa de Trasplante Hematopoyético. Hospital Clínic. Barcelona

**Fundamento:** La dificultad para localizar unidades de SCU con suficiente celularidad y compatibilidad impide que muchos adultos sin donante compatible puedan beneficiarse de un TPH. Frassoni y cols. han reportado que la administración intramedular (IM) de SCU favorece el implante al evitar el secuestro esplénico, hepático y pulmonar. Nuestro objetivo fue valorar mediante un estudio piloto (NCT00838019) si el TSCU-IM puede ser una opción válida para estos pacientes.

**Pacientes y métodos:** Desde abril 2008, ofrecemos un TSCU-IM a los pacientes con hemopatías malignas, sin otras alternativas terapéuticas, sin donante familiar, sin donante no emparentado tras una búsqueda prolongada y sin una unidad de SCU con  $>2 \times 10^7$  CMN/kg y/o  $>1 \times 10^5$  CD34/kg. Como eventual tratamiento de rescate se procede a obtener progenitores de sangre periférica o, de no ser posible, a identificar un familiar haploidéntico. Tras su descongelación los progenitores de SCU se concentran mediante centrifugación hasta lograr volúmenes totales de 35-40 ml, que se administran en quirófano y bajo sedación controlada, mediante 3-4 punciones de 10 ml en ambas crestas ilíacas postero-superiores. El resto del procedimiento no difiere del de un TSCU convencional.

**Resultados:** En el periodo marzo 2008 – mayo 2009, se trataron cuatro pacientes con una mediana de edad de 37 años (extremos 29-61), afectos de LA bifototípica en 3ª recaída, LMA en 3ª recaída, linfoma de Hodgkin quimio-resistente y CRDM en progresión, respectivamente, con un peso mediano de 71 kg (61 – 114). Según la enfermedad de base y edad se emplearon regímenes mieloablativos (1 caso), de intensidad reducida (1 caso) o secuenciales (2 casos). Recibieron unidades con 5/6 identidades y una celularidad mediana (extremos) post-descongelación de 1.1 (0.6 – 2) CMN x  $10^7$ /kg y 0.5 (0.3 – 0.9) CD34+ x  $10^5$ /kg. La administración IM se efectuó sin incidencias en un tiempo medio de 15 min. Todos lograron el implante leucocitario y dos el plaquetar (última transfusión +27 y +28). Tres presentaron una EICH aguda GII que se controló con esteroides. Dos pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas (sepsis no filiada, toxoplasmosis cerebral) en los días +100 y +115 y dos siguen vivos y en remisión completa tras 12 y 14 meses de seguimiento. Otras incidencias destacables fueron un SLP-postTPH que se resolvió con rituximab, un síndrome del implante y múltiples episodios de reactivación citomegálica.

**Conclusiones:** La administración IM de progenitores de SCU ofrece una nueva posibilidad terapéutica para los pacientes que carecen de otras opciones ya que permite la reconstitución hematopoyética y un adecuado efecto antitumoral a pesar de emplear unidades de SCU con escasa celularidad en pacientes con enfermedad avanzada.

**MUTACIONES DEL GEN HFE EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y SU RELACIÓN CON LOS NIVELES SÉRICOS DE FERRITINA**

**PO-068**

E. López<sup>1</sup>, C. Martínez<sup>1</sup>, A. Jerez<sup>2</sup>, C. Castilla<sup>1</sup>, F. De Arriba<sup>1</sup>, J. Nieto<sup>1</sup>, I. Heras<sup>1</sup>, M. Muro<sup>2</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.  
<sup>2</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

**Introducción:** En la hemocromatosis hereditaria se han identificado mutaciones puntuales en el gen HFE: C282Y, HD63 y S65C relacionadas con el metabolismo del hierro. Hay escasa información acerca del papel que puede jugar las variedades moleculares del gen HFE en ocasionar problemas de sobrecarga férrica en el post-trasplante. Nuestro objetivo fue investigar el papel de las mutaciones del gen HFE en los niveles séricos de ferritina en pacientes sometidos a alo-TPH y analizar su posible interacción con la presencia de EICH crónico, edad, sexo y fuente de progenitores hematopoyéticos (FPH).

**Métodos:** Se investigaron las mutaciones C282Y, HD63 y S65C en 101 pacientes sometidos a alo-TPH, junto a sexo, edad, FPH, tipo de donante, quimera por PCR, EICH crónico, EICH crónico con requerimientos terapéuticos y número de CH transfundidos previos a la determinación de la ferritina, que fue realizada, al menos, un año tras el trasplante. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar o mediana (P25-P75), según se ajusten o no a la normalidad y las variables categóricas como porcentajes. Se analizó la posible relación de las variables con niveles elevados de ferritina ( $>1000 \mu\text{g/l}$ ) mediante regresión logística.

**Resultados:** La media de edad fue de 45 años ( $\pm 15$ ), siendo varones el 65%. En el 86% la FPH fue SP. Catorce trasplantes fueron de DNE. En 52 casos se observó un genotipo normal. 9 eran heterocigotos para C282Y, 32 para HD63 y 2 para S65C. No se detectó ningún homocigoto C282Y/C282Y. Dos eran homocigotos HD63/HD63, uno y dos pacientes eran portadores doble heterocigotos para las mutaciones C282Y/SC65 y C282Y/HD63. Sólo 1 era C282Y/HD63/SC65. La mediana de ferritina en los casos con genotipo normal fue de 415  $\mu\text{g/l}$  (108-867), en los heterocigotos para C282Y de 305 (30-1572), para HD63 de 467 (143-953) y para S65C de 700 (568-833). En homocigotos HD63/HD63 la mediana fue de 293 (194-393) y doble heterocigoto C282Y/HD63 de 207 (42-372). El nivel de ferritina de los pacientes C282Y/SC65 y C282Y/HD63/SC65 fue de 9 y 521 respectivamente. Presentar EICH crónica con requerimientos terapéuticos se asoció con niveles de ferritina superiores ( $p=0.012$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia de mutaciones puntuales del gen HFE en nuestra serie tuvo una distribución similar a la población general. Los diferentes patrones genéticos estudiados no guardaron relación con los niveles de ferritina séricos. El único factor relacionado fue el presentar EICH crónica que requiriera tratamiento activo, comportándose la ferritina posiblemente como marcador de inflamación.

**BUSULFAN Y FLUDARABINA INTRAVENOSAS (BUXFLU) COMO ACONDICIONAMIENTO EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA: ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

**PO-067**

G. Rodríguez Macías, C. Muñoz Martínez, J. Gayoso, D. Serrano, P. Balsalobre, P. Font, C. Encinas, A. Gómez Pineda, J.L. Díez Martín  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:** La Fludarabina (Flu) inhibe la proliferación linfoide, provocando un alto grado de inmunosupresión, que favorece el injerto y la recuperación hematológica. Además tiene un efecto sinérgico en combinación con Busulfán (Bux). Su buen perfil de seguridad y su baja mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), ha llevado a diferentes grupos a reemplazar la ciclofosfamida por Flu en distintos esquemas de acondicionamiento y se ha utilizado con éxito en acondicionamiento de intensidad reducida (RIC), en combinación con Bux y recientemente con dosis ablativas de Bux. OBJETIVO: Analizar nuestra experiencia en términos de eficacia y seguridad utilizando BuxFlu iv como acondicionamiento en pacientes con LAM candidatos a consolidación con TPH. Métodos: Pacientes con LMA con riesgo intermedio o alto fueron trasplantados en nuestro centro usando BuxFlu iv como esquema de acondicionamiento. El esquema mieloablativo consistió en Flu 40mg/m<sup>2</sup>/día y Bux 3.2 mg/kg/día (dosis única) administrados ambos intravenosos, los días -6 al -3 (Dosis total: Flu 160 mg/m<sup>2</sup> y Bux 12.8 mg/kg). La combinación de RIC consistió en Flu 30 mg/m<sup>2</sup>/día, los días -7 al -3 y Bux 3.2mg/kg/día, los días -6 y -5 y 1.6 mg/kg el día -4 (Dosis total: Flu 150 mg/m<sup>2</sup> y Bux 8 mg/kg). En los 13 Alo-TPH se utilizó Ciclosporina y Metotrexato como profilaxis de EICH. Timoglobulina fue administrada en los trasplantes no relacionados. RESULTADOS: Desde Marzo 2005 hasta Junio 2009, 17 pacientes han sido trasplantados en nuestro centro utilizando BuxFlu. Los resultados se resumen en la tabla 1, de acuerdo al tipo de Trasplante e intensidad de acondicionamiento. El injerto leucocitario y plaquetar ocurrió en todos los pacientes, excepto en 1 paciente que falleció en el día +23 por progresión de la enfermedad. La toxicidad más frecuente relacionada con el acondicionamiento fue la mucositis, presente en todos los pacientes. Toxicidad hepática grado I se observó en un 25% de los autólogos y en un 29% de los alogénicos. 3 de los pacientes sometidos a Alo-TPH recayeron o progresaron (1,3, 9 meses tras TPH), con una mediana de seguimiento de 51 meses. La SLE es del 100% en Autólogos y 69.2% en Alogénico. No se ha observado MRT. **Conclusión:** Los resultados preliminares de BuxFlu en pacientes con LMA, demuestran que es segura en términos de toxicidad y MRT, factible en términos de injerto y efectiva en el control de la enfermedad. No obstante un mayor seguimiento y estudios comparativos son necesarios para confirmar estos resultados, incluyendo el efecto anti-leucémico de esta combinación

	AUTO	ALO	
		Mini-ablo	Mieloablativo
n	4	5	8
Sexo (Hombre/Mujer)	1/3	1/4	5/3
Donante familiar/no emparentado	N/A	3F/2DNE	7F/1DNE
Estado de la enfermedad al TPH (n)	(4) RC1	(2) Aplasia sin blastos/ (2) progresión/ (1) RC.	(6) RC1/ (2) EMR+
Mediana de edad (Rango)	57 (45-63)	48 (37-63)	42 (20-46)
Mediana (días) hasta prendimiento Neutrófilos (Rango)	14 (13-16)	18,5 (11-20)	17 (15-21)
Mediana (días) hasta prendimiento plaquetar (Rango)	19 (17-21)	12 (8-14)	13 (11-15)
Mucositis n (grado)	1(1)/3 (2)	1(1)/3 (2)	2(1)/6 (2)
Toxicidad Hepática n (grado)	3 (0)/1 (1)	3 (0)/1 (1)	5 (0)/3 (1)
Mediana de seguimiento en meses (rango)	8,5 (5-21)	12,5 (6-27)	10 (2-51)
Status de la enfermedad en el último seguimiento (n)	Vivos y en RC1 (4)	Vivos y en RC3/ Vivo y en progresión/1/ muerto en progresión (1)	Vivos y en RC7/ Vivo y en progresión (1)
SG según mediana de seguimiento (%)	100%	80%	100%
SLP según mediana de seguimiento (%)	100%	60%	88%

SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia Libre Progresión; RC: Remisión Completa

**EL CAMBIO DE GRUPO SANGUÍNEO PROPICIADO POR EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS MODIFICA LOS NIVELES CIRCULANTES DE FACTOR VON WILLEBRAND**

**PO-069**

E. López, A. Jerez, C. Martínez, J. Nieto, V. Roldán, S. Palacios, I. Heras, J. Corral, V. Vicente  
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Murcia

**Introducción:** El grupo sanguíneo O se asocia con menores niveles plasmáticos de factor von Willebrand (FvW) y factor VIII (FVIII) por mecanismos todavía no completamente caracterizados. No hay estudios que investiguen las modificaciones de estos factores en los pacientes que cambian de grupo sanguíneo tras un trasplante alogénico (alo-TPH) con incompatibilidad de grupo entre el donante y el receptor (donante O, receptor cualquier otro grupo). Pensamos que es un modelo excelente y elegante para evaluar el papel de la hematopoyesis en esta asociación y podría aportar información al respecto.

**Métodos:** Se estudiaron 96 pacientes sometidos a alo-TPH entre septiembre de 1996 y enero de 2009 en los que se determinó el nivel de FVIII coagulante y de FvW antigénico mediante test inmunológico. En el momento de la determinación de los niveles plasmáticos los pacientes debían presentar un injerto estable y quimera completa. Las variables categóricas se expresan como porcentajes y las continuas como mediana (P25-P75) al no ajustarse a la normalidad. La comparación entre grupos se realizó mediante la U de Mann-Whitney.

**Resultados:** De los 96 pacientes, 60 eran hombres (63%). La fuente de progenitores hematopoyéticos fue sangre periférica en 83 (86%) y médula ósea en 13 (14%). Se empleó donante no emparentado en 14 casos (14%). Sólo en 3 casos se constató quimerismo mixto, por lo que fueron excluidos del estudio. De los 93 alo-TPH finalmente incluidos, 63 (68%) eran isogrupo y 30 (32%) presentaban incompatibilidad de grupo donante-receptor, siendo en 10 casos, el donante O y el receptor de cualquier otro grupo (grupo cambio a O) y 12 casos con receptor O y donante no-O (grupo cambio a no-O). La Tabla muestra los resultados.

	A) Isogrupo O (n=29)	B) Isogrupo no O (n=34)	C) Cambio a O (n=10)	D) Cambio a no-O (n=12)
FvW (U/Dl)	150(109-214)	225 (182-255)	161(120-220)	204(171-227)
FVIII (U/dl)	122 (93-154)	135 (110-176)	120 (107-146)	130 (82-160)

FvW A vs B p=0.002; A vs D p=0.071; y B vs C, p=0.018. No hay diferencias respecto al FVIII.

**Conclusiones:** En los alo-TPH con incompatibilidad de grupo, destacamos una reducción de los niveles de FvW esperados para un receptor no-O si el donante es O ( $p=0.018$ ) y viceversa, un aumento de FvW para el receptor O si el donante es no-O. El comportamiento para el FVIII sigue la misma tendencia aunque no alcanza significación estadística. Estos resultados demuestran por primera vez de forma contundente y elegante como el cambio "in vivo" de grupo sanguíneo modifica los niveles circulantes de FvW, hecho que puede modificar el riesgo de episodios oclusivos vasculares.

**REDUCCIÓN DE LA MRT, ESPECIALMENTE LA INFECCIOSA, A LO LARGO DE 15 AÑOS TRAS ALO-TPH DE HERMANO HLA-IDENTICO**

**PO-070**

A. Kerguelen Fuentes, R. Martino, A. Sureda Balari, L. Facchini, M. Granell Gorrochateguil, S. Brunet, J. Delgado, J. Briones Meijide, D. Valcarcel, J. Sierra  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

La muerte no relacionada con recaída (NRM), especialmente a infección (IRM), en trasplantados es una vivencia frustrante para un equipo médico, y su reducción es objetivo prioritario e universal. Sus causas son múltiples, incuanticables y/o sutiles, y es difícil definir cambios prácticos que conlleven variación de la NRM e IRM en el tiempo. Sin embargo, sigue siendo imprescindible su análisis periódico y de sus factores de riesgo (FR). Este hecho es el objetivo de nuestro estudio retrospectivo en 580 alotransplantados de hermano histocompatible entre 1994 y 2008 y focalizado a los primeros 2 años posttrasplante. Se realizaron 3 tipos de regimenes: convencional, no manipulado en 185p, y con depleción T (fundamentalmente selección CD34+) en 200p, y acondicionamiento de intensidad reducida (Alo-TIR) en 195p. Se identificó reducción de la NRM e IRM en los 315 aloTMO entre 1994 y 1999 y los 265p de 2000 a 2008 (incidencia a los 2 años de la NRM 30.5%vs.12%, respectivamente; IRM de 17.5% vs. 9%, P<0.001), con una mediana hasta la IRM de 102 días (8-700) vs. 99(8-711), respectivamente. Los casos entre ambos periodos diferían en: edad>50 años, 21% vs. 57%(P<0.01), fase avanzada en 47% vs. 69%(P<0.01), mayor profilaxis precoz antibiótica IV y anti-Aspergillus\* entre 94-99 y predominio de Alo-TIR en 2000-2008. Las causas específicas de IRM entre 1º-2º periodo fueron: a)inf.bacteriana (3.1%vs. 3%); b)fúngica (6.3% vs. 3.5%); c)enfermedad por (E-)CMV (3.8% vs. 3.4%); d)virus no CMV (0.6%vs.1.5%); e)infección clínica no documentada microbiológicamente (CDI)(10.2% vs. 1.9%). En el multivariante, influían en la IRM en el periodo completo:a)años 94-99(HR 3.8, P<0.01); b)EiChA 2-4(HR 2.4, P<0.01); c)inf. fúngica invasiva (IFI)(HR 2.5, P<0.01); y d)E-CMV (HR 3.2, P<0.01), y profilaxis de la EiCh con esteroides mostró una tendencia (P=0.1). En el análisis centrado en el periodo 94-99 se identificaron 5 FR:a)fase avanzada (HR 1.8, P=0.01);b)EiChA 2-4 (HR 1.7, P=0.03);c)IFI (HR 3.3, P<0.01);d)E-CMV (HR 2.9, P<0.01); y e)esteroides profilácticos (HR 1.8, P=0.04), mientras que desarrollo de inf. bacteriana grave precoz (< día +100) mostró una tendencia (P=0.08). En el periodo 00-08 fueron 3 FR:a)EiChA 2-4 (HR 3.4, P<0.01);b)IFI (HR 2.5, P=0.04); y c)E-CMV (HR 4.4, P<0.01), mientras que el régimen convencional (vs. AloTIR) y la profilaxis corticosteroidea mostraron una tendencia (P=0.1). En resumen, la IRM en los primeros 2 años posttrasplante ha disminuido a la mitad en los últimos 15 años, sin clara relación con el tipo de acondicionamiento. La EiChA con corticoterapia prolongada es el principal FR, y las infecciones que más impactan la IRM (y la NRM) son las IFI y la E-CMV. La muerte por CDI se ha reducido reducido considerablemente, pese al menor número de autopsias (40% en 1994 y 20% en 2008). Estos resultados sugieren que los cambios diagnósticos y en tratamiento de soporte probablemente han conducido a la reducción progresiva de la IRM y NRM, pese a transplantar pacientes mayores y en fases más avanzadas.

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTICIPADO FRENTE A LA PROFILAXIS EN LA INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS EN ALO-TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

**PO-072**

F. de la Cruz Vicente<sup>1</sup>, M. Aguilar Guisado<sup>2</sup>, J.M Cisneros Herreros<sup>3</sup>, A. Urbano Ispizua<sup>1</sup>, I. Espigado Tocino<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. <sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** La infección por CMV es una causa importante de morbimortalidad en receptores de Alo-TPH. Se produce habitualmente entre el día 0 y +100 posttrasplante. Más del 50% de los receptores de alo-TPH desarrollan una infección por CMV. El factor de riesgo más importante es el estado serológico del paciente, siendo máximo en pacientes seropositivos. En la actualidad no existe consenso en cuanto a qué medida de prevención frente a CMV realizar (profilaxis universal versus tratamiento anticipado)  
**Objetivos:** Evaluar la eficacia del tratamiento anticipado con valganciclovir oral 6 ganciclovir iv comparado con la profilaxis universal con ganciclovir en la prevención de la enfermedad por CMV en los receptores de alo-TPH.  
**Pacientes, material y métodos:** Se trata de un estudio prospectivo de receptores de Alo-TPH que realizan tratamiento anticipado frente a CMV guiado por antigenemia positiva (valganciclovir 900 mg/12h v.o durante 14/21 días o ganciclovir iv 5mg/kg/12h 14 días), comparado con receptores de Alo-TPH, que recibieron profilaxis universal frente a CMV (ganciclovir 5mg/kg/12h iv durante 6 días, seguido de 5mg/kg tres días a la semana del día 0 al +100). A todos los pacientes se les realizaron determinaciones semanales de carga viral medida mediante antigenemia pp-65 hasta el día +100 posttrasplante, bisemanales hasta el sexto mes, y mensuales hasta el año.  
**Resultados:** Se incluyeron un total de 60 pacientes. El 50% recibieron tratamiento anticipado, y el otro 50%, profilaxis universal. La edad mediana fue de 42 años (17-64). El 45% de los pacientes eran varones. El diagnóstico hematológico más frecuente fue leucemia aguda en el 63.3% del total. El trasplante fue de hermano HLA idéntico en el 83.3%. El 56.7% de los casos recibió acondicionamiento mieloablativo. El receptor presentó una serología basal positiva frente a CMV en el 51.7%, y en los donantes el 46.7%. El 52.5% de los pacientes cumplió el protocolo de determinaciones. La incidencia de infección por CMV, fue del 38.3%, sin observar diferencias entre ambos grupos, siendo el diagnóstico: infección asintomática en el 87%, síndrome viral en el 4.3%, y enfermedad por CMV 8.6%. No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al diagnóstico de la infección, el estado serológico del donante o del receptor, ni el régimen de acondicionamiento recibido. La toxicidad del tratamiento fue nula. La mortalidad cruda fue del 33.3%, no hubo mortalidad relacionada con CMV, y no hubo mayor mortalidad en los pacientes que presentaron infección por CMV. En los pacientes en profilaxis, la mediana de días de tratamiento fue de 39 días (39-102), mientras que con tratamiento anticipado fue de 14 días (14-42).  
**Conclusiones:** La prevención de la infección por CMV con tratamiento anticipado guiado por antigenemia positiva es al menos tan eficaz como la profilaxis universal con ganciclovir iv. El consumo de fármacos fue significativamente inferior en la cohorte prospectiva frente a la retrospectiva.

**LA ADMINISTRACIÓN PROFILÁCTICA DE GANCICLOVIR TRAS EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS APENAS REDUCE LA CARGA VIRAL DE CITOMEGALOVIRUS MEDIDA MEDIANTE PCR-RT**

**PO-071**

F. de la Cruz<sup>1,3</sup>, P. Pérez-Romero<sup>3</sup>, I. Gracia-Ahuñger<sup>2</sup>, M. Aguilar Guisado<sup>2</sup>, A. Urbano Ispizua<sup>1,3</sup>, I. Espigado<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. <sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. <sup>3</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** El 50% de Alo-TPH presentan infección por CMV, entre el día 0 y 100. En la actualidad hay dos formas de evitar la infección por CMV: la profilaxis universal (administración sistemática de ganciclovir tres veces por semana hasta el día +100) y el tratamiento anticipado (administración de ganciclovir sólo a los casos que presentan replicación viral). El tratamiento anticipado con antivirales, ha sido posible gracias al uso de técnicas de replicación viral, siendo las más extendidas la antigenemia pp-65 y la PCR cuantitativa. Los datos actuales para comparar la eficacia de la profilaxis y del tratamiento anticipado se basan en la disminución o negativización de la antigenemia pp65. Sin embargo, los datos obtenidos con la PCR cuantitativa, al ser una técnica más sensible que la antigenemia, podrían reflejar mejor la eficacia anti-CMV de la profilaxis universal y del tratamiento anticipado.  
**Objetivos:** Comparar en pacientes sometidos a alo-TPH la eficacia anti-CMV de la profilaxis universal versus el tratamiento anticipado, cuantificando de forma seriada la replicación de CMV mediante PCR cuantitativa y antigenemia pp65.  
**Material y métodos:** Se incluyeron en el estudio pacientes receptores de Alo-TPH. Un grupo de pacientes recibió profilaxis universal (ganciclovir 300 mg/24 h, 3 días/semana, 100 días) y el otro grupo, tratamiento anticipado (ganciclovir 5mg/kg/12h durante 14 días, guiado por antigenemia positiva). Se determinó en todos la carga viral de CMV por PCR-RT y por antigenemia durante un seguimiento de 6 meses (total 14 determinaciones). La antigenemia se realizó por inmunofluorescencia en leucocitos con el anticuerpo monoclonal anti-pp65. Para la determinación por PCR-RT se aisló el ADN vírico en plasma y se utilizó como molde para la amplificación por PCR-RT y se cuantificó mediante comparación de la muestra con dos estándares.  
**Resultados:** Se analizaron 41 receptores de alo-TPH de SP sin selección CD34 en el 68.3%, de hermano HLA-identico en el 85.4%, con edad mediana 40 años (15-58). El acondicionamiento fue mieloablativo en 46.3%. En todos ellos se realizó profilaxis frente a EiCh con CsA/MTX. Se comparó la carga viral medida mediante PCR-RT en aquellos pacientes en los que se positivizó la antigenemia frente a los que no la positivizaron, observando diferencias estadísticamente significativas (p<0.05) sólo en las semanas 3, 14 y 24. No demostramos mayor tasa de replicación viral según acondicionamiento, serología basal frente a CMV donante/receptor o desarrollo de EiCh en nuestra cohorte. Los resultados comparativos en cuanto a tasa de replicación viral medida por las dos técnicas y niveles de replicación viral medida por PCR-RT entre los dos grupos de pacientes, profilaxis universal y tratamiento anticipado, se muestran en una tabla en el archivo adjunto.  
**Conclusiones:** La PCR-RT es más sensible que la antigenemia pp65; Aunque la tasa de replicación viral es menor en el grupo de pacientes en profilaxis universal, este grupo presenta replicación viral antes del día +100, y los niveles de carga viral no son diferentes a los pacientes en tratamiento anticipado; Los pacientes en tratamiento anticipado reciben menos días de ganciclovir que los pacientes en profilaxis. Se necesitan estudios para determinar a partir de que umbral de carga viral medida mediante PCR-RT se debe iniciar tratamiento.

**TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL: EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

**PO-073**

R. Goteris<sup>1</sup>, M. Calabuig<sup>1</sup>, S. Beltrán<sup>2</sup>, J.C Hernández Boluda<sup>1</sup>, C. Solano<sup>1</sup>, M.J. Remigia<sup>1</sup>, F. Amat<sup>1</sup>, D. Elaluf<sup>1</sup>, C. Arbona<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital General Universitario. Valencia

**Fundamento:** En los últimos años se ha experimentado una expansión en el uso de la sangre de cordón umbilical (SCU) como fuente de progenitores para el trasplante de adultos sin donante familiar histocompatible.  
**Objetivos:** Describir la evolución clínica de los pacientes trasplantados en nuestro centro con SCU.  
**Pacientes y métodos:** Entre abril/06 y mayo/09 se trasplantaron 20 pacientes con SCU (mediana de edad 36 años, rango 19-51; mediana de peso 65 kg, rango 46-97) con diagnóstico de: leucemia aguda mieloblástica (n=10), linfoblástica (n=5), síndrome linfoproliferativo (n=5). El estadio al TPH fue: precoz (n=9), intermedio (n=5), avanzado (n=6). El grado de compatibilidad fue: 4/6 (n=14), 5/6 (n=5), 6/6 (n=1). El procedimiento siguió los protocolos GETH 05 (n=12) y GETH 07 (n=8). La mediana de celularidad nucleada total y CD34/kg pre-congelación fue 3,5 x 10<sup>7</sup> y 1,2 x 10<sup>6</sup> y a la infusión fue 3,1 x 10<sup>7</sup> y 1,6 x 10<sup>5</sup>, respectivamente.  
**Resultados:** La mediana de días para el injerto granulocitario y plaquetar fue de 17 días (rango, 12-30) y de 33 días (rango, 18-63), respectivamente, con un fallo de injerto. En cuanto al soporte transfusional, la mediana de concentrados de hematies (CH) durante el ingreso, a los 3, 6 y 12 meses fue de 8 (2-27), 10 (2-40), 14 (6-66) y 12 (6-36), respectivamente; la mediana de transfusión de plaquetas en los mismos periodos fue de 13 (6-34), 16 (8-33), 19 (9-51) y 16 (9-45), respectivamente. La mediana de días para alcanzar el quimerismo completo fue de 28 (rango, 21-90) y de 112 (54-354) para el cambio de grupo. Tres pacientes presentaron hemólisis por incompatibilidad de grupo. En el análisis de resultados, hubo un menor tiempo para el injerto (neutrófilos) en el grupo tratado según GETH O5 (p= 0,02) y menor transfusión de CH los 6 primeros meses cuanto menor es el tiempo para el injerto (p< 0,05). Las complicaciones post-TPH fueron: EiCh aguda grado ≥2 (n=3), EiCh crónica extensa (n=2), síndrome de obstrucción sinusoidal (n=1), cistitis hemorrágica (n=9), infección CMV (n=12), aspergilosis pulmonar (API) (n=3), otras infecciones graves (n=8). Con una mediana de seguimiento de 8 meses (1-43), 6 pacientes fallecieron, 3 por progresión o recaída (45, 64 y 136 días, respectivamente) y tres por infecciones. La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue del 63%.  
**Conclusiones:** Los resultados obtenidos indican que el trasplante de SCU es un procedimiento terapéutico válido para pacientes con enfermedades hematológicas de alto riesgo que carecen de un donante adulto compatible.

**LEUCEMIA CON ORIGEN EN CÉLULAS DE DONANTE, TRAS TRASPLANTE DE CORDÓN UMBILICAL EN MUJER CON LEUCEMIA LINFOLABÍLICA****PO-074**

G. Rodríguez Macías, I. Buño, J. Gayoso, D. Serrano, P. Font, C. Encinas, A. Gómez Pineda, J.L. Díez-Martín  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:** La LCD es una rara complicación, tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), con unos 30 casos referidos en la literatura, fundamentalmente tras TPH de médula ósea (MO). En la última década el TSCU, se ha consolidado como alternativa en candidatos a trasplante sin donante compatible. Se han publicado al menos 3 casos de LCD, tras TSCU. La etiología es incierta y los mecanismos descritos como responsables múltiples: leucemia oculta en el donante, daño en el estroma inducido por quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT), fusión de las células del donante con células leucémicas residuales, o fallo del control del sistema inmune. **Objetivo:** presentar un nuevo caso de LCD, confirmado la importancia del quimerismo (Q) en el seguimiento del TPH y sus complicaciones. **Paciente/métodos:** Presentamos una mujer de 44 años, diagnosticada de LAL con t(1;19), en Remisión Completa (RC), tras QT según protocolo Pethema LAL-AR2003 y consolidación con TSCU (No donante HLA idéntico), utilizando una unidad de cordón con 2 diferencias HLA (4/6) y celularidad aceptable. Se realizó acondicionamiento según protocolo Valencia/Sanz con Tiothepa, Fludarabina, Busulfan y Thimoglobulina y profilaxis de EICH con Corticoides y Ciclosporina. Alcanzó >500 neutrófilos en el día +29, con Q completo (QC) en MO en el +30 (analizado mediante PCR de microsatélites, AmpFISTR SGM Plus, Applied Biosystems) y soporte plaquetar los primeros 6 meses, por cistitis hemorrágica severa, e insuficiencia renal (IR) dependiente de diálisis. Presentó múltiples complicaciones, incluyendo las secundarias a reconstitución inmune deficiente, con continuas reactivaciones de Citomegalovirus (CMV), que requirieron tratamiento. Durante el primer año del TPH continuó en RC y QC (MO), 16 meses post-TPH, presenta cuadro febril e hiperleucocitosis (78.000 leuc/ul), con estudio de MO diagnóstico de LCD.

**Resultados:** MO infiltrada por una población blástica monocitoide (80%) compatible con LMA-M5b (FAB). Caracterización genética: ausencia de 5q-,7q, reordenamiento MLL, t(8;21), inv(16) y trisomía 8 por FISH. PCR con análisis de fragmentos por electroforesis capilar negativa para la duplicación interna en tándem de FLT3 y positiva para la inserción tetranucleotídica en el gen de la nucleofosmina (NPM1). No se obtuvieron metafases en distintos intentos de analizar el cariotipo. El estudio del Q en MO confirmó QC y, por tanto, el origen de la nueva leucemia en las células de cordón. PCR para t(1;19): negativa.

**Conclusión:** El estudio de Q fue la clave, para confirmar el origen de la leucemia en las células del donante, confirmando un nuevo caso de LCD.

**FLUDARABINA-MELFALÁN "LITTLE" COMO ACONDICIONAMIENTO PARA SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS Y MIELOMA MÚLTIPLE****PO-076**

L. Yáñez, A. Bermúdez, C. Montes, J. Núñez, C. Richard, A. Iriando  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Introducción:** Uno de los regímenes de intensidad reducida (RIC) más frecuentemente utilizados en el trasplante alogénico es la combinación de Fludarabina y Melfalán (FM). Sin embargo este régimen, se asocia con una importante morbilidad fundamentalmente durante los dos primeros años post trasplante.

**Objetivos:** Analizar la toxicidad, tasa de recaída y supervivencia en pacientes con patologías crónicas linfoides acondicionadas con fludarabina y melfalán a dosis reducidas (FM-L).

**Pacientes y métodos:** Analizamos retrospectivamente 45 pacientes sometidos a un trasplante alogénico en nuestro centro durante los años 2002 y Agosto del 2008. Todos recibieron como acondicionamiento Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> x 4 días y Melfalán 70mg/m<sup>2</sup> x 1 día. La mediana de edad al trasplante es de 50 años (23-64) y 23 pacientes eran varones. Las patologías al trasplante, Linfoma: 20 pacientes (LNH 13 (29%); EH 7 (15%)); Mieloma: 17 (38%); LLC 8 (18%). El 71% habían recibido 3 o más líneas de tratamiento, el 67% se encontraban en actividad (RP o Progresión) y el 50% había recibido previamente un trasplante autólogo. La fuente de progenitores fue M. Osea en el 57% y el 80% procedía de un donante familiar. Todos los pacientes recibieron ciclosporina, asociada con metotrexato en el 48% y micofenolato en el 52%.

**Resultados:** Ningún paciente presentó fallo de implante. El 55% de los pacientes desarrolló EICH agudo siendo de grado III-IV en el 23%. El 48% de los pacientes desarrolló EICH crónico, siendo extenso en el 47%. El 27% de los pacientes presentó recaída de la enfermedad y en el 13% se mostró siempre refractaria. El 63% de los pacientes se encontraban en RC en el último seguimiento. Con un período medio de seguimiento de 24 meses, el 58% de los pacientes están vivos (Fig.1), siendo las causas de mortalidad más frecuentes la enfermedad primaria (41%) y la asociación de EICH + infecciones (29%). La mortalidad relacionada con el procedimiento al día +100 y al segundo año fue del 7% y 16% respectivamente.

**Conclusión:** Revisando la literatura, en nuestro estudio, hemos observado como el régimen de acondicionamiento de Fludarabina - Melfalán a dosis reducidas presenta una tasa de recaída equiparable con otros regímenes similares de intensidad superior con una menor toxicidad inicial y mejor supervivencia asociada.

**SATISFACCIÓN DE LOS DONANTES NO RELACIONADOS DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS****PO-075**

M. Rosales, S. Ferreira, S. Roncon, F. Amado, I. Barbosa, C. Carvalho, H. Leal, S. Lopes, P. Torres, A. Bernardo, A. Correia, J. Mota, F. Pires, A. Carvalhal  
Departamento de Inmuno-Hemoterapia del Instituto Português de Oncología. Oporto

**Introducción:** El Centro Nacional de Donantes de Células de Médula Ósea, Estaminales o de Sangre do Cordón Umbilical (CEDACE), fue creado con el objetivo de dar respuesta a pacientes con indicación de trasplante sin donante familiar compatible. Está integrado en un registro internacional, Bone Marrow Donors Worldwide. En los 3 Centros de Histocompatibilidad del Norte, Centro y Sur de Portugal se realiza el tipaje y estudio de compatibilidad del par donante-receptor. Los donantes compatibles de la zona norte y centro del país son referenciados al Instituto Português de Oncología-Oporto (IPO) para efectuar la colecta de progenitores hematopoyéticos, procesamiento y envío de la misma a su local de destino.

**Objetivo:** Evaluar el grado de satisfacción de los donantes no relacionados de progenitores hematopoyéticos, que realizaron la colecta en nuestra Institución, a través de una encuesta.

**Materiales y métodos:** De Junio de 2000 a Junio de 2009, la población fue de 39 donantes: 209/190. Mediana de edad: 33 años (20-50). Habilitaciones literarias: estudios superiores 15, enseñanza secundaria 18, enseñanza obligatoria 6.

Realizaron 53 colectas (progenitores periféricos por afección 46, médula ósea 5, linfocitos por afección 2). Todas las afecciones fueron por vena periférica excepto 5 donantes que colocaron un catéter venoso central. Las colectas fueron enviadas para: Portugal 13, Alemania 6, Inglaterra 4, España 3, Francia 3, Estados Unidos 3, Italia 2, otros 5.

**Resultados:** 33 donantes completaron la encuesta y 6 no se encontraban disponibles.

- Motivación para la donación: ayudar a alguien desconocido 18, seguir la convocatoria para un paciente 9, realizar una actividad con reconocimiento social 2, acompañar a algún conocido o familiar 1, otros 3.
- Donantes de sangre en simultáneo 16. Pertenencia a alguna asociación benéfica 3.
- Instalaciones del CEDACE/IPO: razonables 6/1, buenas 18/19, muy buenas 9/13.
- Tiempos de espera para la entrevista, en el CEDACE/primer consulta en el IPO/colecta en el IPO: mucho 2/3/1, razonable 2/10/0, poco 29/20/32.
- Grado de información obtenida relativamente al procedimiento a realizar, en el CEDACE/IPO: mucha información 22/30, razonable 8/3, pobre 3/0.
- Documentación necesaria para dispensa del local de trabajo, en el CEDACE/IPO: sí 21/27, no 1/0, sin necesidad 11/6. Facilidades en el local de trabajo: sí 22, no 4, sin necesidad 7.
- Nivel de confianza en el equipo que lo atendió, en el CEDACE/IPO: plena 26/30, razonable 6/3, poca 1/0.
- Complicaciones: dolor durante la movilización con factores de crecimiento 13, hematoma en el local de punción 2, inconvenientes del ingreso hospitalario 3, vómitos y cefalea 1, astenia 1, sin ninguna complicación 13. Los que tuvieron complicaciones las valorizaron como leves 13, moderadas 6, graves 1.
- Sentimiento al finalizar la donación: alegría 29, mismo estado 4.
- Satisfacción con el seguimiento posterior a la donación, por el CEDACE/IPO: sí 13/33, no 3/0, sin ningún contacto 17/0.
- Nueva donación si fuesen contactados: sí 30, con dudas 2, no 1.
- Sugerecias de los donantes: conocer el éxito del trasplante y el estado del receptor, disminuir los tiempos de espera y la burocracia, mejorar el acompañamiento del CEDACE después de la donación y evitar las repercusiones económicas para el donante por baja laboral.

**Discusión:** Con la finalidad de mejorar nuestra práctica asistencial intentaremos reducir los tiempos de espera y simplificar la burocracia asociada a este proceso. Pretendemos comunicar los resultados de la encuesta al CEDACE para que esta entidad consiga para estos donantes beneficios semejantes a los de los donantes de sangre.

**BAFF PLASMÁTICO COMO MARCADOR PRONÓSTICO DEL DESARROLLO DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED****PO-077**

L. Yáñez, M. Castañeda, A. Bermúdez, M. Peña, A. Iriando  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Introducción:** Niveles elevados del factor activador de linfocitos B, BAFF, se han asociado con el desarrollo de síndromes linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes y el desarrollo de la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) crónica.

**Objetivos:** Determinar los niveles plasmáticos previos al trasplante de BAFF y conocer si están relacionados con el desarrollo posterior de EICH.

**Pacientes y métodos:** Se analizaron prospectivamente por medio de ELISA los niveles de BAFF plasmático (BAFFp) previos al acondicionamiento en 24 pacientes (13 hombres, 11 mujeres) con una media de edad de 44 años (16-64) que reciben un trasplante alogénico entre los años 2006 y 2008. Las patologías previas al trasplante eran Leucemias Agudas 15 (63%), Síndromes linfoproliferativos 4 (17%), Mieloma 2 (8%), SMD 1 (4%), Aplasia 1 (4%) e Histiocitosis 1 (4%). El 54% de los donantes era no emparentado y la fuente principal de CPH la Médula Ósea (83%). El 79% de los pacientes reciben un acondicionamiento de intensidad reducida (Flu-Bu 50%, Flu-Mel 25%, Flu-Cy 4%). La profilaxis de Enfermedad Injerto contra Huésped fue con Ciclosporina y MTX en 14 pacientes (58%) y Ciclosporina y Micofenolato en 10 pacientes (42%). Tres pacientes (12%) recibieron ATG en el acondicionamiento. Dieciocho pacientes desarrollan algún tipo de EICH. Trece pacientes desarrollan EICH agudo (EICHa) y 14 EICH crónico (EICHc).

**Resultados:** Los niveles elevados de BAFFp previos al acondicionamiento se asocian con el desarrollo de algún tipo de EICH (1456 pg/ml vs 504 pg/ml, p=0,004), el desarrollo de EICHa grado III-IV (1667 pg/ml vs 1099 pg/ml, p=ns), el desarrollo de EICHc (1477 pg/ml vs 855 pg/ml, p=ns) y el desarrollo de EICHc extenso vs limitado (2144pg/ml vs 627 pg/ml, p=0,012). No observamos diferencias significativas en el número de linfocitos B pre trasplante entre los pacientes que desarrollan algún tipo de EICH y los que no (5,48% vs 6,18%, p=ns) que justificaran los niveles elevados de BAFFp pre trasplante. Así mismo, aquellos pacientes con unos niveles superiores a 800 pg/ml previos al trasplante, presentaban peor supervivencia global no relacionada con recaída (73% vs 100% a los 12 meses, p=0,08).

**Conclusión:** En nuestro estudio, hemos observado que aquellos pacientes con niveles elevados de BAFFp previos al trasplante presentan una mayor predisposición a desarrollar cualquier tipo de EICH y una peor supervivencia no relacionada con la recaída.

Proyecto financiado por la Fundación Marqués de Valdecilla. API 07/18

**INFLUENCIA DE NUEVAS TERAPIAS EN LA MOVILIZACIÓN EN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**

**PO-079**

M. Bastos Oreiro, K. Humala Barbier, M. Canales, A. López de la Guía, M.J. García Rodríguez, R. de Paz, P. Baltazar, D. Hernández, R. Arrieta  
*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

**Introducción:** La introducción de nuevos fármacos ha contribuido a mejorar los resultados de los pacientes con mieloma múltiple (MM) pero su influencia en el TAPH, pilar fundamental en el tratamiento, permanece en gran medida desconocida.

**Objetivo:** Evaluar el papel de los nuevos fármacos en pacientes con MM sometidos a TAPH en relación a las características de la movilización así como su influencia en la recuperación hematológica.

**Métodos:** Evaluamos las historias clínicas de pacientes con MM sometidos a TAPH en el Hospital Universitario La Paz, desde 2003 al 2008. Para el análisis estadístico se dividieron a los pacientes en 2 grupos: los que recibieron esquemas de inducción con fármacos nuevos (FN) como bortezomib y talidomida y los que recibieron fármacos convencionales (FC).

**Resultados:** Se incluyeron 41 pacientes (18 hombres/23 mujeres, mediana de edad 59 años), diagnosticados de MM IgG 20 pacientes IgA 13, cadenas ligeras 6 no secretor 1 y MM IgD 1paciente. Diez pacientes recibieron VAD, 4 VBCMP/VBAD, 4 melfalán, 1 melfalán + dexametasona (dexa), 6 ciclofosfamida +dexa, 6 bortezomib+dexa, 5 talidomida+ bortezomib+dexa, y 4 talidomida+dexa. Veintitres pacientes se encontraban en primera línea de tratamiento, 11 en segunda, 5 en tercera y 2 en cuarta. Doce requirieron 1 aféresis (9 con FN y 3 con FC); 27, 2 aféresis (5 FN y 22 FC) y 2, 3 aféresis. Un paciente requirió quimioterapia de movilización, del grupo FC. La mediana de CD34 obtenidos en el grupo de FN fue de  $5,3 \times 10^6/\text{kg}$ . (r: 3,5-6,3) y en el grupo de FC fue de 3,3 (r: 2,7- 4,9) (p 0,036). La mediana de hematías transfundidos en el grupo de FN fue de 2 (r: 0-3) y 4 (r: 2-6) en el grupo de FC ( $p \leq 0,001$ ); de plaquetas fue 2 (r: 2-4) vs. 6 (r: 3,75-7,25) ( $p \leq 0,08$ ). La mediana de días de trombopenia fue de 10 y 14 y la de neutropenia de 12 y 14,5 respectivamente ( $p \leq 0,002$ ). En el análisis multivariante, los FN tuvieron un efecto directo sobre la reducción del tiempo de aplasia independientemente del número de células CD34 infundidas en 2 días (p: 0,025, IC95%: 3,7-0,25).

**Conclusión:** En nuestra serie, los nuevos fármacos empleados en el tratamiento del MM, permiten optimizar la movilización de progenitores hematopoyéticos, favoreciendo así el menor requerimiento transfusional y disminuyendo los días de aplasia postrasplante.

**LAS UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS INFUNDIDAS PREDICEN LA RECUPERACIÓN HEMATOPOYÉTICA TRAS EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS DE AFÉRESIS**

**PO-081**

D. Moreno<sup>1</sup>, C. Azqueta<sup>2</sup>, J.I. Medina<sup>1</sup>, C. Torrico<sup>2</sup>, S. Ortega<sup>1</sup>, J. Muñoz<sup>2</sup>, A. Fernández de Sevilla<sup>1</sup>, L. Massuet<sup>1</sup>, R. Duarte<sup>1</sup>, G. A. Martín-Henao<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia. <sup>2</sup>Banc de Sang i Teixits. Barcelona

**Objetivos:** Analizar variables que puedan afectar a la recuperación hematológica tras el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas de aféresis (TASPE) en pacientes con neoplasias hematológicas. Pacientes y métodos: Un total de 75 pacientes, 47 varones y 28 mujeres, mediana de edad 55 años (extremos 19-67), diagnosticados de mieloma múltiple (49,3%), linfoma no Hodgkin (20,3%), linfoma de Hodgkin (15,9%) y otros (14,5%), recibieron TASPE desde enero 2006 a febrero 2009. Todos los pacientes excepto 1 se movilizaron con G-CSF solo. Se excluyeron 5 pacientes por requerir lavado DMSO preinfusión y 1 paciente que se infundió además con médula ósea. Se analizaron diferentes variables en cuanto a su poder predictivo en los días de implante. Para la comparación de variables continuas se usó la prueba de Mann-Whitney y para analizar el valor predictivo de las variables en el implante el método de regresión de Cox. Resultados expresados en mediana y extremos. Resultados: La celularidad infundida fue de  $9,2 \times 10^8 \text{ CN/kg}$  (4,4-21,5),  $7,5 \times 10^8 \text{ CMN/kg}$  (3,2-15,5),  $3,8 \times 10^6 \text{ CD34+ /kg}$  (2,0-16,2),  $2,7 \times 10^6 \text{ GM/kg}$  (0,1-12,4) y  $12,1 \times 10^5 \text{ BFU-E-Mix/kg}$  (0,2-30,0). Las aféresis infundidas fueron 1 (1-2). Los días para alcanzar implante de neutrófilos y plaquetas fue de 14 (10-30) y 14 días (0-32), respectivamente. No fueron predictivas para el implante de neutrófilos ni de plaquetas la edad, sexo, diagnóstico, estadio al TASPE, infiltración medular, nº de ciclos y tipo de quimioterapia recibida, tipo de acondicionamiento, nº aféresis infundidas o la administración de G-CSF tras el TASPE (n=35). Fueron significativas en el análisis multivariado para el implante de neutrófilos la cantidad de GM/kg (p= 0,004) y de BFU-E-Mix/kg (p=0,005) infundidas. La única variable que correlacionó con el implante de plaquetas fue la cantidad de BFU-E-Mix/kg (p= 0,01). Cuando la cantidad de GM/kg infundida fue  $< 1 \times 10^6/\text{kg}$  (n= 8), la mediana para recuperación de neutrófilos y plaquetas fue de 19,5 y 23 días y cuando fue  $\geq 1 \times 10^6/\text{kg}$  (n=54) de 13 y 13 días (p<0,001 y p= 0,001, respectivamente). De igual forma, cuando la cantidad de BFU-E-Mix/kg infundidas fue  $< 4 \times 10^5/\text{kg}$  (n=10), la recuperación de neutrófilos y plaquetas fue de 18,5 días y cuando fue  $\geq 4 \times 10^5/\text{kg}$  (n=54) de 13 y 13,5 días (p= 0,001 y p= 0,03, respectivamente). El número de células CD34/kg infundidas no alcanzó correlación significativa con el implante. Conclusiones: Nuestros datos sugieren que la cantidad de colonias GM y BFU-E-Mix pueden ser de ayuda para determinar el potencial de implante tras el TASPE

**EL AUMENTO DE PROTEÍNA C REACTIVA SIN FIEBRE ASOCIADA PREDICE EL INJERTO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

**PO-080**

M. Berenguer Piqueras, A. Sánchez Salinas, V. Cabañas Perianes, E. Salido, J.M. Moraleda, A. Morales  
*Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca. Murcia*

**Introducción y objetivos:** La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda muy sensible, que se ha utilizado para monitorizar o detectar procesos inflamatorios agudos, infarto de miocardio, estrés, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas y en procesos neoplásicos. En los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se utiliza como marcador precoz de procesos infecciosos, aunque debido a su mecanismo de producción, podría aumentar en situaciones tales como la recuperación leucocitaria. El objetivo de este estudio es ver si los niveles máximos de PCR en los pacientes neutropénicos están relacionados con el injerto de leucocitos y neutrófilos.

**Material y métodos:** Durante 2008 hemos realizado un total de 29 trasplantes autólogos de progenitores hematopoyéticos. A todos ellos se les realizó cuantificación diaria de PCR desde el día -2 hasta el día +14, así como de leucocitos y de neutrófilos, mediante estudio hematimétrico. Analizando estos datos, identificamos el día en que se produjeron niveles máximos de PCR, y los días en que se produjo el injerto tanto de leucocitos como de neutrófilos, entendiéndolo como tal la recuperación por encima de 500 céls/uL. El análisis estadístico fue realizado con el coeficiente de correlación Rho de Spearman.

**Resultados:** Al aplicar los tests de Pearson y Rho de Spearman vemos que sí existe correlación negativa entre la PCR máxima alcanzada y el injerto tanto de leucocitos como de neutrófilos, con una  $p < 0,01$ . Asimismo, ya que la fiebre es signo indirecto de trastornos que ocasionan elevaciones en la PCR, hemos estratificado a los pacientes que presentaron algún proceso febril y los que permanecieron afebriles durante estos días. Existe una correlación fuerte negativa (-0,824 en el caso de leucocitos y -0,969 en los neutrófilos) en los pacientes sin proceso febril, con  $p < 0,01$ , mientras que no existe correlación en los pacientes que presentaron proceso febril.

**Conclusiones:** Aunque el número de pacientes estudiado es reducido, los resultados muestran que la PCR, además de ser un marcador de procesos infecciosos, puede ser útil a la hora de predecir la salida de la aplasia en pacientes afebriles, ya que en estos pacientes se produce un pico máximo de PCR entre 1 y 3 días antes de la recuperación de neutrófilos y leucocitos.

**EFICACIA DE PLERIXAFOR Y G-CSF COMO ESQUEMA DE RESCATE PARA LA MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PRE-TASP (TRASPLANTE AUTÓLOGO DE SANGRE PERIFÉRICA)**

**PO-082**

A. Muntañola<sup>1</sup>, E. Sánchez<sup>2</sup>, E. Vall Llovera<sup>1</sup>, P. Pallarés<sup>3</sup>, J. Vidal<sup>4</sup>, T. Villalba<sup>1</sup>, R. Nualart<sup>5</sup>, M.M. Pujol<sup>1</sup>, R. Salinas<sup>1</sup>, J.M. Martí<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Hospital Universitario Mútua de Terrasa. <sup>3</sup>Hospital Sant Joan de Déu de Manorell. <sup>4</sup>Banc de Sang i Teixits. <sup>5</sup>CATLAB

**Introducción:** Plerixafor es una molécula biciclám que produce una inhibición rápida y reversible de la unión del SDF-1 con el receptor CXCR4. Ensayos clínicos en monoterapia han demostrado que es más efectivo que G-CSF en pacientes que se movilizan por primera vez. Asimismo, estudios recientes han reportado su efectividad asociado a G-CSF en pacientes con al menos un fallo de movilización previo.

**Objetivos:** Valorar la eficacia y toxicidad del tratamiento con Plerixafor y G-CSF como pauta de movilización en pacientes hematológicos que habían fracasado previamente con otros esquemas.

**Pacientes y métodos:** Se trataron 4 pacientes candidatos a TASP en los que se había fracasado previamente en la recolección de progenitores CD34+. Las características principales de los pacientes se resumen en la tabla adjunta. En todos ellos se administró G-CSF 10 µg/kg/12h s.c. desde el día +1 y, a partir del día +4, Plerixafor 240 µg/kg/24h s.c. hasta un máximo de 4 dosis. A partir del día +5 se realizaron recuentos diarios de progenitores CD34+ en sangre periférica y se iniciaron las aféresis cuando el porcentaje de CD34+ (sobre células mononucleadas) era  $> 0,4\% \text{ y/o } > 10000/\text{mL}$ , con el objetivo de obtener un número mínimo de  $2 \times 10^6 \text{ CD34+ /kg}$ .

**Resultados:** La movilización fue efectiva en todos los pacientes. En la tabla adjunta se describe de cada paciente el número de dosis de Plerixafor y número de aféresis necesarias, así como la celularidad total obtenida. La tolerancia al tratamiento fue excelente sin evidenciarse un aumento en la frecuencia ni en la intensidad de los efectos adversos respecto a G-CSF en monoterapia. El paciente 3 fue el único que presentó toxicidad gastrointestinal grado II en forma de náuseas y vómitos.

**Conclusión:** En nuestra experiencia, Plerixafor y G-CSF es una combinación muy efectiva para la obtención de progenitores hemopoyéticos de sangre periférica en pacientes que han fracasado a uno o más intentos de movilización previos. Además, su fácil administración, su escasa toxicidad y su rapidez de acción hacen de esta combinación una excelente alternativa a los regímenes de movilización habituales en este tipo de pacientes.

### PROTOCOLO DE PREPARACIÓN PSICOONCOLÓGICA EN PACIENTES QUE DEBEN SOMETERSE A UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

**PO-083**

S. de Linares Fernández, L. Moratalla López, E. López Fernández, P. López Garrido, A. Romero Aguilar, A. Moratalla Molina, M. Jurado Chacón  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** El Servicio de Hematología del H.U. Virgen de las Nieves a través de un estudio de intervención cuasi-experimental y de seguimiento de los pacientes determinó el impacto emocional del paciente candidato al TPH y la repercusión de un programa psicológico anterior al mismo. Los resultados obtenidos en dicho estudio han permitido la puesta en marcha de un protocolo de actuación psicooncológica para todos los pacientes que deban someterse a un trasplante de médula.

**Objetivos:** El objetivo general es ayudar al paciente a soportar mejor el proceso de trasplante, a través de estrategias relacionadas con el apoyo emocional (refiriéndose a que el paciente se sienta escuchado, entendido, animado y cuidado); con el apoyo informacional-educacional, (que favorece el nivel de información necesario para poder afrontar todo el proceso); y con el apoyo instrumental (donde se proporcionan recursos psicológicos y materiales a los pacientes).

**Material y métodos:** El programa psicológico consiste en cuatro sesiones que se realizan antes de que el paciente ingrese para trasplante e incluyen: 1. Análisis y manejo de la información, 2. Habilidades de afrontamiento, 3. Manejo del estrés y 4. Preparación para el aislamiento a nivel familiar. Para la valoración del programa se ha creado un cuestionario de satisfacción del paciente, en escala Lickert, donde se evalúa la percepción del paciente a cerca de la eficacia y eficiencia del apoyo psicooncológico.

**Resultados:** Los resultados que se describen en esta ocasión corresponden a un total de 15 pacientes, que han accedido a realizar la intervención psicooncológica y han completado el cuestionario de satisfacción. Los resultados, a través de un análisis con SPSS 15.0 y un modelo lineal general de medidas repetidas, describen como los pacientes consideran necesario el apoyo psicológico durante todo el proceso, ya que mejora el control de la situación, a través del aumento de la comunicación, de estrategias personales y del apoyo emocional continuo.

**Conclusión:** Los resultados que aquí se presentan confirman que para los pacientes que deben someterse a un TPH la intervención psicooncológica previa mejora la comprensión de la información, fomenta un afrontamiento activo, generando una mayor percepción de control, lo que se resume en una adecuada adaptación al proceso.

**Palabras clave:** Programa Psicooncológico; TPH.; Satisfacción; Información; Estilo Afrontamiento; Locus Control;

### PUESTA EN MARCHA DEL DISPOSITIVO NECESARIO PARA LA CONSERVACIÓN DE SCU PARA USO AUTÓLOGO EN ANDALUCÍA

**PO-084B**

A. Álvarez Márquez<sup>1</sup>, M.A. Pérez Valdivia<sup>1</sup>, A. Urbano Ispizua<sup>2</sup>, P. Castro de la Nuez<sup>1</sup>, J. Huet Ruiz Matas<sup>1</sup>, N. Cuende Melero<sup>1</sup>, M. Alonso Gil<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía. Servicio Andaluz de Salud. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. HHUU Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** El principal esfuerzo de la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía (CATA), está dirigido a promocionar la donación de SCU para uso público, cuya utilidad es indiscutible. Sin embargo, la conservación de la SCU para uso autólogo es una posibilidad que existe actualmente en nuestro país y, a pesar de que, actualmente, ninguna Sociedad científica lo recomienda, se ha considerado necesario dar respuesta a la demanda de los padres que deseen guardar la SCU para uso propio.

**Objetivo:** Desarrollar el procedimiento necesario, de acuerdo con la normativa vigente, para que, el Banco Privado (BPr) que lo solicite y que cumpla con los requisitos que exige la normativa pueda llevar a cabo su actividad en Andalucía.

**Método:** La CATA ha asesorado y supervisado la elaboración de los procedimientos necesarios y desarrollado un convenio estándar, para que sea firmado con los Bancos. Como requisito previo a la autorización, se ha analizado la documentación aportada, con objeto de verificar que están debidamente autorizados por las diferentes Autoridades Competentes de los países de la Unión Europea donde están ubicados. Se ha revisado la publicidad empleada para asegurar que la información ofrecida a los padres acerca de la conservación de SCU para uso autólogo sea completa y veraz.

**Resultados:** Hasta la fecha, 6 de 11 Bancos analizados están debidamente autorizados en los países donde están ubicados. La publicidad ha debido ser modificada por todos, de acuerdo a un informe elaborado por la CATA al respecto. Tras la revisión, 4 bancos firman acuerdos de colaboración con 30 hospitales públicos andaluces y 5 clínicas privadas. Los resultados obtenidos durante el primer trimestre se muestran en la tabla 1. La obtención de SCU para el Banco Público (BPu) ha aumentado con respecto al trimestre previo, por lo que la puesta en marcha de este dispositivo no ha afectado, hasta el momento, a la donación al BPr. Debido a que los BPr no se rigen por nuestra legislación al estar ubicados fuera de España, existen diferencias significativas en el porcentaje de muestra válidas para trasplante almacenadas en el BPu (35%) con respecto a las almacenadas en los BPr (98.7%). Tan sólo una unidad está almacenada en un BPr español.

**Conclusiones:** Andalucía ha puesto en marcha el dispositivo necesario, como se recoge en la normativa, para posibilitar a los padres que, habiendo recibido información correcta y veraz, decidan conservar la SCU para uso autólogo, no existiendo ninguna conflictividad a la hora de decidir si donan el cordón al BPu o si quieren optar por la conservación para uso autólogo.

Destino	N	Precedentes de hospitales públicos	Precedentes de clínicas privadas
Banco Público malaga	1774(91,5%)	1719(97%)	55(33%)
Bancos privados	166(8,5%)	53(3%)	113(67%)
Total	1940(100%)	1772(100%)	168(100%)

### TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: ¿PUEDE CONDICIONAR SU EVOLUCIÓN EL TRATAMIENTO PREVIO CON LOS NUEVOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA-CINASA?

**PO-084A**

E. López, V. Pérez-Andreu, J.B. Nieto, F. Ferrer, C. Castilla, F. de Arriba, I. Heras, V. Vicente  
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es el único tratamiento curativo en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC). La introducción de los inhibidores de la tirosina-cinasa (ITK) tanto de 1ª como de 2ª generación ha modificado el manejo habitual de estos pacientes.

**Objetivo:** Evaluar la toxicidad y supervivencia del alo-TPH en pacientes diagnosticados de una LMC tras fracaso o resistencia a distintas líneas de tratamiento previo. Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes sometidos a un alo-TPH por una LMC en los últimos 12 años en nuestro hospital. Variables analizadas: líneas de tratamiento pre-TPH, Índice pronóstico para el TPH (EBMT), terapia de acondicionamiento, fuente de progenitores, incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y necesidad de tratamiento inmunosupresor específico, enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH) y supervivencia global (SG). Resultados: Se incluyeron 24 pacientes (14 varones). Los pacientes fueron sometidos a un alo-TPH tras recibir: 1 línea de tratamiento con Hidroxiurea (HU): 18 pacientes o con distintos ITK: 1 línea con STI: 3 pacientes, 2 líneas con STI + Dasatinib: 1, 2 líneas con STI + Nilotinib: 1 y 4 líneas con STI+Dasatinib+Nilotinib+auto-TPH: 1 paciente. Las características basales de ambos grupos de tratamiento (HU vs. ITK) respectivamente, fueron; Tiempo del diagnóstico al TPH: 43 meses vs. 62; Edad media al diagnóstico: 36 años vs. 35; Score EBMT al TPH (riesgo Intermedio): 100% vs. 50%; Fase al TPH (Crónica): 94% vs. 66%; Fuente de progenitores (sangre periférica): 83% vs. 67%; Acondicionamiento (Busulfan-Ciclofosfamida): 83% vs. 33%. La mediana de recuperación de neutrófilos (>500/ $\mu$ L) fue de 17 días en el grupo de la HU vs. 13d en el de ITK. La incidencia de EICH fue de 20% en el grupo ITK vs. el 61% en el grupo HU, precisando tratamiento inmunosupresor específico 4 pacientes (todos ellos en el grupo de HU). Cuatro pacientes desarrollaron EVOH (16%) y todos habían recibido HU. La SG en el grupo de STI fue del 100% vs. el 78% en el de HU. Ninguno de los pacientes fallecidos (4) había recibido previamente tratamiento con ITK, siendo las causas de éxitus: patología infecciosa (75%) e insuficiencia respiratoria grave (25%).

**Conclusión:** Nuestro estudio, aunque limitado por el número de pacientes tratados con ITK muestra que el uso de los ITK pre-trasplante no incrementa la toxicidad del procedimiento al compararlo con el conseguido en pacientes tratados previamente con HU. Estos resultados aportan la información, aunque limitada por la corta serie analizada, de que el TPH es una buena opción a considerar en pacientes refractarios a los ITK.

### BECLOMETASONA DIPROPIONATO COMO TRATAMIENTO DE EICH CRÓNICA

**PO-085**

T. Caballero Velázquez, N. F. Villanueva, F. Silva, F. Sánchez Guijo, C. Cañizo, L. Vázquez, D. Caballero, J.F. San Miguel, J. A. Pérez Simón  
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

**Objetivos:** La administración corticoide sistémica continúa siendo el tratamiento estándar de la EICH crónica. La beclometasona dipropionato (BDP) es un corticoide de acción tópica en la mucosa intestinal y escasa absorción. Se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la EICH aguda y, en cambio, apenas existe experiencia acerca de su uso en el contexto de la EICH crónica. El uso de BDP en este contexto sería de gran utilidad para evitar los efectos secundarios del tratamiento con corticoides a largo plazo.

**Pacientes:** En este estudio 33 pacientes que desarrollaron EICHc en tubo digestivo y en los que se obtuvo confirmación histológica recibieron BDP durante 16 semanas. 26 pacientes recibieron BDP como primera línea de tratamiento y 7 como segunda o tercera línea. Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento con inhibidor de calcineurina en el momento del estudio excepto 1 paciente que recibía MME.

**Resultados:** Entre los pacientes que recibieron BDP como primera línea de tratamiento 22 (84.6%) alcanzaron remisión completa (RC) de su EICH en tubo digestivo, 2 (7.7%) alcanzaron respuesta parcial (RP) y 2 (7.7%) no respondieron. La media de días hasta la respuesta fue de 28. Unicamente 7 (27%) pacientes mantuvieron la respuesta en el último seguimiento mientras que 19 (73%) recayeron. La media de días hasta la recaída fue de 147 días. Entre los pacientes que recibieron BDP como segunda o tercera línea de tratamiento 3 (42.9%) alcanzaron RC y 2 (28.6%) RP. Globalmente 13 pacientes (39.4%) no recibían tratamiento inmunosupresor en el último control. No se produjo ninguna infección por CMV ni fúngica durante el periodo de tratamiento.

**Conclusión:** El tratamiento con BDP es muy eficaz en ausencia de corticoides sistémicos en el tratamiento de la EICHc, aunque probablemente se requieren periodos más largos de tratamiento en estos pacientes para mantener la alta tasa de respuestas a largo plazo.

**UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL INSTITUTO CATALÁN DE ONCOLOGÍA (ICO): EXPERIENCIA DE SEIS AÑOS DE INTERACCIÓN ENTRE EQUIPOS CLÍNICOS DE TRES HOSPITALES**

**PO-086**

D. Gallardo<sup>1</sup>, J.M. Ribera<sup>1</sup>, R. Duarte<sup>1</sup>, M. Batlle<sup>1</sup>, R. Guardia<sup>1</sup>, G. Martín Henao<sup>2</sup>, M. Amán<sup>1</sup>, J.M. Sancho<sup>1</sup>, R. Parody<sup>1</sup>, M. Torrabadella<sup>3</sup>, C. Ferrá<sup>1</sup>, A. Millán<sup>2</sup>, M. Falleja<sup>1</sup>, A. Devesa<sup>3</sup>, E. Augé<sup>3</sup>, T. Peralta<sup>1</sup>, J.M. Vilà<sup>1</sup>, E. Feliu<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia. <sup>2</sup>Banc de Sang i Teixits. <sup>3</sup>Institut Català de la Salut

Una de las tareas de un equipo de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es decidir la indicación o no de trasplante tras la evaluación de cada caso, tarea a veces complicada cuando la indicación no es evidente por la complejidad del paciente. Asimismo, el equipo debe discutir las decisiones a adoptar ante complicaciones poco usuales del procedimiento.

En julio de 2003 se constituyó la Unidad de Trasplante Hematopoyético del ICO con la participación de 3 hospitales, dos con un programa de trasplante activo (ICO Durán i Reynals, L'Hospitalet e ICO Germans Trias i Pujol, Badalona) y un tercero (ICO Josep Trueta, Girona) en calidad de proveedor de pacientes candidatos a trasplante. En total, la población de referencia de los tres centros es de 2.400.000 habitantes.

**Los objetivos fueron:** 1) definir unas políticas de TPH homogéneas en cuanto a indicaciones y procedimientos y 2) facilitar un foro de discusión sobre casos problemáticos en cuanto a indicación de TPH o tratamiento de complicaciones post-TPH. La hipótesis de trabajo fue que la interacción de 3 equipos independientes podría ser útil para enriquecer la discusión de los casos problemáticos así como que la suma de la experiencia de los tres equipos ayudaría al mejor control de las complicaciones.

Para ello, si bien cada centro ha realizado su labor de trasplante de forma individual, se han llevado a cabo 27 reuniones con una cadencia trimestral a las que han asistido unos 25 profesionales, con una media de 12 participantes por sesión, incluyendo hematólogos clínicos, enfermeras y hematólogos del Banc de Sang i Teixits (BST), responsables de los procesos de obtención, manipulación y criopreservación de los progenitores hematopoyéticos.

Inicialmente se revisaron los protocolos asistenciales y las indicaciones de TPH de los tres centros y se comprobó que los criterios eran homogéneos, y que la participación en protocolos cooperativos comunes era la norma para las principales enfermedades tributarias de TPH.

Durante estos 6 años, se han presentado 556 TPH, discutiéndose además la indicación de trasplante o el tratamiento post-TPH de 30 pacientes. Además, se han efectuado dos estudios de análisis de resultados. La evaluación de esta experiencia es positiva, ya que la interacción periódica entre distintos equipos de TPH ha ayudado a reforzar decisiones difíciles en la mayoría de los casos discutidos, así como a aportar experiencias previas e ideas respecto a posibles actitudes ante enfermos complicados.

Esta es una experiencia pionera en España, ya que supone una interacción constante entre profesionales de distintos centros para mejorar el proceso del TPH hematopoyético. Concluimos que la interacción entre unidades de TPH ayuda a mejorar la calidad asistencial.

**TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

**PO-088**

J.J. Ferreiro, M.J. Vidal, R. García, N. Uresandi, M. Lizuain, M.C. Montes, N. Argoitia, N. Camino, M. Sirvent, M. Araiz, M.T. Artola, A. Aguirre, M.T.R. Antigüedad, E. Bengoetxea, I. Egurvide, A. Etxebeste, R. Lasa, D. Martínez, C. Sarasqueta<sup>1</sup>, J. Marín  
 Servicios de Hematología y <sup>2</sup>Epidemiología Clínica. Hospital Donostia. San Sebastián

**OBJETIVO:** Revisar el resultado de todos los trasplantes de progenitores hematopoyéticos alogénicos con acondicionamiento no mieloablativo realizados de forma consecutiva en nuestro hospital.

**metodología:** Entre mayo de 1999 y diciembre de 2008 hemos efectuado 25 TPH. El sexo de los receptores fue 15 varones y 10 mujeres, y la mediana de edad fue de 54 años (20-66).

**El diagnóstico de base y la situación previa:** Linfoma No Hodgkin en 9 casos (Célula grande B 3, Manto 3, Folicular 2, y 1 periférico 1) 7 de ellos en remisión o con quimiosensibilidad y 2 en progresión, Enfermedad de Hodgkin 5 casos (4 en respuesta y uno en progresión), Leucemia Aguda Mieloide 4 casos (todos en remisión completa), Leucemia linfática Crónica 3 casos con quimiosensibilidad (uno de ellos transformado a Sde Richter), Mieloma Múltiple 3 casos en respuesta parcial, y un paciente estaba diagnosticado de Macroglobulinemia de Waldenström en respuesta parcial.

Habían recibido un Auto-TPH previo 15 pacientes (7 con linfoma, 1 con leucemia aguda mielode, 2 con mieloma múltiple y los 5 casos con enfermedad de Hodgkin) El acondicionamiento se realizó en todos los casos con fludarabina, asociada a ciclofosfamida en 12 casos, melfalán en 7 casos y busulfan en 6 casos.

Los progenitores hematopoyéticos se obtuvieron de sangre periférica movilizados con G-CSF en 24 casos, y de médula ósea en uno. Los donantes fueron un hermano HLA idéntico en 22 casos, un caso de un primo HLA idéntico por alta resolución 10/10, y los dos casos restantes se obtuvieron a partir de una donante no emparentado 10/10.

Se utilizó en todos los casos ciclosporina junto a metotrexate en pauta corta para prevenir la enfermedad injerto contra huésped, y en los dos casos de donante no familiar además se utilizó timoglobulina.

**resultados:** Se contabilizaron 3 muertes tóxicas en los primeros 100 días. La respuesta en los 22 casos restantes fue RC en 14 pacientes, estabilización en 7 pacientes y progresión en uno.

El seguimiento de los pacientes vivos es de 18 meses (5-108).

No hubo casos de síndrome de obstrucción sinusoidal hepática. Observamos 3 casos de enfermedad injerto contra huésped aguda y 10 casos de la forma crónica (7 de ellos extensa).

Como tratamiento de la recaída de la enfermedad de base se realizaron infusión de linfocitos del donante en 2 pacientes

Hemos contabilizado 8 recaídas y 9 pacientes han fallecido. Se observaron neoplasias secundarias en dos pacientes.

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue del 67% y 57% respectivamente.

**TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

**PO-087**

D. Velasco Rodríguez, M. Calbacho Robles, P. Herrera Puente, J. García Laraña  
 Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Introducción:** El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos con Acondicionamiento de Intensidad Reducida (Alo-TIR) es una opción potencialmente curativa para pacientes con neoplasias hematológicas que por sus características no pueden ser sometidos a un trasplante alogénico con acondicionamiento mieloablativo convencional.

**objetivos:** Evaluar la supervivencia global (SG) y libre de recaída (SLR) a los 12 y 24 meses del Alo-TIR así como las complicaciones más prevalentes del procedimiento, en un único centro.

**pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de 34 pacientes consecutivos tratados con Alo-TIR en nuestro centro (Hospital Ramón y Cajal, Madrid) entre noviembre del año 2000 y noviembre del año 2008. Población: n=34. Sexo (V/M): 17/17. Edad: 46,3 años (18-65). Diagnósticos: 8 SMD/LMA, 3 LLA, 6 EH, 8 LNH alto grado, 3 LLC/LNH bajo grado, 4 MM, 1 LMC y 1 ME. Tipo de donante: emparentado 94% / no emparentado 6%. Número de líneas previas al Alo-TIR: 3 (1-8). La mayoría había recibido un trasplante autólogo previo (70%). Estatus previo al Alo-TIR: 14 se encontraban en RP (41%) y 17 en RC (50%). Acondicionamientos: Flu/Mel: 68%, Flu/Bul: 26%, Flu/Mel/ATG: 6%. Profilaxis de la EICH: CSA 12%, CSA + MTX 88%.

**resultados:** La complicación más frecuente fue la aparición de Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH), que sucedió en el 53% de los casos, con una tasa de EICH grados III-IV del 27,3%. La tasa de EICH crónico fue del 47%. Así mismo, la tasa de infecciones observada fue del 56%. Se demostraron 4 infecciones fúngicas invasivas (IFI) (12%), 7 reactivaciones de CMV (21%) y 4 casos en los que se produjo reactivación de CMV e IFI simultáneamente (12%). Las principales causas de mortalidad fueron las infecciones (53%), la EICH (18%) y la progresión de la enfermedad (18%). Sólo se observó un éxito durante el acondicionamiento. El análisis de supervivencia mostró una SG a 1 año del 52,5% y a 2 años del 40,4%. La SLR a 1 año fue del 72,6%. De los pacientes fallecidos, el 62% se encontraba en remisión completa.

**conclusiones:** El Alo-TIR es un procedimiento que incluso en pacientes con numerosas líneas terapéuticas previas, ofrece una SG y SLR que lo convierten en una opción terapéutica a considerar en pacientes sin posibilidad de someterse a un trasplante convencional. En nuestro centro los mejores resultados del Alo-TIR se han obtenido en MM, LNH y SMD/LMA, aunque sería necesario una población más homogénea y un mayor tamaño muestral para poder sacar conclusiones más significativas.

**EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO DEL USO DE UN NUEVO MOVILIZADOR DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS EN AQUELLOS PACIENTES CON AL MENOS UN FRACASO PREVIO EN AFÉRESIS ANTERIORES**

**PO-089**

A. Contento Gonzalo, P. Galera Martín, M. Ortiz Pareja, M.C. Villalta, M.A. Cuesta, M. J. Pascual, A.I. Heiniger  
 Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Introducción:** En diferentes circunstancias y dependiendo fundamentalmente de la edad, tipo y número de tratamientos previos, los pacientes afectos de enfermedades hematológicas tienen dificultades para movilizar los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) necesarios para autotrasplante de PHSP (auto-TPHS). El Plerixafor es una nueva molécula utilizada como movilizador de forma sinérgica con G-CSF. Antagoniza el receptor CXCR4, una citoquina expresada en las membranas de los PH, y bloquea transitoriamente la unión de las células al estroma de médula ósea.

**objetivos:** Describir los resultados del uso del Plerixafor en una serie de cinco pacientes con al menos un fracaso previo en una movilización de PHSP.

**Método:** Se analizaron retrospectivamente de Mayo de 2006 a Noviembre de 2008 cinco pacientes de un centro hospitalario con una media de edad de 52 años (39-62). Los diagnósticos fueron 4 LNH y 1 con EH. Los cuales habían recibido al menos un tratamiento movilizador (G-CSF o Ciclofosfamida + G-CSF) sin obtener un número mínimo de células CD34+ (2 x 10<sup>6</sup> / kg de peso del paciente) suficiente para auto-TPHS. El régimen utilizado en las movilizaciones fracasadas fue G-CSF (10 microgramos / kg / día) o Ciclofosfamida + G-CSF. Posteriormente se les aplicó una segunda o tercera movilización con G-CSF (10 microgramos / kg / día) + Plerixafor (240 microgramos / kg / día).

**resultados:** La media de administración de CSF-G junto con Plerixafor fue de 5.8 días (5-7) y de 6.60 días (5-8) en los otros esquemas. Solo en 2 pacientes se requirió 2 días de Plerixafor.

Se obtuvo tras la primera movilización con Plerixafor una media 18.64 de CD34 basales (4,4 - 31,50) y 1,35 x 10<sup>6</sup> / kg (0,40 - 2,94) en el producto. En cambio tras la primer movilización con G-CSF se obtuvo una media de 9,1 (4,96-17,92) de CD34 basales y de 0,47 x 10<sup>6</sup> / kg (0,41-0,62) en el producto. La media de la suma de las CD34 basales tras Plerixafor fue de 27,31 (14,65-36) y tras CSF-G de 21,27 (17-36,52), en tanto la suma de las CD34 en el producto fue de 1,61 tras Plerixafor y de 0,77 tras CSF-G.

No se observaron reacciones adversas con ninguno de los esquemas empleados.

**conclusiones:** Este nuevo fármaco podría ser un buen movilizador en aquellos pacientes que han fracasado a otros esquemas y tienen indicación de auto-TPH. Obteniendo una adecuada cantidad de CD34 basales y en el producto, realizándose 2 movilizaciones como máximo.

Ha presentado una correcta tolerancia sin observarse efectos adversos. Los datos obtenidos en nuestro centro son acordes a lo publicado en la literatura hasta la actualidad.



### RECUPERACIÓN HEMATOLÓGICA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE PEGFILGRASTIM EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO

PO-090

R. Fernández Álvarez, I. Delgado Parra, M. Calbacho, P. Herrera, J.G. Laraña  
Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

**Introducción:** Pegfilgrastim ha demostrado ser al menos tan eficaz como Filgrastim en la recuperación leucocitaria tras ciclos de quimioterapia. Su utilidad como tratamiento de soporte en pacientes sometidos a autotrasplante ha sido menos explorada. Los datos disponibles corresponden a pequeñas series, donde no se incluyen pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), y sugieren una eficacia similar al filgrastim en el tiempo de injerto leucocitario

**Objetivo:** evaluar el efecto de la administración de pegfilgrastim en la recuperación de parámetros hematológicos tras autotrasplante. Describir su posible efecto sobre otras variables secundarias (fiebre, eventos infecciosos).

**Pacientes y métodos:** Se revisaron 35 pacientes que recibieron un autotrasplante en nuestro centro en el período comprendido entre Marzo de 2008 y Diciembre de 2008. La edad media fue de 53 años (rango 22-64), siendo todos ellos menores de 65 años. Las patologías fueron: MM (17), LNH (11), EH (5) y LMA (2). Se les administró a todos una dosis única de 6 mg sc de Pegfilgrastim entre los días +1 a +3, de acuerdo a un esquema temprano.

**Resultados:** El tiempo medio para alcanzar un recuento de neutrófilos mayor de  $0.8 \times 10^9/l$  fue de  $9.8 \pm 2.8$  días;  $1 \times 10^9/l$  fue de  $10.8 \pm 2.8$  días;  $1.5 \times 10^9/l$  fue de  $11.8 \pm 3.3$  días, respectivamente. No se observaron diferencias entre los que se les administró el día +1 ( $9.8 \pm 2.8$  días) o el día +3 ( $9.8 \pm 2.8$  días). En el subgrupo de LMA, el injerto leucocitario fue más tardío ( $14.8 \pm 5.5$  días). El tiempo medio de injerto plaquetario fue de  $11.8 \pm 3.3$  días. La duración media de la neutropenia grado 4 fue de 6 días. La mayoría presentó algún episodio de neutropenia febril (28/35), con una duración media de  $2.8 \pm 1.8$  días; 84 días. Sólo 8 pacientes tuvieron infección documentada microbiológicamente. Un 48% de los pacientes (17/35) desarrollaron mucositis severa (grado 4).

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio confirma los datos disponibles en la literatura en cuanto a la eficacia del pegfilgrastim, tanto en su impacto sobre la recuperación hematológica como en eventos clínicos (fiebre, infección).

· Los pacientes con LMA tuvieron tiempo de injerto prolongados respecto a otros diagnósticos  
· En nuestra serie el uso de pegfilgrastim no disminuyó la severidad de la mucositis.

### TRATAMIENTO DE LA EICH CRÓNICA REFRACTARIA CON RITUXIMAB: ANÁLISIS DE 31 PACIENTES

PO-092

I. Vicuña<sup>1</sup>, R. Forés<sup>2</sup>, D. Caballero<sup>3</sup>, J. de la Serna<sup>4</sup>, J. Cartier<sup>5</sup>, M.J. Pascual<sup>6</sup>, R. Duarte<sup>7</sup>, C. Barrenetxea<sup>8</sup>, A. Martínez<sup>9</sup>, M.A. Díaz<sup>10</sup>, J.M. Ribera<sup>11</sup>, G. Bravo<sup>12</sup>, A. Sebrango<sup>13</sup>, J. García Marco<sup>14</sup>, R. Cabrera<sup>15</sup> por el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH)  
<sup>1</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca. <sup>3</sup>Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid. <sup>4</sup>Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. <sup>5</sup>Hospital Duran i Reynals, Barcelona. <sup>6</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>7</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>8</sup>Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid. <sup>9</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

**Introducción:** El tratamiento de la enfermedad del injerto-contra-huésped crónica (EICHc) refractaria a los tratamientos habituales no está definido. Recientemente se ha descrito un alto porcentaje de respuestas con el tratamiento con Rituximab.

**Métodos:** Dentro del GETH hemos realizado un estudio retrospectivo incluyendo en el análisis 31 pacientes (edad 37 años) sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), con EICHc refractaria tratados con Rituximab. El diagnóstico de la EICHc se realizó con una mediana de 7 meses posttrasplante, con factores de riesgo adversos en una gran mayoría y el tratamiento se administró tras el fracaso de 1 - 5 líneas previas (mediana 2). La afectación más frecuente de estos pacientes fue la cutánea (grado 1 - 22%; grado 2 - 35%; grado 3 - 43%) seguida de bucal, ocular y hepática. Diez pacientes tenían citopenias inmunes. La dosis administrada fue de 375mg/m<sup>2</sup> semanal x 4 en el 94% de los casos.

**Resultados:** De los 30 pacientes evaluables un 10% tuvo una respuesta completa; un 70% respuestas parciales y un 20% fueron refractarios. La afectación cutánea, bucal y hepática, así como las citopenias inmunes presentaron las mayores tasas de respuesta. En 16 de los 22 pacientes que presentaron algún tipo de respuesta, esta fue transitoria (mediana 8 meses). La tolerancia al tratamiento fue buena aunque siete pacientes (23%) desarrollaron bronquiolitis obliterante con posterioridad al tratamiento. Únicamente 2 pacientes (ambos con linfoma de Hodgkin) presentaron recidiva de su enfermedad. La supervivencia libre de enfermedad postrasplante ha sido de 68% a los 5 años (mediana de seguimiento 64 meses), con 8 éxitos por complicaciones tóxico-infecciosas. Nueve pacientes recibieron ciclos adicionales con aisladas respuestas.

**Conclusiones:** El tratamiento con Rituximab puede suponer una opción terapéutica en pacientes con EICHc refractaria. Aunque la tasa de respuestas es alta, estas son generalmente parciales y transitorias en muchos casos. Responden mejor las manifestaciones cutáneas, bucales, hepáticas y las citopenias. Sin embargo, hemos observado un alto porcentaje (23%) de pacientes que han desarrollado bronquiolitis obliterante postrasplante.

### TRASPLANTE INTRAPANCREÁTICO DE CÉLULAS MONONUCLEADAS DE MÉDULA ÓSEA HUMANA EN UN MODELO ANIMAL: ANÁLISIS DEL COMPROMISO CELULAR MEDIANTE LA MODIFICACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

PO-091

M.T. Arce-Franco, J.M. Raya, L.M. González del Castillo, M.J. Domínguez Luis, A.M. Herrera, A. Díaz Martín, S. Lakhwani, L. Morabito, T. Martín Santos, M.J. Rodríguez Salazar, B.J. González González, J. López Fernández  
Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna

**Fundamentos y objetivos:** Un objetivo importante en el tratamiento de la diabetes mellitus es la búsqueda de nuevas fuentes de células productoras de insulina, preferiblemente autólogas, y explorar sitios de implante diferentes al hígado (el cual proporciona un microambiente que no es el idóneo para generar las señales correctas que favorezcan la supervivencia y diferenciación de este sistema celular tan frágil). La médula ósea humana alberga diferentes tipos de células madre (incluidas las células estromales mesenquimales, CEM, y las células progenitoras adultas multipotentes, CPAM), con un gran potencial proliferativo y la capacidad de diferenciarse hacia diferentes tipos celulares y de producir un repertorio de citoquinas y factores de crecimiento. La diferenciación celular pancreática sigue un patrón secuencial de expresión génica específico, que puede ayudar a reconocer la línea celular. Nuestro objetivo fue analizar si las células mononucleadas obtenidas de médula ósea humana son capaces de anidar en el páncreas de ratones inmunodeficientes, e investigar la aparición de cambios en su expresión génica que indiquen un compromiso hacia la diferenciación pancreática.

**Material y métodos:** Se obtuvo médula ósea humana mediante punción aspirativa en cresta ilíaca posterior, en donantes voluntarios sanos. Se determinó el porcentaje de linfocitos y de células CD34+. Las células mononucleadas (CMN), entre las que se encuentran las células madre tipo CEM y CPAM, se separaron por gradiente Ficoll, y se procedió a realizar un trasplante intrapancreático de esta fracción celular en ratones inmunodeficientes (SCID beige, animales B y T deficientes utilizados para xenotrasplantes experimentales). Se analizaron, entre otras, las siguientes variables: supervivencia global de los ratones, desarrollo de pancreatitis estimada mediante determinación de enzimas pancreáticas en sangre, viabilidad de las células humanas trasplantadas valorada por la presencia o no de las proteínas humanas vimentina y ERV-3 (estudiadas mediante inmunohistoquímica y PCR cuantitativa en tiempo real o QRT-PCR, respectivamente), y la expresión de genes endodérmicos y pancreáticos (GATA4, HNF1 $\beta$ , PDX-1, Ngn3, Neuro D, Pax4, Nkx2.2, Nkx6.1, Isl-1, Glut-2, SUR1, insulina, glucagón, y somatostatina), analizada por QRT-PCR. Los animales se sacrificaron a las 4 y 8 semanas posttrasplante, para realizar todos los análisis anteriormente mencionados.

**Resultados:** La supervivencia de los animales fue del 94% coincidiendo con la curva de aprendizaje inicial (en los experimentos más recientes fue del 100%). Su aspecto fue saludable durante el tiempo experimental y en ningún caso se detectó elevación de enzimas pancreáticas (medidas en el momento del sacrificio). Se demostró por IHC la presencia de vimentina humana en el páncreas trasplantados tanto a las 4 como a las 8 semanas, así como expresión de ERV-3 humana. Se detectó un aumento en la expresión de los genes HNF1 $\beta$  (endodérmico) y NKX6.1 (pancreático) y no se observó modificación de otros genes de la cascada de diferenciación celular pancreática.

**Conclusiones:** El páncreas es un órgano apto para el trasplante celular, ya que hemos demostrado supervivencia de las células humanas trasplantadas tras largos periodos de tiempo (4 y 8 semanas). El incremento en la expresión de determinados genes endodérmicos (HNF1 $\beta$ ) y de compromiso pancreático (NKX6.1), siempre constante y de forma específica, indica que el microambiente pancreático debe ser responsable, al menos en parte, de estos cambios. Tenemos en marcha estudios in vivo para analizar si el trasplante intrapancreático de este tipo de células humanas a ratones diabéticos, sea capaz o no de modular el curso natural de la enfermedad.

### EVALUACIÓN DE PALIFERMINA COMO PROFILAXIS DE MUCOSITIS EN PACIENTES TRASPLANTADOS. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE JEREZ DE LA FRONTERA

PO-093

R. Sánchez García, J.C. Hernández Castellet, G.D. Méndez de Paz, R. Saldaña Moreno, S. Garzón López, V. Rubio Sánchez, E. Jean-Paule  
Hospital del SAS de Jerez de La Frontera. Cádiz

**Objetivo:** Ensayos Clínicos en fase III demuestran que la Palifermina reduce la duración y severidad de la mucositis oral tras quimioterapia y por tanto la necesidad de analgesia potente y de nutrición parenteral. Pretendemos dar a conocer la experiencia de nuestro servicio en este sentido.

**Sujetos y métodos:** Se han recogido retrospectivamente los datos de dos grupos de 29 pacientes (total 58) sometidos a trasplante autólogo.

• **Acondicionamiento:** Melfalan en mielomas, BEAM en linfomas.

• **GC5-F:** En el +7 en grupo B (Control), en 0 en grupo A (Palifermina).

• **Dosis de Palifermina:** 60µg/kg.

• **Variables analizadas:** Edad, sexo, patología de base, mucositis, grado de mucositis, necesidad y días de nutrición parenteral y de analgesia, efectos secundarios atribuidos a Palifermina, días de neutropenia y de alta.

**Resultados:** Ver tabla.

**Conclusiones:** No encontramos diferencias relevantes entre los dos grupos con el acondicionamiento aplicado.

Grupos	A Palifermina	B. Control
Edad	55 (21-66)	54 (23-65)
Sexo	11M/18H	16M/13H
Enfermedad de base	16 mielomas	idem
	12 LNH, 1EH	
Mucositis	12	13
Grado	1-2: 8	1-2: 8
	3-4: 4	3-4: 5
NP	sept-29	novi-29
Días NP	10.4	13.7
Analgesia	agos-29	juli-29
Días	9.6	7.5
Días neutropenia	6	6.8
Días de alta	16	+16.9
Efectos 2º atribuidos a Palifermina	Exantema: 41%	
	Edema: 17.2%	
	Sensación macroglosica: 3.4%	
	Hipersalivación: 3.4%	
	Sequedad: 3.4%	
	Conjuntivitis: 3.4%	

## SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

### SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH Y TRATADOS DE LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT CON INMUNOQUIMIOTERAPIA

PO-095

A. Oriol, J.M. Ribera, O. García, F. Vall Ilovera, J. Esteve, C. Grande, E. Giménez Mesa, S. Brunet, J. Bergua, L. Escoda, D. Hoelzer  
Hospital Germans Trias i Pujol. Institut Català d'Oncologia. Barcelona.  
Grupos PETHEMA y G.MALL

**Fundamento y objetivo:** La supervivencia en pacientes con linfoma/leucemia de Burkitt (LB) asociado a infección por el VIH fue similar a la de los pacientes no infectados por el virus con la asociación de quimioterapia intensiva y rituximab en el ensayo clínico BURKIMAB (Cancer 2008;113:117-25). El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto a largo plazo de la inmunoterapia intensiva en el estado inmunológico de pacientes infectados por el VIH.

**Pacientes y métodos:** Veinticinco pacientes infectados por el VIH fueron incluidos en el ensayo entre Julio de 2004 y Diciembre de 2008. El tratamiento incluía una prefase con ciclofosfamida (Cy) y prednisona (PDN), seis ciclos de tratamiento intensivo de siete días que incluían rituximab (ocho dosis en total) y cy, ifosfamida, vincristina, vindesina, dexametasona, altas dosis de metotrexato (Mtx) y citarabina (AraC), tenipósido, etopósido y doxorubicina a intervalos de 3-4 semanas y tratamiento intratecal (Mtx-AraC-Dex). Quince pacientes (60%) alcanzaron la respuesta completa y completaron posteriormente el tratamiento. Todos ellos recibieron tratamiento antirretroviral de alta eficacia durante y después del tratamiento del LB.

**Resultados:** los 15 pacientes presentaron un seguimiento superior al año (mediana 37 meses, rango 12-43). Catorce (93%) eran varones, con una mediana de edad de 37 años (rango 31-54). Siete pacientes (47%) estaban en respuesta inmunológica en el momento del diagnóstico del LB, dos de ellos sin carga viral (CV) detectable, uno de ellos perdió la respuesta virológica 2.5 años tras la inmunoterapia, el resto negativizaron la CV y mantuvieron la respuesta hasta el último control.

De los 8 pacientes con infección no controlada por el VIH en el momento del diagnóstico del LB, 6 (75%) obtuvieron y mantuvieron una respuesta inmunológica y virológica posteriormente. Tras un seguimiento de 515 pacientes-año, se detectaron 4 infecciones asociadas a VIH incluyendo infecciones por micobacterias atípicas (2), enteritis por blastocystis y lues. Un paciente desarrolló un sarcoma de Kaposi. Todos los pacientes continúan vivos en el último control. Nuestros resultados demuestran que la inmunoterapia empleada en el tratamiento del LB asociado a infección por el VIH no tiene un impacto en el estado inmunológico posterior de los pacientes y se asocia a una incidencia baja de complicaciones relacionadas con el VIH.

Trabajo financiado en parte por las becas DJCLS H 06/03 de la Deutsche Jose Carreras Leukämie Stiftung e.V. y RD06/0020/1056 de RETICS, Instituto de Salud Carlos III.

### FARMACOGENÉTICA DEL GEN UGT1A1 EN EL LINFOMA DE HODGKIN

PO-094

D. Paez1, B. Sánchez2, B. Xicoy3, A. Altés4, R. López4, J. Oriols4, E. Rámila4, F. Vall-Llovera4, L. Vicente4, M. Baiget1, A. Sureda5  
Servicio de Genética. <sup>1</sup>Hospital de Sant Pau. Barcelona. Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Hospitales del Mar. <sup>3</sup>Trias i Pujol. <sup>4</sup>Grupo C-25, y <sup>5</sup>Sant Pau. 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 libre de enfermedad 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 el se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados de LH en los centros participantes en los últimos años 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 44 pacientes, 28 hombres y 16 mujeres con una mediana de edad al diagnóstico de 32,5 años (extremos, 17 &ndash; 87). El subtipo histológico fue de esclerosis nodular en 38 pacientes, celularidad mixta en cuatro pacientes y predominio linfocítico en los dos restantes. 29 pacientes debutaron en estadios iniciales y 15, en estadios avanzados; 17 pacientes presentaron síntomas B al diagnóstico. La mediana de ciclos ABVD administrados fue de 6 (rango 2-8). 28 pacientes recibieron también radioterapia complementaria en campo afecto. Veinte pacientes presentaban genotipo UGT1A1 6/6, otros 20 6/7 y 4 7/7. La tasa de respuestas no se modificó en función del genotipo; sin embargo, la tasa de recaídas si. 25% (5 de 20) de los pacientes con genotipo 6/6 recayó, frente a sólo el 15% (3 de 20) de pacientes con genotipo 6/7 y 0% de los cuatro pacientes con genotipo 7/7. Con una mediana de seguimiento para la serie global de 60 meses, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue del 80% en el grupo de genotipo 6/6, del 84% en el 6/7 y del 100% en los pacientes del grupo 7/7. (p=0.4)

**Conclusión:** A pesar que los datos son muy preliminares y el número de pacientes incluido aún escaso, parece que el genotipo UGT1A1 puede tener un impacto en la SLP de los pacientes con LH tratados con ABVD. Estudios más amplios son necesarios para confirmar estos hallazgos

### LA SIGNATURA METABÓLICA DE MUESTRAS HISTOLÓGICAS EN FRESCO PERMITE DISTINGUIR ENTRE LINFOMA FOLICULAR Y LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

PO-096

A. Oriol, I. Barba, C. Sanz, A. Barberà, G. Tapia, J.L. Mate, D. García-Dorado, J.M. Ribera  
Servicio de Anatomía Patológica. Laboratorio de Hematología y Hematología Clínica. Hospital Germans Trias i Pujol. Institut Català d'Oncologia. Badalona.  
Laboratorio de Cardiología Experimental. Departamento de Cardiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**Objetivo:** investigar si el perfil metabólico obtenido mediante espectroscopia de resonancia magnética de protón (1H ERM) permite diferenciar entre linfoma folicular (LF) y linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) y determinar los metabolitos responsables de dichas diferencias.

**Material y métodos:** se obtuvieron espectros mediante 1H ERM de muestras de biopsia ganglionar consecutivas realizadas entre Diciembre de 2005 y Mayo de 2008 en un único centro. Tras la obtención de la muestra quirúrgica se separaban 10 mg que se congelaban inmediatamente en nitrógeno líquido mientras el resto del material seguía un procedimiento estándar de diagnóstico incluyendo histoquímica, inmunofenotipo, citogenética y estudios moleculares. Las muestras se diagnosticaron siguiendo los criterios de la OMS tras lo cual se seleccionaron las muestras correspondientes a LF (N=14) y LDCGB (N=17). Las muestras congeladas se procesaban inmediatamente y los espectros obtenidos se procesaron empleando metodologías de reconocimiento de patrones, particularmente análisis discriminante (AD).

**Resultados:** No se observaron diferencias en las características epidemiológicas (edad, sexo, estado general) o marcadores séricos de enfermedad (LDH, beta2-microglobulina) entre los pacientes con LF o LDCGB. Las muestras de LF se clasificaron histológicamente como grado 1 (6 casos), grado 2 (6) y grado 3 (2). La expresión mediana de Ki67 fue del 25% (rango <10 a 40%). Los casos de LDCGB incluyeron dos casos confirmados de progresión de linfoma tipo MALT (gástrico y esplénico). La expresión de Ki67 se encontró en el rango de >50% a >75%. Los modelos de AD permitieron distinguir entre los dos tipos de linfoma con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 76%. Los metabolitos que contribuyeron más significativamente al modelo fueron la alanina, que se encontraba elevada en el LDCGB y la taurina, elevada en el LF. Los modelos se correlacionaron de forma débil pero estadísticamente significativa con la expresión de Ki67 en la muestra (r2=0.42, p=0.002)

**Conclusión:** Es posible diferenciar el LF del LDCGB en base al perfil metabólico de muestras de tejido determinado mediante 1H ERM. La técnica es potencialmente aplicable de forma no invasiva in vivo y podría ser útil en la clínica como ayuda diagnóstica y en el seguimiento de pacientes con linfoma.

Trabajo parcialmente financiado por RECAVA y por las becas PI051490 del Fondo de Investigación Sanitaria y RD06/0020/1056 de RETICS.

**ENFERMEDAD DE SJÖGREN Y LINFOMA.  
FACTORES DE RIESGO Y CARACTERÍSTICAS**

M. Gironella<sup>1</sup>, R. Solans<sup>2</sup>, N. Purroy<sup>1</sup>, A. Selva-O'Callahan<sup>2</sup>, A. Palacios<sup>1</sup>, J. Bosch<sup>1</sup>, A. López<sup>1</sup>  
Servicios de <sup>1</sup>Hematología e <sup>2</sup>Inmunología Clínica.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**PO-097**

**Introducción:** El síndrome de Sjögren primario (SSP) es la más común de las enfermedades reumáticas sistémicas autoinmunes. Algunas comunicaciones han puesto de manifiesto un aumento en la incidencia de linfomas no Hodgkinianos (LNH), hasta 44 veces con respecto a la población normal.

**Objetivo:** Caracterizar los patrones clínicos-evolutivos e inmunológicos de los pacientes con SSP que desarrollan LNH, así como sus posibles factores de riesgo relacionados. Calcular la incidencia relativa y acumulada de LNH en SSP.

**Método:** Se han revisado las historias de los pacientes catalogados de ESP diagnosticados desde 1988 hasta la actualidad y clasificados según los criterios diagnósticos actuales. Se han analizado los factores biológicos que influyen en la aparición de un LNH y se ha calculado la incidencia acumulada de dicho evento.

**Resultados:** Un total de 244 pacientes cumplieron criterios de SSP, con un gran predominio de mujeres sobre hombres (235 frente a 9), la mediana de edad fue de 57 años (límites: 17-88). Once pacientes (4,5%) desarrollaron un LNH, siendo el MALT el más frecuente (5 casos), seguido del LDCCG (3). La localización más frecuente fueron las glándulas salivales (en 5 pacientes). De todos ellos solo 3 pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor antes del diagnóstico de LNH. La presencia de tumefacción parotídea, anemia, linfopenia y niveles séricos de C3 y C4 bajos fueron los factores de riesgo relacionados con la aparición de LNH. Con una mediana de seguimiento de 100 meses, la incidencia acumulada de LNH fue del 3,4% a los 5 años, 4,1% a los 10 años y 9,3% a los 15 años.

**Conclusiones:** La tumefacción parotídea, la linfopenia, la anemia y unos niveles bajos de C3 y C4 son factores de riesgo para desarrollar un LNH en los pacientes afectos de SSP. La incidencia acumulada es muy elevada, llegando a ser del 9,3% a los 15 años.

**CITARABINA LIPOSOMAL EN PROFILAXIS: ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE 70 PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN Y ALTO RIESGO DE AFECTACIÓN EN SNC**

A. de la Fuente<sup>1</sup>, J. Peñalver<sup>2</sup>, J. García Marco<sup>3</sup>, A. Salar<sup>4</sup>, M. Olave<sup>5</sup>, J. Herrero<sup>6</sup>, A. Godoy<sup>7</sup>, B. Navarro<sup>8</sup>, C. Panizo<sup>9</sup>, J.F. Tomás<sup>10</sup>  
<sup>1</sup>Hospital MD Anderson I.E. Madrid. <sup>2</sup>Fundación Alcorcón. Madrid.  
<sup>3</sup>Hospital Puertera de Hierro. Madrid. <sup>4</sup>Hospital del Mar. <sup>5</sup>Hospital Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>6</sup>Hospital General. Alicante. <sup>7</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**PO-099**

**Introducción:** La meningitis linfomatosa (ML) en los ptes diagnosticados de Linfoma no Hodgkin (LNH) es una complicación de muy mal pronóstico y temprana en el curso de la enfermedad. Su incidencia llega al 35% dependiendo del subtipo histológico y factores de riesgo definidos. Depocyte es una formulación liposomal de Citarabina (CL) de liberación prolongada que ha demostrado en un estudio randomizado, mayor efectividad frente a Citarabina convencional en el tratamiento de ML.

**Objetivo y métodos:** Realizamos un análisis retrospectivo, en 19 centros españoles, de la historia clínica de los ptes diagnosticados de LNH con alto riesgo de afectación del SNC y que han recibido CL como profilaxis de ML, durante el periodo abril04-mayo09. Como objetivo principal evaluamos la efectividad, definida como tasa de incidencia de ML y como objetivo secundario valoramos la tolerancia de la CL en profilaxis (cefalea, vómitos, fiebre, escala CTCAE of NCI).

**Resultados:** analizamos 70 ptes; edad media: 54 (20-86) años. Sexo: V/F 55/15. Estadio IV de Ann Arbor 50 ptes (71,4%). Histología: LNHB célula grande 37 ptes (52,8%) LNHT 9 ptes, Linfoblástico 7 ptes, Burkitt 6 ptes, LNH del manto 5 ptes, LNH cerebral 4 ptes y LNH Folicular 2 ptes. Los ptes recibieron tratamiento sistémico y profilaxis de ML con CL siguiendo esquema habitual del equipo facultativo a cargo. 67 ptes (96%) recibieron esquemas basados en alquilantes, de ellos 11 (16%) recibieron altas dosis de Ara-C sistémica. Efectividad: Con mediana de seguimiento de 11 meses 55 ptes están vivos, 13 exitus y 2 perdidos para seguimiento. Se ha documentado progresión a ML en 1 pte de 78 años con diagnóstico de LNHBCC, tratado mediante esquema CHOPR sin alcanzar RC y profilaxis mediante CL 3 dosis, resultó exitus a los 8 meses de seguimiento por insuficiencia respiratoria. Siete de los 13 exitus fueron por progresión sistémica sin documentación de ML. Toxicidad: todos realizaron prevención de aracnoiditis. Se administró una media de 2.6 (1-6) dosis de CL. 30 ptes (43%) presentaron toxicidad extrahematológica siendo la más frecuente cefalea con 22 ptes (32%), grado IV: 3 (4%). La toxicidad resultó reversible en todos los casos.

**Conclusiones:** La profilaxis mediante CL en ptes diagnosticados de LNH y alto riesgo de ML es efectiva (con mediana de seguimiento de 11 meses incidencia de ML de 1.4%) y bien tolerada. Consideramos Depocyte una opción de profilaxis en estos ptes. Son necesarios estudios prospectivos/randomizados comparativos frente esquemas de profilaxis convencionales.

**LINFOMAS CON AFECTACIÓN DEL ÁREA OTORRINOLARINGOLÓGICA: PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN DE 55 CASOS DIAGNOSTICADOS EN UN ÚNICO CENTRO**

L. López Andreoni, N. García Muñoz, S. Ortega Sánchez, M. Rodríguez, D. Moreno, P. Vélez, V. Romagosa, J. Sarrá, J. Petit, A. Fernández de Sevilla, E. González Barca, E. Domingo Domènec  
Servicios de Hematología. Anatomía Patológica y ORL. Institut Català d'Oncologia. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Barcelona

**PO-098**

**Introducción:** La afectación de la zona otorrinolaringológica (ORL) en los pacientes con linfomas es de alrededor de un 5-10%. Los subtipos histológicos más frecuentes son el Linfoma difuso B de célula grande y el Linfoma T NK nasal.

**Objetivos:** Valoración de la presentación clínica y evolución de los pacientes con linfoma con afectación del área ORL.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de los casos diagnosticados de linfoma en un solo centro desde 1993 hasta la actualidad, que presentaban afectación del anillo de Waldeyer, cavum, oído y senos paranasales. Se han analizado las variables de presentación clínica y evolución de los pacientes, así como su supervivencia. Para el análisis de factores pronósticos se ha utilizado el log-rang test.

**Resultados:** Se han identificado un total de 62 pacientes (7 eran HIV positivos y se excluyeron del estudio). De los 55 pacientes restantes, un 54% eran mujeres y la mediana de edad fue de 64 años (límites 28-86 años). Las localizaciones más frecuentes fueron: 23 (44%) casos amígdala, 10 (19%) cavum y 9 (17%) senos paranasales / fosas nasales. Cuarenta y seis (84%) eran linfomas B (39 linfomas difusos B de célula grande), 8 (14%) de linfocito T (4 linfomas T NK nasal) y 1 Linfoma de Hodgkin. Las características clínicas al diagnóstico fueron las siguientes: 40 (74%) eran localizados, 6 (11%) presentaban, síntomas B, 36 (68%) ECOG 0-1, 40 (75%) IPI 0-2 y 41 (76%) tenían una LDH elevada. De los 55 pacientes, 54 recibieron tratamiento. En 27 (50%) casos se realizó tratamiento combinado (CHOP+/- Rituximab + radioterapia local), 23 (47%) sólo recibieron quimioterapia y 4 sólo radioterapia. Un 73% de los pacientes obtuvo una remisión completa y un 7% remisión parcial. De los pacientes en remisión completa se observaron un 30% de recaídas, con una mediana de seguimiento de 69 meses. La mediana de supervivencia global fue de 110 meses. El factor pronóstico más importante para la supervivencia global fue el IPI (mediana de supervivencia IPI 0-2 no alcanzada vs IPI 3-5 21 meses (p=0.007)) y el subtipo de linfoma (mediana de supervivencia de los linfomas B 110 meses vs 15 meses en los linfomas T (p=0.06)).

**Conclusiones:** Los linfomas primarios más frecuentes del área ORL son los de amígdala, con predominio de los de fenotipo B. El IPI es útil como factor pronóstico para la supervivencia global de estos pacientes.

**INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA DE LINFOMAS PRIMARIOS EXTRANODALES. DATOS DEL REGISTRO POBLACIONAL DE CÁNCER DE ZARAGOZA**

E. Franco García, R. Álvarez, G. García Carpintero, C. Martos, P. Giraldo  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**PO-100**

**Introducción:** Hay pocos estudios que valoren la diferencia en incidencias y supervivencias de los linfomas extranodales primarios (LEP) en comparación con los linfomas nodales. En el Registro Poblacional de Cáncer de Zaragoza (RPCZ) en funcionamiento desde 1960, se incluyen todos los casos incidentes de cáncer, tanto no hematológicos como hematológicos, fuente de datos para realizar estudios epidemiológicos. **Objetivos:** 1. Revisar y reclasificar los casos diagnosticados de LNH durante el periodo 1992-2004. 2. Definir la incidencia de casos de LEP en el RPCZ, durante este periodo. 3. Evaluar la supervivencia de los LEP y compararla a la de los LNH nodales. **Materiales y métodos:** A partir de los datos del RPCZ, hemos revisado y reclasificado a los pacientes con diagnóstico de LNH de acuerdo a la clasificación REAL y a la nueva clasificación de la OMS (2008), durante el periodo 1992-2004, para definir localización e histología. Fuentes de datos: historias clínicas, informes del CMDB e informes de anatomía patológica. La población a riesgo: 9.255.818 personas-años. Se calcularon las tasas de incidencia crudas (II) y estandarizadas por edad (TEI), utilizando la población europea como estándar. Para el cálculo de supervivencia y de los intervalos de confianza (95%) se ha utilizado el método Kaplan-Maier. El periodo de seguimiento de los casos se concluyó a 31 de diciembre de 2007 y el log-Rank se utilizó para comparar las curvas de supervivencia. **Resultados:** De un total de 4.570 hemopatías primarias, 1.987 (43,4%) fueron LNH (TI: 19x10<sup>5</sup> personas-año), 331 (16,6%) de ellos fueron clasificados como LEP, lo que supuso una TEI de 2,7x10<sup>5</sup> personas-año (varones: 183 casos (55,2%), edad media: 59,2 años, TEI: 3,1x10<sup>5</sup> personas-año y mujeres 148 casos (44,7%), edad media: 66,8 años, TEI: 2,4x10<sup>5</sup> personas-año. La localización más frecuente fue: tracto digestivo (50,4%), piel (19,8%), glándulas (10,0%), faringe y cavidad oral (7,9%), pulmón (2,9%), SNC (2,4%), órbita (2,1%) y otras localizaciones (4,5%). Tipos histológicos: MALT 60,2%, LNHBDCG: 18,3%, LNHF: 4,7%, LNHC 3,2%, LNHZM: 6,5% LNHT: 7,1%. La mediana de supervivencia para los LEP fue de 6,61 años (IC 95%: 3,7-9,5) y para los linfomas nodales 5,01 años (IC 95%: 4,1-5,9). La supervivencia a 5 años fue del 53,5% y del 50% respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de LEP y el de LNH nodales, según la localización ni según el género. Las diferencias en la supervivencia se relacionaron con el subtipo histológico del linfoma. Estos resultados fueron semejantes a los referidos en los datos de EUROCARE. Conclusiones: La incidencia de LEP según el género y la mediana de edad es similar a los LNH nodales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de los LEP y los LNH nodales, la supervivencia está más condicionada por la histología que por la localización.

Trabajo financiado parcialmente por el proyecto HAEMACARE.

**ENFERMEDAD DE HODGKIN: RESULTADOS, TOXICIDAD Y FACTORES PRONÓSTICOS** **PO-101**

J.A. López López, P. González Sierra, M. Anguita Arance, F. Almagro Torres, C. Santis Scoccia, M.L. Escudero Piedra, S. Durán Nieto, A. Alcalá Muñoz  
Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

**Introducción:** El manejo de la enfermedad de Hodgkin ha ido evolucionando como resultado de la disponibilidad de regímenes de tratamiento específicos, capaces de inducir altas tasas de remisión, el uso de quimioterapia y radioterapia combinadas con irradiación de campo afecto en pacientes con enfermedad en estadio temprano.

**Objetivos:** Comunicar nuestra experiencia en el manejo de la Enfermedad de Hodgkin, descripción de resultados, tasas de respuesta, toxicidad y factores pronósticos.

**Material y métodos:** En primera línea se administró el régimen ABVD. En todos los estadios localizados se efectuó radioterapia sobre campo afecto. Ante una recaída, se emplean regímenes de poliquimioterapia BEACOPP y el régimen ESHAP para pacientes candidatos a autotrasplante, debido a la buena capacidad movilizadora de este régimen. Los procedimientos de estadiaje clínico fueron llevados a cabo según las guías de actuación de las conferencias de Ann Arbor y Cotswolds. El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico SPSS v.13 para Windows. La toxicidad fue recogida de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0)

**Resultados:** Desde abril de 1999 hasta abril de 2009 se han incluido un total de 98 pacientes para administración de tratamiento específico de la enfermedad de Hodgkin. Se ha realizado una mediana de 60 meses de seguimiento (rango 3-112). La mediana de edad al tratamiento fue de 39 años (rango 6-82). De la población estudiada, el 53,1% eran hombres y el 46,9% mujeres. En cuanto a la extensión inicial al diagnóstico, el estadio II de Ann Arbor fue el más prevalente, en un 48% de los casos (incluyendo pacientes con y sin sintomatología B). Igualmente los pacientes con síntomas B al diagnóstico, representaban un 44% del total de la muestra analizada. El tipo histológico más frecuente en su presentación fue la esclerosis nodular en un 44,3% de los casos. El tipo menos frecuente fue la depleción linfocitaria en un 3%. Al diagnóstico, un 15% de los pacientes debutó con una masa bulky torácica. Un 14,7% de los pacientes presentó afectación extralinfática al inicio en lugares tan peculiares como el sistema nervioso central, cráneo, esternón, músculo iliopsoas, pleura y pericardio. Debido a progresión de la enfermedad o segunda recaída, un 12,2% de los pacientes fueron sometidos a la quimioterapia a altas dosis (CBV) y posterior trasplante autólogo. La mediana de ciclos de ABVD administrada fue de 6 (rango 1-8). Al 51,6% de los pacientes se les administró radioterapia. Se empleó G-CSF en el 56,3% de los pacientes como profilaxis secundaria, sobre todo en pacientes de más edad. 30 pacientes padecieron algún tipo de toxicidad, principalmente neuropatía periférica en relación con el empleo de alcaloides de la vinca (41%). 2 pacientes presentaron reactivación del virus varicela-zoster. Un caso de esterilidad y dos casos de hipotiroidismo. La toxicidad tardía según nuestra experiencia, nos refleja que solo un paciente presenta una segunda neoplasia (metastásica y de origen incierto). Toxicidad cardíaca y pulmonar en un paciente por bleomicina y radiación. La tasa de supervivencia global se sitúa en torno al 86%, con una mediana aún no alcanzada. Los factores pronósticos adversos en el análisis multivariante fueron el sexo masculino, sintomatología B al diagnóstico (p=0.003), estadio (p<0.002) y edad superior a 40 años (p=0.025).

**Conclusiones:** 1. Los resultados obtenidos con el uso del régimen ABVD en primera línea son llamativamente buenos, con una tasa de complicaciones inmediatas y tardías que no superan lo esperado. 2. La eficacia de los tratamientos de segunda línea como el BEACOPP y el ESHAP e incluso el trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica determina que la supervivencia global permanezca alta a pesar de desarrollarse recaídas. 3. Es llamativa la reproducibilidad de los datos concernientes a factores pronósticos como el estadio, la edad, la sintomatología B y el sexo del paciente. De estos hallazgos, viene derivada la importancia de realizar un correcto estadiaje y evaluación del paciente.

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y DE MARCADORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA. ESTUDIO EPIGEN** **PO-103**

M. Abio, S. Arambarri, C. Bilbao, G. Caballero, V. Dourdil, F. Floristán, N. González, R. Hernández, L. López, J. Marco, L. Perdiguer, F. Sala, F. Sancho, J.I. Olalla, P. Giraldo  
Estudio multicéntrico

**Fundamentos:** La LLC representa el 30% de las leucemias diagnosticadas en occidente. Si diagnosticadas en occidente y su incidencia en Europa es: 0,9-2,4 casos/año/100.000 habitantes. Los marcadores inmunofenotípicos, genéticos y moleculares la clasifican en grupos pronósticos diferenciados. **OBJETIVOS:** determinar incidencia de LLC en un área del Norte de España (4.686.175h). Analizar: clínica, perfil génico, inmunofenotipo y alteraciones moleculares como factores pronósticos. En una segunda fase se estudiará el perfil de expresión génica por microarray de oligonucleótidos relacionándolo con evolución, aparición de tumores primarios y respuesta al tratamiento.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, prospectivo, analítico y transversal de casos incidentes de LLC residentes en Aragón, Navarra, País Vasco y Cantabria (periodo: 1/09/2007- 31/08/2008). Han participado 13 hospitales, recogiendo características clínicas y biológicas al diagnóstico. El estudio cuenta con la aprobación del CEICA. Variables de la base de datos: demográficas, estadiaje, recuentos celulares, inmunofenotipo (IF) (CD38, ZAP70), citogenética (CG), biología molecular (BM) (mutación del gen Ig VH), tiempo de evolución hasta progresión, desarrollo de tumores primarios y respuesta al tratamiento. Estadística descriptiva, análisis de frecuencia y correlación.

**Resultados:** Se han recogido datos de 96 pacientes (incidencia anual: 2,04x 10<sup>3</sup>). El análisis preliminar incluye 61: V/M 31 (50,8%) / 31 (50,8%). Edad media: 70,8 años (41-91) V: 63,3 años y M: 71,6 años. El 52,4% > 70 años. Estadiaje (Binet y Rai): A0 68,8%, A1 13,1%, AII 3,2%, BI 1,6%, BII 8,1%, BIII 3,2%, C1V 3,2%. El 13,1% debutaron con esplenomegalia. El 29,5% presentaron afectación ganglionar y ninguno extraganglionar. IF: CD38 + 22,9%, ZAP70 + 16,3%. CG: del 13q 18,0%, trisomía12 18,0%, del 11p 6,5%, del 17p 1,6%, negativa 45,9%. BM: mutación gen Ig VH 21,3%. Incidencia de tumor primario: 13,1%

**Conclusiones:** 1) Los datos demográficos son similares a datos previos en la CAA, aunque la incidencia está infraestimada. Edad media mayor en mujeres. 2) Estadios más frecuentes: A0, AI, 3) CG más frecuente: del13 y trisomía12, predominando casos sin alteraciones CG. La CG negativa se relaciona con: estadios precoces, no esplenomegalia, no síntomas B, morfología típica, mutación del gen IgVH, negatividad de ZAP70 y CD38. 4) No hay datos suficientes analizados para tener una muestra representativa y conclusiones referentes al IF y CG. 5) Un posterior análisis evaluará: Asociación de tumores primarios a perfiles genéticos; respuesta al tratamiento, SG y libre de tratamiento.

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA MALT GÁSTRICO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO** **PO-102**

P. Galera, A.R. Martín, D. Bardán, M. Espeso, A.I. Heiniger  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Introducción:** Los linfomas MALT gástricos son los linfomas extranodales más frecuentes, aunque sólo representan el 2-3% de los LNH, estando típicamente asociados a la infección por Helicobacter pylori (HP). Debido al escaso número de pacientes no existe un tratamiento estandarizado.

**Objetivo:** Analizar características clínicas, tratamiento y evolución de pacientes con linfoma MALT gástrico.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de linfoma MALT gástrico en nuestro centro en un periodo de 11 años (diciembre 1997 a diciembre 2008). Se revisaron variables demográficas, clínicas, histológicas, estadio, tratamiento y evolución.

**Resultados:** Se identificaron 15 pacientes (53% varones). Edad mediana: 69 años (46-81). La mayoría con clínica de úlcus péptico o dispepsia inespecífica y sólo 2 presentaron hemorragia digestiva alta. El 80% con ECOG 1 y el 33% con síntomas B. 11 pacientes se diagnosticaron por gastroscopia y biopsia y 4 tras gastrectomía subtotal. Hallazgos endoscópicos: lesión ulcerosa(6), mucosa engrosada(2), lesiones proliferativas(7). Localización: antro(8), cuerpo(3), fundus(3) y multifocal(1). Histología: en 3 pacientes áreas de linfoma difuso de células grandes B (LNHCGB). De los otros 12, 3 se transformaron en su evolución a LNHCGB. La mayoría se encontraban en estadios localizados (estadios de LUGANO): I(7), II(2), II(1), IV(4), no valorado(1). El 50% de pacientes con estadio IV estaban transformados a linfoma de alto grado. Se detectó infección por HP en 8 de los 15 pacientes (53%), realizándose tratamiento erradicador en 10 (2 con HP no detectado). El tratamiento posterior fue diverso: poliquimioterapia (QT)(5), cirugía(1), cirugía más QT(3), sólo tratamiento erradicador(1). Tras el tratamiento alcanzaron remisión completa (RC) 8 (80%). De los otros 2 pacientes, 1 falleció por comorbilidad y en otro se perdió el seguimiento. 5 pacientes no recibieron tratamiento erradicador: 2 alcanzaron RC con cirugía más QT, 2 no se trataron por comorbilidad y en 1 se perdió el seguimiento. De los pacientes tratados la tasa de RC global fue del 75% y la mediana de supervivencia libre de enfermedad de 30 meses (7-49). La mediana de seguimiento fue de 29,9 meses (1- 59,3).

**Conclusiones:** En nuestra serie observamos una baja prevalencia de HP, probablemente por resultados falsos negativos según el método empleado, siendo recomendable confirmar la negatividad con una segunda técnica. Debido al curso indolente de la enfermedad con buena respuesta a diversas modalidades de tratamiento, debería reservarse la cirugía para casos seleccionados.

**TRATAMIENTO HASTA MÁXIMA RESPUESTA Y TAPH CON DOBLE DEPURADO. LARGA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD CON PLATEAU EN LNH FOLICULARES TRAS UNA MEDIANA DE SEGUIMIENTO DE 8 AÑOS** **PO-104**

M.T. Hernández, B.J. González, P. Machado, M. Tapia, M.J. Rodríguez, G. González, R.F. Rodríguez, J.V. Govantes, L. Morabito, J.M. Raya, S. Lakhwani, T. Martín, I. Gómez, M. Fernández, S. Iraheta, B. Soria, L.M. González, L. Hernández Nieto  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. Hospital General de La Palma. S/C de La Palma. Tenerife

**Fundamentos y objetivos:** A los linfomas no Hodgkin (LNH) indolentes en estadios avanzados se les considera neoplasias incurables con quimioterapia convencional. A pesar de tener una larga supervivencia, las recaídas son constantes sin que se haya demostrado claramente la existencia de un plateau libre de enfermedad. Presentamos nuestra experiencia a largo plazo con un tratamiento intensivo de primera línea, incluyendo quimioterapia hasta máxima respuesta y un autotrasplante (TAPH) con doble depuración in vitro.

**Métodos:** Se reclutaron 40 enfermos con linfomas indolentes entre 1995 y 2006. Los criterios de inclusión fueron (con alguna excepción en la edad): neoplasias linfoides indolentes de acuerdo con la modificación del NCI (PDQ) de la clasificación OMS, estadios III-IV, 18-60 años, adecuada función hematológica, renal y hepática y firma del consentimiento informado. Seguimos el principio de máxima respuesta con la quimioterapia de inducción, pudiendo recibir más de un esquema quimioterápico hasta alcanzar la RC o una buena RP. Los últimos 14 pacientes recibieron rituximab. Todos los pacientes recibieron un TAPH, 28 casos procesados con doble inmunoselección (CD34, CD19, CD20) y 7 casos sólo con selección positiva inmunomagnética (CD34). El acondicionamiento se realizó con ICT + alquilante o BEAM, de acuerdo a una estrategia predefinida.

**Resultados:** Tras una primera línea de quimioterapia la tasa de RC fue del 30,77%. Tras seguir el tratamiento quimioterápico hasta máxima respuesta se alcanzó la cifra del 82,5%. Tras el TAPH ascendió al 92,5%. Los tres pacientes que no alcanzaron la RC (pero sí una buena RP) tras el TAPH, recibieron tratamiento complementario (radioterapia con/sin rituximab), con lo que alcanzaron la RC, siendo la tasa final de RC tras terminar todo el tratamiento (pre y posttrasplante) del 100%. Con una mediana de seguimiento de 8,23 años, la supervivencia global (SV) proyectada a 13 años fue del 78,4% y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) proyectada a 11,9 años fue del 73%. En el análisis univariante los pacientes con menos de 58 años (p = 0,005), linfoma folicular (p = 0,007), LDH normal (p = 0,038), que en la extracción (p = 0,008) o en el TAPH (p = 0,030) estaban en RC, presentaron significativamente mejor SLE. Destaca una SLE proyectada a 11,9 años del 89% y un plateau evidente tras 2 años en el grupo de los LNH foliculares. En el análisis multivariante (Cox) sólo el no ser folicular (RR 9,860; p = 0,022) y la edad de 58 o más (RR 7,797; p = 0,048) mantuvieron la significación. Han fallecido 8 pacientes, 4 (10%) relacionados con el autotrasplante (MRT), de los cuales 1 (2,5%) fue antes del día +100 y 2 (5%) durante el primer año. Las infecciones fueron frecuentes, especialmente por herpes zóster, siendo la causa de la MRT. Tres casos presentaron una neoplasia secundaria: 1 caso de tSMD/LAM, que falleció en RC por EICH tras un trasplante alogénico no emparentado de sangre de cordón umbilical, 1 caso de tumor estromal gástrico y 1 caso de carcinoma de vejiga.

**Conclusiones:** Tras un largo seguimiento se objetiva que con este planteamiento, de tratamiento hasta máxima respuesta y TAPH con doble purgado en primera línea, se consigue una larga supervivencia libre de enfermedad con plateau temprano en linfomas foliculares. Esto no es tan evidente en otros linfomas indolentes.

### UTILIDAD DEL PET-TAC EN LA REEVALUACIÓN DE PACIENTES CON LINFOMAS HODGKIN Y NO HODGKIN A MITAD DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO PROGRAMADO

PO-105

R. Jiménez, B. Moreno, V. Roldán, A. Campeny, D.K. García, J. Feliu, J. Calavia, R. García, M.P. Herrera, M.J. Najera  
Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital San Pedro, Logroño

**Introducción:** La técnica de Tomografía por Emisión de Positrones asociada a Tomografía Axial Computerizada (PET-TAC) se consolida como una herramienta útil para valorar la respuesta al Tratamiento Quimioterápico (TQT) en Linfomas Hodgkin (LH) y Linfomas no Hodgkin (LNH). Tras la puesta en marcha de esta técnica en el Hospital San Pedro de Logroño se ha introducido la PET-TAC en el protocolo estándar de estudio y seguimiento de estos tumores.

**Objetivo:** Determinar el papel de la PET-TAC en la primera reevaluación del LH y LNH a mitad del TQT programado.

**Pacientes y métodos:** Se evalúan 24 pacientes con LNH y LH diagnosticados en nuestro centro entre febrero de 2008 y enero de 2009. Histológicamente se trata de 11 casos de Linfoma Difuso de Célula Grande B (LDCGB) (7 en estadio IV-B, 3 IV-A y 4 III-A), 5 LH (2 esclerosis nodular -1 estadio III-B y otro II-A-, 1 celularidad mixta -estadio IV-B- y 2 predominio linfocítico nodular -1 estadio II-A y otro I-A), y 8 Linfoma Folicular (LF) (6 de grado histológico 2, y 2 de grado 3). En cuanto a la estratificación clínica por grupos de riesgo, de los 11 LDCGB 2 tenían IPI bajo, 5 IPI intermedio-bajo, y los otros 4 IPI intermedio-alto, mientras que de los 8 LF 1 se incluía en el grupo de riesgo bajo (FLIPI), 5 en el intermedio, y 2 en el alto. Se realizaron TAC y PET-TAC en todos los pacientes al diagnóstico, a la mitad del tratamiento programado inicialmente, y al finalizar la totalidad de los ciclos QT. En la valoración inicial, el PET-TAC incrementó el estadio en 4 pacientes con respecto a lo detectado por el TAC. En la evaluación a mitad de la QT programada, en 10 de los 24 pacientes se objetivó por PET-TAC una muy buena Respuesta Parcial (RP), por lo que no se modificó el esquema terapéutico inicial, y todos ellos alcanzaron remisión completa (RC) al finalizar el tratamiento. En otros 9 pacientes se objetivó por PET-TAC una RP moderada, que condicionó la ampliación del número de ciclos inicialmente previstos, con lo que 6 alcanzaron RC y 3 muy buena RP, en uno de ellos mejorada hasta RC tras intensificación con TAPHSP. En los 5 restantes se cambió el esquema terapéutico por escasa respuesta o progresión detectada con la técnica, con lo que 3 lograron RC con el TQT de 2ª línea y los otros 2 fallecieron en progresión.

**Conclusión:** La realización de PET-TAC a mitad del TQT programado es una herramienta útil para valorar la idoneidad de la estrategia terapéutica seleccionada, siendo especialmente eficaz para detectar repuestas inferiores a las deseadas y permitiendo modificar la línea de tratamiento de forma precoz, a la par que se evita toxicidad innecesaria en pacientes con respuestas óptimas.

### VALORACIÓN DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS, TOLERANCIA Y RESPUESTA DEL ESQUEMA DE RESCATÉ PENTOSTATINA-CICLOFOSFAMIDA-RITUXIMAB EN PACIENTES AÑOSOS CON LLC

PO-107

E. López<sup>1</sup>, C. Martínez Redondo<sup>1</sup>, A. Jerez<sup>1</sup>, A. González-Serna<sup>2</sup>, M.L. Amigo<sup>1</sup>, M. M. Osma<sup>1</sup>, E.J. Ortuño<sup>1</sup>, V. Vicente<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. <sup>2</sup>Hospital Los Arcos. San Javier. Murcia

**Introducción:** Regímenes con pentostatina son eficaces en el tratamiento de la LLC y la adición de rituximab no parece incrementar el riesgo infeccioso. Su empleo en pacientes añosos puede ser una alternativa al tratamiento estándar con fludarabina cuya administración está limitada por factores biológicos propios -función renal y reserva medular comprometidas- con riesgo de citopenias e infecciones. Dado que la información en este tipo de pacientes no es muy abundante, aportamos nuestra experiencia.

**Pacientes y métodos:** 7 pacientes mayores de 70 años, con LLC refractaria fueron tratados con Pentostatina 2-4 mg/m<sup>2</sup>, Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> y Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas. Todos recibieron G-CSF a partir del día +5, cada 48 horas, hasta recuperación de granulocitos. Analizamos la función renal, toxicidad, complicaciones infecciosas y evaluamos el riesgo mediante el "Score de Riesgo de Infección" asociado al tratamiento con análogos de las purinas (edad >60 años, ≥3 líneas de quimioterapia; exposición previa a fludarabina; tiempo hasta el 1º tratamiento >3 años; ECOG ≥2; recuento basal de neutrófilos < 2,0x10<sup>9</sup>/L). RESULTADOS: Los 7 pacientes padecían LLC refractaria o en edad recía a varias líneas (mediana 2, rango 1-5), incluía fludarabina (4/7), mediana de edad 77 años (70-86), comorbilidades reseñables (puntuación escala CIRS ≥10: 4/7) y factores de mal pronóstico: β2M>3mg/L (mediana 7,0; rango 3,1-11,3), CD38+ (5/7), ZAP70+(6/7), delp53 (3/7), del11q(3/7) y cariotipo complejo (4/7). Cinco en estadio IV de Rai/C de Binet y 2 en estadio II de Rai/B de Binet. Se administraron 34 ciclos que fueron bien tolerados, incluso en los 2 pacientes con función renal más deteriorada (aclaramiento ≤35 ml/mto). Las náuseas grado I-II fueron el efecto adverso inmediato más frecuente. Tras el 1º ciclo, 3/4 pacientes con anemia grado III incrementaron significativamente la Hb sin precisar más transfusiones, en todos aumentó/estabilizó el recuento plaquetario y 5/7 sufrieron neutropenia grado I-II. Inicialmente todos respondieron y con 3 ciclos los recuentos linfocitarios descendieron drásticamente. Cinco de 7 pacientes tenían un Score de Riesgo de Infección alto ≥3 (mediana 4; rango 2-6). Complicaciones infecciosas precoces: reactivación de VHZ (1) y VHS (1), hepatitis B aguda (1), neumonía (3) y tres episodios de ITU, 2 en el mismo paciente con neoplasia prostática y sonda permanente. Complicaciones infecciosas tardías: reactivación VHS (2), neumonías (7), bacteriemias (2), celulitis (1) y gastroenteritis (1). La mediana de seguimiento fue 8 meses (4-12). Durante el tratamiento fallecieron 2/7 pacientes por cuadros infecciosos y en el seguimiento 3 más, todos por infecciones, en situación de enfermedad estable y/o en progresión.

**Conclusión:** En nuestro grupo de pacientes añosos, con LLC refractaria o en progresión y alta comorbilidad en escala CIRS, la administración del esquema PCR aunque útil en el control de la enfermedad se asocia con altas tasas de infección, siendo necesaria la búsqueda de nuevas dosis que mantengan la eficacia y reduzcan las complicaciones infecciosas.

### ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE PREVALENCIA Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

PO-106

E. Ríos Herranz<sup>1</sup>, M. Osma<sup>2</sup>, M. Durán<sup>3</sup>, J.L. Guzmán<sup>4</sup>, M. Casanova<sup>5</sup>, C.

González<sup>6</sup>, M. Almagro<sup>7</sup>, I. Pérez<sup>8</sup>, M.V. Moreno<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Valme. Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario Morales Messeguer. Murcia. <sup>3</sup>Hospital Ciudad de Jaén. <sup>4</sup>Hospital General Jerez de la Frontera. <sup>5</sup>Hospital Cosma del Sol. Marbella. <sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>7</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. <sup>8</sup>Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>9</sup>Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

**Fundamentos:** La leucemia linfática crónica (LLC) es la forma más frecuente de leucemia en nuestro ámbito y la 3ª neoplasia hematológica en frecuencia, por lo que su prevalencia por consulta es substancial. Conjuntamente, en los últimos años se han producido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de esta patología que la ha convertido en una enfermedad de gran relevancia en Hematología.

**Objetivos:** Analizar la prevalencia (pacientes con LLC/total pacientes atendidos en consultas externas de Hematología) así como el manejo actual de estos pacientes en la práctica clínica real fuera de ensayos clínicos.

**Pacientes, material y métodos:** El estudio comprende 2 fases: Un estudio epidemiológico transversal multicéntrico a lo largo de 12 meses (oct/2007-sept/2008) y recogida de datos sobre manejo clínico en pacientes con LLC activa para lo que se estimó un tamaño muestral de 156 (error I = 5% para IC 95%)

**Resultados:** Durante el año de estudio se atendieron 78763 pacientes en total procedentes de 19 centros hospitalarios de Andalucía, Murcia Extremadura y Canarias, 6491 con LLC y 142 con LLC activa, lo que arroja una prevalencia por consulta de 8,2% (IC 95%, 8,0-8,4%). Se reclutaron 157 pacientes con LLC activa, edad media 69 años (31-86), 61,8% varones. Los pacientes con LLC activa (2,2%, IC 95% 1,8-2,5%) lo fueron por clínica B (47%), linfocitosis progresiva (59%), insuficiencia medular progresiva (49%), esplenomegalia progresiva (27%), linfadenopatía masiva progresiva (44%) o citopenia autoinmune resistente (7,5%). El número medio de áreas linfáticas afectas fue 1,7 (0-3) y 3,8 (0-6) por exploración física y radiológica resp. Las alteraciones citogenéticas fueron: del13q (63%), +12 (24%), del11q (26%) y del17p/p53 (15%). Un 47% estaba en su 1ª línea de tratamiento, 26% en su 2ª línea y 23% en > 2ª línea. Hasta 18 diferentes esquemas de tratamiento fueron usados en 1ª línea, los más clorambucilo (27% finalizado y 18% en curso) y FC (7% finalizado y 9% en curso). En 2ª línea se identificaron 14 diferentes esquemas, los más usados FC (6% finalizado y 5% en curso) y fludarabina monoterapia (6% finalizado y 4% en curso). Rituximab sólo o en combinación fue usado en 10% y 8% pacientes en 1ª y 2ª línea resp.

**Conclusiones:** La LLC es una patología de alta prevalencia por consultas de Hematología. Aunque la edad media del grupo es avanzada, la práctica rutinaria dibuja un escenario alejado de las recomendaciones terapéuticas actuales derivadas de los datos emanados de los ensayos clínicos controlados.

Normal 0 21 MicrosoftInternetExplorer4Este estudio se ha llevado a cabo con la colaboración de Roche Farma España

### ESTUDIO COMPARATIVO DEL DAÑO OXIDATIVO EN LA LINFOCITOSIS B MONOCLONAL FRENTE A LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

PO-108

I. Oliver<sup>1</sup>, R. Collado<sup>1</sup>, C. Tormos<sup>2</sup>, M. Egea<sup>1</sup>, M. Orero<sup>1</sup>, A. Miguel<sup>1</sup>, G. Sáez<sup>1,2</sup>, F. Carbonell<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Análisis Clínicos. CBD. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. <sup>2</sup>Dpto. Bioquímica y Biología Molecular Facultad de Medicina. Universitat de Valencia

La linfocitosis B monoclonal (LBM) es una nueva entidad reconocida recientemente en el *Internacional Workshop on CLL* (2008). Su alta incidencia (hasta un 5% entre los pacientes mayores de 60 años), junto a la posibilidad de progresión a leucemia linfática crónica (LLC) (1-2% casos/año), marca la necesidad de su caracterización biológica y molecular. Por otro lado, se sabe que la LLC presenta un estatus oxidativo alterado por un desequilibrio entre los sistemas celulares antioxidantes y prooxidantes. El objetivo del estudio fue cuantificar los productos de oxidación en los pacientes con LBM y LLC, comparándolos entre sí, y valorar sus posibles implicaciones etiopatogénicas.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron muestras de sangre periférica y orina procedentes de 29 pacientes con LBM, 55 pacientes con LLC, y 31 controles sanos. Los marcadores de estrés oxidativo, 8-oxo-2'-deoxiguanosina (8-oxo-dG), malonaldehído (MDA), glutatión reducido (GSH) y glutatión oxidado (GSSG) se analizaron mediante HPLC.

Resultados. Los pacientes con LBM y LLC poseen un estatus oxidativo alterado significativamente respecto al grupo control (p<0.001). Se observan incrementos significativos tanto en los niveles de la base 8-oxo-dG (linfocitos:45.8 vs 4.3 8-oxo-dG/10<sup>6</sup> dG; orina:20.8 vs 7.4 nmol 8-oxo-dG/mmol creatinina), como en el producto de peroxidación lipídica MDA (1.4 vs 0.21 nmol/mg proteína) y en el GSSG (2.9 vs 0.45 nmol/mg proteína). Los niveles de 8-oxo-dG son superiores en linfocitos que en orina (45.8 8-oxo-dG/10<sup>6</sup> dG vs 20.8 nmol 8-oxo-dG/mmol creatinina). Además, se observa un importante incremento en el ratio GSSG/GSH (media 10.5 vs 1.95%). Por último, no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes (LBM y LLC) en ninguno de los marcadores analizados.

**Conclusiones:** 1) Tanto los pacientes con LBM como los de LLC presentan alteraciones significativas en el metabolismo del estrés oxidativo que favorecen el daño de importantes estructuras biológicas como el ADN y las membranas lipídicas de los linfocitos. 2) La presencia de 8-oxo-dG en la orina, en niveles inferiores que en los linfocitos, podría indicar fallos en los sistemas antioxidantes o de reparación del ADN. 3) No existen diferencias significativas en el metabolismo oxidativo entre los pacientes con LBM y LLC, sugiriendo que las lesiones que llevan a estas alteraciones, ya se han establecido en la fase pre-clínica de la enfermedad.

**UTILIDAD DEL RIPI (REVISED INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX) EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES**

**PO-109**

G. Ghita, G. Gutiérrez García, L. Colomo, N. Villamor, E. Gainza, M. Suárez, A. Martínez Pozo, A. García Herrera, J. Setoain, S. Rodríguez, P. Abrisqueta, E. Giné, F. Bosch, E. Campo, E. Montserrat y A. López-Guillermo  
Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona

**Fundamento y objetivo:** El índice pronóstico internacional (IPI) ha sido durante años el sistema pronóstico convencional en pacientes con LDCG. Se ha sugerido que IPI es poco útil en pacientes tratados con quimioterapia más rituximab (R-QT). Para estos últimos, el RIPI, producto del reagrupamiento de los mismos factores del IPI, tendría mayor capacidad pronóstica (Sehn, Blood 2007; 10<sup>o</sup>:1857). El objetivo del presente estudio fue comparar el valor pronóstico del IPI y RIPI en una serie de pacientes con LDCG tratados con quimioterapia y R-QT en una institución.

**Pacientes y métodos:** Se calcularon y analizaron IPI y RIPI en 262 pacientes (134V/128M; edad mediana: 60 años) diagnosticados de LDCG entre 1997 y 2006, tratados con intención curativa. 116 (44%) pacientes recibieron sólo quimioterapia y 146 (56%) R-QT. 107 (41%) enfermos se hallaban en estadio IV. Las cifras séricas de LDH y beta2-microglobulina se encontraban elevadas en el 51% y 39% de los pacientes, respectivamente. El IPI se calculó de manera convencional y se agruparon las categorías de riesgo intermedio/bajo e intermedio/alto. El RIPI se calculó según la referencia original. En la serie global la tasa de respuesta completa (RC) fue del 68%, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años del 75% y la supervivencia global (SG) a los 5 años 60%. Los pacientes que recibieron R-QT tuvieron SG superior a los tratados con quimioterapia sola.

**Resultados:** La distribución de la serie según el IPI fue: riesgo bajo 90 pacientes (34%), intermedio/bajo o intermedio/alto, 92 pacientes (35%) y alto 62 pacientes (23%). La distribución según el RIPI fue: riesgo bajo 37 pacientes (14%), intermedio 94 pacientes (36%), y alto 113 pacientes (43%). La tasa de RC, así como la SLE y la SG según los grupos de riesgo definidos para el IPI y RIPI, en función del tratamiento realizado, se detalla en la tabla. En el estudio multivariado, incluyendo IPI y RIPI, tanto en la serie global (riesgo relativo: 3; p<0,001) como en los pacientes tratados con R-QT (riesgo relativo: 4,5; p<0,001), sólo el IPI mantuvo el valor pronóstico.

**Conclusión:** En el presente estudio, la superioridad del RIPI frente a IPI para determinar el pronóstico de los pacientes con LDCG no es evidente ni en la serie global ni en los pacientes tratados con R-QT.

**LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL GANGLIONAR (LZMG): ESTUDIO DE 14 PACIENTES**

**PO-111**

M. Moreno, J.M. Sancho, O. García, J. L. Mate<sup>1</sup>, I. Rodríguez, J. Grau, D. Esteban, C. Motlló, B. Xicoy, A. Flores, S. Vives, M. J. Jiménez, F. Millá, E. Feliu, J. M. Ribera  
Servicios de ICO-Hematología y <sup>1</sup>Anatomía Patológica. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona

**Fundamento y objetivo:** El LZMG constituye un síndrome linfoproliferativo de estirpe B muy poco frecuente. El objetivo de este trabajo fue estudiar las características clínico-biológicas, el tratamiento y el pronóstico de un grupo de pacientes con LZMG en un solo centro.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con LZMG tratados en un centro. Se recogieron las características demográficas, clínicas y biológicas, así como el tratamiento y la respuesta al mismo.

**Resultados:** Se incluyeron 14 pacientes entre junio de 2000 y junio de 2009, 9 (64%) de los cuales eran mujeres. La mediana de edad fue de 69 años (extremos 36-80). En el momento del diagnóstico 12 (86%) tenían un ECOG inferior a 2 y 6 (43%) síntomas B, 11 (79%) presentaban un estadio inicial III/IV y 8 (57%) afección extraganglionar (6 en médula ósea, 2 cutánea, 1 pleural y 1 pulmonar). Siete (50%) pacientes presentaban anemia, 4 (29%) trombocitopenia, 6 (43%) b2-microglobulina aumentada, con normalidad de la LDH en todos los casos y 4 (29%) enfermos tenían infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Cuatro (29%) pacientes presentaban alteraciones en el cariotipo (en 3 [75%] de ellos estaba implicado el cromosoma 7). Seis (43%) enfermos recibieron rituximab asociado a monoquimioterapia (clorambucil en 5 pacientes y bendamustina en 1), 5 (36%) rituximab asociado a poli quimioterapia (en 1 paciente se realizó una esplenectomía), 1 (7%) monoquimioterapia, 1 (7%) radioterapia y 1 (7%) paciente no recibió tratamiento. De los 13 pacientes tratados, 11 (85%) alcanzaron una respuesta completa (RC) y 2 (15%) una respuesta parcial (RP). El paciente que no recibió tratamiento progresó a linfoma de alto grado, momento en el que se trató según la pauta R-CHOP alcanzando la remisión completa. En el momento del análisis 13 pacientes (93%) están vivos, 11 (85%) en RC y 2 (15%) en RP. La mediana de seguimiento de 3 años (1-8 años). La probabilidad de supervivencia libre de recaída/progresión a los 4 años fue del 49% y la de supervivencia global del 67%.

**Conclusiones:** El LZMG constituye una entidad infrecuente, que se presenta en pacientes de edad avanzada y con un estadio avanzado al diagnóstico. Presentan un comportamiento indolente con buena respuesta a los tratamientos. Financiado en parte con la beca P-EF/08 de la FIJC y RD06/0020/1056 de RETICS.

**EXPERIENCIA ESPAÑOLA DEL USO DE BENDAMUSTINA LINFOMA NO HODGKIN Y EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA**

**PO-110**

B. Sánchez González, J. Loscertales, I. de la Fuente, R. de Oña, E. Domingo Domenech, C. Panizo, J. Manuel Sancho, J. García Marco, R. Arranz, A. Salazar  
Hospital del Mar de Barcelona. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. Institut Català de Oncologia Barcelona. MD Anderson International España. Madrid. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

**Introducción:** Bendamustina (B) es un agente alquilante híbrido con propiedades de análogo de las purinas y de alquilante que ha demostrado eficacia en pacientes (pts) con linfomas no Hodgkin (LNH), leucemia linfática crónica (LLC-B) y mieloma múltiple. Bendamustina está aprobada por la FDA, y aunque todavía no está comercializada en España existe experiencia acumulada en nuestro país por la vía de uso compasivo y/o a través de medicación extranjera.

**Objetivos:** Conocer el perfil de los pacientes tratados con bendamustina en España, así como su eficacia y seguridad.

**Pacientes y métodos:** Se envió un formulario de registro que fue cumplimentado por 8 centros hospitalarios.

**Resultados:** Hasta el momento se han incluido 38 pts: 11 LLC-B, 18 LNH indolentes (13 foliculares, 2 linfoplasmocíticos, 2 MALT, 1 marginal esplénico) y 9 LNH agresivos (7 LNH manto y 2 LDCGB). La edad media fue 67 años, el 60% varones, ECOG 0-1 90%, 82% estadio avanzado (46% estadio C de Binnet en LLC-B) y el 38% IPI <sup>3</sup> 3 en pts con LNH. El 82% habían recibido >1 línea de tratamiento (tto) previa a bendamustina. La mediana de líneas de tto quimioterápico previos fue 3 (1-11) y el 41% de los pts mostraron quimiorresistencia al último tto. El 75% presentaba afectación extraganglionar (41% infiltración médula ósea). Los regímenes de bendamustina utilizados fueron B (21%), R-B (74%), R-BMD (13%) y otros (18%). La dosis de bendamustina más frecuente utilizada fue 90 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 (92%) y el intervalo de administración cada 28 días (88%). La mediana de ciclos utilizados fue 3 (1-6). El 24% de los pts presentaron toxicidad grado 3-4, siendo las toxicidades hematológicas las más frecuentes (leucopenia 16%, neutropenia 29% y trombopenia 21%). En el 6% de los ciclos administrados se requirió ingreso hospitalario por complicaciones del tto. En el momento del análisis, 28 pts fueron evaluables para respuesta: 15 pts (54%) alcanzaron respuesta completa, 6 pts (21%) respuesta parcial, 4 (14%) enfermedad estable y 3 pts (11%) progresión. El tiempo medio libre de progresión tras bendamustina fue de 18 meses (0-63). Cinco pts fallecieron (3 progresión, 1 isquemia colónica y 1 neumonía).

**Conclusiones:** Los regímenes más frecuentemente utilizados fueron bendamustina en monoterapia o combinada con R, a dosis mediana de 90 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2 y con un intervalo de administración de 28 días. El perfil de toxicidad, tanto hematológica como extrahematológica, fue favorable y solamente se requirió ingreso hospitalario en un 6% de los ciclos. Destaca el número de pts que alcanzaron respuesta, teniendo en cuenta que muchos de ellos tenían edad avanzada, habían recibido múltiples líneas de tto y/o eran quimiorresistentes. La inclusión de los pacientes en el registro sigue en activo y se comunicarán resultados actualizados.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EVOLUTIVAS DE 44 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA ORBITARIO EN UN MISMO CENTRO**

**PO-112**

A. Jaramillo, M. Navarrete, R. Medel<sup>1</sup>, C. Ruiz-Marcellan<sup>2</sup>, M. Gironella, A. López  
Servicios de Hematología, <sup>1</sup>Oftalmología y <sup>2</sup>Anatomía Patológica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción:** Los linfomas orbitarios (LO) constituyen menos del 1% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) y el 5%-15% de los LNH extraganglionares, supone alrededor del 4% de las patologías orbitarias. Objetivos: Conocer la incidencia y las características clínico-evolutivas de una serie de pacientes(ptes) diagnosticados de LO.

**Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo (enero de 1984 hasta abril de 2009). Tras la revisión histopatológica, inmunohistoquímica y molecular se identificaron 44 ptes. Se evaluaron las variables: sexo, edad, histología, estadio, síntomas B, presentación clínica, tratamiento, respuesta, recaídas y mortalidad. Se calculó la supervivencia global (SG) de todo el grupo y la de los linfomas MALT.

**Resultados:** De los 44 ptes: 23 fueron mujeres y 21 hombres. La edad media fue 67.8 años (DS: 13.9). Los síntomas/signos guía al inicio fueron: tumefacción 23 (52%) ptes, proptosis 14 (32%), ojo rojo 4 (9%), diplopia 3 (7%). La localización más común fue: la órbita en 25 (57%), glándula lagrimal 7 (16%), conjuntiva 6 (14%), párpado 4 (9%) y retro-ocular 2 (4%). Se consideró primario en 38 (86%) ptes y secundario en 6 (14%). Afectación bilateral en 10 (23%) casos y muscular en 6 (14%). El patrón histológico más frecuente fue: MALT 31 (71%), LDCGB 6 (14%), linfoma folicular 4 (9%), linfoma de manto 1 (2%), linfoma anaplásico T 1(2%) y linfoplasmocitario 1(2%). El 77% (34) fue estadio I-E al diagnóstico y solo 6 (14%) tenían enfermedad diseminada. El tratamiento más frecuente fue clorambucilo +/- prednisona en 17 ptes (39%). La radioterapia sola en 2 (4%) y solo la cirugía en 1 (2%) y 3 (7%) no fueron tratados. Entraron en remisión completa 28 (64%) ptes y respuesta parcial 7 (16%). El 32% (14 ptes) recayeron o progresaron. Otras asociadas fueron: VHC (en 4 ptes), VHB (en 3), neoplasias sólidas (en 3) y enfermedades autoinmunes (en 3). Han fallecido 8 (18%): 3 ptes por progresión, 3 por segundas neoplasias (LMA/SMD secundarios) y 2 por fallo multiorgánico. Con una mediana de seguimiento de 39 meses, la SG de la serie fue del 71% (IC95%: 53.4%-88.8%) a los 10 años y la del subgrupo de LO MALT del 88% (IC95%:70.5%-100%).

**Conclusiones:** Los LO constituyen un grupo de neoplasias linfoides malignas con características específicas: la zona orbitaria es la localización más frecuente, el síntoma más común es la tumefacción, los MALT son preponderantes y localizados en anexos, en su mayoría se presentan de forma localizada, presentando un buen pronóstico.

## LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE (LDCG), NODAL, ESTADIOS I-II

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS Y FACTORES

## PRONÓSTICOS: EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO

S. Mercadal, E. González Barca, E. Domingo Doménech, F. Climent, J. Sarrà, A. Oliveira, V. Clapés, V. Romagosa, A. Fernández de Sevilla  
Hospital Duran y Reynals (ICO). Hospital de Bellví.  
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

PO-113

**Fundamento:** el LDCG se presenta en estadios localizados en un 30% de los casos, siendo nodal en un 50-60% de estos. Se analizaron las principales características clínico-biológicas, respuesta al tratamiento, supervivencia y factores pronósticos.

**Pacientes y métodos:** ochenta y un pacientes (37V/44M; mediana edad, 60 años) diagnosticados en nuestro centro de un LDCG de novo con afectación nodal y estadio localizado (I-II), en un periodo de 14 años fue la base del estudio.

**Resultados:** 27 pacientes (33%) presentaban estadio I y 54 (67%) estadio II. La distribución según el IPI fue: 47% riesgo bajo, 39,5% riesgo intermedio-bajo y 13,5% riesgo intermedio-alto. Las principales características clínicas e histológicas se muestran en la tabla.

El tratamiento principalmente consistió en: CHOP sin rituximab (51 casos), CHOP con rituximab (29) y radioterapia (1). Se administró radioterapia de consolidación en un 67%. La tasa de respuesta tras finalizar el tratamiento fue: 83% respuesta completa (RC), 8,5% respuesta parcial y 8,5% fracaso terapéutico. La supervivencia global (SG) a 5 años fue de 71% (IC 95: 61-81%). Recibir poliquimioterapia sola o poliquimioterapia y radioterapia permite en ambos casos alcanzar una larga supervivencia a los 5 años en estos pacientes (68% vs 70%, p=0,29). La tasa de RC y SG fue ligeramente superior en los regímenes que contenían rituximab respecto aquellos sin rituximab (86% vs 80%, respectivamente; p=0,31, y 77% vs 68%, respectivamente; p=0,28). El seguimiento mediano fue de 5,2 años. 15 de los 67 pacientes en RC recayeron, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años del 86% (IC 95%: 78-92). Veintisiete pacientes fallecieron (progresión 24, sepsis 1, accidente vascular cerebral 1, y adenocarcinoma gástrico 1).

El IPI al diagnóstico y la  $\beta$ 2-microglobulina fueron las principales variables pronósticas (supervivencia a 5 años: 83%, 64% y 45% para los pacientes con riesgo bajo, intermedio-bajo y intermedio-alto, respectivamente; p=0,0019; supervivencia a 5 años: 83% y 58% para los pacientes con  $\beta$ 2-microglobulina elevada y normal, respectivamente; p=0,006).

**Conclusiones:** El LDCG nodal localizado tiene una serie de características clínico-biológicas particulares. El IPI y la  $\beta$ 2-microglobulina son las principales variables pronósticas. El papel del rituximab en estos pacientes resulta dudoso.

	LDCG (N=81)
Edad (mediana, rango)	60 (18-87) años
Sexo (V/M)	37/44
ECOG 0-1 (%)	72
Síntomas B (%)	18
Enfermedad Bulky (%)	46
LDH > 3.4 ukat/L (%)	90
$\beta$ 2-microglobulina > 2.2 mg/L (%)	47
IPI riesgo bajo/intermedio-bajo (%)	86
Bcl2+ (%)*	84
Bcl6+ (%)*	45
CD10+ (%)*	36
RC (%)	83
SG 5 años (%)	71
SLE 5 años (%)	86

## APLICACIÓN DE LOS NUEVOS CRITERIOS DE LA OMS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA LLC-B: CORRELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

I. Marugán, I. Benet, B. Navarro, A.I. Teruel, P. Amat, M.J. Terol  
Servicio de Hematología y Oncología Médica.  
Hospital Clínico. Universidad de Valencia

PO-115

**Objetivos:** 1. Aplicación de los nuevos criterios diagnósticos de LLC-B (WHO 2008) a una serie de 308 pacientes diagnosticados consecutivamente de LLC-B en estadio A de Binet en nuestra institución, entre enero de 1998 y junio 2008. 2. Analizar el valor pronóstico de la cifra de linfocitos B  $\times 10^9/L$  (linB) en la LLC B estadio A, respecto a otros criterios pronósticos establecidos.

**Pacientes:** Se analizaron 308 pacientes diagnosticado de LLC-B en estadio A en base a los criterios de NCIWG. La cifra de linfB se calculó en base a la proporción de linfocitos CD19 obtenidos por citometría. La edad mediana de los pacientes fue de 71 años (34 a 90), con un 54% (165/308) de varones.

**Resultados:** El seguimiento mediano de la serie fue de 53.10 (0.70-161.67) meses. La correlación entre la cifra de leucocitos y linB fue de  $r=0.884$  ( $p=0.0001$ ). Noventa pacientes de los 308 (29%) pueden ser clasificados como Linfocitosis B monoclonal (LBM). La principales características clínico-biológicas de ambos grupos se detallan en la tabla. El dintel de corte de la cifra de linfB más óptimo discriminatorio respecto al intervalo libre de tratamiento (ILT) fue de  $10.8 \times 10^9/L$  linfocitos B, correspondiente una cifra de leucocitos absolutos de  $16 \times 10^9/L$ . En el grupo de LBM no se identificó ningún dintel linfocitario claramente asociado a la necesidad de tratamiento.

En el análisis multivariante respecto al ILT realizado en el grupo de 90 pacientes con LBM (variables linfocitos B, CD38, citogenética y TDL) únicamente el TDL conservó un valor pronóstico independiente, con un RR de 18.9 (4.9-72.3)  $p<0.0001$ . En el grupo de LLC-B, tanto el TDL (RR de 20.23(9.028-45.35) como las alteraciones citogenéticas (p53,RR de 3.84(1.7-8.5); 11q- 1.28(0.5-3.5) y +12, 1.12(0.5-2.5) conservaron su valor pronóstico independiente,  $p<0.0001$ .

**Conclusiones:** la presencia de linfocitos B monoclonales superior a  $5 \times 10^9/L$  identifica un grupo de pacientes con mayor necesidad de tratamiento. La cifra de linfocitos discriminatoria es superior a lo establecido y concordante con la experiencia de otros centros. En nuestra experiencia, el TDL continúa siendo un parámetro pronóstico útil en términos de progresión, incluso en los pacientes con linfocitosis B monoclonal.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 15 LINFOMAS MARGINALES ESPLÉNICOS: ¿UN LINFOCITO B MARGINAL DOS VÍAS DE GENERACIÓN DE LINFOMA?

R. García-Muñoz, J. Feliu, J. Calavia, P. Herrera, M.J. Nájera, B. Moreno, R.A. Fernández Villamor, C. Perera, J.M. Lapeña, M.P. Rabasa, C. Panizo  
Hospital San Pedro. Logroño. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

PO-114

El linfoma marginal esplénico (SMZL) se caracteriza por esplenomegalia, adenopatías en hilio hepatoesplénico, infiltración de médula ósea y sangre periférica. Sin embargo, es rara la afectación en otros órganos y en ganglios linfáticos fuera de la región hepatoesplénica. Se piensa que el SMZL proviene de los linfocitos B marginales, los cuales tienen diversas funciones como transportadores de antígenos (¿Autoantígenos?) y complejos inmunes, así como la generación de respuestas inmunológicas mediadas por anticuerpos. A pesar de estas características, permanece siendo un enigma la distribución casi exclusiva del bazo, la médula ósea y la sangre periférica, así como el hecho de que aproximadamente el 50% de estos linfomas presentan mutaciones en los genes de inmunoglobulinas y el otro 50% no. Debido a que las recaídas después de esplenectomía se presentan habitualmente como infiltraciones de médula ósea, esto sugiere que existe una vía de circulación entre la médula ósea y el bazo que podría estar relacionada con la distribución de este tipo de linfoma.

**Material y métodos:** Se revisaron las características clínicas de 15 pacientes con linfoma marginal esplénico. Actualmente se esta terminando el análisis de mutaciones en los genes de inmunoglobulinas de algunos de estos pacientes.

**Resultados:** La media de edad de nuestra muestra fue de 62 años (40-84), con un 53% de varones y 47% de mujeres. El 93% presento infiltración de médula ósea presentando un estadio IV. Utilizando un índice pronóstico con los siguientes factores: la hemoglobina, la LDH y la albúmina, la distribución de nuestra población fue la siguiente: 60% bajo riesgo, 33% riesgo intermedio y 7% riesgo alto. El 46% presentaba manifestaciones autoinmunes y el 26% se asoció con infección por virus hepatitis B o C. El 33% presento adenopatías. Finalmente 33% presento alteraciones diversas en el cariotipo en médula ósea.

**Hipótesis:** Los linfomas esplénicos de la zona marginal pueden generarse por estimulación crónica del receptor de linfocito B (BCR) por autoantígenos y/o infecciones estando en este grupo la mayoría de los linfomas con mutaciones en los genes de inmunoglobulinas o pueden generarse por la necesidad de incrementar su número para transportar inmunocomplejos-complemento, autoantígenos, detritus o autoanticuerpos naturales a la médula ósea y el bazo para favorecer la tolerancia central, proceso en el que no interviene el BCR sino los receptores del complemento, por lo que no tendrán mutaciones en los genes de las inmunoglobulinas.

## RESULTADO DE 4 CICLOS DE BEACOPP ESCALADO+ 4 ESTÁNDAR EN LINFOMA DE HODGKIN DE MAL PRONÓSTICO SIN RADIOTERAPIA

H.N. Fernández Leyva, C. Cabrera, F. Carnicero, J. Prieto, M. L. Martín Mateos, M.L. Bengochea, M. J. Arcos, C. Martín Aguilera, N. Bermejo, M.J. García Blanco, J. M. Bergua  
Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

PO-116

**Objetivo:** Evaluar tratamiento con 4 ciclos de BEACOPP escalado más 4 BEACOPP estándar en pacientes con Linfoma de Hodgkin de mal pronóstico.

**Pacientes:** Se analiza una cohorte de 15 pacientes tratados con BEACOPP escalado  $\times 4$  más 4 ciclos de BEACOPP standard. Seguimiento: 3.8 años. Los 15 pacientes tenían una mediana de edad de 32.48 años (19-58 años de edad). Todos los pacientes estaban en un estadio superior a IIB de Ann Arbor. 7 pacientes estaban en estadio IV, 11 presentaban síntomas B, 11 son varones, 7 hipoalbuminemia, 4 leucocitosis más de  $15 \times 10^9/L$ . 13 pacientes presentaban masas de más de 5 cm de diámetro, 5 de más de 10 cm.

**Resultados:** Todos los pacientes recibieron los 8 ciclos prefijados. Todos los pacientes y en todos los ciclos se administró factores de crecimiento a dosis de 5mg/kg de peso durante una mediana de 4 días. Solamente hubo un retraso en uno de los ciclos con BEACOPP escalado. Cinco pacientes experimentaron Neutropenia de menos de  $0.5 \times 10^9/L$  neutrófilos. La mediana de duración de la Neutropenia fue de 2.78 días. Las agranulocitosis solamente ocurrieron con durante la administración de BEACOPP escalado, ningún episodio en los ciclos con BEACOPP standard. Solamente en dos pacientes hubo dos ciclos con Neutropenia severa. La única infección severa que motivo el retraso de un Segundo ciclo de BEACOPP fue una neumonía más reactivación de varicela. No ha habido muertes en la cohorte de pacientes. Un 82,5% de los pacientes consiguieron respuesta completa tras los cuatro ciclos de BEACOPP escalado. El 100% tras los cuatro ciclos de BEACOPP standard. No quedaron masas residuales más que en una paciente de 22 años en mediastino que se interpretó como hiperplasia tímica (sigue en remisión completa). Ningún paciente ha recibido radioterapia sobre masas bulky.

**Recaídas y supervivencia:** Dos pacientes han recaído, uno a los 2,25 años y otro a los 4,75 años. Los dos pacientes se rescataron con Trasplante autólogo de progenitores y están libres de enfermedad un año y dos años después de la recaída. El resto de los pacientes están en remisión completa. Ningún paciente ha muerto.

**Secuelas:** El seguimiento es corto pero no ha habido segundas neoplasias. Un paciente presentó necrosis aséptica de cadera derecha dos años después del tratamiento y otro un herpes en trigémino.

**Conclusiones:** Cuatro ciclos de BEACOPP escalado más 4 de BEACOPP standard optimiza la respuesta inicial en el tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin de mal pronóstico, permite la desaparición de las masas tumorales y es relativamente bien soportado por pacientes jóvenes.

**VALOR PRONÓSTICO DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES DE IMAGEN (PET/GALIO) PRE Y POSTRASPLANTE EN EL LINFOMA DE HODGKIN REFRACTARIO**

**PO-117**

M. Calabuig, R. Goterris, P. Amat, S. Beltrán, E. Herrera, A.I. Teruel, J.C. Hernández Boluda, M.J. Remigia, C. Solano, M.J. Terol  
*Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Valencia*

**Objetivos:** evaluar el papel de las pruebas funcionales de imagen (Galio/PET) en situación pre y posttrasplante como factor pronóstico de progresión en los pacientes con LH refractario o en recaída sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH).

**Pacientes y métodos:** se incluyeron 83 pacientes con LH sometidos a un TPH autólogo en nuestro centro desde 1990 hasta 2008. La edad mediana fue de 29 años [15-66], con un 65% de varones (53/82). El seguimiento mediano desde el TPH fue de 30 meses [0,6-184]. Las variables estudiadas fueron: gammagrafía con galio pre y post TPH, PET pre- y postTPH, situación de la enfermedad al TPH, número de líneas previas, respuesta post-TPH, recaída y supervivencia libre de progresión (SLP). Se realizó un análisis univariante (Cox) para cada una de las variables descritas y se construyeron las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier y su comparación mediante el log-rank test.

**Resultados:** diecinueve pacientes disponían de una gammagrafía con Galio y 26 disponían de un PET en la valoración pretrasplante. Nueve pacientes disponían de Galio y 23 de PET en la valoración posttrasplante. La situación de la enfermedad al trasplante fue: RC (n=32), RP (n=40) y EE/PE (n=11). La SLP a 10 años desde el TAPH para el conjunto de la serie fue del 58%. Los pacientes con una Galio/PET posttrasplante positiva tuvieron una supervivencia significativamente inferior a los pacientes negativos (9,31 meses frente a NA, p< 0,0001). En situación pretrasplante, la supervivencia también fue significativamente inferior en el grupo con Galio/PET positiva (11,2 meses frente a NA, p=0,003). Cuando dicho análisis se realizó aisladamente en los pacientes con Galio (n=19) o PET (n=26), la SLP fue de nuevo inferior en los pacientes positivos para ambas exploraciones. Las principales variables con valor pronóstico independiente respecto a la SLP en este grupo de 45 pacientes fueron: la situación pretrasplante (enfermedad quimiosensible frente a refractariedad; RR 4,7 [1,4-15,3]) y la positividad de Galio/PET posttrasplante (RR 8,4 [2,8-25,6]).

**Conclusiones:** la positividad de la prueba funcional de imagen (Galio o PET) tanto en situación pre como post-TPH se asocia a una mayor probabilidad de progresión, especialmente en situación posttrasplante. La positividad de ambas pruebas puede contribuir a seleccionar un grupo de pacientes refractarios candidatos a nuevas estrategias terapéuticas como el trasplante en tándem o nuevos fármacos.

**EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE 90Y-IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN®) PARA UN GRUPO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LNH-B Y QUE HAN RECIBIDO AL MENOS UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA CON RITUXIMAB ASOCIADO**

**PO-119**

R. de Oña, A. de la Fuente, M. Estévez, R. Iglesias, R. Jover, J.F. Tomás  
*Servicio de Medicina Nuclear. Instituto Tecnológico PET. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Oncológico MD Anderson Internacional España. Madrid*

Zevalin está indicado para tratamiento de LNH Folicular (LF) en recaída/refractario a Rituximab y como consolidación en 1ª línea. Ensayos clínicos evalúan su eficacia en LNH-B con histología distinta a LF.

**Objetivos:** Revisamos retrospectivamente eficacia y seguridad de Zevalin como tratamiento de rescate o de consolidación en 14 ptes diagnosticados de LNH-B y que han recibido al menos 1 línea de tto asociado a Rituximab. Métodos: entre Oct'06-Dic'08, 14 ptes con LNH-B recibieron Zevalin. Dosis administrada según ficha técnica. En todos se realizó valoración de respuesta tras 12 semanas post-zevalin y posteriormente según protocolo del centro hasta Mayo'09. Como variable principal de eficacia se evaluó respuesta global (RG) y respuesta completa (RC), utilizando revised International Workshop Response Criteria y como variable 2ª el tiempo transcurrido hasta progresión (TPe). Se analizó toxicidad según escala CTCAE versión 3.0 of NCI.

**Resultados:** 14 pacientes (V/H 10/4) con edad media 75 años (36-88). Subtipos histológicos: 5 LF grado3, 5 LNHBCG, 3 LNH-Manto (2 blastoides) y 1 LNH-B marginal. IPI: 0 en 1 pte; 1 en 2 ptes, 2 en 7 ptes, 4 en 3 ptes y IPI 5 en 1 pte. ECOG igual o > 2 en 6/14 (43%). 71% de los ptes son mayores de 70 años (10/14). Media líneas previas 2.0 (rango 1-4). Tto Zevalin: 5 en consolidación tras Rituximab+quimioterapia (1-2 líneas) y 9 como terapia de rescate (2-5 líneas previas), 2 de estos ptes recibieron Zevalin asociado a BEAM (TASPE) y 7 en monoterapia. RG y RC a 12 semanas post-tto fueron 64% (9/14) y 50% (7/14) respectivamente. De los ptes en RC: 4/7 recibieron zevalin en consolidación y 3 en terapia de rescate. A cierre del estudio con mediana de seguimiento de 18 meses (6-31) se observa RC en 42,8% (6/14) y media de TPe de 10 meses (0-23). De los 5 ptes que reciben Zevalin en consolidación: 3 permanecen en RC y 2 vivos con enfermedad. De los 9 ptes que reciben Zevalin de rescate: 3 están en RC, 2 están vivos con enfermedad y 4 han fallecido por progresión tumoral. Todos los ptes presentaron toxicidad hematológica: grado 4 de neutropenia 6/14 (43%) y trombopenia 6/14 (43%). 3/14 ptes presentan anemia grado 3 (21%).

Ingresos por neutropenia febril 4/14. Hemos observado 5 diagnósticos de segundo tumor: 3 cutáneos, 1 cáncer renal y 1 cáncer de vejiga. No se objetiva ningún fallecimiento secundario a toxicidad del tratamiento. Conclusiones: la radioinmunoterapia es una opción de tratamiento para ptes de edad avanzada con diagnóstico de linfoma B folicular y otras histologías.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA RADIOINMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN. EXPERIENCIA EN UN CENTRO**

**PO-118**

A. Tolosa, S. Ferrer, N. Yagüe, R. Andreu, M.J. Sayas, P. Ribas, M.L. Juan, M.J. Cevalvo, A. Escrivá, J. Rafecas  
*Servicio de Hematología. Hospital Dr. Peset. Valencia*

**Introducción:** La radioinmunoterapia (RIT) ha demostrado ser eficaz en pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) en recaída o refractarios. Se ha demostrado que la administración de RIT, tanto en monoterapia como en combinación, en pacientes con LNH indolentes produce alta tasa de respuestas y remisiones duraderas.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad de 90-Y-ibritumomab-tiuxetan (Zevalin®) en pacientes con LNH, administrado en monoterapia o en combinación con trasplante autólogo de sangre periférica (TASPE).

**Material y métodos:** Se evaluaron retrospectivamente los datos de 12 pacientes (8 varones) diagnosticados de LNH que recibieron RIT entre 2004-2008. En diez casos se administró Rituximab-Zevalin y en dos casos se administró Z-BEAM como acondicionamiento pre-TASPE.

**Resultados:** La edad mediana fue de 49 años (40-65). Distribución según histología: 7 linfomas foliculares (LF), 1 linfoma esplénico y 4 linfomas difusos de células grandes B (LDCGB). La mediana de líneas de quimioterapia previas fue de 2 (1-5). En 8 pacientes se administró RIT como consolidación, (4 en remisión completa (RC), 4 en remisión parcial (RP)) y en otros 4 en enfermedad refractaria a una o varias líneas de tratamiento. Once pacientes fueron valorables para respuesta. En los 8 pacientes en los que se administró como terapia de consolidación, la respuesta, en función del subtipo histológico, fue: 5 pacientes con linfoma indolente, 4 en RC, mantienen la respuesta con una mediana de seguimiento de 9,5 meses (7-14), 1 en RP, alcanzó RC tras recibir 4 dosis semanales adicionales de Rituximab, que mantiene con un seguimiento de 10 meses. De 3 pacientes con LDCGB, 2 en RP, obtuvieron una RCu mantenida (uno tras Z-BEAM) con una mediana de seguimiento de 8,5 meses y el restante en situación de RP, tras recibir acondicionamiento con Z-BEAM más intensificación con TASPE, progresó en el día +40. En los 3 pacientes en los que se administró como terapia de rescate: 2 progresaron (1 LDCGB y 1 LF) y uno alcanzó la RC (LF), que persiste con un seguimiento de 19 meses. La toxicidad fundamental fue hematológica, observándose el nadir de las citopenias entre la 3ª-4ª semana, con recuperación en tres semanas.

**Conclusión:** La RIT como tratamiento de consolidación en pacientes con linfomas indolentes o agresivos permite mejorar la calidad de las respuestas. La administración adicional a la quimioterapia de acondicionamiento previo a trasplante en pacientes con LDCGB no es valorable en nuestra serie. Su administración es segura y bien tolerada y no se relaciona con la mayoría de efectos secundarios no hematológicos.

**LINFOMA FOLICULAR CON EXPRESIÓN LEUCÉMICA AL DIAGNÓSTICO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-BIOLÓGICA DE UNA SERIE DE 35 PACIENTES**

**PO-120**

J.M. Raya, L. Morabito, M. Rozman, S. Guedes, P. Martín, R. Coutinho, T. Martín Santos, J.M. Bosch, A. Lemes, T. Molero, M.T. Hernández García, A. López Guillermo, H. Álvarez Argüelles, M.L. Brito, L. Hernández Nieto  
*Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. Hospital Clínic. Barcelona. Hospital Insular. Las Palmas. Hospital Doctor Negrín. Las Palmas*

**Fundamentos y objetivos:** Además de la clásica presentación ganglionar, el linfoma folicular (LF) puede afectar, entre otros, médula ósea, bazo, anillo de Waldeyer y sangre periférica. Sin embargo, la presentación leucémica de un LF es rara. El pronóstico de este tipo de linfomas se ha relacionado con el grado de extensión de la enfermedad. Como ya han apuntado otros autores, si la expresión en sangre se considera una forma de afectación extranodal, ésta podría servir de factor pronóstico en los LF. El objetivo fue analizar las características clínicas y biológicas de un grupo de pacientes afectos de LF que presentaron leucemización morfológica al diagnóstico.

**Pacientes y métodos:** Hemos estudiado de forma retrospectiva 35 pacientes diagnosticados de LF con expresión en sangre al diagnóstico, procedentes de cuatro hospitales de tercer nivel. La condición para incluir los pacientes fue la evidencia microscópica de expresión leucémica de la enfermedad. Entre otras, las variables analizadas fueron: edad, sexo, síntomas B, grado histológico, estadio Ann Arbor, índice pronóstico FLIPI, afectación hepática y esplénica, hemograma, LDH y beta 2-microglobulina séricas, inmunofenotipo de las células linfomatosas en sangre, hallazgos de la biopsia medular, estrategia terapéutica (especialmente si se utilizó rituximab y/o trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, TAPH), máxima respuesta obtenida, tiempo en alcanzar remisión completa (RC) y supervivencia. Los datos obtenidos se compararon con los recogidos en grandes series en la literatura como más característicos de los LF en su conjunto.

**Resultados:** La edad media de los pacientes (55 ± 14 años), el sexo (mujeres 51,4%) y la distribución por grados histológicos (grado 1 43%, 2 29%, 3 14%, y no disponible 14%) son similares a lo reseñado en la literatura. Los pacientes presentaban: síntomas B 43% (15-30% en LF en general, según las series), esplenomegalia 54,3% (40%), beta 2-microglobulina sérica elevada 38,7% (20-30%), y LDH elevada 25,7% (15-20%). Una cifra de hemoglobina <120 g/L se encontró en un 40% de casos y trombopenia en un 31,7%. La afectación medular linfomatosa fue del 100% en los pacientes con expresión leucémica frente al 40-70% que recoge la bibliografía para el conjunto de los LF; por lo que todos los pacientes se encuadraron en estadio IV de Ann Arbor; el patrón medular difuso se encontró en un 19% de casos. De acuerdo con el índice FLIPI, se clasificaron de "bajo riesgo" un 11,4%, "intermedio" un 34,3% y de "alto riesgo" un 54,3%. Esto contrasta con la frecuencia habitual de casos con índice FLIPI de "alto riesgo" que es menor al 40%. Se observó linfocitosis en el 71% de los pacientes, oscilando ampliamente la cifra de linfocitos de 4,0 a 365 x 10<sup>9</sup>/L. El porcentaje de células linfomatosas en sangre osciló desde un 6% hasta un 96% de la fórmula leucocitaria (media 59%), y expresaron CD19, CD20 y CD79b (100% de los casos analizados), CD22 (81%), FMC7 (78%), CD10 (76%), CD38 (63%), CD23 (45%) y CD11c (33%), y fueron siempre negativas para CD5 y CD103. Cuando se pudo analizar, todos los casos negativos para CD10 en sangre mostraron positividad para este marcador en la biopsia ganglionar. Desde un punto de vista terapéutico, dos terceras partes de los enfermos recibieron rituximab como parte de su tratamiento y un 28% recibió un TAPH. La RC fue la respuesta máxima obtenida en un 78% y el tiempo medio en alcanzarla fue de 10,2 meses. Nueve pacientes han fallecido y la mediana de seguimiento de los supervivientes es de 41 meses (extremos 6-125).

**Conclusiones:** En nuestro estudio: 1) Los pacientes con LF y expresión leucémica al diagnóstico, muestran características relacionadas con una mayor carga tumoral (mayor incidencia de esplenomegalia y de síntomas B, beta 2-microglobulina elevada, frecuencia llamativa de patrón difuso en la biopsia medular). 2) El status leucémico podría estar asociado a un peor pronóstico, si tenemos en cuenta que un porcentaje importante de casos se clasifica como FLIPI de "alto riesgo". 3) La leucemización de la enfermedad coincide de forma constante con una afectación linfomatosa de la médula ósea (estadio IV). 4) La negatividad para CD10 de las células leucemizadas no invalida el diagnóstico de LF. Finalmente, creemos que son necesarios estudios más amplios en los que se comparen pacientes con y sin expresión leucémica al diagnóstico, para investigar si se trata realmente de un subgrupo de LF diferenciado clínicamente y de peor pronóstico.



**EPOCH INFUSIONAL MÁS RITUXIMAB (INF-EPOCH-R) COMO TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON LINFOMA DEL MANTO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**  
M. Gironella, N. Purroy, A. Palacios, M. Cervera, A. Jaramillo, A. López  
Servicio de Hematología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

PO-121

**Introducción y objetivos:** El Linfoma del manto (LM) constituye un 6% de todos los linfomas no Hodgkin y se caracteriza por presentar una SLE relativamente corta y una relativa resistencia a los tratamientos convencionales. No hay consenso sobre el tratamiento de primera línea, aunque los regímenes como el Hyper-CVAD + MHDAC y la el trasplante autólogo tras la quimioterapia de inducción parecen aportar los mejores resultados. Por tanto nuestro objetivo era comprobar la capacidad del esquema Inf-EPOCH-R como inductor de respuestas en el LM.

**Métodos:** Se han evaluado 21 pacientes diagnosticados de LM tratados uniformemente con el esquema terapéutico Inf-EPOCH-R: Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> el día 1, Etopósido 50mg/m<sup>2</sup>, Vincristina 0.6mg/m y Adriamicina 10mg/m<sup>2</sup>, en infusión continua de 96 horas los días 1 a 4, ciclofosfamida 750mg/m<sup>2</sup> el día 5 y metilprednisolona 100 mg/día los días 1 a 5. Se programan 6 ciclos cada 21 días. Tras 3 ciclos se reevalúa y se prosigue con 3 más si se obtiene, al menos, una RP.

**Resultados:** Todos presentaban estadio avanzado (20 estadios IV y 1 estadio III). La edad mediana era de 64 años (límites: 49-77). Sexo masculino: 12 (57%). Según el MIPi fueron de riesgo bajo 5 (24%), intermedio 9 (43%) y alto 7 (33%). Se alcanzó RC en 11 (52%) casos, RC pero EMR+ en 4 (19%), RP en 3 (14%), y una respuesta global del 86%. Durante el tratamiento, fallecieron 2 pacientes de forma precoz (1 por shock séptico y 1 por perforación intestinal) y una RP inferior al 50%. En 2 pacientes se procedió a autotrasplante de progenitores hemocitopoyéticos como consolidación por considerarse de alto riesgo. Diez de los pacientes en recaída, progresión o falta de respuesta han sido rescatados con R-GEMOX (Rituximab, Gemcitabina, Oxaliplatin) y 9 (90%) han alcanzado una segunda RC. Tras una mediana de seguimiento de 27 meses, la SG (aunque parece prematuro su valoración) es del 80% (IC95%: 63-97%), la SLE del 20% (IC95%: 0-42%) y la SLP de 23% (IC95%: 0-49%) a los 4 años.

**Conclusiones:** El Inf-EPOCH-R parece ser un esquema con una buena tasa de respuestas, lo que lo convierte, por su perfil de escasa toxicidad, en un tratamiento a tener en cuenta en primera línea en pacientes con LM previo a la consolidación con TAPH o al posible tratamiento de mantenimiento en estos pacientes.

**LINFOMA DE HODGKIN: EXPERIENCIA EN PACIENTES TRATADOS CON EL ESQUEMA ABVD ± RADIOTERAPIA**

PO-123

E. Pérez Ceballos, J.J. Sánchez Blanco, M.L. Amigo, F. de Arriba, C. Castilla Lorente, P. Gallego, I. Heras, J.M. Torregrosa, V. Vicente  
Servicio de Hematología y Oncología Médica.  
Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

**Objetivos:** Evaluar retrospectivamente la eficacia del esquema ABVD + radioterapia en pacientes diagnosticados de Linfoma de Hodgkin en nuestro centro. Pacientes: Se analizaron un total 78 pacientes (45 hombres y 33 mujeres), diagnosticados de Linfoma de Hodgkin. La mediana de edad fue de 32 años (11-82). El subtipo histológico era predominio linfocítico en 11 casos, esclerosis nodular en 35 y celularidad mixta en 26. Cuarenta y ocho pacientes presentaban estadio localizado (I-II) y 38 estadio avanzado (III-IV). Referían síntomas B 30 pacientes, de los cuales 12 presentaban estadio localizado. El esquema de quimioterapia empleado fue ABVD. Los estadios localizados recibieron 3-4 ciclos y los avanzados 6-8 ciclos. Se administró radioterapia en campo afecto, 30 Gy, en los estadios localizados y en los estadios avanzados que presentaban masa bulky al diagnóstico. El Índice Pronóstico Internacional (IPI) era desfavorable en 40 casos (51%) y 30 (38,5%) referían síntomas B. Resultados: Tras el tratamiento 69 pacientes (89%) alcanzaron remisión completa (RC), 5 (6%) respuesta parcial (RP) y 4 (5%) progresaron. De los 9 pacientes que no alcanzaron remisión completa, 7 han entrado en remisión con esquemas de rescate y trasplante de progenitores hematopoyéticos. La presencia de síntomas B e IPI desfavorable se asoció con una menor tasa de RC (80% vs 94%; p=0,036 y 76% vs 100%; p=0,008 respectivamente). Con una mediana de seguimiento de 4,3 años, 7 pacientes han recaído (4 con estadio localizado al diagnóstico y 3 avanzado). De estos 6 alcanzaron segunda RC con esquemas de rescate y uno abandonó el tratamiento y progresó. La supervivencia global y la supervivencia libre de evento a 5 años son 93% y 81% respectivamente. En el momento actual 73 pacientes (93,6%) se encuentran vivos en remisión completa, 1 está vivo con enfermedad, y 4 han fallecido (3 a causa del linfoma de Hodgkin y una paciente falleció en RC). No ha habido ninguna muerte tóxica. Dos pacientes han desarrollado segundas neoplasias (carcinoma de tiroides y leucemia aguda mieloblástica) y 4 presentan toxicidad cardiopulmonar tardía.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia el esquema ABVD +/- radioterapia ofrece excelentes resultados con escasa morbilidad asociada, superables a los descritos en la literatura. Los pacientes no respondedores pueden ser rescatados con el empleo de esquemas de quimioterapia intensiva. La ausencia de síntomas B e IPI favorable se identifican como factores predictores de RC.

**COMPARACIÓN ENTRE TRATAMIENTO CON CHOP Y QUIMIOTERAPIA ESPECÍFICA EN EL LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT (LB/LAL3) ASOCIADA A INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

PO-122

B. Xicoy<sup>1,3</sup>, J.M. Ribera<sup>1,3</sup>, O. García<sup>1</sup>, J. Berenguer<sup>2</sup>, J. La Cruz<sup>2</sup>, A. Oriol<sup>1,3</sup>, E. Valencia<sup>3</sup>, M. Morgades<sup>1</sup>, B. Mahillo<sup>2</sup>, E. del Potro<sup>2</sup>, M.J. Tellez<sup>2</sup>, S. Brunet<sup>3</sup>, J. Esteve<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>ICO-Badajoz. <sup>2</sup>GESIDA y <sup>3</sup>PETHEMA

**Fundamento y objetivo:** Los resultados del tratamiento con CHOP en el LB/LAL3 en pacientes VIH positivos son malos. Se han utilizado quimioterapias específicas, pero son escasos los estudios que comparen sus resultados con las pautas CHOP. El objetivo de este estudio retrospectivo fue comparar a 31 pacientes (pts) con BL/LAL3 asociado a la infección por el VIH tratados con CHOP ± rituximab con 44 pts tratados con dos protocolos de quimioterapia específica intensiva consecutivos (PETHEMA-LAL3/97 y PETHEMA-LAL3/LB-04).

**Pacientes y métodos:** Los pts del grupo A (n=31) recibieron 6 ciclos de CHOP cada 3 semanas ± rituximab. Los protocolos del grupo B incluían una prefase con CFM y PDN y 6 ciclos con MTX y citarabina. Se asoció rituximab a cada bloque de quimioterapia en el ensayo de PETHEMA-LAL3/LB-04. Desde 1996, todos los pts recibieron TARGA desde el diagnóstico. Se comparó la respuesta a la quimioterapia, SG y SLE.

**Resultados:** Grupo A: CHOP (n=29) y R-CHOP (n=2). Grupo B: protocolo PETHEMA-LAL3/97 (n=19) y ensayo clínico PETHEMA-LAL3/LB-04 (n=25). La mediana de edad fue de 38 (25-58) años en el grupo A y 40 (20-65) años en el grupo B, siendo varones 22 (71%) y 39 (89%) en cada grupo, respectivamente. La carga viral se hallaba por debajo del límite de cuantificación en 26% y 23% de los pts del grupo A y B, respectivamente. El número de linfocitos CD4 al diagnóstico fue ≥ 200/mL en 48% de los pts del grupo A y 61% de los pts del grupo B. Se consiguió la RC en 10 (32%) pts en el grupo A y 28 (67%) pts en el grupo B (p=0,005). Las resistencias fueron más frecuentes en el grupo A, 15 (48%) que en el grupo B, 4 (10%) (p<0,001). La probabilidad de SLE a los 5 años (IC 95%) fue del 87% en el grupo A y del 70% en el grupo B (p=0,374) y la SG a los 5 años (IC 95%) fue del 27% en el grupo A y del 57% (40-74) (p=0,028) en el grupo B.

**Conclusiones:** El tratamiento con quimioterapia específica intensiva en BL/LAL3 asociada a infección por el VIH es factible, con una tasa de remisión más alta que la obtenida con los regímenes tipo CHOP. Se observó una supervivencia más prolongada en los pacientes que recibieron quimioterapia específica intensiva.

Subvencionado en parte por la beca EF/08 de la Fundación Internacional José Carreras y RD06/0020/1056 de RETICS

**VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES DE CA125 EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B: PAPEL POTENCIAL DE UN NUEVO VALOR DE REFERENCIA ADAPTADO A SEXO Y EDAD**

PO-124

A. Gutiérrez, J. Martínez, A. M. Bautista, B. Barceló, A. Sampol, G. González, M.D. Bea, J.C. Amat, R. Ramos, J. Besalduch  
Servicio de Hematología. Análisis Clínicos. Anatomía Patológica.  
Hospital Son Dureta. Mallorca

**Introducción:** El CA125 es un antígeno glicoproteico expresado por varios epitelios como el celómico del tracto genital femenino, digestivo y de membranas serosas de origen mesotelial. Los niveles séricos de CA125 (sCA125) están influenciados por el sexo y la edad, dado que durante el ciclo menstrual se producen elevaciones fisiológicas. Nuestro grupo recientemente ha descrito un nuevo valor de referencia para el CA125 teniendo en cuenta dichas influencias: 0-35 U/mL para mujeres premenopáusicas y 0-20 U/mL en hombres y mujeres postmenopáusicas. Múltiples trabajos han demostrado el valor pronóstico adverso de la elevación de los niveles séricos de CA125 (sCA125) en linfomas. Sin embargo en ninguno de ellos se ha tenido en cuenta la fluctuación de niveles sCA125 asociada a sexo y edad. Nos proponemos analizar el valor pronóstico de los niveles de sCA125 en pacientes con linfoma difuso de célula grande B (LDCGB), teniendo en cuenta la posible influencia del sexo y la edad en su valor de referencia.

**Material y métodos:** Se estudiaron de forma retrospectiva 42 casos de pacientes diagnosticados de LDCGB en el Hospital Universitari Son Dureta y Policlínica Miramar con valores sCA125 disponibles al diagnóstico y tratados de forma relativamente homogénea (CHOP o CHOP-R). Se consideraron los principales factores pronósticos estándar, además de los valores sCA125 utilizando el valor de referencia estándar (0-35) y el ajustado a sexo y edad propuesto por nuestro grupo.

**Resultados:** Los pacientes con niveles elevados de sCA125 presentan significativamente más factores pronósticos adversos al diagnóstico, menor tasa de respuestas completas, mayor tasa de recaídas y peor supervivencia. Dentro de las categorías de bajo riesgo del IPI, la presencia de niveles elevados sCA125 permite identificar un subgrupo de pacientes de alto riesgo con una supervivencia libre de progresión significativamente peor, similar a la de los pacientes de las categorías de alto riesgo del IPI. Con el uso del nuevo valor de referencia adaptado a sexo y edad un 9% de pacientes pasaron a tener valores elevados de CA125, de los cuales el 75% recayeron.

**Conclusiones:** En esta serie retrospectiva concluimos que la elevación de sCA125 se asoció a peores factores pronósticos al diagnóstico, menor tasa de respuestas, mayor tasa de recaídas y peor supervivencia. El uso del valor de referencia ajustado a sexo y edad puede ofrecer una mayor sensibilidad para identificar aquellos LDCGB con aumento de CA125 realmente relacionado con la actividad del linfoma.

**TALIDOMIDA, CICLOFOSFAMIDA Y DEXAMETASONA ES UNA COMBINACIÓN POTENCIALMENTE EFICAZ EN LINFOMA DE HODGKIN RESISTENTE A MÚLTIPLES LÍNEAS TERAPÉUTICAS** **PO-125**

R. García Sanz, T.J. González López, I.F. Graciani, L. Vázquez, J.F. San Miguel  
 Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Un pequeño porcentaje de los linfomas de Hodgkin (LH) son resistentes y ninguna terapia consigue controlar la enfermedad. La búsqueda de nuevos esquemas terapéuticos constituye una prioridad en estos pacientes. Presentamos dos casos de LH multirresistente que respondieron al esquema TaCiDex.

**Caso 1:** Varón, 41 años, diagnosticado a los 26 años (1995) de LH predominio linfocítico, CD20+, estadio IIA. Tras ABVD (x6) alcanzó respuesta parcial (RP) y progresó a los 8 meses. Recibió CMOPP (x6) y alcanzó remisión completa (RC), consolidada con BEAM y progenitores autólogos de sangre periférica (Julio97). Recayó en Feb00, recibió C-MOPP y progresó al 6º ciclo. Fue tratado con MEAMOPP (x4) alcanzando RC. En May03 hubo una 2ª recaída que alcanzó RC con Gemzitabina y anti-CD20 (x8). En Mar04 se produce una 3ª recaída muy resistente, ya que no se alcanza RC con ninguno de los siguientes: R-ESHAP (x4), Vimblastina cada 2 sem. (x22), Zevalin® (un curso), Palitaxel/Topotecan (4 meses), Fluda oral (x8). El paciente no tenía donante HLA idéntico.

En Jul07 tenía síntomas B incipientes y múltiples nódulos pulmonares metabólicamente activos en campos medios y superiores bilaterales. El 17/7/2000 inició Talidomida (200 mg/d), ciclofosfamida 50 mg/72 h. y Dexametasona 40 mg/día, 4 d. cada 3 s., bien tolerados. Seis meses después estaba en RC incierta (nódulos de aspecto residual, Galio dudoso). A los 14 meses el TC-PET fue negativo, suspendiéndose el tratamiento. Único efecto secundario: parestesias ligeras en extremidades. En Jun09 está en RC libre de tratamiento, con galio (-), ECOG de 0 y vida socio-laboral normal.

**Caso 2:** Varón, 28 años, diagnosticado a los 20 años (2002) de LH, esclerosis nodular estadio IIA con bulky mediastínico. Recibió ABVD (x6) y RT alcanzando RC. Recayó en Abr03, recibiendo ESHAP (x2) y BEAM con autotrasplante (Sep03). Tras 3 meses en RC recayó, recibiendo MEAMOPP (x2) y alcanzando 3ª RC, pero al consolidar con alo-trasplante de donante no emparentado (Jul04) la enfermedad estaba en progresión. Tras alcanzar 4ª RC, se observó recaída en Ago07, que fue tratada con R-GemOx (5ª RC). En Ene09 presentó la 5ª recaída (adenopatías palpables en todas las regiones ganglionares) y se inició TaCiDex según se menciona arriba. A los 4 meses, las adenopatías no son palpables, no hay síntomas B y sólo ha presentado un proceso infeccioso como complicación relevante.

**Conclusiones:** Estos dos casos y limitadas experiencias publicadas, sugieren que las combinaciones de quimioterapia con Talidomida pueden ser eficaces y tolerables en LH multirresistente.

**LENALIDOMIDA EN MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIO. TENDENCIA A LA CRONIFICACIÓN** **PO-127**

G. Ramírez<sup>1</sup>, J. Ruiz<sup>2</sup>, M. Casanova<sup>3</sup>, R. García Sánchez<sup>1</sup>, A. Campos<sup>1</sup>, A. Rosell<sup>1</sup>, R. García Delgado<sup>1</sup>, S. del Castillo<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>2</sup>Hospital de Antequera. Málaga. <sup>3</sup>Hospital Costa del Sol. Marbella

**Fundamentos y objetivos:** El Mieloma Múltiple (MM) en recaída o refractario requiere una decisión terapéutica personalizada especialmente cuando el paciente ha recibido varias líneas de tratamiento. Dicha decisión depende de varios factores como la edad del paciente, presencia de comorbilidad, ECOG, otros, y el objetivo es conseguir la mejor respuesta posible, manteniendo la calidad de vida, evitando toxicidades y prolongar la supervivencia global. Lenalidomida-dexametasona se han mostrado eficaces en el tratamiento de MM en recaída o refractario, 1, 2 principalmente si se emplea como 2ª línea, donde ha conseguido los mejores resultados<sup>3</sup>. Métodos: 24 pacientes afectos de MM en recaída o refractario, mediana de edad 63 años 35% varones y 65% mujeres, 8 pacientes reciben el tratamiento en 3ª línea y 16 pacientes ≥3 líneas. Todos los pacientes recibieron lenalidomida a 25 mg/d. Se ajustó la dosis en función de la función renal y de la toxicidad hematológica. Se administró dexametasona en dosis bajas en 15 pacientes. Resultados: De los 24 pacientes incluidos 2 pacientes presentaban plasmocitomas asociados. Los resultados se resumen en la tabla 1. RC y RC se obtuvieron en pacientes en los que fue usada en tercera línea de tratamiento o posterior. Las causas documentadas de abandono son osteonecrosis y colestasiomía que requirieron intervención quirúrgica, toxicidad hematológica, toxicidad renal en paciente con deshidratación e ingesta de AINEs, reactivación VHB y toxicodermia. Dos pacientes sufren progresión de la enfermedad. Conclusiones: En nuestra experiencia lenalidomida se ha mostrado eficaz

Tabla 1. Respuesta al Tratamiento

	Mes 1	Mes 2	Mes 6	Mes 12	Mes 16
Nº pacientes con evaluación de eficacia	22	20	13	4	2
Respuesta Completa Estricta	0	0	0	0	1 (33%)
Respuesta Completa	0	0	2 (13%)	1 (14%)	1 (33%)
Muy Buena Respuesta Parcial	0	5 (23%)	4 (27%)	2 (43%)	0
Respuesta Parcial	2 (9%)	4 (18%)	3 (20%)	1 (14%)	0
Enfermedad Estable	20 (91%)	9 (41%)	2 (13%)	0	0
Progresión de Enfermedad	0	0	2 (13%)	0	0
Abandono	0	2 (9%)	2 (13%)	3 (43%)	1 (33%)

en un número importante de pacientes. El incremento de la calidad de la respuesta crece con el número de ciclos, mejorando o manteniendo la previa. Lenalidomida-dexametasona en este tipo de enfermos contribuye al concepto de cronificación de la enfermedad. Anexo: Tabla 1

**Referencias:** 1. Stadtmauer E. European Journal of Hematology 2009; 82: 426-432. 2. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. N Engl J Med 2007;357:2133-42. 3. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. N Engl J Med 2007;357:2123-32. Para la realización de este trabajo no se ha contado con ayudas o fuentes de financiación.

**CHOP MODIFICADO CON DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE PRIMER LÍNEA EN PACIENTES > 60 AÑOS CON LINFOMA AGRESIVO NO TRIBUTARIOS A TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR** **PO-126**

E. Gimeno<sup>1,3</sup>, B. Sánchez<sup>1,3</sup>, A. Álvarez Larrán<sup>1,3</sup>, C. Pedro<sup>1,3</sup>, E. Abella<sup>1,3</sup>, J. Comín<sup>2</sup>, M.T. Gimenez<sup>1,3</sup>, J. Tena<sup>1,3</sup>, F. García Pallerols<sup>1,3</sup>, C. Besses<sup>1,3</sup>, A. Salari<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Servicio de Cardiología. <sup>3</sup>Grup de Recerca Aplicada en Neoplasias Hematològiques-IMIM. Hospital del Mar. Barcelona

**Introducción:** Un número elevado de pacientes (pts) >60 años con linfoma agresivo no son tributarios de tratamiento convencional con Rituximab (R) ± CHOP debido a la presencia de comorbilidades asociadas.

**Objetivo:** Evaluar retrospectivamente la eficacia y seguridad del esquema CHOP-modificado (con dosis reducidas de doxorubicina liposomal no pegilada [DLNP]) ± R en primera línea, en pts >60 años no tributarios de terapia convencional con antraciclinas, en un solo centro.

**Material y métodos:** De enero 2002 a noviembre de 2008 se analizaron 30 pts (16H/14M) con linfoma agresivo de nuevo diagnóstico. Mediana edad: 76 años (60-89), estadio III-IV: 19 pts (57,5%), IPI 3-5: 16 pts (48,5%). Mediana fracción eyección ventrículo izquierdo (FEVi): 63% (33-80). Mediana valor NT-ProBNP: 1431 (60-9120). Todos los pts presentaban 1 o más comorbilidades que contraindicaban de forma relativa o absoluta la administración de antraciclinas. Esquema de tratamiento: DLNP 30 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup>, prednisona 100 mg/m<sup>2</sup> (d1-5) ± R 375 mg/m<sup>2</sup> (d1) + Pegfilgastrim (d2) cada 21 días.

**Resultados:** Mediana de seguimiento 17,6 meses (8,9-26,5). Mediana número ciclos: 4 (1-6). Remisión completa: 24 pts (73%), Remisión parcial: 4 pts (12%). Dos pacientes progresaron durante el tratamiento y 10 recibieron durante el seguimiento (5 fallecieron por progresión de la enfermedad). La supervivencia global (SG) fue 76% (IC95%, 61-91%) a los 12 meses y 70% (IC95%, 49-91%) a los 24 meses. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue 65% (IC95%, 49-81%) a los 12 meses y 55% (IC95%, 32-78%) a los 24 meses. Se administraron 154 ciclos. El 51,5% de los pacientes presentaron neutropenia gIII-IV y el 33,3% ingresó por neutropenia febril. La FEVi previa y posterior al tratamiento no mostró diferencias significativas. El valor de NT-ProBNP >900ng/ml al diagnóstico fue el factor pronóstico más importante para SG y SLP en el análisis multivariante.

**Conclusión:** 1. El esquema CHOP modificado con DLNP con dosis reducidas es eficaz en pacientes con linfoma agresivo no tributarios de tratamiento con antraciclinas. 2. La principal toxicidad fue hematológica, pese al empleo rutinario de pegfilgastrim. 3. La determinación de NT-ProBNP >900 ng/ml al diagnóstico es el principal factor pronóstico predictivo de SG y SLP.

**GLUCARPIDASA (CARBOXIPEPTIDASA G2) EN PACIENTE CON LINFOMA BURKITT TRATADA CON ALTAS DOSIS DE METOTREXATO (ADMTX) CON RETRASO EN SU ELIMINACIÓN** **PO-128**

M. Constenla, C. Pena, H. Suh, F.R. García Arroyo, P.M. López Clemente, I. Lorenzo, L. Salgado, A. Saenz, P. Palacios  
 Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario de Pontevedra

**Fundamentos:** El MTX está indicado a altas dosis en el tratamiento de distintas neoplasias. Entre 2-10% de los p. tienen una nefrotoxicidad ≥= g.2 que prolongaría la exposición a concentraciones tóxicas de MTX. La administración de Voraxaze® (glucarpidasa), enzima recombinante capaz de hidrolizar el MTX en compuestos inactivos, es rápidamente eficaz en los p. con eliminación retrasada de metotrexato.

**Paciente:** Mujer de 31 años que consultó por una tumoración cervical de aproximadamente 1 mes de evolución con un crecimiento rápido. En la TC se evidenció una masa voluminosa de 10 x 7 cm que parecía depender del lóbulo izquierdo tiroideo, se extendía hasta el mediastino anterior. Biopsia: Linfoma de Burkitt, citogenética molecular-FISH: CMYC positivo. Estudio de extensión, incluida biopsia de médula ósea, sin alteraciones. Se inició tratamiento con el esquema CODOX-M/IVAC alternante. Se administró el tercer ciclo de CODOX-M con aclaramiento de creatinina normal, recibió ADMTX según protocolo de hidratación/alcalinización y rescate con leucovorin a las 36 horas. En la figura adjunta se representan los niveles de metotrexato cronológicamente. A pesar del aumento de las dosis de leucovorin, los niveles de metotrexato permanecían elevados a las 90 horas superiores a 1 µmol/l, se solicitó tratamiento por uso compasivo con Voraxaze® a dosis de 50 U/kg, dosis total 2700 U, bolus iv en 5 minutos, se administró sin complicaciones inmediatas con negativización de los niveles de metotrexato en 90 minutos. Toxicidades tras el tercer ciclo: mucositis grado 3, toxicidad hematológica grado 4 que requirió transfusión de concentrado de hemáties y plaquetas, fiebre neutropénica y herpes zóster multimetamérico. Recibió un cuarto ciclo tipo IVAC y en la reevaluación se objetivó remisión completa que se mantiene actualmente.

**Conclusiones:** Glucarpidasa fue bien tolerada y se consiguió una inmediata reducción de los niveles de metotrexato con normalización de la creatinina sérica. Debe valorarse su utilización precoz especialmente en tratamientos de intencionalidad curativa

**DA-R-EDOCH-14 EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LBDCG DE MAL PRONÓSTICO: DATOS PRELIMINARES SOBRE EFICACIA Y TOXICIDAD****PO-129**

J. García-Suárez, M. Callejas, Y. Martín, J.J. Gil, M.H. Magro, M. López Rubio, M.A. Calero, H. Guillén, M.C. Bargaleta  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.  
 Universidad de Alcalá. Madrid

**Introducción:** En LBDCG de mal pronóstico, nuestro grupo ha reportado una tasa de curación cercana al 70% con el régimen infusional a dosis ajustadas R-EPOCH (Br J Haematol 2007, 136:276). En un intento de mejorar los resultados de este esquema hemos decidido introducir Dexametasona (40 mg IV, días 1-5) en lugar de prednisona y reducir el intervalo entre ciclos de 3 a 2 semanas. El protocolo ha sido aprobado por el CEIC de nuestro Hospital.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad en distintos grupos de edad del esquema DA-R-EDOCH-14 x 6-8 ciclos (con pegfilgrastim día 5) como terapia de 1ª línea en pacientes (ptes.) con LBDCG de mal pronóstico.

**Pacientes y métodos:** Se analizaron 12 ptes. (4H/8M; media edad: 61 años, 18-73) de forma prospectiva afectos de LBDCG con un aalPI 2-3 (aalPI=2: 25% y aalPI=3: 75%). Otras características fueron: estadio IV (100%), LDH elevada (100%), > 1 afectación extranodal (50%), ECOG >2 (75%), médula ósea afectada (25%), y masa bulky (33.3%). Se administraron 75 ciclos (38 a < 60 y 37 a >60).

**Resultados:** Nueve ptes. fueron evaluables (3 se encuentran en tratamiento). RC: 7 ptes. (77.7%) y respuesta parcial (RP): 2 ptes (22.2%). Mediana de seguimiento 17 meses (3-24+), la supervivencia global a los 12 meses fue 88%. Sólo ha fallecido 1 pte., por progresión tras RP a los 24 meses del diagnóstico. La intensidad media de dosis fue 121% (100-171%) en ptes < 60 años y 102% (100%-120%) en > 60. Se objetivó neutropenia grado IV en 64% de ciclos (52% en < 60 y 75.6% en > 60), con una mediana de duración de 2 días (0-5) y el nadir entre los días 10-12. Los ptes < 60 presentaron una mayor tasa de neutropenia febril (NF; 32% de los ciclos) comparado con los ptes jóvenes (7.9% de los ciclos). En los ptes > 60 años hubo 2 episodios de IFI pulmonar. La toxicidad extrahematológica grado 3-4 más frecuente fue la gastrointestinal (2.6% de los ciclos). El tratamiento se retrasó en el 7.8% de los ciclos en < 60 vs el 43% de los ciclos en > 60 años (mediana de 4 días, rango: 2-7 días).

**Conclusiones:** En ptes con LBDCG de mal pronóstico, el esquema DA-R-EDOCH-14 obtiene una tasa de RC muy prometedora incluso en una población con particular mal pronóstico. Sin embargo, este esquema presenta una alta tasa de NF y complicaciones infecciosas graves en ptes > 60 años que hacen que sea poco factible en este grupo de edad. Es posible que una adecuada profilaxis anti-infecciosa mejore la factibilidad en los ptes. > 60 años.

**MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR. EXPERIENCIA DEL GRUPO DE CLÍNICA DE CASTILLA-LA MANCHA****PO-131**

F. Solano, J.L. Bueno, R. Herráez, M.J. Bustos, C. Cerveró, G. Pérez, L.F. Casado, M. Morfa, I. San Román, B. Hernández, C. Calle, M. Jarilla  
 Grupo de Clínica de Castilla la Mancha.  
 Sociedad Castellano-Manchega de Hematología y Hemoterapia

**Fundamentos y objetivos:** Recientemente en ensayos clínicos Fase II y Fase III, se ha demostrado que el mantenimiento con Rituximab (R) mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes con linfoma folicular refractario o en recada. En el grupo de clínica de Castilla la Mancha hemos recogido 43 pacientes tratados entre enero de 2005 y junio de 2009 con Rituximab de mantenimiento después de 1ª y siguientes respuestas completas o parciales con los siguientes objetivos. 1. Conocer las características clínico-biológicas de nuestros pacientes y su impacto en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global. 2. Valorar las estrategias de mantenimiento empleadas y sus posibles efectos adversos. 3. Valorar el impacto del tratamiento de mantenimiento con Rituximab en la supervivencia global comparándolo con un grupo de controles históricos que no recibieron mantenimiento.

**Pacientes y métodos:** A: Estudio Observacional sobre las variables clínicas y biológicas de pacientes con LF tratados con R en régimen de mantenimiento y de su influencia en la Supervivencia Global. B: Estudio de casos y controles. Se ha valorado el efecto del mantenimiento en la supervivencia global de nuestro grupo comparándolo con un grupo control (proporcionado por el grupo de Linfomas del CNIO) de 43 enfermos con LF tratados entre 1994 y 2001 ajustados por los principales factores pronósticos y que no recibieron tratamiento de mantenimiento. Se han analizado las variables cuantitativas mediante T-Test para muestras independientes, 2 para variables categóricas y Log-Rank y regresión de riesgos proporcionales (Cox) para supervivencias.

**Resultados:** Se han incluido 43 pacientes. Mediana edad (59 años), sexo varón 22 (51%). De ellos 8 (18%) presentaban masa bulky al diagnóstico, 6 (14%) ECOG superior a 1, y 22(51%) estadio IV con afectación de MO. La mediana de seguimiento desde el diagnóstico es de 31 meses. En 31 pacientes (72%) se ha empleado R durante la inducción (principalmente RCHOP21).

Se ha empleado R como mantenimiento después de 1ª Inducción en 36 pacientes (83%), y después de 2ª o siguientes inducciones en 7 (16%). Se ha empleado el esquema de 1 Infusión / 3 meses en 13 pacientes (30%) y de 4 infusiones / 6 meses en 25 casos (58%). La mediana de dosis empleadas es de 6. No se han observado efectos adversos significativos durante la infusión de R. Hipotensión, exantema, y broncospasmo en 3 casos (7%). En el último seguimiento 22 (51%) pacientes se encontraban en situación de respuesta completa o completa no confirmada, 2 (5%) con enfermedad estable, 4 (9%) habían experimentado progresión (2 de ellos fallecidos).

No hemos observado hasta el momento una dependencia significativa de la SLP de nuestros pacientes respecto a factores pronósticos como afectación de MO (p= 0.087), ECOG > 1 (p=0.457), FLIPI > 2 (p=0.469). Si se ha observado una tendencia a mejorar la SG en nuestros pacientes respecto del grupo control. Esta tendencia no es significativa (p=0.120) probablemente debido a que nuestra mediana de seguimiento es aún escasa.

**Conclusiones:** El tratamiento de Mantenimiento con Rituximab es seguro y parece mejorar la SG global de nuestros pacientes con respecto a controles sin mantenimiento, aunque el seguimiento de nuestros pacientes no permite por el momento, comprobar la significación de los hallazgos encontrados.

Características Clínicas al Dx.	
Mediana Edad (años)	58,62
Sexo (Varón)	22 (51%)
Bulky	8 (18%)
ECOG>1	6 (14%)
Afec MO	22 (51%)
Características del Tratamiento	
Mediana Tiempo de MTO (meses)	18
Mediana Tiempo Seg desde Dx (meses)	31
Mediana de dosis de MTO (Rango)	6 (2 - 12)
Inducción con R	31 (72%)
Inducción sin R	7 (16%)
Esquema MTO 1INE/3M	13 (30%)
Esquema MTO 4 inf/6m (%)	25 (58%)
Estado Último Seguimiento	
RC / RC no confirmada	22 (51%)
Enf Estable	2 (5%)
Progresión	4 (9%)
Exitus	2 (5%)

**INFLUENCIA DE LA EDAD Y DEL RITUXIMAB EN LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO-HODGKIN (LNH) FOLICULAR Y LNH DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES EN UN HOSPITAL GENERAL****PO-130**

C. Nkoue, J. M. Hernández Martín, J.A. Queizán Hernández, S.L. Valencia Castillo, C. Olivier Cornacchia, R. Fisac Herrero, P. Fisac Martín, Martínez Martínez, M.J. Calmuntia Asencio  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Segovia

En la última década, las expectativas de los pacientes con LNH-B han experimentado un profundo cambio, por la introducción del Rituximab (anti-CD20), hasta el punto que la edad ha perdido parte de su influencia negativa en los resultados terapéuticos. No se ha analizado la repercusión de este cambio en la práctica diaria de un hospital general. Presentamos la experiencia de nuestro Hospital.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de un total de 79 pacientes con LNH folicular (LF) (41 pacientes) y LNH difuso de células grandes (LDCG) (38 pacientes) tratados en nuestro centro (entre el año 1998 y el año 2008). La Mediana de seguimiento fue de 70 meses. El análisis de datos se realizó mediante paquete estadístico SPSS15.0. Métodos estadísticos: Supervivencia global (SG) libre de progresión (SLP) según Kaplan-Meier con comparación entre grupos por test log-rank.

**Resultados:** Un total de 55 pacientes recibieron Rituximab (Rtx) en algún momento de su evolución (30 LF y 25 LDCG), de los cuales en 38 se administró en Inducción (15 LF y 23 LDCG). Aunque la SLP de los LF y LDCG no fue significativamente diferente (35 m. vs. 15 m. (p=0,643)), la SG de los LF fue mayor (NA vs 101 meses (p<0,001)). Para el análisis de la edad utilizamos el punto de corte de 70 años por ser el clínicamente más relevante. Los LDCG < 70 años presentaron unas SLE y SG significativamente mejores que la de los pacientes ≥ 70 años (SLE: 101 vs. 8 meses; p<0,05; SG: 17 vs. NA; p<0,05). En los LF, aunque ambos parámetros eran mejores en pacientes < 70 años, las diferencias no eran estadísticamente significativas (SLE: 44 meses vs. 13 meses (p=0,33)); SG: NA vs. NA (p=0,078)). En cuanto al efecto del Rtx: los pacientes con LDCG que lo habían recibido en cualquier momento presentaban una SG significativamente mayor que los que nunca lo habían recibido (NA vs. 5 meses; p< 0,05). En el grupo del LF, si bien había diferencias a favor de haber recibido Rtx, éstas no eran significativas (NA vs. NA (p=0,5)).

Cuando analizamos el efecto combinado del Rtx y la edad observamos que en el grupo de pacientes con LDCG que habían recibido Rtx en algún momento, el impacto negativo de la edad perdía su valor pronóstico (SG≥70:NA vs. SG<70 NA (p=0,142)).

**Conclusiones:** En nuestra serie en el grupo de LDCG, la edad avanzada y el no recibir Rtx en algún momento de la evolución fueron factores de mal pronóstico sobre la SG; además, nuestros datos apoyarían que en este grupo de LNH, la adición del Rtx en cualquier momento del tratamiento es capaz de compensar el efecto deletéreo de la edad sobre la SG. En el grupo de LF, aunque la tendencia de las curvas era similar, ninguna de las diferencias resultó estadísticamente significativa posiblemente por un problema de tamaño muestral.

**BENDAMUSTINA-RITUXIMAB UNA OPCIÓN DE TRATAMIENTO EN LNH-B DEL MANTO Y FOLICULAR EN RECAÍDA O REFRACTARIO****PO-132**

R. de Oña, A. de la Fuente, R. Iglesias, M. Estévez, A. Martínez, R. Lillo, J. Fernández de Velasco, J.F. Tomas  
 Hospital MD Anderson I.E. Madrid

**Introducción:** El clorohidrato de bendamustina es un agente alquilante con propiedades de análogo de las purinas que obtuvo indicación en marzo de 2008 para el tratamiento de primera línea de LLC. Se ha comunicado efectividad frente a LNH-B así como un efecto sinérgico de Bendamustina y Rituximab (BR).

**Objetivos:** Evaluar efectividad y tolerancia del esquema BR como tratamiento de rescate en pacientes diagnosticados de LNH-B en recaída/refractarios, tras al menos dos líneas de tratamiento. Métodos: Revisamos la historia clínica de los ptes con diagnóstico de LNH-B en recaída/refractarios que recibieron rescate según esquema: R375mg/m<sup>2</sup>/d (d+1) y B90mg/m<sup>2</sup>/d (d+2y+3) cada 28d, hasta 6 ciclos. Evaluamos respuesta mediante PET/TAC según protocolo de nuestro centro para el LNH-B, utilizando los criterios revisados de International Workshop Criteria. Se analiza toxicidad según escala CTCAE of NCI.

**Resultados:** Desde enero/08-marzo/09; 7 ptes (V/M 5/2) con una mediana de edad de 76 años (rango 51-80) realizaron tratamiento de rescate con BR por recaída/progresión de un LNH-B. Diagnóstico histológico: 5 LNH-B del manto y 2 LNH-B Folicular de alto grado. 5 ptes presentaban estadio IV (Ann Arbor) previo al tratamiento. Tratamientos previos: Media de líneas: 3.8 (2-6). Todos habían recibido en esquemas anteriores Rituximab y agentes alquilantes. 2 ptes habían sido sometidos a TASPE; 4 recibieron radioinmunoterapia (Zevalin) y 3 ptes recibieron análogos de las purinas. Tratamiento BR: Media de ciclos BR recibidos: 4,1 (3-6). Se evaluó respuesta tras 3º ciclo y al finalizar tratamiento. Tras 3º ciclo observamos RC o RCu 3/7 ptes; RP 3 ptes y progresión 1 pte. Con un seguimiento medio de 10,6 meses (rango 3-17) se estima un ratio de RC de 29% (2/7) y PFS de 5,6 meses (rango 3-12). En la fecha de cierre de este estudio: 5 ptes están vivos: 3 RC, 4 ptes han progresado (2 de ellos son exitus por esta causa). Toxicidad: Con 29 ciclos evaluados, se ha observado toxicidad hematológica en 5/7 ptes: grado 4 (neutropenia en 3 ptes; trombopenia en 3 ptes); grado 3 incluye anemia (en 3/7). 3/7 ptes presentaron ingresos por neutropenia febril. Ningun exitus secundario a toxicidad del tratamiento.

**Conclusiones:** Con una tasa de respuestas alta para ser un grupo muy tratado previamente, y una incidencia de toxicidad elevada respecto a lo descrito, pero atribuible a su hematopoyesis previa ya comprometida, consideramos la combinación de BR una opción segura y efectiva como rescate para pacientes con diagnóstico de LNH-B en recaída/refractarios.

**BENDAMUSTINA Y RITUXIMAB: EFICACIA Y SEGURIDAD EN LINFOMAS DE BAJO GRADO**A. Cánovas Fernández, J.J. Alonso Alonso  
Hospital de Cruces. UPV. Baracaldo (Vizcaya)**PO-133**

**Introducción:** Bendamustina, un agente antitumoral con actividad de alquilante y de antimetabolito, es eficaz en linfomas de bajo grado en monoterapia y asociado a Rituximab con un perfil de toxicidad favorable. Aprobado recientemente por la FDA, todavía hay poca experiencia en su utilización en la práctica clínica diaria. **OBJETIVO:** Presentar nuestra experiencia con la pauta de Bendamustina/Rituximab(BR) en los seis primeros pacientes tratados con linfoma de bajo grado y linfoma del manto.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo observacional de los pacientes con linfoma de bajo grado tratados con BR desde abril de 2008 a 31 de mayo de 2009. Los criterios de respuesta fueron los modificados de Cheson (2007) y se aplicaron los grados de toxicidad de la OMS. Pauta de tratamiento: Bendamustina 90mg/m<sup>2</sup> los días 1º y 2º de cada ciclo y Rituximab, (375mg/m<sup>2</sup>) el día 1º; los ciclos se repiten cada 4 semanas. Siete días antes del primer ciclo y 28 días después del último se administra una infusión suplementaria de Ritumab. El nº total de ciclos: entre 4 y 6. Métodos estadísticos: Estadística descriptiva.

**Resultados:** Se incluyeron 6 pacientes: edad media 61 años (45-80). Todos pre-tratados, 2 con linfoma folicular(LF), 2 con linfoma del manto (LM) y 2 con linfoma de linfocitos pequeños difuso (LPD). Tiempo medio desde el diagnóstico :5años (3,5-6,8) y nº medio de pautas previas :4,3 (3-5); dos de ellos, un LF y un LM con autotrasplante previo. Tres recibieron 6 ciclos y dos 4. Un paciente recibió solo 2 ya que se suspendió el tratamiento por reactivación de virus C. Cuatro obtuvieron respuesta completa (RC), 1 LF, 1 LPD y los 2 LM, uno enfermedad estable (EE) y uno progresó durante el tratamiento. Mediana del tiempo de observación: 9 meses. Todos los pacientes están vivos. Los que obtuvieron respuesta la mantienen con tiempos de observación de 12,5, 10,5, 9 y 4 meses y la paciente con EE ha progresado a los 9 meses. Toxicidad hematológica grados 3-4:neutropenia (21%) y trombocitopenia (3,5%) con un episodio de neutropenia febril. Hubo una bacteriemia por scn (asociada a catéter) y una reactivación de virus C reversible tras la retirada de la inmuno-quimioterapia. Ningún paciente presentó alopecia y dos, náuseas y vómitos (grados 1 -2).

**Conclusión:** Bendamustina asociada a Rituximab ha mostrado eficacia en nuestros pacientes con linfomas de bajo grado muy pre-tratados con un perfil de toxicidad favorable destacando las dos RC en linfomas del manto. Estos resultados preliminares resultan alentadores aunque se precisa mayor experiencia y tiempo de observación para consolidarlos en el futuro.

**BENDAMUSTINA EN COMBINACIÓN CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN RECAÍDA O REFRACTARIA**A. Medina Pérez, M. Casanova Espinosa, E. Moreno Beltrán,  
I. Ballesteros Martín, M.I. Mata Vázquez, A. Rueda Domínguez  
Unidad de Hematología. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)**PO-135**

**Fundamento:** La bendamustina es el único agente citotóxico con estructura similar a los alquilantes y a los antimetabolitos que presenta una baja o nula resistencia cruzada con los agentes alquilantes y la fludarabina. Recientemente ha suscitado gran interés tanto en monoterapia o en combinación con otras drogas en el tratamiento de los pacientes con LLC en primera línea (lo que ha llevado a su aprobación en EEUU, tras demostrar mejores resultados al compararla con clorambucil, como en pacientes refractarios o en recaída. Presentamos un grupo de pacientes diagnosticados de LLC, en recaída o refractarios, tratados con Rituximab y bendamustina.

**Pacientes:** Entre mayo 2008 y mayo 2009, hemos tratado a 5 pacientes con LLC refractaria o en recaída utilizando bendamustina 70 mg/m<sup>2</sup> x 2 días iv, combinada con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> en el día 1. Los ciclos se repitieron cada 28 días hasta un máximo de 6. Realizamos citometría de flujo al diagnóstico y para monitorizar enfermedad mínima residual tras finalizar tratamiento en muestras de sangre periférica, así como FISH antes de iniciar dicho tratamiento.

**Resultados:** En el momento del tratamiento: la mediana de edad de los pacientes fue de 61 años, el estadio clínico fue Binet C/RAI IV en 4 casos, y Binet B/RAI II en 1 caso. La FISH no reveló anomalías en 4 pacientes, y en 1 se detectó la delección 13 q y del gen ATM. Recibieron un total de 19 ciclos. La toxicidad hematológica observada consistió en trombocitopenia grado III en 2 casos, grado II en 1 caso y grado I en 1 caso, así como toxicidad gastrointestinal grado II en 1 paciente. Dos pacientes fallecieron (a los 4 y 5 meses del último ciclo), uno por neumonía grave y ambos en progresión de la enfermedad. La respuesta global fue del 60% (3 de 5 pacientes): 2 pacientes permanecen en remisión completa a los 3 y 8 meses de seguimiento respectivamente, con EMR negativa en uno de ellos. El tercer paciente actualmente continúa recibiendo tratamiento.

**Conclusiones:** Creemos que la combinación de bendamustina y rituximab constituye un régimen efectivo en el tratamiento de los pacientes con LLC en recaída/refractarios. La toxicidad principal viene representada por la mielosupresión y las infecciones. Quedan cuestiones pendientes relacionadas con el esquema y dosis óptimas, así como su papel con respecto a otros agentes y el manejo adecuado de las complicaciones, que pueden ser aclaradas por los estudios futuros.

**TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKIN EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA: NUESTRA EXPERIENCIA EN 89 PACIENTES**R. Coll<sup>1</sup>, S. Gardella<sup>1</sup>, R. Marcos Gragera<sup>2</sup>, Y. González<sup>1</sup>, N. Cañete<sup>3</sup>, R. Ortiz<sup>4</sup>, N. Ferran<sup>5</sup>, D. Gallardo<sup>1</sup><sup>1</sup>Servei d'Hematologia. ICO-Girona. <sup>2</sup>Registre del Cancer. ICO-Girona. <sup>3</sup>IDI. <sup>4</sup>Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Dr. J. Trueta. Girona. <sup>5</sup>Servicio de Medicina Nuclear. ICO-Girona**PO-134**

**Pacientes:** Hemos tratado 89 pacientes de 70-89 (media 76) años con LNH con pautas de quimioterapia (QT) según histología, factores pronósticos y comorbilidades (ICh), 51 de histología agresiva y 38 indolente. 42 pacientes (47%) tenían un LNH extraganglionar primario. Tenían un IPI ajustado por edad de 0+1 54 (61%), 2 15 (17%) y 3 20 (22%) casos. 6 (7%) pacientes tenían masa "bulky", 49 (55%) tenían la beta-2-microglobulina elevada y 14 (16%) tenían síntomas B.

**Resultados:** 27 (30%) completaron un tratamiento reglado, 58 (65%) no lo consiguieron y en 4 (5%) no consta. Supervivencia LNH agresivo: IPI 0+1 13 (26%) pacientes 120 meses, 2+3 22 (43%) pacientes 15 meses 4+5 16 (31%) pacientes 5 meses (p<0.0001). Supervivencia LNH histología indolente: 58 meses. Los pacientes con un FLIPI de bajo riesgo tenían una supervivencia significativamente superior a la de los pacientes con un FLIPI de alto riesgo. LNH ganglionares supervivencia 16 meses, extraganglionares 120 meses. Grupo A extraganglionares vs ganglionares 120 vs 15 meses (p=0.09). Presentaron neutropenia febril 76 (85%) pacientes y precisaron ingreso hospitalario (1-3) 30 (34%) pacientes. 5 pacientes (6%) presentaron cardiotoxicidad, 1 ileo paralítico y 1 toxicidad neurológica.

Al cierre del estudio 44 (49%) pacientes seguían con vida y 45 (51%) habían fallecido con una supervivencia mediana de toda la serie de 25 meses. Causas de exitus: progresión 29 (33%) casos, complicación 11 (12%) y causa no relacionada 6 (7%). Los pacientes con LNH de histología agresiva tuvieron una supervivencia de 15 meses frente a 58 meses los de histología indolente (log rank test p=0.004). Los pacientes con LNH indolente extraganglionar tuvieron una supervivencia de 124 frente a 39 meses en las formas ganglionares (p=ns). 20 pacientes recibieron adriamicina liposomal (Myocet®) por coexistencia de factores de riesgo cardiovascular.

**Conclusiones:** Los pacientes de edad avanzada con LNH se benefician de un tratamiento reglado ajustado a la histología, factores pronósticos, estado general e índice de comorbilidades. El número de remisiones, su duración y la supervivencia resultan equiparables a las de los pacientes de menor edad cuando el tratamiento se puede administrar de manera reglada. La inclusión de adriamicina liposomal puede resultar especialmente conveniente para restar cardiotoxicidad.

**TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON FENÓMENOS AUTOINMUNES ASOCIADOS**C. Cerveró, M.J. Busto, M. Alcocer, A.B. Santos, J. Val  
Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca**PO-136**

**Introducción:** Una de las complicaciones de la Leucemia Linfática Crónica (LLC) es la aparición de citopenias autoinmunes (Anemia Hemolítica Autoinmune AHA y Púrpura trombopénica Inmune PTI). Se ha descrito que, en ocasiones, pueden ser desencadenadas por el uso de análogos de las purinas, especialmente Fludarabina. El tratamiento de esta complicación incluye la administración de esteroides, inmunoglobulinas iv, esplenectomía y más recientemente Rituximab. En aquellos pacientes que presentan progresión de la LLC y datos de citopenia inmune y/o test de Coombs Directo positivo el tratamiento con análogos de las purinas puede agravar el curso clínico por lo que se plantean otras opciones de tratamiento.

**Pacientes y métodos:** Presentamos 6 casos de LLC con citopenias inmunes (4 AHA, 2 PTI) que fueron tratados con una combinación de Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, Día 1), Ciclofosfamida (750 mg/m<sup>2</sup>, Día 2) y Dexametasona 12 mg (Días 1-12) (RCD), según el esquema de Gupta et al. Leukemia 2002 (16): 2092-2095. Los ciclos se repitieron cada 4 semanas hasta alcanzar la mejor respuesta. La respuesta se evaluó mediante la realización de hemogramas, reticulocitos, test de Coombs Directo y niveles séricos de LDH y Haptoglobina.

**Resultados:** En los 4 pacientes con AHA desaparecieron los datos de hemólisis. La Hemoglobina pretratamiento (mediana) fue de 105 gr/L y posttratamiento de 133 gr/L. En dos pacientes se negativizó el test de CD. Las cifras de linfocitos se normalizaron (mediana pre: 57x10<sup>9</sup>/L, post:2,25x10<sup>9</sup>/L) y las adenopatías y visceromegalias disminuyeron significativamente de tamaño o desaparecieron. La duración de la respuesta fue de 22 meses (6-46). Todos ellos requirieron retratamiento por recaída de AHA y/o progresión de LLC. El retratamiento fue igualmente efectivo. En cuanto a los casos con PTI, se observó respuesta con cifra de plaquetas mayor de 100x10<sup>9</sup>/L en uno de ellos, siendo ineficaz en el otro, que se ha mostrado refractario a múltiples terapias.

**Conclusión:** En nuestra experiencia el régimen RCD ha resultado ser una opción válida en el tratamiento de la LLC con fenómenos autoinmunes asociados.

### IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LA CIFRA DE LINFOCITOS T CD8 EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LLC-B

**PO-137**

A.P. González Rodríguez, J. Contesti, L. Huergo Zapico<sup>1</sup>, A.J. González Huerta, E. González García, A. García Oria, C. Fernández Álvarez, E. Fanjul<sup>2</sup>, S. González<sup>3</sup>  
 Servicio de Hematología. Hospital de Cabueñes. Área de Inmunología. IUOPA. Universidad de Oviedo. <sup>2</sup>HUCA

**Fundamentos:** La leucemia linfática crónica tiene un curso clínico muy variable debido a características del clon de linfocitos B neoplásicos y posiblemente a otras características del huésped como interacciones con el sistema inmune.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 265 pacientes diagnosticados de LLC-B en el Hospital de Cabueñes durante un periodo de 10 años (1997-2007) y se evaluó en el momento del diagnóstico el número de absoluto de linfocitos T, CD4 y CD8 y los linfocitos B monoclonales (LBM) mediante citometría de flujo y se calcularon los ratios T CD4/LBM y T CD8/LBM.

**Resultados:** Se observó una gran variación tanto en el número absoluto de linfocitos T como en los ratios T CD4: LBM y T CD8: LBM. Los niveles más elevados de linfocitos T:LBM se observaron en pacientes con estadios precoces de Binet (A vs B-C)  $p < 0,001$ . Como variable continua el ratio T CD8:LBM se asoció con la supervivencia global (RR 1,84, IC 95% 1,09-3,11,  $p=0,021$ ). En un modelo multivariante en el que se incluyó el estadio Binet, CD38, recuento de linfocitos B monoclonales y los ratios T:LBM, T CD4:LBM, T CD8:LBM, los factores pronósticos independientes respecto a la SG fueron la cifra de beta-2 microglobulina, Hb y cociente T CD8/LBM.

**Conclusiones:** Los linfocitos T CD8 son células citotóxicas del sistema inmune que han sido implicados en la eliminación de múltiples tipos de cáncer. Nuestros resultados sugieren que también pueden tener un papel importante en el control de la LLC, y por tanto, en el curso de la enfermedad. Además nuestros datos sugieren que características fácilmente medibles del sistema inmune del huésped en el momento del diagnóstico mediante citometría de flujo pueden estar relacionados con la progresión de la enfermedad en pacientes con LLC-B y que se podría modificar el curso de la enfermedad con estrategias que refuercen el sistema inmune.

### TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES AUTOINMUNES E INFECCIOSAS DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON RITUXIMAB ASOCIADO A INMUNOGLOBULINAS ENDOVENOSAS

**PO-139**

R. García-Muñoz, J. Feliu, J. Calavia, P. Herrera, M.J. Nájera, B. Moreno, R. Jiménez, V. Roldán, A. Campeny, M.P. Rabasa, C. Panizo<sup>1</sup>  
 Hospital San Pedro. Logroño. La Rioja. <sup>2</sup>Clinica Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** los pacientes con LLC expresan frecuentemente genes asociados con autoinmunidad (VH3-21 y VH4-34) y tienen diversas alteraciones inmunológicas como la hipogammaglobulinemia y la hipocomplementemia, las cuales se asocian con autoinmunidad e infecciones. Además se ha propuesto que en las células de LLC la estimulación crónica del receptor de células B (BCR) por autoantígenos y/o infecciones sustenta su proliferación. Sin embargo, los autoanticuerpos asociados con las manifestaciones autoinmunes en la LLC no son producidos por el clon neoplásico. Por dicho motivo, en el subtipo de pacientes con infecciones de repetición y/o autoinmunidad, teóricamente sería beneficioso administrar un tratamiento que destruyera las clonas malignas y las células B autorreactivas (no malignas), además de bloquear la estimulación crónica de las células de LLC disminuyendo las infecciones y favoreciendo la tolerancia.

**Material y métodos:** se revisaron retrospectivamente los casos de LLC que durante el último año presentaron complicaciones autoinmunes como anemia hemolítica autoinmune y/o infecciones de repetición, en los que se decidió tratar con una combinación de Rituximab a Inmunoglobulinas endovenosas (IVIg) +/- corticoides con intención de controlar la enfermedad, la autoinmunidad y evitar infecciones.

**Resultados:** Se detectaron 9 pacientes que recibieron tratamiento con Rituximab e IVIg. Habían recibido varias líneas de tratamiento (media 3, rango 1-8) incluido un paciente refractario a trasplante alogénico. La media de edad fue de 68 años (rango 48-79 años). Según la clasificación de Rai y Binet los pacientes presentaban un estadio de Rai 1 en un 11%, Rai 2 un 33%, Rai 3 un 0% y Rai 4 un 55% y un A de Binet en el 22%, un B Binet en el 33% y un C Binet en el 44% respectivamente. El 100% presentaba hipogammaglobulinemia y afectación esplénica y de médula ósea. Las complicaciones que indicaron el tratamiento con Rituximab e inmunoglobulinas fueron las siguientes: Síndrome de Evans (2/9), AHAI (2/9), aplasia medular (1/9), neutropenia autoinmune (1/9), angioedema (1/9), artritis reumatoide (1/9), y antecedentes de neumonías (4/9), infecciones virales graves (3/9), aspergilosis pulmonar (2/9) y shock séptico (2/9). Sorprendentemente el tratamiento con Rituximab e inmunoglobulinas a dosis altas provocó un 100% de respuestas con 11% RC y 89% RP, incluido el paciente refractario a trasplante alogénico y con 8 líneas previas de tratamiento.

**Conclusión:** la combinación de Rituximab e IVIg parece efectiva en el subgrupo de pacientes con infecciones y/o autoinmunidad, sin embargo, el número de pacientes del estudio es escaso.

### TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN LINFOMA FOLICULAR EN PRIMERA REMISIÓN

**PO-138**

M.T. Olave<sup>1</sup>, P. Giraldo<sup>2</sup>, N. González<sup>3</sup>, L. Palomera<sup>1</sup>, M.A. Fuertes<sup>1</sup>, V. Carrasco<sup>4</sup>, E. Bonafonte<sup>1</sup>, I. Izquierdo<sup>1</sup>  
 Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Hospital Clínico. <sup>2</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. <sup>3</sup>Hospital Rojo Vilanova. Zaragoza. <sup>4</sup>Hospital Obispo Polanco. Teruel

El tratamiento de mantenimiento con rituximab en pacientes con linfoma folicular (LF) en remisión tras inmunoterapia mejora la evolución natural del LF. Sin embargo, todavía no está definido cuál es el mejor esquema terapéutico.

**Objetivos:** Presentamos nuestra experiencia administrando un esquema de mantenimiento con rituximab cada 6 meses durante 2 años en LF en primera remisión. Evaluamos su eficacia en términos de supervivencia libre de recaída (SLR) y la toxicidad en términos de mielotoxicidad.

**Pacientes:** Estudio observacional prospectivo en 44 pacientes en primera remisión tras inmunoterapia. Esquema de mantenimiento: 375 mg/m<sup>2</sup> semanal x 4, cada 6 meses, durante 2 años. Los pacientes fueron evaluados previamente al inicio del mantenimiento, al mes de cada ciclo y anualmente hasta 3 años después de finalizado mantenimiento; con TC, PET y estudio molecular en médula ósea. Los efectos secundarios se registraron en función de la escala de toxicidad de la OMS. La SLR se analizó con función de supervivencia Kaplan-Meier.

**Resultados:** 44 pacientes con mantenimiento concluido y mediana de seguimiento de 6 meses (seguimiento máximo: 16 meses); 56,8% mujeres y 43,18% hombres. Estadio al diagnóstico: II (9%), III (59%), IV (31,8%). Inducción: R-FCM (20,4%), R-COP (13,6%), R-CHOP (65,9%). Valoración tras inducción: remisión completa (42/44), remisión parcial buena (2/44). Efectos secundarios en 25%: neutropenia (5/44, 11,3%), grado 2-3 (3/44) y grado 4 (2/44); prurito generalizado (1/44), estomatitis grado 2 (1/44), relacionadas con infusión (2/44) y vómitos (1/44). No ha habido ningún abandono de tratamiento. Los 2 pacientes en RP mejoraron la respuesta con mantenimiento (RC). Sólo 2 pacientes han recaído (4,54%) a los 4 meses del inicio, y ninguno ha fallecido.

**Conclusiones:** El tratamiento de mantenimiento con rituximab según el esquema propuesto tiene una buena cumplimentación y escasa toxicidad. Puede mejorar la respuesta de la inducción. Hasta la actualidad parece prolongar la SLR, aunque es necesario completar el seguimiento para la correcta valoración.

### ZEVALIN EN EL TRATAMIENTO DE LNH CD20+: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

**PO-140**

C. Pegenaute, P. Rodríguez Otero, E. Panizo, S. Varea, J. Rifón, J. Pérez Calvo, E. Prósper, C. Panizo  
 Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** El Zevalin es un anticuerpo monoclonal murino anti-CD20, combinado al Itrio-90 mediante Tiuxetan, que provoca lisis tumoral mediante su unión al CD20 de superficie y la radiación beta. Objetivo, pacientes y métodos: Objetivo principal: eficacia (respuestas parciales o completas al tratamiento). Objetivo secundario: toxicidad. Analizamos retrospectivamente resultados de 25 pacientes con LNH CD20+ que han recibido tratamiento con Zevalin administrado sólo o en combinación como Zevalin-BEAM formando parte del régimen de acondicionamiento preTPH. Resultados: edad media: 54 (20-70 años). Sexo: V/F 14/10. Histología: LNH células grandes B 10 pacientes (42%), LNH folicular 9 pacientes (38%), LNH manto 4 pacientes (17%), sde. linfoproliferativo post-trasplante hepático 1 paciente. Un 79,2% presenta un IPI  $\geq 1$  antes de la RIT. Media de líneas de quimioterapia previa de 3 (1-6). Previo a la RIT, un 29,2% de los pacientes presentaban remisión completa, el 70,8% persistencia de enfermedad (37,5% remisión parcial y 33,3% progresión). El 45,8% de los pacientes recibió Z-BEAM como acondicionamiento preTPH autólogo, uno recibió Z-RIC como acondicionamiento de aloTPH. La dosis media de Zevalin fue de 979.05 MBq (677-1200). Un 83,3% de pacientes respondió a RIT (RC o RP en la primera reevaluación). Fallecieron 6 pacientes (25%), de los cuales 5 se encontraban en progresión y 1 falleció antes de la primera reevaluación (RC en necropsia). 18 pacientes presentaron neutropenia y trombopenia grado IV, media de duración de 11 y 10 días respectivamente. Un 75% de pacientes precisó soporte transfusional. En el grupo trasplante se observó un 93,3% de procesos infecciosos (50% neutropenia febril); en el grupo Zevalin único se observó un 36,3% de infecciones (1 paciente neutropenia febril). Un 82% de los pacientes recibió tratamiento con G-CSF.

**Conclusiones:** El tratamiento con Zevalin en pacientes con LNH-B es efectivo y bien tolerado, por lo que lo consideramos una opción terapéutica a valorar. Son necesarios estudios prospectivos/randomizados comparativos frente a esquemas de tratamientos convencionales.

**LINFOMA "BURKITT-LIKE": CARACTERIZACIÓN CITOGENÉTICA, INMUNOHISTOQUÍMICA Y CLÍNICA DE 4 CASOS Y SU INCLUSIÓN EN LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA OMS** **PO-041**

M.S. Infante, M. Kwon, J.M. Sánchez, F. Carretero, J. Menárguez<sup>1</sup>, S. Osorio, G. Rodríguez, D. Serrano, I. Buño, J.L. Díez Martín  
*Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

La nueva clasificación de la OMS 2008 define como entidad separada los casos "Burkitt like" o Linfoma B Inclasificable con Rasgos Intermedios entre LBDCG y LB. Este grupo presenta características diferentes con respecto al LB clásico que generalmente se asocian a un peor pronóstico. Los linfomas "double hit" incluidos en este grupo, con reordenamiento C-MYC (8q24) en combinación con reordenamiento BCL2 (18q21) y/o BCL6 (3q27) presentan un pronóstico particularmente desfavorable según la literatura. El objetivo de este trabajo es caracterizar cuatro casos con linfoma B, reordenamiento C-MYC y alteraciones citogenéticas adicionales desde el punto de vista clínico, citogenético e inmunohistoquímico.

**Métodos:** Hemos analizado 4 casos diagnosticados entre los años 2006 y 2009 en nuestro centro, todos con reordenamiento C-MYC, tres de ellos con (14;18) de forma concomitante. Se han recogido los datos clínicos, histológicos y citogenéticos en la tabla 1. El diagnóstico genético fue realizado mediante FISH con diferentes sondas: sondas "break-apart" para IGH, C-MYC y BCL6 y sondas de doble fusión para IGH-BCL2 [t(14;18)], IGH-C-MYC [t(8;14)] e IGH-CCND1 [t(11;14)] (Vysis, Inc.). Resultados: Los cuatro casos presentaron carga tumoral extensa con IPI>3, presentando tres de ellos afectación medular o extranodal. Además del reordenamiento C-MYC, tres mostraron de forma concomitante la t(14;18) uno de los cuales además presentó reordenamiento BCL6, mientras que el cuarto presentó un cariotipo complejo acompañando a la t(8;14). En cuanto a la inmunohistoquímica (Tabla 2) todos los pacientes eran CD20/BCL2+ y CD5- con Ki67 muy elevado. Las formas germinales (3) eran CD10/BCL6+ mientras que el único caso no germinal era CD10/BCL6/MUM1 negativos. Los cuatro casos recibieron tratamiento quimioterápico intensivo, todos ellos incluyendo Rituximab, sin embargo presentaron enfermedad refractaria o progresiva a pesar de que 2 pacientes entraron en RC tras la primera línea de tratamiento. Conclusiones: Los datos citogenéticos e inmunohistoquímicos de los cuatro casos descritos son compatibles con el diagnóstico de Linfoma Inclasificable con Rasgos Intermedios entre LBDCG y LB según la nueva clasificación de la OMS. El comportamiento clínico ha sido agresivo en todos ellos. Se debería considerar el empleo de esquemas más intensivos de tratamiento incluyendo trasplante autólogo en primera RC o incluso trasplante alogénico en casos seleccionados

Caso	Edad	Sexo	Localización	CD20	CD5	CD10	BCL6	MUM1	IGH-BCL2	IGH-CMYC	IGH-CCND1
1	67	M	Medular	+	-	+	-	-	t(14;18)	t(8;14)	t(11;14)
2	68	M	Medular	+	-	+	-	-	t(14;18)	t(8;14)	t(11;14)
3	68	M	Medular	+	-	+	-	-	t(14;18)	t(8;14)	t(11;14)
4	68	M	Medular	+	-	+	-	-	t(8;14)	t(14;18)	t(11;14)

ante esta categoría de linfomas. El estudio mediante FISH en muestras afectas es fundamental para la identificación de los casos "double hit".

Caso	Edad	Sexo	Localización	CD20	CD5	CD10	BCL6	MUM1	IGH-BCL2	IGH-CMYC	IGH-CCND1
1	67	M	Medular	+	-	+	-	-	t(14;18)	t(8;14)	t(11;14)
2	68	M	Medular	+	-	+	-	-	t(14;18)	t(8;14)	t(11;14)
3	68	M	Medular	+	-	+	-	-	t(14;18)	t(8;14)	t(11;14)
4	68	M	Medular	+	-	+	-	-	t(8;14)	t(14;18)	t(11;14)

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO HIPER-CVAD/MTX-ARAC SEGUN EL TIPO DE PATOLOGÍA. EXPERIENCIA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE ALBACETE** **PO-143**

A. Marín Sánchez, A. Martínez Calvo, M.ª J. Valdés Dieguez, C. Panadero Moratalla, J.C. Gómez García  
*Hospital General Universitario de Albacete*

**Introducción:** La terapia combinada Hiper-CVAD / MTX-AraC se emplea en pacientes con Linfoma del manto, Linfoma Burkitt, LLA/Linfoma linfoblástico. La tasa de respuestas varía según el tipo de patología que presente el paciente.

**Objetivo:** El objetivo del estudio es valorar los resultados de la respuesta a este tratamiento, analizando las diferencias entre las distintas patologías.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 42 pacientes con Linfoma del manto, Linfoma Burkitt, LLA/Linfoma linfoblástico tratados con Hiper-CVAD / MTX-AraC entre 2000-2008 en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

**Resultados:** Los resultados de los 42 pacientes son los siguientes: 13 presentaban Linfoma del Manto, de los cuales 9 (70%) obtuvieron una respuesta completa, 3 una respuesta parcial (23%) y 1 (7%) no tuvo respuesta. 8 padecían un Linfoma Burkitt, con una respuesta completa en 5 de ellos (62%), ninguno una respuesta parcial y 3 de ellos no respondieron (38%). 7 una LLA/Linfoma linfoblástico T, con respuesta completa en todos ellos (100%). 14 una LLA/Linfoma linfoblástico B, con una respuesta completa en 12 pacientes (86%), 1 tuvo una respuesta parcial (7%) y 1 no obtuvo respuesta (7%).

**Conclusiones:** La mayor tasa de respuestas (100%) se obtuvo en los pacientes con LLA/Linfoma linfoblástico T. En la LLA/Linfoma linfoblástico B se tuvo una muy buena tasa de respuestas completas (en el 86% de los casos). El porcentaje de respuestas completas en pacientes que padecían Linfoma del Manto fue algo menor (70%). La patología donde se registró un porcentaje menor de respuestas completas fue el Linfoma Burkitt (62%), con ningún caso de respuesta parcial y con el porcentaje más alto que se quedó sin alcanzar respuesta al tratamiento (38%). Por nuestra experiencia obtenemos los mejores resultados en la LLA/Linfoma linfoblástico T y los peores en el Linfoma Burkitt.

**DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA: UNA OPCIÓN PARA EL LNHB DEL ANCIANO** **PO-142**

A. de la Fuente, R. de Oña, M. Estévez, R. Iglesias, A. Martínez, J. Fernández de Velasco, J.F. Tomas  
*Hospital MD Anderson I.E. Madrid*

**Introducción:** El tratamiento estándar de los ptes diagnosticados de LNHB de alto grado es Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona y Rituximab. El pte anciano es considerado no apto para este régimen por la toxicidad cardíaca de la Doxorubicina, resultando una menor tasa de respuestas y peor pronóstico. Doxorubicina Liposomal no pegilada Myocet (DL) es una formulación de vida media larga que ha demostrado menor toxicidad cardíaca que la Doxorubicina convencional. Objetivos: El objetivo principal es evaluar efectividad del esquema COMP-R (Ciclofosfamida, Vincristina, Myocet, Prednisona, Rituximab) en pacientes mayores de 70 años con diagnóstico de LNHB alto grado. Objetivo secundario evaluamos tolerancia. Pacientes y métodos: Revisamos la historia clínica de los ptes con diagnóstico de LNHB alto grado mayores de 70 años tratados en nuestro centro durante el periodo nov06-abril09, con esquema COMP-R21, dosis DL 50mg/m<sup>2</sup> y Pegfilgrastim día+2. La efectividad es evaluada según los criterios revisados de International Workshop Criteria. Se analiza toxicidad hematológica y extrahematológica según escala CTCAE of NCI. Se realizaron estudios ecocardiográficos según protocolo de nuestro centro a la totalidad de los ptes. Resultados: 14 ptes iniciaron tratamiento según esquema COMP-R21 por diagnóstico de LNHB alto grado, (13 LNHBGC y 2 LNHB Folicular g3). Edad media 78.3 (72-89), V/M 5/9. 7 ptes estadio IV (Ann Arbor). 8 ptes IPI = ó>4. 9 ptes seguían tratamiento antihipertensivo. 5 presentaban antecedente de miocardiopatía. 3 ptes habían recibido antraciclinas previamente. Efectividad: De los 14 ptes, 12 fueron reevaluados tras 3 ciclos (5RC y 7RP) y al finalizar tratamiento (11RC y 1 progresión). Los 2 ptes restantes uno resultó exitus por sepsis tras el 3º ciclo y en el otro se suspendió tratamiento por alergia grado 3 a Myocet (espasmo laríngeo) en el 1º ciclo. 2 ptes consolidaron respuesta obtenida mediante Zevalin y 1 con radioterapia. Al cierre de este estudio y con una mediana de seguimiento de 8.5 (3-29) meses, 11 ptes (78.5%) permanecen vivos y en RC, 3 son exitus, uno de ellos por progresión. Toxicidad: Con un total de 73 ciclos administrados y una media 5.2 (1-8), todos presentaron toxicidad hematológica: grado 4 de neutropenia 9/14 (64.2%) y trombopenia 1/14 (7%). 2/14 ptes presentan anemia grado 3 (14%). Ingresos por neutropenia febril 7/14. 2 ptes precisaron de implantación de marcapasos. Conclusión: En nuestra experiencia el esquema COMP-R en el pte anciano es un régimen efectivo con un 78.5% de RC y una toxicidad aceptable.

**ESTUDIO CLÍNICO, PATOLÓGICO Y EPIGENÉTICO EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR** **PO-144**

J.M. Paz Carreira<sup>1</sup>, A. García Rivero<sup>2</sup>, C. Méndez<sup>3</sup>, R. Losada<sup>2</sup>, M. Alborns<sup>4</sup>, F. Miras<sup>4</sup>, A. Álvarez<sup>5</sup>, F. Bal<sup>6</sup>, J. Alba<sup>6</sup>, G. Deben<sup>4</sup>  
*<sup>1</sup>Hematología. <sup>2</sup>Genética. <sup>3</sup>Oncología. Centro Oncológico de Galicia. <sup>4</sup>Hematología. <sup>5</sup>AP. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. <sup>6</sup>AP. Complejo Hospitalario Xeral Calde*

**Introducción:** La metilación de genes supresores de es un mecanismo de silenciamiento génico implicado en la patogénesis de tumores humanos, incluidos los linfomas. Estudios publicados en LF muestran que el SHP1, RaRB y protein cinasas implicadas en muerte celular como DAP-k están metiladas. Este evento es infrecuente en cinasas dependientes de ciclinas como p14. Determinamos el estado de metilación de 5 genes supresores de tumores en 20 pacientes con linfoma folicular para identificar un perfil epigenético y estudiar la relevancia en cuanto al pronóstico del estado de metilación.

**Material y métodos:** Se analizó DNA genómico extraído de muestras incluidas en parafina, que se analizaron mediante PCR específica de metilación, para determinar la hipermetilación del promotor de DAP-k, SHP1, RaRB, p14 y MGMT. El diagnóstico se basó en el estudio morfológico e inmunohistoquímico. Se revisaron las historias y se recogieron los datos clínicos más relevantes. La estadística descriptiva y el estudio de supervivencia se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS 17.0 para Windows.

**Resultados:** Se analizaron 20 muestras que se obtuvieron de ganglio linfático. La edad media era de 61 años con predominio de mujeres (60%). El 28% tenían síntomas B, el 17% masa Bulky y el 33% infiltración medular. Estadios I-II presentaban el 45% y III-IV el 50%, con FLIPI 3-4 el 50%. Presentaba hipermetilación el promotor de DAP-k en un 89% de los casos, el de RaRB en el 61%, el de MGMT en el 39% y el de SHP1 en el 67% de los pacientes. No estaba hipermetilado p14. La hipermetilación de los genes de DAPk (log-rank=0.45), RaRB (log-rank= 0.5), MGMT (log-rank=0.63) y SHP1 (log-rank= 0.45) no es una variable que influya de forma significativa en la supervivencia global.

**Conclusiones:** La inactivación de DAP-K, SHP1 y RaRB está presente en la mayoría de las muestras de LF. Se confirma su papel en la patogénesis de la enfermedad. La inactivación de la proteína reparadora de ADN MGMT está presente en un porcentaje significativo de los pacientes. Sin embargo ninguna de las alteraciones anteriores tiene, en la muestra analizada, impacto sobre la supervivencia. Ello puede deberse a que la metilación de los genes estudiados sea una vía de inicio de la enfermedad pero que no esté implicada en su progresión o que, debido al tamaño de la muestra o a una alteración en su manipulación, ésta sea insuficiente. La metilación es una vía patogénica prometedoras que precisa amplios estudios prospectivos para su confirmar su papel regulador y pronóstico.

**ASOCIACIÓN ENTRE LA ALTERACIÓN DEL SISTEMA REPARADOR DEL DNA Y LA PATOGENESIS DEL LINFOMA****PO-145**I. López-Villar, R. Ayala, Y. Rodríguez, A. Rivero, D. Rueda, I. Rapado, J. de la Serna, J. Martínez López  
Servicios de Hematología y Anatomía Patológica. Hospital <sup>12</sup> de Octubre. Madrid

**Introducción y objetivos:** La alteración de los genes reparadores del DNA (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) se ha asociado con la génesis del cáncer colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC). Algunos trabajos describen esta asociación con otros tipos de cáncer, entre ellos con el linfoma (mutaciones bialélicas MSH2 exón 2). Nuestro objetivo ha sido buscar una asociación entre la alteración del sistema reparador del DNA (DNA mismatch repair, MMR) y el desarrollo de linfoma en dos hermanos de mediana edad que presentaban linfoma T periférico. **Pacientes y métodos:** Mujer de 47 años y varón de 44 años, hermanos diagnosticados de linfoma T periférico NOS con afectación extensa, y con mala respuesta al tratamiento. Para su estudio genético se obtuvo DNA genómico a partir de médula ósea. Posteriormente mediante PCR y análisis de fragmentos en analizador genético (Applied Biosystems 3130) se evaluó la inestabilidad de microsatélites (IMS) como método de screening del funcionamiento del MMR en un panel de 10 microsatélites: BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, MONO-27, D5S346, D17S250, D2S123, Penta C y Penta D. Simultáneamente se realizó inmunohistoquímica de las proteínas de MMR, en muestras de ganglio linfático de ambos hermanos. A continuación se realizó la técnica MLPÁ (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) para identificar posibles pérdidas o ganancias de material en los genes MLH1 y MSH2. Y por último, cribado mutacional de las regiones codificantes del gen MSH2 (16 exones) por el método High Resolution Melting en Light Cycler 480 (Roche). Este método de screening utiliza un intercalante de DNA marcado con fluoróforo que sólo se une al DNA de doble hebra. **Resultados:** De los 2 hermanos con linfoma T periférico, la mujer presentaba IMS para BAT-26, BAT-25 y NR-24 y el varón presentaba microsatélites estables (MSS). Por la técnica MLPÁ no se detecta alteración en ninguno de los 2 casos. Por HRM se detectó un patrón anómalo en el intrón 9 de MSH2: c.1511-9 A>T en heterocigosis en la paciente que tenía IMS. Dicho polimorfismo no estaba presente en el hermano, que presentaba MSS. **Conclusiones:** La técnica de High Resolution Melting es útil para screening de mutaciones y polimorfismos del gen MSH2. No podemos concluir que la variante c.1522-9 A>T del gen MSH2 detectada en uno de los hermanos con linfoma sea responsable del LNH familiar, aunque los polimorfismos en los genes involucrados en el sistema de reparación pueden determinar una susceptibilidad individual a la iniciación y a la progresión del cáncer.

Financiado por el proyecto titulado *Protocolo de diagnóstico y derivación del cáncer colorrectal. Proyecto de coordinación de Atención Primaria y Atención Especializada. Área Sanitaria 11 (Agencia Lain Entralgo).*

**EFICACIA DE RITUXIMAB® EN EL TRATAMIENTO DE MACROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖM****PO-147**N. Yagüe, M.J. Cejalvo, P. Ribas, R. Andreu, M.J. Sayas, M. Fernández, M. Pedreño, M.L. Juan, A. Escrivá, S. Ferrer, J. Rafecas  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un síndrome linfoproliferativo crónico B caracterizado por infiltración por linfoplasmocitos en médula ósea y paraproteína Ig M. El Rituximab® en monoterapia se contempla como una alternativa válida porque mejora la calidad de vida sin asociar toxicidad.

**Objetivo:** revisar la eficacia del Rituximab® en pacientes con MW en los últimos 4 años.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo (enero de 2004-marzo de 2009) de 8 pacientes (3 hombres y 5 mujeres) con MW sintomática. La mediana de edad fue de 60,5 años (rango 52-79). El esquema de tratamiento consistió en Rituximab® (375 mg/m<sup>2</sup>/iv/semana x4) algunos casos repetido a los 3 ó 6 meses. Siete fueron tratados en primera línea y 1 en segunda línea combinado con CHOP. La indicación de tratamiento fue astenia, dolores óseos, cefalea y anemia. Dos pacientes asociaban síndrome Sjögren. En dos casos se detectó proteinuria de Bence-Jones. La mediana de seguimiento, desde el inicio de tratamiento, fue de 10,5 meses (rango 3-32). Se analizó el componente monoclonal (CM) y hemoglobina (Hb) pretratamiento, a los 6 meses y en la actualidad.

**Resultados:** La mediana pretratamiento de Hb fue 10,9 g/dl (rango 4,8-14,6) y de CM 3830 mg/dl (rango 1670-11700). A los 6 meses de seguimiento el aumento medio de Hb y CM fue de 2,1 g/dl y 2235 mg/dl respectivamente. En todos los casos evaluables se produjo una mejoría de la sintomatología. Todos los pacientes presentaron respuesta (5/7, 71,4% respuesta parcial; 2/7, 28,5% respuesta menor) a los 6 meses. Un paciente progresó a linfoma gástrico a los 3 meses, habiendo obtenido respuesta parcial al mes.

**Conclusiones:** 1. El Rituximab® ha demostrado ser eficaz en el control sintomático y reducción del CM y Hb en nuestra serie. 2. La respuesta parcial parece suficiente en el control sintomático de la enfermedad. 3. Se necesitan más estudios para determinar la evolución de los pacientes tratados en monoterapia con Rituximab®.

**EFICACIA DE RITUXIMAB INTRAPLEURAL EN PACIENTE CON DERRAME PLEURAL MALIGNO****PO-146**A. Godoy, C. Salvador, P. Delgado, M. Abio, C. Sierra, J.C. García Zueco, M. Guillén, N. Fernández, D. Rubio  
Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Caso clínico:** Paciente de 39 años, trasladado a nuestro servicio tras ser diagnosticado mediante biopsia gástrica de Linfoma no hodgkin (LNH) -difuso de células grandes B, con expresión de CD20+. A la exploración destacan adenopatías submaxilares, laterocervicales y supraclaviculares, hipofonosis en ambos hemitorax a la auscultación pulmonar y a nivel abdominal, esplenomegalia palpable moderada. Exploraciones complementarias: Hemograma y bioquímica sin alteraciones. Serología para Lúes, VIH, VHB, VHC, CMV, VEB, Toxoplasma y Rubéola negativos. En TAC cérico-toraco-abdominal, se aprecian adenopatías submandibulares, yugulares internas, supraclaviculares, paratraqueales derechas, prevasculares y retroperitoneales. Derrame pleural bilateral y esplenomegalia homogénea. Evolución y tratamiento: Se inicia quimioterapia (QT) con esquema R-CHOP 14. Ante el derrame pleural masivo, se procede a la colocación de tubo endotorácico, presentando insuficiencia respiratoria aguda, que hace necesario, intubación orotraqueal en ingreso en UCI. Una vez estabilizado hemodinámicamente, reingresa en planta siendo portador de dos tubos endotorácicos, con débitos mayores de 1700 mL/día, a nivel bilateral. Una vez administrado el segundo ciclo de QT, desaparece el derrame pleural izquierdo, con persistencia de débitos de unos 300 mL/día por hemitorax derecho. Decidimos realizar pleurodesis con Rituximab intrapleural, previo consentimiento informado; el día +1 dosis de 50 mg en 50 mL de suero fisiológico (SF) en bolo, en cavidad pleural derecha, tras premedicación con Urbason y Polaramine, después clampamos el tubo 6 hs, el día +2 dosis de 150 mg en 100mL de SF, con posterior clampaje durante 6 hs. El tratamiento fue muy bien tolerado y a las 72 hs, se resolvió completamente el derrame, retirándose el tubo torácico. Conclusión: La administración de Rituximab intrapleural, puede constituir un tratamiento seguro y eficaz en el control del derrame pleural maligno en pacientes con LNH, que expresen CD20+.

**RITUXIMAB INTRATECAL EN EL TRATAMIENTO DE RECAÍDA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LINFOMAS B. EXPERIENCIA EN CUATRO PACIENTES****PO-148**C. Viveiros, R. Moreno, S. Valle, C. Lopes, G. Esteves, J. Raposo, J. Alves do Carmo  
Serviço de Hematologia e Transplantação de Médula. Centro Hospitalar Lisboa Norte. EPE. Hospital Santa Maria

**Fundamentos:** La invasión linfomatosa del Sistema Nervioso Central (SNC) es por definición inherente a los Linfomas Primarios del Sistema Nervioso Central (LPSNC), frecuente en Linfomas T y más rara en Linfomas B. En estos últimos es más frecuente en los Linfomas No-Hodgkin Difusos de Células Grandes B CD20+ (LDCGB). Existen factores de riesgo bien conocidos para los diferentes tipos, que llevan a la introducción de radio y quimioterapia intratecal en los protocolos terapéuticos. El tratamiento en las recaídas del SNC está limitado por la toxicidad acumulativa de la radio y quimioterapia. En este contexto y con base en la experiencia previa de otra institución (1), utilizamos en los casos de Linfomas B CD20+ Rituximab intraventricular.

**Pacientes y métodos:** Describimos nuestra experiencia en cuatro pacientes, 2 LPSNC y 2 LDCGB. Los LPSNC estaban en recaída a los 4 años después de realizado protocolo de De Angelis, y los 2 LDCGB en recaída con envolvimiento de SNC. Los 2 LDCGB presentaban al diagnóstico enfermedad en estadio IV, con IPI<sub>2</sub>, uno con compromiso inicial de SNC, y el otro con recaída refractaria a radio y quimioterapia intratecal. En 2 pacientes la recaída del SNC fue documentada por el análisis del líquido céfalo-raquídeo, y en 3 por neuroimagen.

En todos los pacientes fue colocado reservorio de Omayo y administrado Rituximab intratecal a dosis de 25mg, en 9 sesiones, 2 veces por semana. No identificamos ninguna toxicidad directamente atribuible al Rituximab. Consideramos respuesta completa la desaparición de pleocitosis en líquido céfalo-raquídeo y/o de las lesiones sólidas.

**Resultados y conclusiones:** En los 2 LPSNC obtuvimos una respuesta completa y una respuesta parcial, respectivamente con 12 meses y 1 mes de duración. En los 2 LDCGB, obtuvimos una respuesta completa con duración no evaluable, por muerte a los 30 días por otra intercurencia y una no respuesta.

La administración intratecal de Rituximab es ejecutable y sin toxicidad aparente en estas dosis y en este tipo de pacientes pudiendo constituir una opción futura asociado a otros fármacos. Son necesarios estudios prospectivos para poder responder a esta cuestión.

1. Rubenstein JL et al: Phase I study of intraventricular administration of Rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. J Clin Oncol, 25:1350-1356, 2007.

## SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS

### FENOTIPO DE STORAGE POOL DISEASE LIKE ADQUIRIDA EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL

**PO-150**

M. Coucelo, S. Santos, T. Fidalgo, P. Pina-Cabral, M. Fortuna, M. Duarte, N. Martins, J.S. Kaeda, C. Menezes, L.M. Ribeiro  
Centro Hospitalar de Coimbra. EPE

La adquisición de la mutación JAK2V617F origina una expansión clonal descontrolada de líneas mieloides, que se manifiesta como Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Esencial (TE), o Mielofibrosis Primaria. Estas enfermedades están asociadas a un riesgo aumentado de eventos hemorrágicos y/o trombóticos, una causa mayor de morbimortalidad.

**Objetivo:** Evaluar la función plaquetaria en pacientes con PV y TE mediante la expresión de marcadores plaquetarios.

**Materiales y métodos:** Fueron estudiadas por citometría de flujo muestras de 76 pacientes (40M y 36H), 34 PV y 42 TE, mediana de edad 69 (rango 30-94) y un grupo control (GC) de 26 individuos (17M y 9H), mediana de edad 28.3 (rango 20-55). Todos los enfermos firmaron consentimiento informado para suspender aspirina en los 10 días previos al estudio. Las muestras de sangre periférica, en citrato trisódico, fueron procesadas de inmediato y diluidas 1:10 en suero fisiológico antes de la incubación con agonistas. La expresión de P-selectina (CD62P) y CD63 (presente en la membrana de los gránulos densos y lisosomas) fue evaluada antes y pos estímulo con agonista: ácido araquidónico (AA), ADP y TRAP6. Con el test de captación y liberación de mepacrina (MEP) pos estimulación con TRAP6, fueron evaluados el contenido y la desgranulación de los gránulos densos. Previamente fue detectada por ASO-PCR la presencia de la mutación JAK2V617F (28 PV pos; 29 TE pos).

**Resultados:** En comparación con el GC: 1) las plaquetas de los pacientes presentaron una actividad basal de CD62P superior; 2) la estimulación con TRAP6 y AA desencadenó una respuesta diferente - los valores de porcentaje medianos de respuesta al TRAP6 fueron inferiores, al revés de los obtenidos para el AA; 3) no se observaron diferencias en la estimulación con ADP. El test de captación y liberación de MEP fue negativo en 26/32 enfermos con PV y 22/42 con TE, y positivo en todas las muestras del GC (tabla1).

**Discusión:** La respuesta de CD63 y la menor intensidad de marcación con MEP revelaron un menor número de gránulos densos. La disminución de respuesta al TRAP6 (CD62P y CD63) y de liberación de MEP es concordante y podrá estar asociada a un trastorno de señal. No encontramos correlación directa entre estos datos y la mutación JAK2V617F.

**Conclusiones:** El análisis de los datos sugiere una storage pool disease adquirida, en el contexto de PV y TE. El incremento de la expresión basal de P-selectina y el fenotipo storage pool disease like adquirida están, probablemente, asociadas a los eventos hemorrágicos y/o trombóticos, frecuentes en las neoplasias mieloproliferativas.

Parámetro	GC	PV	TE
CD62P (%)	100	100	100
CD63 (%)	100	100	100
MEP (%)	100	0	0
CD62P/CD63 (%)	100	100	100
CD62P/MEP (%)	100	100	100
CD63/MEP (%)	100	100	100

### TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA Y SUCEIVOS EN PACIENTES CON FALLO O RESPUESTA SUBÓPTIMA A IMATINIB 400 MG EN PRIMERA LÍNEA

**PO-151**

L.F. Casado, B. Maestro, I. Massagué, P. Giraldo, M. Pérez-Encinas, R. de Paz, J. Martínez, R. Forés, S. Osorio, L. Palomera, M.J. Peñarubia, C. Burgaleta, J.L. Steegmann  
Registro Español de Investigación y Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (RELMC)

**Introducción:** El imatinib 400 mg es el tratamiento de elección en primera línea en pacientes en fase crónica ya que obtiene altas tasas de respuestas citogenéticas completas y una inmejorable supervivencia. Sin embargo un porcentaje de pacientes precisan cambiar de tratamiento por intolerancia, respuesta subóptima o fallo al tratamiento (recomendaciones ELN).

**Objetivo:** Analizar el cambio de tratamiento en pacientes con LMC en primera fase crónica tratados con imatinib 400 mg.

**Métodos y resultados:** Analizamos 220 pacientes con datos completos dentro del RELMC. Durante el seguimiento, 43 precisaron cambiar el tratamiento a un segundo tratamiento (7 dasatinib, 2 nilotinib y 37 aumentan dosis (2 a 500, 22 a 600, 2 a 700 y 9 a 800 mg)). La mediana de tiempo desde el inicio del primer tratamiento al segundo fue de 10 meses (entre 3 y 52 meses). En el inicio del segundo tratamiento 10 pacientes no tenía respuesta hematológica completa y cambiaron el tratamiento a los 3 meses (3 dasatinib, 4 imatinib 600 y 3 imatinib 800). Con el segundo tratamiento 3 pacientes alcanzan respuesta citogenética completa (uno con cada tratamiento) y uno de ellos respuesta molecular mayor). 19 pacientes cambian a un segundo tratamiento por falta de respuesta citogenética (mediana 6 meses) y 7 consiguen respuesta citogenética completa y 14 por ausencia de respuesta molecular (mediana 15 meses) y 7 consiguen respuesta molecular mayor. 8 pacientes necesitan un tercer tratamiento (3 dasatinib y 5 imatinib 600-800) y 2 consiguen la respuesta citogenética completa. 6 pacientes necesitan un cuarto tratamiento (2 dasatinib, 3 imatinib 800 y 2 nilotinib) y 2 consiguen respuesta citogenética completa. Un paciente recibe tratamiento de 5ª línea con dasatinib y mejora la respuesta citogenética.

**Conclusiones:** El imatinib es altamente efectivo en la mayoría de los pacientes en primera fase crónica. Pero tanto el incremento de dosis como el cambio a un segundo inhibidor de la tirosina-cinasa son efectivos cuando se produce el fallo o la respuesta subóptima. El empleo secuencial de diferentes tratamiento también mejoró las respuestas.

### ANÁLISIS DE LA RESPUESTA MOLECULAR EN PACIENTES CON LMC TRATADOS CON IMATINIB. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE LA PRINCESA DE MADRID

**PO-152**

J.L. Steegmann, B. Maestro, R. Vidal, I. Palomares, A. García Noblejas, J. Cannata, B. Becerro de Bengoa, G. Fernández  
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

**Introducción:** En las nuevas recomendaciones de la ELN se introduce un nuevo tipo de respuesta, llamada óptima (Baccarani et al, presentadas en EHA 2009)

**Objetivos:** Estudiar la respuesta molecular en pacientes tratados con Imatinib en nuestro centro y analizar las variables que influyen en su obtención.

**Resultados:** De los 104 pacientes tratados con imatinib en nuestra institución, 13 fueron tratados tras recibir trasplante, y 91 no habían recibido trasplante. De estos 91, 34 (37%) eran nuevos ( $\leq 6$  m y sin IFN previo), y 57 (63%), tardíos.

**Resultados:** La exposición a Imatinib fue mayor en los tardíos que en los nuevos (64 meses vs 44 meses,  $p=0,007$ ). La frecuencia de RMM fue 53% en nuevos y 54% en tardíos. Las frecuencias para RM completa fue 41% y 30%, respectivamente.

El porcentaje de respuesta óptima según ELN '09, a los 3, 6, 12 y 18 meses fue del 86%, 92%, 52% y 44%, respectivamente (Tabla).

Entre los pacientes con RMM (incluye RMC), el tiempo para obtener la mejor RM fue significativamente inferior en pacientes nuevos (26,3 meses vs 42,3 meses;  $p=0,009$ ).

La obtención de respuesta molecular mayor estaba significativamente asociada al grupo de riesgo de Sokal en los pacientes nuevos (7,23;  $p=0,007$ ), pero no en los tardíos. El grupo de Hasford no se asociaba a la RMM.

**Conclusión:** Se ha obtenido RMM en un 54% de los pacientes con LMC. La respuesta completa fue más frecuente en pacientes nuevos (41 vs 30%), y éstos obtuvieron la mejor respuesta más rápidamente. Un grupo bajo de Sokal se asoció a mejor respuesta molecular, pero no así el grupo de Hasford. La proporción de pacientes con respuesta óptima ELN'09 disminuye con el tiempo durante los primeros 18 meses.

	AUTO	ALO	
		Mini-alo	Mieoablatoivo
n	4	5	8
Sexo (Hombre/Mujer)	1/3	1/4	5H/3M
Donante: familiar/no emparentado	N/A	3F/2DNE	7F/1DNE
Estado de la enfermedad al TPH (n)	(4) RC1	(2) Aplasia sin blastos/ (2) progresión/ (1)RC	(6) RC1/ (2) EMR+
Mediana de edad (Rango)	57 (45-63)	43 (37-62)	42 (20-46)
Mediana (días) hasta preñamiento plaquetar (Rango)	14 (13-16)	18,5 (11-20)	17 (15-21)
Mediana (días) hasta preñamiento plaquetar (Rango)	19 (17-21)	12 (8-14)	13 (11-15)
Mucositis: n (grado)	1(1)/3 (2)	1(1)/3 (2)	2(1)/6(2)
Toxicidad Hepática: n (grado)	3 (0)/1 (1)	3(0)/1(1)	5(0)/3(1)
Mediana de seguimiento en meses (rango)	8,5 (5-21)	12,5 (6-27)	10 (2-51)
Status de la enfermedad en el último seguimiento (n)	Vivos y en RC1 (4)	Vivos y en RC (3)/ Vivo y en progresión (1)/ muerto en progresión (1)	Vivos y en RC (7)/ Vivo y en progresión (1)
SG según mediana de seguimiento (%)	100%	80%	100%
SLP según mediana de seguimiento (%)	100%	60%	88%

SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia Libre Progresión; RC: Remisión Completa



**MUTACIONES DEL GEN TET2 EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS SIN MARCADOR MOLECULAR****PO-153**

L. Martínez-Avilés, C. Besses, A. Álvarez Larrán, 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

Las diversas entidades incluidas dentro de las neoplasias mieloproliferativas (NMs) presentan varias alteraciones moleculares en grado variable. La mutación JAK2V617F está presente en: policitemia vera (PV) (90-95%), trombocitemia esencial (TE) (50-60%) y mielofibrosis primaria (MFP) (50-60%). La mutación del exón 12 del gen JAK2 se detecta en un 1-3% de los pacientes con PV. Las mutaciones del exón 10 del gen del receptor de la trombopoyetina (c-MPL) se objetivan en un 5-9% de las MFP y en un 1-4% del total de pacientes con TE.

Muy recientemente, se ha descrito la presencia de mutaciones en el gen TET2 en el 14% de las NMs con o sin presencia de la mutación JAK2V617F. Las mutaciones en TET2 podrían representar un evento previo a la adquisición de la mutación JAK2V617F.

**Objetivo:** Estudiar la incidencia de mutaciones en el gen TET2 en pacientes con NMs que no presentan mutaciones en el exón 12 y 14 del gen JAK2 ni mutaciones en el exón 10 del gen c-MPL.

**Material y métodos:** Se ha realizado el análisis mutacional del gen TET2 en 31 pacientes con NMs (5PV, 5MF, 21TE) negativos para la mutación JAK2V617F (determinada mediante PCR alooespecifica en tiempo real), mutaciones en el exón 12 de JAK2 o mutaciones en el exón 10 de c-MPL (analizados mediante secuenciación directa). El análisis mutacional de la secuencia codificante del gen TET2 se realizó mediante secuenciación directa a partir de ARN extraído de los granulocitos. En 13 pacientes se obtuvo el ADN de linfocitos T para descartar la presencia de polimorfismos presentes en línea germinal.

**Resultados:** De los 31 pacientes analizados sin marcador molecular, únicamente 2 (6,4%) pacientes con TE presentaron mutaciones sin sentido (nonsense) en el gen TET2. Las mutaciones detectadas fueron la Q706X y la S1848X. Se detectaron mutaciones con cambio de sentido (missense) o mutaciones silentes en 26 de los 31 pacientes analizados. Se detectaron un total de once mutaciones diferentes. En 13 pacientes de los que se disponía de ADN de linfocitos T, se analizó la presencia de las mutaciones missense detectándose todas ellas en el ADN control, lo que sugiere que se tratan de polimorfismos presentes en línea germinal.

**Conclusiones:** -Las mutaciones en TET2 con efecto deletéreo son poco frecuentes en las neoplasias mieloproliferativas sin mutaciones en el exón 12 y 14 del gen JAK2 ni mutaciones en el exón 10 del gen c-MPL.

-El papel de las mutaciones silentes o con cambio de sentido en la secuencia codificante de TET2 está por determinar.

**Agradecimientos:** Beca FI2008 concedida por la AGAUR a L. Martínez-Avilés

**TRASCENDENCIA DE LAS MUTACIONES DEL DOMINIO ABL-CINASA EN PACIENTES TRATADOS CON IMATINIB. EXPERIENCIA DE UN CENTRO****PO-155**

J.V. García Gutiérrez, J. Odriozola, P. Herrera, J. López, M. Calbacho, M.J. Blanchard, M. Jiménez, A. Chinae, I. Delgado, J.M. Alonso, L. Ramos, P. Ramos, J. García Laraña  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Introducción:** Imatinib (IM) en primera línea en pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica consigue excelentes resultados en una mayoría de pacientes. Sin embargo, un porcentaje de éstos muestra resistencia primaria o secundaria. En muchos de estos casos el factor desencadenante parece ser la emergencia de clones leucémicos con mutaciones puntuales en el dominio Abl-cinasa, que dificultan o impiden la acción del fármaco. Entre ellas destaca la T315I, que condiciona carencia de sensibilidad a los actuales inhibidores de tirosina-cinasas. Las demás mutaciones son diversas en cuanto a su influencia clínica, desde algunas cuya importancia es máxima, hasta otras que no modifican sustancialmente el pronóstico; en algunas las sensibilidades difieren según cuál sea el inhibidor y por fin en otras su relevancia es todavía objeto de discusión.

**OBJETIVOS:** Analizar las evoluciones de los pacientes en tratamiento con IM en nuestro centro en los que se han detectado mutaciones en el dominio BCR-ABL.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Hemos buscado mutaciones en 27 pacientes de nuestro centro, de los cuales 3 habían sido remitidos precisamente para su inclusión en un ensayo clínico con MK.0457 (contra la mutación T315I).

El status evolutivo (según los criterios de LEUKEMIA NET) de los 24 pacientes restantes, en el momento de las determinaciones, era: pacientes al inicio: 6 casos, respuesta subóptima: 10 pacientes, fallo terapéutico: 8 pacientes.

La determinación de las mutaciones se realizó mediante secuenciación de DNA en un centro de referencia nacional. El nivel de respuesta lo aseveramos mediante RT-PCR, citogenética y clínica.

**RESULTADOS:** Hemos encontrado mutaciones en el dominio Abl cinasa en 10/27 pacientes, y la mutación T315-I en 4 ocasiones (1 en fracaso, de nuestra serie, y los 3 enviados específicamente). En todos los casos la mutación acompañó a un fallo de tratamiento o una respuesta subóptima al mismo. En algunos casos la enfermedad se controló posteriormente mediante subida de dosis o con la utilización de otros inhibidores, como se expresa en la tabla 1.

**CONCLUSIÓN:** La presencia de algunas mutaciones en el dominio Abl cinasa a lo largo del tratamiento con Imatinib es determinante en la aparición de resistencias y consecuentemente, debe condicionar las decisiones terapéuticas. Interesa su detección en cada paciente individual, contrastando la evolución con las referencias conocidas a partir de series mucho más numerosas.

**TRATAMIENTO CON NILOTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA PH+. EXPERIENCIA DE UN CENTRO****PO-154**

S. Ortega, L. López, N. García, D. Moreno, S. Marcé, L. Zamora, M. Cabezón, A. Fernández de Sevilla, C. Boqué  
 Hospital Duran i Reynals-ICO. L'Hospitalet de Llobregat.  
 Hospital Germans Trias i Pujol. ICO. Badalona (Barcelona)

**Introducción:** Nilotinib (NL) es un nuevo inhibidor potente y selectivo de BCR-ABL indicado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) en Fase Crónica (FC) o en fase avanzada resistentes o intolerantes a Imatinib (IM).

**Objetivos:** Presentar la experiencia de nuestro centro en el tratamiento con NL en 16 pacientes con LMC en diferentes fases de la enfermedad. Analizamos la eficacia y la seguridad de NL, así como la presencia de mutaciones.

**Pacientes y métodos:** Entre diciembre de 2005 y marzo de 2009 se trataron 14 pacientes con NL, mediana de edad de 47 años (23-73), 9 hombres y 5 mujeres. Se administró el tratamiento en FC en 9 pacientes todos resistentes a IM, uno en fase acelerada (FA) y 4 en fase blástica (FB). El intervalo entre el diagnóstico y el inicio de NL fue de 84 meses (20-155). La dosis administrada fue de 400 mg/12h, salvo en uno que recibió dosis más bajas. Se realizaron controles analíticos periódicos valorándose respuesta citogenética y molecular y ajustando dosis según toxicidad. Las mutaciones se estudiaron mediante secuenciación directa.

**Resultados:** Obtuvieron respuesta citogenética completa (RCC) 8 pacientes (57%), 1 paciente RCC, no la obtuvieron 3 y en 2 pacientes no fue valorable. 6/ 8 pacientes con RCC estaban en FC, 1/8 en FA y 1/8 en FB. Dos pacientes alcanzaron la respuesta antes de los 3 meses, 3 a los 6, 1 a los 12 meses y 2 pacientes ya la tenían previamente. De los 4 que no obtuvieron RCC, 1 obtiene RCC a los 6 meses. Consiguen respuesta molecular mayor 3 pacientes, 2 de ellos en FC y 1 en FB. Presentaron toxicidad hematológica  $\geq$  a grado 2: 4 pacientes. 10 pacientes presentaron toxicidad extrahematológica, en sólo 5 fue  $\geq$  grado 3, obligando a la modificación o suspensión transitoria de NL. Estas fueron: 1 toxicidad cutánea, 1 pancreatitis aguda y 3 pacientes elevaciones bioquímicas. Se suspendió NL en 3 pacientes por toxicidad, en 2 para tratamiento con alo-TPH y un paciente por progresión. Se realizó estudio de mutaciones en 7/14, detectándose mutación en 3 de ellos, Y253, G250E, y en un paciente tratado previamente con dasatinib en FB se observó la mutación F317L. Los 3 pacientes que presentaron mutaciones estaban en fase avanzada.

**Conclusiones:** NL obtiene en nuestros pacientes una tasa global de RCC del 57%. NL es un fármaco bien tolerado. La experiencia de nuestro centro confirma los resultados obtenidos en estudios previos. NL es una buena alternativa de tratamiento para los pacientes resistentes o intolerantes a IM.

**NFLUENCIA DE LA CARGA ALÉLICA DE LA MUTACIÓN JAK2-V617F EN LA EXPRESIÓN CLÍNICA Y ANALÍTICA DE PACIENTES HETEROCIGOTOS CON POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL****PO-156**

M.C. Alonso, J. Martín Ramos, L. Hernández Nieto, J.M. Raya, L. Morabito, B. González González, M.J. Rodríguez Salazar, G. González Brito, M.T. Hernández García, M.L. Brito, E. Salido  
 Hospital Universitario de Canarias

**Fundamentos y objetivos:** En las neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas, se ha observado que la mutación somática adquirida en el exón 14 del gen JAK2 (JAK2V617F) contribuye al fenotipo de la enfermedad. Además, se ha visto que la cantidad de alelo mutado varía entre las tres enfermedades del grupo (mayor en PV y mielofibrosis primaria, y menor en TE). También se ha demostrado, primero en ratones transgénicos y después en humanos, una correlación entre el fenotipo de la enfermedad mieloproliferativa y la cantidad de alelo mutado; dicho efecto de carga alélica se ha reflejado también en el crecimiento de colonias espontáneas en pacientes con PV, con mayor número de colonias en cargas alélicas altas. Por tanto, además de la presencia o no de la mutación, la dosificación alélica puede jugar un papel importante en la caracterización de las EMPC. En el presente trabajo, analizamos las posibles correlaciones entre la carga alélica de JAK2V617F y la expresión clínica y analítica en un grupo de pacientes heterocigotos con PV y TE.

**Pacientes y métodos:** De un total de 65 pacientes con mutación JAK2V617F, hemos incluido en este análisis 34 pacientes heterocigotos, 14 con PV y 20 con TE. Además del análisis de la carga alélica, hemos recogido en ellos las siguientes variables clínicas y analíticas: edad, sexo, antecedente trombótico y/o hemorrágico; presencia o no de hepatomegalia y/o esplenomegalia; transformación a mielodisplasia, leucemia o mielofibrosis; valores hematimétricos y concentraciones séricas de LDH, ferritina, EPO; índice FAG y expresión de PRV-1. Para la cuantificación de la carga alélica hemos utilizado un método original de genotipado PCR-RFLP (de PCR-restriction fragment long polymorphism) con estimación de los porcentajes de alelos mutados mediante análisis de imagen de geles de acrilamida. La dosis de cada alelo se determinó por análisis de regresión, usando una curva estándar generada a partir de alelos clonados en el plásmido pGem-T Easy Vector II, que se mezclan en proporciones conocidas.

**Resultados:** La carga alélica de pacientes con PV fue significativamente superior (mediana 63%, extremos 21-90) a la de los pacientes con TE (32,5%, 19-83) (p=0.016). Dentro del grupo de PV, una mayor carga alélica se correlacionó de forma significativa con presencia de esplenomegalia (p=0.009), una cifra mayor de leucocitos (p=0.038) y de neutrófilos (p=0.008), y un índice FAG más elevado (p=0.049). En el caso de los pacientes con TE, un mayor porcentaje de carga alélica se correspondió con trombosis (p=0.023), mayor cifra de leucocitos (p=0.036), de neutrófilos (p=0.02) y de plaquetas (p=0.008), y también de FAG (p=0.046). El único paciente del grupo de PV que evolucionó a leucemia aguda, mostró al diagnóstico una carga alélica de 82%; mientras que, en un paciente con TE que se transformó a mielofibrosis, la carga alélica inicial fue baja (25%).

**Conclusiones:** Aún teniendo en cuenta que se trata de una serie corta de pacientes, los resultados muestran: 1) Una clara diferencia en la carga alélica entre los pacientes heterocigotos para JAK2V617F, según el diagnóstico sea de PV o TE. 2) Existe una correlación entre la carga alélica y la presencia de esplenomegalia en los pacientes con PV, y entre aquella y la incidencia de trombosis y una mayor cifra de plaquetas en los casos de TE; en ambas enfermedades, existe una relación directa entre porcentaje de alelo mutado y cifra de leucocitos, neutrófilos e índice FAG. Estos hallazgos deben consolidarse con series más amplias.

**EFICACIA Y TOLERANCIA DEL TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA EN LAS FORMAS HIPERPROLIFERATIVAS DE LA MIELOFIBROSIS: RESULTADOS EN 40 PACIENTES**

**PO-157**

A. Martínez Trillos, A. Gaya, M. Maffioli, A. Pereira, F. Cervantes  
 Servicio de Hematología, Institut Clínic de Malalties Hemato-Oncològiques,  
 Hospital Clínic, Barcelona, IDIBAPS

**Introducción:** El tratamiento de la mielofibrosis (MF) es fundamentalmente paliativo y suele adaptarse a las características de la enfermedad en cada paciente. Si bien en las formas hiperproliferativas la hidroxiurea (HU) es el tratamiento más empleado, su eficacia no es bien conocida, al ser escasas las series publicadas e incluir pocos pacientes. La introducción de los inhibidores de JAK2, cuya eficacia parece restringida a las manifestaciones mieloproliferativas de la MF, ha hecho surgir la necesidad de disponer de información sobre los resultados del tratamiento con HU en estos pacientes.

**Objetivo:** Analizar la eficacia y toxicidad del tratamiento con HU en 40 enfermos con formas hiperproliferativas de la MF de una sola institución.

**Pacientes y métodos:** De un total de 157 pacientes diagnosticados de MF primaria (n= 127), post-trombocitemia esencial (n= 20) o post-policitemia vera (n= 10) entre 1991 y 2008, 40 recibieron HU como tratamiento de manifestaciones hiperproliferativas de la enfermedad. La edad mediana de los pacientes era de 64 (extremos 29-84) años y 28 eran varones. La dosis inicial de HU fue de 500 mg/día y se modificó en función de la eficacia y tolerancia. La respuesta se valoró utilizando los criterios del grupo EUMNET (Barosi et al, Blood 2005).

**Resultados:** El intervalo mediano entre el diagnóstico de MF y el inicio de la HU fue de 6,2 (extremos: 0-141,7) meses. Las causas que motivaron la instauración del tratamiento fueron una o más de las siguientes: sintomatología constitucional (n= 22), esplenomegalia sintomática (n=18), trombocitosis (n= 16), leucocitosis (n= 11), prurito (n= 4) y dolores óseos (n= 2). Tasa de respuestas (completas + parciales): sintomatología constitucional 82%, esplenomegalia 47%, trombocitosis 71%, leucocitosis 81%, prurito 50% y dolores óseos 100%. Según los criterios EUMNET, la respuesta clínico-hematológica global fue: completa + mayor 30%, moderada + menor 32% y fracaso 38%. La duración mediana de la respuesta fue de 13,2 (extremos: 3-126,2) meses. Toxicidad: acentuación de la anemia o pancitopenia (n= 18), úlceras orales o pre-tibiales (n= 5) y sintomatología gastrointestinal (n= 1). Veintisiete pacientes requirieron eritropoyetina (n= 18) o danazol (n= 9), según los niveles séricos de Epo, para tratar la anemia.

**Conclusiones:** La HU constituye una terapéutica eficaz y, en general, bien tolerada para las formas hiperproliferativas de la MF, si bien la duración de la respuesta es variable. La acentuación de la anemia que acompaña a menudo a este tratamiento suele ser manejable con eritropoyetina o los anabolizantes.

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA TEMPRANA**

**PO-159**

P. Amat<sup>1</sup>, F. Cervantes<sup>2</sup>, J. Martínez<sup>3</sup>, A. Alvarez-Larrán<sup>4</sup>, A. Sureda<sup>5</sup>, M. Camós<sup>6</sup>, J. Cervera<sup>7</sup>, S. Raumell<sup>8</sup>, J.C. Hernández Boluda<sup>9</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Clínic, Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia. <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital del Mar, IMIM, Barcelona. <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Sant Pau, Barcelona

**Fundamento:** En 2006 se publicaron las recomendaciones de la European LeukemiaNet (ELN) para el manejo de los pacientes con LMC en fase crónica tratados con imatinib (IM). En ese documento se establecieron unos criterios de respuesta subóptima y fracaso a IM que definían el subgrupo de enfermos con un pronóstico menos favorable en los cuales cabría modificar el tratamiento inicial.

**Objetivo:** Conocer la proporción de pacientes que cumplen los criterios de la ELN de respuesta subóptima/fracaso a IM y analizar los factores clínico-hematológicos que permiten predecir el riesgo de formar parte de dicho grupo.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 90 pacientes (edad mediana 45 años, extremos: 19-75) diagnosticados de LMC Ph+ en fase crónica entre 2000 y 2007 en 5 hospitales, que recibieron IM, 400 mg/día. El intervalo mediano diagnóstico-IM fue de 0,8 meses (0-11) y la mediana de seguimiento fue de 55 meses (9-107). La monitorización del tratamiento siguió las recomendaciones de la ELN. En el análisis de los factores predictivos de respuesta se incluyeron la edad, el sexo, los índices de riesgo de Sokal y Hasford y la hemoglobina (Hb) al diagnóstico, así como el intervalo entre éste y el inicio de IM.

**Resultados:** Durante los primeros 18 meses, 26 pacientes (29%) cumplieron criterios de respuesta subóptima y cinco (5,5%) de fracaso al tratamiento. Si se incluyen las pérdidas de respuesta posteriores, las tasas de respuesta subóptima y fracaso fueron del 29% y el 13%, respectivamente. En la última visita todos los pacientes estaban vivos y 81 recibían IM, si bien 25 de ellos (31%) a una dosis superior a la inicial. Entre los que habían suspendido IM, dos recibían dasatinib, uno nilotinib, dos bosutinib, tres habían sido trasplantados y uno mantenía una respuesta molecular completa sin tratamiento. En el análisis de los factores predictivos de respuesta subóptima/fracaso las variables con mayor impacto fueron el índice de Sokal agrupado (bajo riesgo vs. intermedio/alto) (p=0,08) y el valor de la Hb con punto de corte en 11 g/dL (0,009). Así, 11 de los 15 enfermos (73%) con Hb <11g/dL y Sokal intermedio/alto presentaron respuesta subóptima/fracaso a IM, mientras que esto sucedió en 12 de 41 casos (29%) con Hb >11 g/dL y Sokal de bajo riesgo (p=0,005).

**Conclusión:** Alrededor de un tercio de los pacientes con LMC no presentan una respuesta óptima al tratamiento con IM de acuerdo con los criterios de la ELN. Los factores clínicos que permiten anticipar el riesgo de pertenecer a dicho grupo son el índice de Sokal y el valor de la Hb al diagnóstico.

*Este trabajo se ha financiado con los proyectos coordinados 06/0135 y 06/0038 del Fondo de Investigaciones Sanitarias.*

**ANÁLISIS DE LOS GENES C-CBL, CBL-B Y CBL-C EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS BCR-ABL1 Y V617F/JAK2 NEGATIVAS**

**PO-158**

P. Aranaz, C. Hurtado, C. Ormazábal, I. Erquiaga, M. García Delgado, F. J. Novo, M.J. Calasanz, J. L. Vizmanos  
 Departamento de Genética, Facultad de Ciencias, Universidad de Navarra, Pamplona

**Fundamentos:** Las neoplasias hematológicas crónicas (NMPCs) BCR-ABL1 negativas son un grupo heterogéneo de desórdenes clonales hematopoyéticos, cuya causa molecular se conoce sólo parcialmente. En los últimos años, la descripción de alteraciones en genes codificantes de proteínas con actividad tirosina-cinasa, ha permitido mejorar el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. Recientes estudios han mostrado que C-CBL se encuentra mutado en neoplasias de origen mielóide, lo que demuestra que ciertas alteraciones en otras proteínas que participan en las vías de señalización de tirosina-cinasas también se encuentran implicadas en la génesis de estas enfermedades.

C-CBL (Casitas B-lineage Lymphoma), junto con CBL-B y CBL-C, forman una familia de proteínas con actividad E3 ubiquitina-ligasa implicadas en importantes vías de señalización celular, regulando negativamente la actividad de muchas tirosina-cinasas y contribuyendo a su degradación.

Nuestro objetivo es detectar posibles alteraciones en C-CBL, CBL-B y CBL-C que pudieran ser la causa de la enfermedad en un grupo de pacientes con NMPC BCR-ABL1 y V617F/JAK2 negativas. A pesar de que la mayor parte de los estudios hasta la fecha han identificado mutaciones únicamente en el dominio RING finger, hemos analizado toda la región codificante de dichos genes.

**Material y métodos:** Se han analizado en 44 muestras de pacientes con NMPCs BCR-ABL1 y V617F/JAK2 negativas todos los exones codificantes de los genes C-CBL, CBL-B y CBL-C mediante dHPLC. Para comprobar la frecuencia en la población de las variantes tipo SNP detectadas hemos incluido 20 individuos control sin enfermedad.

**Resultados:** La mayor parte de los cambios detectados corresponden a SNPs descritos en estos genes. También se han identificado, en siete individuos diferentes (MFI y atípicas) 7 variantes de secuencia no descritas hasta la fecha (3 en C-CBL, 2 en CBL-B y 2 en CBL-C). Dos de estos cambios, detectados en dos pacientes con NMPC atípicas, producen la sustitución del aminoácido codificado, uno en el exón 9 (C416W) y otro fuera del dominio RING finger en el exón 12 (A678V). Para determinar su efecto biológico serán necesarios estudios funcionales.

Además, se ha detectado otra variante con cambio de aminoácido en el exón 9 de CBL-C (P435S), pero, en este caso, podría tratarse de un polimorfismo no descrito ya que aparece también en los individuos tomados como control. El resto de mutaciones detectadas corresponden a cambios sin efecto en la secuencia codificada.

*Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2007-62473), del Plan de Investigación de la Universidad de Navarra (Línea especial) y de la Fundación Caja Navarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830)*

**EL ÍNDICE DE RIESGO DE SOKAL PREDICE LA RESPUESTA A IMATINIB**

**PO-160**

J.V. García Gutiérrez, J. Odriozola, P. Herrera, J. López, M. Calbacho, M. Jiménez, M.J. Blanchard, A. China, E. Martín Clavero, D. Velasco, P. Villafuerte, M. Collado, J.D. Rodríguez Gambarte, R. Fernández Álvarez, J. García Laraña  
 Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

**Introducción:** El Imatinib (IM) ha demostrado Respuestas Citogenéticas Completas (RCC) acumulativas y supervivencia global no alcanzadas con ningunos de los tratamientos anteriores. La respuesta a IM se considera hoy día como el factor pronóstico de mayor relevancia. Se estudian factores pronósticos biológicos y clínicos para predecir el riesgo en cuanto a alcanzar o no estas respuestas. Entre ellos está el índice de Sokal, elaborado hace más de 25 años para pacientes sometidos a otros tratamientos, incluyendo quimioterapia. Ya que se ha comprobado su valor predictivo en cuanto a la supervivencia, también en pacientes tratados con Imatinib, interesaría analizar su utilidad para distinguir grupos en cuanto a las probabilidades de respuesta.

**Objetivos:** Comprobar el valor predictivo del índice de Sokal en cuanto a la obtención de distintos niveles de respuesta a IM, definidos mediante los criterios del European-Leukemia-Net (ELN).

**Material y métodos:** Hemos analizado la respuesta al tratamiento en 83 pacientes con Leucemia Mielóide Crónica tratados con IM 400 mg diario, durante un periodo de 7 años. De ellos, el 52% habían sido tratados con al menos una línea previa (IM en segunda línea). Los casos fueron clasificados según la respuesta a IM (recomendaciones ELN) como fallo, respuesta subóptima o respuesta. De los 80 pacientes en los que pudo calcularse el índice de Sokal, la respuesta fue evaluada a los 12 (75 pacientes) y a los 18 meses (76 pacientes) después de iniciarse el tratamiento.

**Resultados:** El índice de Sokal fue BAJO en 42,5% de los pacientes, INTERMEDIO en 47% y ALTO en 10%. Las respuestas fueron clasificadas como FALLO en 36% y 25%, SUBÓPTIMAS en 24% y 63%, así como OPTIMAS en el 38% y 63% de los pacientes a los 12 y 18 meses respectivamente. Los pacientes que se encontraron en fallo a los 12 meses recibieron líneas alternativas de tratamiento. Las respuestas en función del Índice de Sokal se muestran en la figura 1. Se demuestra una correlación positiva, de significación estadística, entre los grupos pronósticos al diagnóstico, según criterios de Sokal, y el tipo de respuesta obtenida (criterios de LEUKEMIA NET) a los 12 meses (p=,007), así como una importante relación lineal entre índices de Sokal y tipo de respuestas a los 18 meses (p=,065).

**Conclusiones:** Los grupos de riesgo Sokal correlatan con los resultados de la respuesta a Imatinib y en combinación con otros criterios representan un interesante factor pronóstico.

	Respuesta completa a los 12 meses	Respuesta completa a los 18 meses	Fallo
Índice de Sokal	42,5%	47%	10%
Índice de Sokal	36%	25%	39%
Índice de Sokal	24%	63%	13%
Índice de Sokal	38%	63%	13%
Índice de Sokal	36%	63%	13%
Índice de Sokal	36%	63%	13%

**EL GEN FOSB SE ENCUENTRA SOBREEXPRESADO EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL JAK2V617F NEGATIVA****PO-161**E. Puigdecant<sup>1,2,3</sup>, B. Espinet<sup>1,3,4</sup>, J. Lozano<sup>1</sup>, B. Bellosillo<sup>6</sup>, M. Granel<sup>1</sup>, J. Martínez<sup>2</sup>, E. Albizu<sup>2</sup>, L. Arenillas<sup>3,4</sup>, F. Solé<sup>1,3,4</sup>, S. Serrano<sup>1,2,3,6</sup>, E. Cervantes<sup>7</sup>, C. Besses<sup>9</sup>, L. Florensa<sup>3,4</sup><sup>1</sup>Laboratori de Ciències Moleculares. <sup>2</sup>Laboratori de Ciències Hematològiques. <sup>3</sup>Servei de Patologia. IMIM-Hospital del Mar. <sup>4</sup>GRET/NHE/IMAS-IMIM. <sup>5</sup>Escola de Ciències Hematològiques Woessner-IMAS. Hospital del Mar. <sup>6</sup>Plataforma de Bioinformàtica. CIBERehd. Hospital Clínic. <sup>7</sup>Laboratori de Biologia Molecular, Servei de Patologia. IMIM-Hospital del Mar. <sup>8</sup>Servei d'Hematologia. Hospital Clínic. <sup>9</sup>Barcelona. <sup>10</sup>Servei de Hematologia. Hospital Universitario "de Octubre. Madrid. <sup>11</sup>Servei d'Hematologia. Hospital del Mar. Barcelona**Introducción:** La mutación JAK2V617F, presente en una elevada proporción de neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) BCR-ABL negativas, ha aportado conocimientos en la patogénesis de éstas enfermedades. Esta mutación ocasiona una activación constitutiva de la vía JAK-STAT independientemente del ligando y es responsable, en parte, de la proliferación neoplásica. Sin embargo, en las NMPC JAK2V617F negativas se desconocen los mecanismos moleculares implicados en su patogénesis. En estudios de expresión en trombocitemia esencial (TE) realizados previamente por nuestro grupo se encontraron genes diferencialmente expresados entre los pacientes con TE JAK2V617F-negativos y JAK2V617F-positivos, y un patrón de expresión característico de los pacientes JAK2V617F-negativos (Puigdecant et cols., 2008).**Objetivos:** 1. Confirmar el patrón de expresión génica en TE en un grupo más amplio de pacientes y explorar las diferencias y similitudes con la policitemia vera (PV) y sus estados reactivos (trombocitosis reactiva (TR) y poliglobulias secundaria (PS)) mediante RT-PCR cuantitativa a tiempo real utilizando la plataforma de arrays de baja densidad (TagMan<sup>®</sup> Low Density Arrays (LDA, Applied Biosystems)). 2. Analizar la relación entre los datos de expresión génica y el estatus de JAK2V617F.**Pacientes y métodos. Se incluyeron 99 NMPC:** 58 TE (23 JAK2V617F-negativas, 34 JAK2V617F heterocigotas y 1 JAK2V617F homocigota) y 41 PV (10 JAK2V617F-negativas, 22 JAK2V617F heterocigotas y 9 JAK2V617F homocigotas), al diagnóstico. Además se incluyeron 6 TR, 6 PS y 10 donantes sanos (controles). Se extrajo ARN de granulocitos de sangre periférica y se analizó su perfil de expresión génica mediante una plataforma LDA, de 96 genes en duplicado, diseñada en base a los resultados obtenidos previamente (Puigdecant et cols., 2008). Ésta incluía los genes más expresados en TE respecto a los controles y los genes más diferencialmente expresados entre los pacientes JAK2V617F-negativos y JAK2V617F-positivos.**Resultados y discusión:** Al analizar los genes diferencialmente expresados entre las TE JAK2V617F-negativas y JAK2V617F-positivas encontramos un número elevado de genes cuya expresión era mayor en las JAK2V617F-negativas, entre los cuales destacaba el gen FOSB. Este gen se hallaba sobreexpresado en todas las TE, en comparación con los controles, siendo su expresión más elevada en las JAK2V617F-negativas. Además, los niveles de expresión del gen FOSB se correlacionaban inversamente con la carga mutacional JAK2V617F. Estos resultados sugieren que el gen FOSB tiene una implicación en la patogénesis de la TE, especialmente en las JAK2V617F-negativas. El gen FOSB es un oncogén implicado en proliferación, diferenciación y transformación celular; la sobreexpresión en los pacientes portadores de JAK2V617F podría potenciar el efecto proliferativo que ocasiona la mutación, mientras que en las TE JAK2V617F-negativas la sobreexpresión de este gen a unos niveles superiores podría jugar un papel importante en el origen de la TE JAK2V617F-negativa. La expresión de FOSB en PV también permitía diferenciar entre los pacientes JAK2V617F-negativos y positivos, por lo cual la sobreexpresión de este gen se asoció a TE y PV JAK2V617F-negativas. Recientemente, Limb y cols. han demostrado que el gen FOSB ejerce una función reguladora en la diferenciación megacariocítica, mediante la vía de señalización MEK-ERK. Estos autores describen que cuando se estimulan células K562 con TPA para diferenciarlas a megacariocitos se observa una sobreexpresión de FOSB. Esta diferenciación no se produce si se inhibe la expresión del gen con RNAi.**Conclusión:** La relación entre la sobreexpresión de FOSB y la megacariopoyesis puede aportar conocimientos sobre los mecanismos patológicos de la TE y otros NMPC JAK2V617F-negativos.Agradecimientos. FIS PI030345 and PI071009. Beca FEHH. RD07/0020/2004, RTICC, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Ministerio de Ciencia e Innovación. Colaboración técnica de Judith González y María Rodríguez. Referencias. Puigdecant et cols. *Leukemia* 2008;22:1368-1376; Limb y cols. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009.**AUSENCIA DE MUTACIONES EN LOS GENES DE LA FAMILIA FGFR EN PACIENTES CON NMPC BCR-ABL1 Y V617F JAK2 NEGATIVAS****PO-163**P. Aranz, C. Hurtado, C. Ormazábal, I. Erquiaga, M. García Delgado, M.J. Calasanz, F.J. Novo, J.L. Vizmanos  
Departamento de Genética. Facultad de Ciencias. Universidad de Navarra. Pamplona**Objetivos:** Las neoplasias hematológicas crónicas (NMPCs) BCR-ABL1 negativas son un grupo heterogéneo de desórdenes clonales hematopoyéticos. En los últimos años, la descripción de alteraciones en genes codificantes de tirosina-cinasas está permitiendo describir la causa molecular de alguna de estas enfermedades.

La familia Fgfr, formada por los genes FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4, constituye un grupo de receptores con actividad tirosina-cinasa implicados en la señalización celular. Mutaciones con ganancia de función en estos genes constituyen el mecanismo patogénico de algunas neoplasias hematológicas.

En este estudio hemos analizado la posible existencia de mutaciones que puedan afectar a los genes de la familia Fgfr y que expliquen la enfermedad en un grupo de NMPCs BCR-ABL1 y JAK2 V617F negativas.

**Material y métodos:** Se han analizado muestras de 44 pacientes con NMPCs BCR-ABL1 negativas y JAK2 V617F negativas recogidas en el Departamento de Genética de la Universidad de Navarra. Se han analizado mediante dHPLC la existencia de posibles mutaciones en los exones codificantes de los dominios transmembrana (TM) y tirosina-cinasa (TK) de los genes FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4, y posteriormente se han secuenciado los diferentes perfiles detectados. En este estudio se incluyeron además 20 muestras normales como control.**Resultados:** Los resultados obtenidos mediante dHPLC reflejan una tasa de mutación en los genes menor de lo esperado. La mayor parte de los cambios detectados se han debido a polimorfismos tipo SNP presentes en estas regiones, para los cuales hemos llevado a cabo un análisis estadístico comparativo de las frecuencias encontradas en el grupo de pacientes y el grupo control, sin obtener diferencias significativas.

Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2007-62473), del Plan de Investigación de la Universidad de Navarra (Línea especial) y de la Fundación Caja Navarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830)

**IMPLICACIÓN DE LAS MUTACIONES DEL GEN ABL EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES TIROSINA-CINASAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA****PO-162**S. Marcé<sup>1</sup>, L. Zamora<sup>1</sup>, M. Cabezón<sup>1</sup>, B. Xicoy<sup>1</sup>, D. Domínguez<sup>1</sup>, J. Ribera<sup>1</sup>, S. Ortega<sup>2</sup>, C. Boqué<sup>2</sup>, A. Marco<sup>3</sup>, M. Hermsilla<sup>3</sup>, C. Motlló<sup>1</sup>, J. Grau<sup>1</sup>, A. Cisneros<sup>1</sup>, J.M. Ribera<sup>1</sup>, F. Millá<sup>1</sup>, E. Feliú<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Germans Trias i Pujol-ICO. Badalona. <sup>2</sup>Hospital Duran y Reynals-ICO. Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Josep Trueta-ICO. Girona**Introducción:** La leucemia mieloide crónica (LMC) se origina a partir de la formación de la proteína de fusión BCR/ABL, que resulta de la translocación de los cromosomas 9 y 22. El tratamiento de la LMC con inhibidores de tirosina-cinasas (ITK) ha mejorado el pronóstico de esta enfermedad consiguiendo un incremento de respuestas citogénicas y moleculares. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes resistentes a estos tratamientos. Las mutaciones en el dominio cinasa del gen ABL constituyen alrededor del 40% de los mecanismos de resistencia secundaria de la LMC a los ITK de primera y segunda generación.**Objetivo:** Analizar la presencia de mutaciones en el gen ABL en pacientes de LMC resistentes a Imatinib.**Material y métodos:** Se estudiaron 21 pacientes (pts) diagnosticados de LMC en distintas fases de la enfermedad: 15 en fase crónica (FC), 3 en fase acelerada (FA) y 3 en crisis blástica (CB). Se extrajo el ARN de la sangre periférica y se retrotranscribió a ADNc. Se amplificó el dominio cinasa del gen ABL (exones 4 a 10) mediante nested PCR. El producto de la purificación se sometió a secuenciación directa y se comparó la secuencia obtenida con la secuencia wild-type del gen ABL.**Resultados:** Se realizó estudio mutacional de 21 pts (11 varones), con una edad media de 44 años, por presentar respuesta subóptima (n=8), fallo al tratamiento (n=11) y otras causas (n=2). Diez de los 21 pts (47,6%) eran portadores de al menos una mutación.**Conclusiones:** 1) El porcentaje de mutaciones en pacientes resistentes o intolerantes a IM en nuestra serie se correlaciona con el descrito en la bibliografía. 2) Se observa mayor porcentaje de mutaciones en pacientes en fase acelerada y/o crisis blástica que en fase crónica de la enfermedad. 3) Los pts con mutaciones resistentes a IM, a excepción de la T315I, pueden favorecerse del tratamiento con ITK de segunda generación.

Financiado en parte por la beca FJJC-P-EF-08 y RD06/0020/1056 de RETICS.

UPN	FASE	TTO INICIAL	RESPUESTA	MUTACIÓN	TTO ACTUAL	RESPUESTA
1	FA	IM 400mg/24h - DA 70mg/12h	Fracaso	M351T	NI 200mg/12h	RCC
2	FC	IM 400mg/24h	R Subóptima	G250	DA 70mg/12h	RCC
3	FC	IM 400mg/24h	R Subóptima	S417Y	IM 400mg/24h	RCC
4	FC	IM (400-600-800mg/24h)	R Subóptima	L340L	DA 70mg/12h	RmOl
5	CB	IM 400mg/24h	Otras causas	del exón 7	DA 70mg/12h	RCC
6	CB	IM (400-600-800mg/24h)	Fracaso	T277A	posTPH	RmOl
7	FC	IM 400mg/24h - NI 200mg/12h	Fracaso	V379I	Pendiente TPH	Progresión. SMD
8	FC	IM 400mg/24h	R Subóptima	T315I	Interferón	R Subóptima
9	CB	IM 400mg/24h - DA 70mg/12h	Fracaso	F317L	*	Exitus
10	FC	IM 400mg/24h - DA 70mg/12h	Fracaso	T315I	*	Exitus

**SCREENING DE MUTACIONES MEDIANTE DHPLC DE JAK2 EN 44 PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS BCR-ABL1 NEGATIVAS****PO-164**C. Ormazábal, C. Hurtado, P. Aranz, I. Erquiaga, M. García Delgado, F.J. Novo, M.J. Calasanz, J.L. Vizmanos  
Departamento de Genética. Facultad de Ciencias. Universidad de Navarra. Pamplona

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) BCR-ABL1 negativas engloban a un grupo heterogéneo de trastornos de la hematopoyesis, poco frecuentes, caracterizadas por la proliferación clonal excesiva de uno o más linajes de la línea mieloide y por la ausencia de BCR-ABL1. La mutación V617F de JAK2, presente en un 50-90% de las NMPCs BCR-ABL1 negativas clásicas (PV, TE y MF), afecta al dominio autoinhibitorio de dicha proteína y provoca un aumento de su actividad TK. También ha sido descrita en el 20% de las NMPCa. Además, se han descrito otras de menor prevalencia en el exón 12 que sitúan a JAK2, como uno de los principales genes candidatos en el estudio de la patogénesis de estas enfermedades.

Se han analizado las regiones codificantes del gen JAK2 mediante dHPLC en 44 muestras de pacientes con NMPC (4 PV, 4 MF, 15 TE, y 21 NMPCa) BCR-ABL1 negativas, recibidas en el Servicio de Diagnóstico Genético de la Universidad de Navarra. Se han secuenciado aquellas muestras con perfiles distintos a lo considerado como normal. Ninguna de las muestras presentaba la mutación V617F JAK2, analizada previamente por PCR específica de alelo (ARMS-PCR). Además, para analizar la frecuencia de los polimorfismos encontrados, se incluyeron en el análisis 20 muestras control.

Se han detectado 6 cambios de secuencia, 5 corresponden a polimorfismos ya descritos en la base de datos dbSNP. En un paciente con NMPCa, se ha detectado un cambio (70507 G&gt;A), localizado en el exón 8, codificante del dominio de unión a proteínas SH2. Dicho cambio provoca la sustitución de arginina por glutamina en el codón 340 (R340Q).

Para ninguno de los polimorfismos detectados se han encontrado diferencias significativas (p&lt;0,01), al comparar las frecuencias alélicas y genotípicas entre los pacientes y los controles.

A pesar de que la prevalencia de la mutación detectada es baja (2,3%; 1/44), cabe destacar que el patrón de secuenciación es compatible con una mutación somática, no ha sido detectada en los controles y no ha sido descrita con anterioridad. La mutación (R340Q) localizada en el dominio SH2, podría influir en la funcionalidad de la proteína, modificando la unión de ésta con otras de la vía JAK-STAT. Son necesarios estudios funcionales que comprueben esta hipótesis.

No se ha detectado ninguna de las mutaciones descritas con anterioridad en JAK2, en los 4 pacientes con PV analizados, concluyendo que un bajo porcentaje de pacientes con esta enfermedad pueden presentar otras alteraciones diferentes a las descritas en JAK2.

Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III (FIS PI040037) del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2007-62473), del Plan de Investigación de la Universidad de Navarra (Línea especial) y de la Fundación Caja Navarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830)

**TROMBOCITEMIA ESENCIAL SIN CRITERIO DE TRATAMIENTO CITORREDUCTOR: COMPLICACIONES TROMBOHEMORRÁGICAS EN UNA SERIE DE 261 PACIENTES** **PO-165**

A. Álvarez Larrán<sup>1</sup>, F. Cervantes<sup>2</sup>, E. Arellano Rodrigo<sup>3</sup>, V. Pérez Andreu<sup>4</sup>, J.C. Hernández Boluda<sup>5</sup>, C. Salvador<sup>6</sup>, A. Muntañola<sup>7</sup>, V. Vicente<sup>8</sup>, B. Bellosillo<sup>9</sup>, A. Gaya<sup>10</sup>, C. Burgaleta<sup>11</sup>, L. Hernández Nieto<sup>12</sup>, B. Xicoy<sup>13</sup>, R. Ayans<sup>14</sup>, C. Beses<sup>15</sup>  
 Servicios de Hematología. <sup>1</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Clínic, Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>4</sup>Hospital Universitario Morales Messeguer, Murcia. <sup>5</sup>Hospital Clínic, Valencia. <sup>6</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>7</sup>Hospital Mútua Terrassa. <sup>8</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. <sup>9</sup>Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. <sup>10</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>11</sup>Hospital Sant Pau, Barcelona

**Introducción:** el riesgo de trombosis y hemorragia en pacientes con trombocitemia esencial (TE) de edad inferior a 60 años sin antecedentes de complicaciones vasculares no está bien establecido.

**Objetivo:** determinar los factores de riesgo para la aparición de complicaciones trombóticas y hemorrágicas en pacientes con TE que no reciben tratamiento citorreductor.

**Pacientes y métodos:** se incluyeron 261 pacientes (84H, 177 M) diagnosticados de TE (mediana edad 38 años, extremos 5-59) sin antecedente de trombosis o hemorragia que recibieron como tratamiento inicial antiagregantes (n=165) o abstención total (n=96). La supervivencia libre de trombosis (SLT) y hemorragia (SLH) se calculó mediante el método de Kaplan-Meier usando el test de log rank para las comparaciones. Con la finalidad de restringir el análisis al periodo de abstención citorreductora los pacientes se censuraron en la fecha de inicio de tratamiento citorreductor o cuando su edad fue superior a 60 años. Para el análisis multivariante se empleó la regresión de Cox.

**Resultados:** con un seguimiento mediano de 9 años (0,1-21) se registraron 31 trombosis (20 arteriales y 11 venosas) y 13 hemorragias graves. La SLT arterial fue del 93,5% a los 5 años, siendo la LDH elevada al diagnóstico la única variable que se asoció a un mayor riesgo de trombosis arterial: HR 3,29 (IC95%: 1,2-9,1). La edad, el sexo, los factores de riesgo cardiovascular, la leucocitosis, el estado mutacional de JAK2 o no recibir antiagregantes no se asociaron con un mayor riesgo de trombosis arterial. La SLT venosa a los 5 años fue del 95%. La presencia de la mutación V617F de JAK2 se asoció a un riesgo incrementado de trombosis venosa: HR 4,3 (IC95%: 1,1-17,2) mientras que el tratamiento con antiagregantes resultó en un menor riesgo de trombosis venosa, HR 0,12 (IC95%: 0,03-0,5). Cuando el análisis se restringió a los pacientes con mutación V617F de JAK2, la SLT venosa a los 5 años fue del 96% en los que habían recibido tratamiento antiagregante frente al 58% en los que no lo habían recibido (p=0,001). La SLH a los 5 años fue del 95%, siendo la trombocitosis > 1.000x10<sup>9</sup>/L la única variable que se asoció a un mayor riesgo de hemorragia, HR 4,5 (IC95%: 1,5-13,7).

**Conclusión:** en los pacientes con TE sin indicación de tratamiento citorreductor, la presencia de la mutación V617F de JAK2 comporta un mayor riesgo de trombosis venosa que puede ser revertido con antiagregantes. La LDH elevada y la trombocitosis > 1.000x10<sup>9</sup>/L son factores de riesgo para el desarrollo de trombosis arterial y hemorragia grave, respectivamente.

**ANÁLISIS MUTACIONAL DEL GEN TET2 EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CON AGRUPACIÓN FAMILIAR** **PO-167**

L. Martínez-Avilés, C. Beses, A. Álvarez Larrán, 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

Las agrupaciones familiares de neoplasias mieloproliferativas (NMs) se definen cuando en una misma familia dos o más miembros presentan una NM. En estos casos pueden existir mutaciones en el gen JAK2 aunque se tratan de mutaciones somáticas no presentes en línea germinal, lo cual sugiere la existencia de otras alteraciones genéticas heredables que predisponen al desarrollo de NMs en estas familias. Recientemente, se han descrito mutaciones en el gen TET2 en el 14% de las NMs. Las mutaciones en TET2 podrían representar un evento previo a la adquisición de la mutación JAK2V617F y predisponer al desarrollo de una neoplasia mieloproliferativa.

**Objetivo:** Estudiar el estado mutacional del gen TET2 en 6 pacientes con TE pertenecientes a 3 agrupaciones familiares con NMs.

**Material y métodos:** Se ha analizado el gen TET2 en 6 pacientes diagnosticados de TE según criterios de la OMS. Todos ellos presentaban la mutación JAK2V617F, determinada mediante PCR aleoespecífica en tiempo real. El análisis mutacional de la secuencia codificante de TET2 se realizó mediante secuenciación directa a partir de ARN de granulocitos. A su vez, se estudió la presencia de mutaciones en el exón 10 del gen c-MPL (W515L/K, S505N) y de las mutaciones en el gen de la trombopoyetina (TPO) mediante secuenciación directa a partir de ADN de granulocitos.

**Resultados:** Los 6 pacientes presentaban la mutación JAK2V617F. Ninguno de los 6 pacientes presentó mutaciones en el exón 10 del gen c-MPL ni en el gen de la TPO, a excepción de dos pacientes, miembros de dos familias independientes, que presentaban una mutación de significado incierto en el intrón 4 del gen de la TPO.

No se detectaron mutaciones deletéreas en el gen TET2 en ninguno de los pacientes, aunque los 6 pacientes presentaban mutaciones con cambio de sentido (missense) en la secuencia codificante de TET2 que probablemente corresponden a polimorfismos.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el gen TET2 no predispone a la adquisición de neoplasias mieloproliferativas crónicas en las NMs con agrupación familiar.

*Agradecimientos: Beca FI2008 concedida por la AGAUR a L. Martínez-Avilés*

**ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE DISTINTOS TRANSCRITOS DE PDGFRA EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS CON EOSINOFILIA** **PO-166**

I. Erquiaga, C. Hurtado, P. Aranz, C. Ormazabal, M.J. Calasanz, M. García-Delgado, F.J. Novo, J.L. Vizmanos  
 Departamento de Genética. Facultad de Ciencias. Universidad de Navarra. Pamplona

Los síndromes hipereosinofílicos (SHE) engloban un conjunto de patologías heterogéneas cuyas características principales son la existencia de eosinofilia mantenida de origen desconocido y daño en tejidos periféricos por infiltración de eosinófilos. En los últimos 15 años se han descrito algunas alteraciones en los SHE en genes que codifican para receptores con actividad tirosina-cinasa (RTKs), de los que el más importante es PDGFRA, cuya fusión con FIP1L1 se ha encontrado de forma recurrente en leucemia eosinofílica crónica.

Estudios previos de nuestro grupo y otros detectaron sobreexpresión del dominio tirosina-cinasa (TK) de PDGFRA que podría estar causada por la existencia de fusiones distintas a FIP1L1-PDGFRA. Sin embargo, análisis llevados a cabo por nuestro grupo no han permitido identificar ninguna fusión. Tras una exhaustiva revisión bibliográfica se encontró información acerca de la posible existencia de otros transcritos de PDGFRA cuya expresión podría explicar los resultados obtenidos anteriormente.

Con objeto de conocer si la expresión anómala de alguno de estos transcritos podría estar relacionada con el desarrollo de la hipereosinofilia estudiamos la expresión diferencial de éstos mediante RQ-PCR en una serie de 32 pacientes con eosinofilia. Para realizar el estudio de expresión de los transcritos de PDGFRA se diseñaron tres ensayos distintos de RQ-PCR situados en tres zonas del gen que nos permitieran diferenciar los distintos transcritos.

No hemos observado que la expresión diferencial de los distintos transcritos de PDGFRA tenga relación con el desarrollo de la eosinofilia, sin embargo esta metodología permite discriminar la presencia de estos transcritos y detectar la existencia de posibles fusiones de PDGFRA de manera cuantitativa. El método desarrollado puede ser útil para la búsqueda de nuevas fusiones en otros genes RTKs y para el estudio de una posible expresión anómala de los transcritos de PDGFRA en otro tipo de enfermedades.

*Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III (FIS PI040037) del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2007-62473), del Plan de Investigación de la Universidad de Navarra (Línea especial) y de la Fundación Caja Navarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830)*

**PROBABILIDAD DE ALCANZAR LA RESPUESTA MOLECULAR COMPLETA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA TRATADOS CON IMATINIB EN PRIMERA LÍNEA** **PO-168**

S. Saumell<sup>1</sup>, A. Álvarez Larrán<sup>1</sup>, P. Amat<sup>2</sup>, B. Bellosillo<sup>3</sup>, M. Collado<sup>2</sup>, L. Martínez-Avilés<sup>3</sup>, M.I. Marugán<sup>2</sup>, C. Beses<sup>1</sup>, J.C. Hernández Boluda<sup>2</sup>  
 Servicios de <sup>1</sup>Hematología y <sup>2</sup>Patología. Hospital del Mar. IMAS-IMIM, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Clínic, Valencia

**Introducción:** el imatinib constituye el tratamiento de primera línea en la leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC-FC). La probabilidad de alcanzar la remisión citogenética completa (RCC) y la respuesta molecular mayor (RMM) con imatinib está bien establecida, sin embargo, existe escasa información sobre los factores que influyen en la probabilidad de alcanzar la respuesta molecular completa (RMC).

**Objetivo:** Analizar los factores predictivos para la obtención de la respuesta molecular completa en pacientes con LMC-FC de nuevo diagnóstico tratados con imatinib.

**Pacientes y métodos:** se incluyeron 39 pacientes (20H/19M), mediana edad 49 años (21-82), diagnosticados de LMC-FC de forma consecutiva, que recibieron tratamiento de primera línea con imatinib 400mg/24h. Según el índice de Sokal, 8 pacientes correspondían a LMC de alto riesgo, 18 a riesgo intermedio y 12 a bajo riesgo. El seguimiento se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la European Leukemia Net. Los pacientes con dos determinaciones consecutivas de BCR/ABL negativas por RT-PCR se consideraron en RMC. La probabilidad de alcanzar la RMC se calculó mediante Kaplan-Meier, aplicándose el test de log-rank para la comparación de las variables: sexo, edad, índice de Sokal, tipo de transcrito, presencia de RCC al mes 6, 12 y 18, y presencia de RMM al mes 12 y 18.

**Resultados:** el seguimiento mediano de fue 44 meses (12-100) y la mediana de tiempo de tratamiento 31 meses (12-100). Seis pacientes suspendieron el tratamiento (toxicidad n=3, crisis blástica n=2, resistencia citogenética n=1). Dos pacientes fallecieron debido a una causa no relacionada con la LMC. A los 18 meses de tratamiento se objetivó la RCC en 25 de 27 pacientes evaluables (94%) y la RMM en 15 de 28 pacientes (54%). Nueve pacientes (23%) alcanzaron la RMC. La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio del imatinib hasta alcanzar la RMC fue de 18 meses (11-84) siendo la probabilidad actuarial de alcanzar la RMC a los 12, 24, 36 y 48 meses de tratamiento del 6%, 15%, 19% y 29% respectivamente. Se objetivó una tendencia a una mayor probabilidad de RMC en los pacientes con transcrito b3a2 (43,5%) respecto a aquellos con transcrito b2a2 (10%) (p=0,08). Los pacientes que alcanzaron la RMM en el mes 12 de tratamiento presentaron una mayor probabilidad (43% vs 0%) de alcanzar la RMC (p=0,002).

**Conclusión:** el tratamiento con imatinib consigue la RMC en una proporción considerable de pacientes. La consecución de la RMC aumenta con el tiempo y es mayor en los pacientes con transcrito b3a2 y en aquellos que alcanzan la RMM en el mes 12.

**INCREMENTO DE PROGENITORES CD34+ CIRCULANTES EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS PRIMARIA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL****PO-169**C. García<sup>1</sup>, E. López<sup>1</sup>, F. Tarín<sup>1</sup>, J. Lucas<sup>1</sup>, P. Marco<sup>1</sup>, F.J. DePaz<sup>2</sup>, J. Verdú<sup>1</sup>, D. Borrego<sup>2</sup>, I. Castillo<sup>2</sup> y M. Blangé<sup>2</sup><sup>1</sup>Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Alicante.  
<sup>3</sup>Hospital General de Elda

**Introducción:** La mielofibrosis primaria (MFP) es un trastorno hematológico crónico de origen clonal caracterizado por fibrosis medular que origina el paso a sangre periférica de progenitores hematopoyéticos CD34+ (PH CD34+). Un 5% de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) desarrollan de forma progresiva un cuadro de mielofibrosis post-trombocitemia (MF post-TE), sin que se conozcan los factores que determinan dicha evolución. Distintos estudios demuestran que el recuento de PH CD34+ en sangre periférica está aumentado en MFP donde se relaciona con un pronóstico desfavorable. Estos resultados son difíciles de contrastar dada la dificultad para obtener series largas y homogéneas de pacientes.

**Objetivos:** Determinar los recuentos de PH-CD34+ en pacientes con TE, MF post-TE y MFP relacionándolos con las diferentes etapas evolutivas de dichas patologías

**Pacientes y métodos:** Diseño del estudio: Estudio prospectivo caso-control. Pacientes estudiados: 31 pacientes que incluyen: 21 diagnosticados de TE incluyendo 10 con TE que presentaban datos de MF post-TE (síntomatología general, aumento de LDH, anemia o esplenomegalia progresiva), 10 afectados de MFP (6 de riesgo intermedio-alto y 4 de bajo riesgo según el sistema de puntuación de Lille). Los resultados se contrastan con los de 31 controles sanos (CS). Métodos: Recuento de células CD34+ en sangre periférica con citómetro de flujo FACSCALIBUR (Becton Dickinson). Adquisición de 300.000 eventos por muestra. Control positivo con panel de células CD34+. Recuento de progenitores hematopoyéticos en sangre total con lisado libre de fijación y sin lavados, siguiendo las recomendaciones de la guía ISHAGE.

**Resultados:** 1) Los pacientes con MFP presentan cifras significativamente más elevadas de PH CD34+ (18.2-1.472.5 CD34+/mcrL) que los afectados de TE (1.1-42.4/mcrL) y que los CS (0.03-1.80/mcrL). Los valores más elevados en MFP se observaron en 4 enfermos afectados de MFP de riesgo intermedio-alto. 2) De los 21 pacientes con TE, 16 presentaron incremento de PH CD34+ (2.9-42.4/mcrL) siendo este fenómeno más marcado en los 10 enfermos con datos de MF post-TE (7.4-42.4/mcrL).

**Conclusiones:** Los pacientes con MFP presentan un incremento significativo de PH CD34+ en sangre periférica, más marcado en estadios avanzados. Una proporción significativa de pacientes con TE cursan con un incremento moderado de dichos valores que podría relacionarse con su evolución a mielofibrosis. La metodología empleada permite monitorizar fácilmente las cifras PH CD34+, aportando datos útiles en el seguimiento de este grupo de patologías.

**ANÁLISIS DEL ESTADO DE METILACIÓN DE LOS GENES PIAS EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS CON BCR-ABL NEGATIVO Y JAK2V617F NEGATIVO****PO-170**

B. Euba Rementería, M. Fernández Mercado, M.J. Barchino, F.J. Novo, J.L. Vizmanos, M. García Delgado

Departamento de Genética. Facultad de Ciencias. Universidad de Navarra

**Fundamentos:** En este proyecto se ha propuesto estudiar el estado de metilación de los genes PIAS1, PIAS2, PIAS3 y PIAS4 para poder determinar si su silenciamiento puede estar implicado en el desarrollo de las NMPCs. Estos genes codifican para unas proteínas que junto con CIS/SOCS y PTPs regulan negativamente la vía JAK/STAT, su inactivación podría afectar a la regulación de esta vía y conferir una activación constitutiva de la misma. Se sabe que esta vía de señalización reviste una especial importancia en neoplasias hematológicas por su plasticidad frente a factores de crecimiento, hormonas y citoquinas, por lo que juega un papel crítico en la biología de las células hematopoyéticas. Diversos componentes de la misma están implicados en neoplasias hematológicas (especialmente en NMPCs).

**Métodos:** - Modificación química del DNA genómico con bisulfito. - Determinar el estado de metilación mediante MSP (Methylation Specific PCR), BSP (Bisulfite Sequencing PCR) y Pirosecuenciación. - Análisis de los niveles de expresión de los genes PIAS mediante Real Time-PCR relacionando estos niveles con el estado de metilación.

**Resultados:** El estudio de las distintas regiones de las islas CpG de los genes PIAS1, PIAS2 y PIAS3, mediante la técnica MSP, revela metilación sólo en una región de PIAS1 en todas las muestras estudiadas, tanto en las muestras de pacientes con NMPC como en las muestras control (sanos). Se ha analizado el nivel de expresión de los cuatro genes en diversas líneas celulares de neoplasias mieloides y linfoides y también en muestras control. Tras los resultados obtenidos se ha estudiado la isla completa de estos cuatro genes mediante la técnica BSP en aquellas líneas celulares donde hay una expresión diferencial, y por el momento se ha observado metilación en otra región de PIAS1. Aquellas regiones en las que se ha detectado metilación se van a estudiar mediante la pirosecuenciación, técnica que se ha demostrado más sensible para detectar metilación de DNA y posibilita la cuantificación. Se ha estudiado también el nivel de expresión de estos genes en un mayor número de líneas celulares (donde se han incluido líneas celulares de NMPC) en presencia y ausencia del agente desmetilante 5-aza-2 desoxicitidina para intentar averiguar si la desmetilación altera su expresión y poder comprobar si es debido a la alteración de la expresión de otro gen que regula a estos genes.

En función de los resultados obtenidos, se podrá concluir con mayor consistencia el posible papel que poseen estos genes en el desarrollo de las NMPCs, o en alguno de sus subgrupos.

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE 22 PACIENTES JÓVENES DIAGNOSTICADOS DE TROMBOCITEMIA ESENCIAL: INFLUENCIA DE TERAPIA Y MUTACIÓN JAK-2V617F SOBRE EL CURSO CLÍNICO****PO-171**O. Pérez López, D. Alonso Rosa, I. Montero Cuadrado, A. Urbano Izpizua, P. Cerezuela Martínez, R. Cardesa Cabrera, J. González Campos, M<sup>a</sup>. L. Martino Galiana  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** Las complicaciones trombóticas y hemorrágicas de la TE condicionan su expectativa de vida, controlándose la mayoría con terapia citorrreductora con hidroxiurea (HU). El poder leucemógeno y efectos secundarios asociados a ésta ha limitado a veces su uso en menores de 50 años, propiciando el empleo de otros agentes como anagrelide, más específico sobre megacariocitos y menos mutagénico. Asimismo, el papel en la evolución clínica de la mutación JAK-2 V617F no está esclarecido. Con esta orientación analizamos un grupo de 22 pacientes menores de 50 años diagnosticados de TE en nuestro centro. **Objetivos:** 1. Determinar frecuencia de eventos trombóticos/hemorrágicos y severidad de éstos. 2. Establecer frecuencia de mutación JAK-2 V617F, su influencia sobre el riesgo de complicaciones y necesidad de tratamiento para la TE. 3. Analizar eficacia de tratamientos empleados y problemas derivados. **Pacientes y métodos:** Analizamos retrospectivamente un grupo de 22 pacientes menores de 50 años diagnosticados entre 1988 y 2008 de TE según criterios de la OMS, con edad mediana al diagnóstico de 37 años (rango 23a-49a) y un seguimiento mediano de 7 años (rango 1-19). El 68% de los enfermos recibió tratamiento, hidroxiurea (74%) y anagrelide (26%). El tratamiento con hidroxiurea fue bien tolerado en cuanto a efectos adversos, registrándose únicamente una neoplasia (al igual que el grupo no tratado). Sin embargo, en cuatro enfermos se suspendió anagrelide por efectos cardiovasculares (hipotensión, taquicardia). El 31% de los pacientes presentó complicaciones trombóticas. El 50% de los pacientes presentaba la mutación JAK-2 V617F. No se observó diferencia significativa en cuanto a frecuencia trombótica y gravedad de los episodios entre pacientes con la mutación JAK-2 V617F y los que no la tenían, aunque sí en cuanto a la presencia de esplenomegalia (27% vs 0,09%) y cifra plaquetaria al diagnóstico, con mediana menor en el grupo con mutación, lo que se tradujo en menos pacientes tratados (54% vs 81%, p<0,05). Todos los pacientes con mutación JAK-2 V617F que requirieron tratamiento recibieron hidroxiurea con buen control de sintomatología. **Conclusiones:** 1. El porcentaje de complicaciones trombóticas del grupo estudiado fue del 31% siendo la mitad de los episodios severos. La mortalidad del grupo fue nula. 2. Los pacientes JAK-2 V617F positivos presentan menor necesidad de tratamiento y mayor proporción de esplenomegalia. El grupo de alto riesgo tuvo idéntica frecuencia trombótica que el grupo JAK-2 V617F negativo. 3. Aunque anagrelide presenta en nuestra serie efectos cardiovasculares que dificultan su tolerancia, su acción selectiva sobre el megacariocito lo perfila como una buena opción terapéutica en este grupo con esperanza de vida prevista elevada. La incidencia de neoplasia asociada a hidroxiurea parece similar a la de los enfermos sin tratamiento aunque el tiempo de seguimiento es escaso.

**EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LMC Y APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS DEL GRUPO EUROPEAN LEUKEMIANET. EXPERIENCIA EN NUESTRO SERVICIO****PO-172**J.M. Puerta Puerta, L. Entrena Ureña, P. López Garrido, M. Jurado Chacón  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** El estudio IRIS que comparaba Imatinib frente a Interferón más Arabinósido de citosina en pacientes con LMC en FC, mostró la superioridad de Imatinib, con una supervivencia global a los 7 años del 86%, estableciendo dicho fármaco como tratamiento de primera línea. En el 2006, el grupo de trabajo European LeukemiaNet publicó las recomendaciones para identificar las respuestas subóptimas y fallos al tratamiento con Imatinib, evaluando las respuestas a los 3, 6, 12 y 18 meses, y modificando la actitud terapéutica, aumentando la dosis del mismo o cambiando a un inhibidor tirosina-cinasa de segunda generación.

**Objetivos:** Estudio descriptivo analizando los tratamientos aplicados y los cambios en la evolución de la enfermedad que supuso la aparición de los inhibidores de la tirosina-cinasa y la adaptación de los criterios de fallo y respuesta subóptima del grupo European LeukemiaNet.

**Pacientes, material y métodos:** Muestra de 45 pacientes con LMC en FC salvo una FA; mediana de edad 50 años (18-82), distribución por sexo del 50% e Índice de Sokal bajo 30%, medio 39%, alto 31%.

**Resultados:** 5 pacientes en tratamiento exclusivo con Hydrea (3 por elevada edad y 2 por intolerancia farmacológica) de los cuales 1 exitus y 4 con RHC; 5 pacientes recibieron Interferón más Citabina de los cuales 1 presenta RMC sin progresión de la enfermedad y en abstención terapéutica por 6 años de evolución y 4 continuaron tratamiento con Imatinib. 34 pacientes restantes con diagnóstico en fase crónica, comenzaron con Imatinib a dosis de 400 mg/24h tras citoreducción con Hydrea. Siguiendo los criterios de clasificación del grupo European LeukemiaNet estudiamos 26 pacientes diagnosticados desde 2004 obteniendo un 95,23% de RCC y 47,61% de RMC a los 18 meses de tratamiento (Ver tabla adjunta). Aparecieron 2 fracasos, con pérdida de RCC a los 6 y 18 meses, a los que se trató con Nilotinib estando actualmente en RCC, y dos respuestas subóptimas a los 6 meses, que obligaron al aumento de la dosis de Imatinib a 800mg, consiguiendo una RCC en la siguiente evaluación.

**Conclusiones:** Se ha comprobado que alcanzar tempranamente las respuestas citogenética y molecular se asocia a una baja tasa de progresión de la enfermedad. La aparición de los criterios del European LeukemiaNet para la definición de respuesta subóptima y fallo, determinó un cambio de actitud terapéutica consiguiendo un aumento significativo de las RCC y de la SLP. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos queda restringido al fracaso a los inhibidores de tirosina-cinasa y puede considerarse en caso de respuesta subóptima con bajo riesgo clínico para el trasplante.

N (Granada)	Seguimiento	RCM	RCC	RMM	RMC
26	6 meses	5 (19,23%)	21 (80,76%)	6 (23,07%)	2 (7,69%)
24	12 meses	1 (4,16%)	23 (95,83%)	3 (12,50%)	10 (41,66%)
21	18 meses	1 (4,76%)	20 (95,23%)	7 (33,33%)	10 (47,61%)

**TRATAMIENTO CITORREDUCTOR QUIMIOTERÁPI-  
CO Y RESPUESTA SEGÚN CRITERIOS DEL EUROPEAN  
LEUKEMIA NET EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA  
ESENCIAL Y POLICITEMIA VERA**

**PO-173**

C. Besses, A. Álvarez Larrán, L. Martínez Avilés, R. Longarón, S. Serrano, B. Bellosillo  
Servicio de Hematología Clínica y Patología. Hospital del Mar.  
Grup de Recerca Aplicada en Neoplasies Hematològiques-IMIM

**Fundamento:** El European Leukemia Net (ELN) ha propuesto recientemente unos criterios definitivos de respuesta clínico-hematológica, molecular e histológica para pacientes con trombocitemia esencial (TE) y policitemia vera (PV) que reciben agentes citorreductores.

**Objetivo:** Analizar la respuesta clínico-hematológica (RCH) y molecular (RM) según criterios del ELN, así como los factores predictivos para su obtención en pacientes con TE y PV.

**Material y métodos:** 63 pacientes (37 TE y 26 PV) diagnosticados de forma consecutiva según criterios de la OMS. Todos los pacientes con PV presentaban la mutación JAK2V617F (15 homocigotos) y 21 de los 37 pacientes con TE (57%) presentaban la mutación en heterocigosis. El tratamiento citorreductor administrado fue hidroxicarbamida en todos los pacientes excepto en dos (busulfán). La mediana de tiempo de tratamiento citorreductor fue de 29 meses (4-133) con una dosis media diaria de hidroxicarbamida de 968 ± 251 mg y de 958 ± 206 mg para TE y PV, respectivamente. La evaluación de la respuesta molecular en los pacientes JAK2V617F-positivos se realizó en granulocitos de sangre periférica mediante RT-PCR cuantitativa cada 3-6 meses. Los criterios de respuesta clínico-hematológica y molecular fueron los recomendados por el ELN (Blood 2009; 113:4829). La probabilidad de RCH y RM se calculó por el método de Kaplan-Meier seguido de log-rank test.

**Resultados:** La RCH se observó en 55/63 (87%) pacientes. La mediana de tiempo para la RCH fue de 4 meses con una probabilidad de respuesta a los 6 y 12 meses del 62% y 78%, respectivamente. La RCH fue más frecuente y más rápida en la TE que en la PV, 70% vs 38% a los 6 meses, p=0.06. Las variables asociadas de forma significativa en el momento del diagnóstico a una menor probabilidad de obtener a los 6 meses una RCH fueron la presencia de esplenomegalia palpable (p=0.005), LDH aumentada (p=0.001) y porcentaje de alelos JAK2V617F ≥ 50% (p=0.03). En el análisis multivariado, la presencia de esplenomegalia palpable al diagnóstico fue la única variable asociada a una menor probabilidad de obtención de una RCH (HR: 0.3, IC95%: 0.1-0.6, p=0.003). La RM se objetivó en 25/47 (53%) pacientes valorables. En todos los casos fue parcial. La mediana de tiempo para la RM fue de 9 meses (2-42) con una probabilidad de respuesta a los 12 y 18 meses del 32% y 44%, respectivamente. La disminución media del porcentaje de alelos mutados fue de -35±42% y de -33±36% en PV y TE, respectivamente. Las variables al diagnóstico que se asociaron de forma significativa con una mayor probabilidad de obtener a los 18 meses un RM fueron la homocigosidad para JAK2V617F (p=0.01), trombocitosis < 600 x 10<sup>9</sup>/L (p=0.05) y un Hcto ≥ 0,45 L/L (p=0.009). El diagnóstico (PV vs TE), la edad, el género, la esplenomegalia, la cifra de leucocitos y la LDH no se asociaron con la probabilidad de obtener una RM. En el análisis multivariado la única variable asociada a una mayor probabilidad de RM fue el Hcto ≥ 0,45 L/L (HR: 3,6; IC95%: 1,3-9,8, p=0.01).

**Conclusiones:** 1. La quimioterapia citorreductora en pacientes con TE y PV consigue respuestas clínico-hematológicas en la mayoría de pacientes y respuestas moleculares en más del 50% de pacientes. 2. La esplenomegalia es un factor clínico predictivo de una menor probabilidad de conseguir una respuesta clínico-hematológica mientras que un Hcto ≥ 0,45 L/L es el parámetro hematológico que mejor predice la obtención de una respuesta molecular.

Agradecimientos. Este estudio ha sido financiado con la beca EC07/90791 del Fondo de Investigaciones Sanitarias

**ALTERACIONES CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES DE  
LOS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS  
PHILADELPHIA NEGATIVOS Y SU RELACION CON LA  
FORMA DE PRESENTACIÓN**

**PO-175**

M. Anguita Arance, P. González Sierra, F. Almagro Torres, J.A. López López, F.J. Fernández Sánchez, A. Domínguez Arranz, S. Durán Nieto, A. Alcalá Muñoz  
Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

**Introducción:** Los síndromes mieloproliferativos crónicos son un grupo de entidades hematológicas con características clínicas y evolutivas muy afines y de etiología probablemente común. Definen un conjunto de alteraciones derivadas de toda proliferación medular, que en mayor o menor grado, afecta a todas las líneas celulares. Estas entidades suelen cursar con evolución crónica, esplenomegalia y con recuentos periféricos en proporción variable y tienen tendencia a desarrollar fibrosis reticulínica y colágena. Dado su carácter clonal, se han descrito alteraciones cromosómicas (1, 8, 9, 13 y 20) y moleculares, como la mutación V617F del JAK2, que condicionan o favorecen el desarrollo de estos síndromes. **Objetivo:** Describir la forma de presentación y características clínicas de los síndromes mieloproliferativos Philadelphia negativos y su posible relación con alteraciones cromosómicas y la presencia de la mutación JAK2. **Métodos:** Se analizaron un total de 38 pacientes con síndromes mieloproliferativos Philadelphia negativos, recibidos en consultas externas de Hematología en los últimos 7 años. A todos los pacientes se les realizó biopsia de cresta ilíaca con aspirado medular, citogenética, ecografía abdominal, estudio de bcr-abl y en los casos que fue posible, la mutación JAK2. **Resultados:** De los 38 pacientes, 22 de ellos fueron diagnosticados de trombocitemia esencial (57,9%), 12 policitemia vera (31,6%) y 4 Mielofibrosis (10,5%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 67,5 años (rango 24-82). La distribución por sexo fue del 50%. En 6 de los 38 pacientes no hubo crecimiento en el cultivo corto de celularidad de médula ósea, no siendo posible su valoración. A nivel citogenético, de los 30 pacientes valorables, se detectó un cariotipo normal en el 86,6% de los pacientes. Dentro de los cariotipos anómalos, la alteración más frecuente fue la trisomía del cromosoma 9 (2 casos), deleción del 13 y deleción del 7, un caso cada uno. La determinación de la mutación del JAK2 en sangre periférica por PCR, solo se pudo realizar en el 79% de los casos (30 de los 38 pacientes). Se detectó alteración positiva en el 26% de los pacientes en los que se realizó. La presentación del síndrome se asoció con la presencia o no de la mutación JAK2, de forma muy similar a la descrita en la literatura: 10% de la TE, 62% de las PV y 33% de las MF. Siendo más característica de la PV con una p=0.02. Hemos observado una relación muy marcada entre la presencia o no de la mutación JAK2 con las cifras de hemoglobina al diagnóstico de forma muy significativa (13,75 g/dl vs. 17,68 g/dl con una p=0.0001). En cambio, la cifra de plaquetas al diagnóstico no se correlaciona con la presencia de la mutación JAK2 (p=0.07). En el análisis multivariante se constata que la elevación de LDH es muy característica de la mielofibrosis idiopática, no siendo así en el resto de los SMPc. Igualmente existe una relación directa de la LDH con el aumento del tamaño del bazo, confirmando esta relación significativa (p=0.01). La presencia de esplenomegalia, es constante en la mielofibrosis idiopática, variando su presentación en el resto de síndromes mieloproliferativos. En el 50% de la policitemia vera y en el 30% de las trombocitemias esenciales se detecta esplenomegalia. No hemos conseguido demostrar la correlación entre la edad de presentación de la patología y la presencia o no de la mutación JAK2 como se describe en la literatura. **Conclusiones:** 1. El amplio abanico de formas de presentación de los síndromes mieloproliferativos y la heterogeneidad que hacen que se presenten como cuadros frontera, hacen necesario la búsqueda de parámetros diagnósticos específicos de cada patología para poder así aclarar su origen. 2. La determinación del JAK2, aparte de asociarse con más intensidad a determinados tipos de síndromes mieloproliferativos y ser marcador de clonalidad, puede ser una potencial diana terapéutica. 3. La activación de la vía STAT a través de la kinasa de Janus, como hemos visto en nuestra muestra, se asocia con unos niveles más altos de hemoglobina y se está estudiando papel en la incidencia de la ETEV en SMPc. 4. La LDH podría ser un parámetro de relevancia en la valoración diagnóstica de los síndromes mieloproliferativos crónicos y posiblemente podría ser incluida entre los criterios diagnósticos, aunque este hecho está pendiente de validación.

**LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN LA ERA IMATINIB:  
EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO Y COMPARACIÓN  
CON EL ESTUDIO IRIS**

**PO-174**

B. Xicoy, M. Morgades, L. Zamora, M. Xandri, J. Manuel Sancho, M. Batlle, N. Lloveras, A. Flores, I. Rodríguez, L. López, M. Moreno, F. Millá, J.M. Ribera, E. Feliu  
ICO-Badalona. Institut Català d'Oncologia. Badalona (Barcelona)

**Fundamento y objetivo:** Las actualizaciones periódicas del estudio IRIS confirman la durabilidad de la eficacia de imatinib (IM) en la LMC con una toxicidad aceptable. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y los resultados del tratamiento con imatinib en una serie de 48 pacientes (pts) afectados de LMC en un solo centro según las recomendaciones de la European Leukemia Net y comparar la supervivencia global (SG) con la de estudio IRIS.

**Pacientes y métodos:** Entre los años 2002 y 2009, 48 pts afectados de LMC recibieron IM en algún momento de la evolución. Se evaluó la respuesta hematológica (RH), citogenética completa (RC), molecular completa (RM) y los efectos secundarios, a los 3, 6, 12 y 18 meses y la respuesta global en el periodo de 18 meses. Se analizaron los motivos de cambio de tratamiento a dasatinib (DA) y nilotinib (NI) y la evolución clínica de los pacientes que presentaron una mutación. De los pts que recibieron un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) se analizó el motivo, tipo de TPH y evolución y tratamiento post-TPH. Se analizó la SG y se comparó con la del estudio IRIS.

**Resultados:** Edad mediana 47 años (límites 15-85), 30(63%) varones, con dosis inicial de IM 400mg/día y 800mg/día en 43(96%) y 2(4%), respectivamente. RH: 36/39 pts.(92%), RC 31/38(82%), RM 10/38(26). Respuesta global: respuesta óptima 20(54%), respuesta subóptima 10(27%), fracaso 7(19%). Efectos secundarios (218): retención hídrica 7(33%), hematológica 5(24%), digestiva 4(14%), otros (24%). Cambio de tratamiento: 12 pts (27%), por toxicidad 7 (16%), por no respuesta 5(11%). Cuatro pts recibieron NI (intolerancia a IM 3 pts., fracaso a IM 1 pt.) y 3 pts. recibieron DA (citopenias con IM un pt. y recidiva pos-TPH 2 pts.). Se realizaron 7 TPH: motivo: RSO 1, fracaso 4 (fase acelerada 2, crisis blástica mielóide 1, intolerancia IM/DA 1), debut con crisis blástica linfóide 2; tipo: emparentado 5, SCU 1; Un pt recibió infusión de linfocitos de donante, 2 pts DA, 5 pts presentaron enfermedad de injerto contra huésped. En 4/5 pts. en los que se halló una mutación (T277A, V379I, L340L, S417Y y deleción exón 7) fracasó el tratamiento con inhibidores de tirosina-kinasa o el TPH. La RM estimada a 7 años en el estudio IRIS fue del 85-90% y, con una mediana de seguimiento de 3 años en nuestra serie, la RM fue del 73%. La SG de los pts del estudio IRIS fue del 86% y la SG de nuestra serie fue del 83%.

**Conclusiones:** 1-En nuestra serie de pts con LMC las tasas de RH, RC y RM fueron similares a las reportadas en la literatura. 2-Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaron una respuesta insuficiente a IM o efectos secundarios en los primeros 18 meses de tratamiento. 3-En un tercio de los pacientes fue necesario un cambio de tratamiento a lo largo del seguimiento. 4-La SG de los pts de nuestra serie fue similar a la del estudio IRIS. Subvencionado en parte por la beca P-EF-08 de FJIC (Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia)

**INFLUENCIA EN LAS RESPUESTAS DE LOS ÍNDICES PRO-  
NÓSTICOS DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN  
PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO SERVICIO**

**PO-176**

A.R. Martín Cerezo, M.C. Ruiz Nuño, A.F. Jiménez Velásco, A. I. Heiniger Mazo  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Introducción:** Los principales índices pronósticos empleados en la Leucemia mielóide Crónica (LMC) son el Índice de Sokal y el de Hasford. Ambos abarcan como factores pronósticos la edad, el tamaño del bazo, la trombocitosis existente y el porcentaje de blastos circulantes. Además el índice de Hasford toma también en consideración los porcentajes iniciales de eosinófilos y basófilos. La presente comunicación trata de relacionar estos índices pronósticos con las respuestas obtenidas con los distintos inhibidores de la tirosina-kinasa disponibles.

**Pacientes y métodos:** De los 39 casos de LMC diagnosticados en nuestro servicio en un periodo de tiempo comprendido desde marzo de 1998 hasta noviembre de 2008, se han analizado retrospectivamente los pacientes en los que se empleó imatinib (5 casos en los que se empleó imatinib han sido excluidos por éxitos a causa de comorbilidad acompañante previa a valoración de respuesta); 29 en total (16 hombres y 13 mujeres). De ellos, se administró en 7 pacientes Dasatinib como segunda línea y Nilotinib en un caso como tercera (aún pendiente de valoración de respuesta). La edad mediana de los pacientes analizados fue de 53 años (r:15-81). ECOG: 0 (25 pacientes), 1 (2 pacientes), 2 (1 paciente) y 3 (1 paciente). Se analizan las respuestas óptimas (RO), subóptimas (RsO) y fracaso de tratamiento (FR) relacionándolo según el pronóstico de partida del paciente bajo los índices de Sokal y Hasford.

**Resultados:** (tabla) \*1 paciente se encuentra pendiente de valorar respuesta. Como datos llamativos podemos observar que se obtiene un 82% de respuestas óptimas al tratamiento con Imatinib cuando partimos de un índice pronóstico Sokal y Hasford bajos. De los 4 pacientes con un índice de Sokal alto tenemos que un 75% presentan fracaso ante el tratamiento con imatinib. Sin embargo, los dos pacientes que, en nuestra serie, alcanzan un índice de Hasford alto se encuentran en respuesta óptima. En los casos en los que se obtiene fracaso bajo tratamiento con imatinib, empleamos Dasatinib. Con éste, observamos que el 100% de los pacientes que parten de ambos índices pronósticos bajos están en respuesta óptima. Por contra, se obtiene mayor porcentaje de casos en los que este tratamiento fracasa cuando el índice de Sokal y el de Hasford aumentan.

**Conclusiones:** Tal como encontramos en la literatura, se observa en la presente comunicación, que en los pacientes que parten con unos índices de Sokal y Hasford bajos podemos prever una alta tasa de respuestas óptimas con Imatinib. En los pacientes que presentan fracaso en estas circunstancias sería interesante realizar estudio de mutaciones para verificar si el fracaso del tratamiento se debe a resistencia al Imatinib.

IMATINIB (29 pacientes)					
SOKAL			HASFORD		
Bajo	Intermedio	Alto	Bajo	Medio	Alto
22 pacientes (75,9%)	3 pacientes (10,3%)	4 pacientes (13,8%)	11 pacientes (37,9%)	16 pacientes (55,2%)	2 pacientes (6,9%)
RO: 18 pac (82%) FR: 4 pac (18%)	RO: 3 pac (100%)	RO: 1 pac (25%) FR: 3 pac (75%)	RO: 9 pac (82%) FR: 2 pac (18%)	RO: 11 pac (69%) FR: 5 pac (31%)	RO: 2 pac (100%)
DASATINIB (7 pacientes)					
SOKAL			HASFORD		
Bajo	Alto	Bajo	Medio		
5 pacientes (71,4%)	2 pacientes (28,5%)	2 pacientes (28,5%)	5 pacientes (71,4%)		
RO: 4 pac*	RO: 1 pac (50%) FR: 1 pac (50%)	RO: 2 pac (100%)	RO: 3 pac*		

**ANÁLISIS CASUÍSTICO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN NUESTRO CENTRO**
**PO-177**

A.R. Martín Cerezo, M.C. Ruiz Nuño, A.F. Jiménez Velasco, A.I. Heiniger Mazo  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Introducción:** La Leucemia Mielóide Crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico caracterizada por la translocación t(9;22)(q34;q11) (cromosoma Filadelfia) que da lugar al gen de fusión BCR/ABL. El tratamiento de primera línea actualmente es el Imatinib mesilato, un inhibidor tirosina-cinasa BCR/ABL. Disponemos ya de otros inhibidores de segunda generación para pacientes resistentes o intolerantes a Imatinib. La presente comunicación analiza los casos de LMC diagnosticados en nuestro servicio, prestando especial atención a las respuestas obtenidas con los distintos inhibidores.

**Pacientes y métodos:** Se han analizado retrospectivamente 39 casos (23 hombres y 16 mujeres) diagnosticados desde marzo de 1998 hasta noviembre de 2008, todos con presentación en fase crónica. La edad mediana al diagnóstico fue de 53 años (r: 15-86). ECOG: 0 (32 pacientes), 1 (4 pacientes), 2 (1 paciente) y 3 (2 pacientes). Índice pronóstico de Sokal: Bajo (27 casos), Intermedio (3 casos) y Alto (6 casos). Se valora la respuesta a Imatinib en 30 pacientes (resto de pacientes: 4 con pérdida de seguimiento, 4 con éxito previo a la aparición de Imatinib y 1 con éxito tras 2 meses de Imatinib por comorbilidad acompañante) con una mediana de seguimiento de 47,7 meses (3,3-81,7). La dosis de inicio utilizada fue de 400 mg al día. Se administró Dasatinib como segunda línea en 7 casos y Nilotinib en 1 caso como tercera línea.

**Resultados:** En la siguiente tabla se muestran las frecuencias acumuladas de respuestas de los pacientes en los cortes de tiempo de 3, 12 y 18 meses, según lo establecido en las guías clínicas actuales: (\* tabla) En 23 de los 30 casos (77%), se consiguió respuesta óptima con Imatinib, aunque 22 de ellos precisaron cambio en la dosis durante el tratamiento (escalada de dosis en 14 pacientes por respuesta subóptima y descenso temporal en 8 por efectos secundarios). Fue necesario suspender Imatinib en 7 pacientes (23%) (6 por fallo de tratamiento y 1 caso por toxicidad grado 3 no hematológica), empleándose en todos ellos Dasatinib como inhibidor de segunda línea: se encuentran con respuesta óptima 5 pacientes de los 7 que lo iniciaron (RCC en 5 pacientes, RMM en 4 casos y RMC en 2). En 1 paciente no se ha podido valorar aún respuesta por inicio muy reciente y el otro consiguió RHC pero ninguna respuesta citogenética a los 6 meses, por lo que se consideró fallo de tratamiento y ha cambiado recientemente a Nilotinib (pendiente de valoración de respuesta).

**Conclusiones:** En nuestra serie encontramos que un 77% de los pacientes consiguieron respuesta óptima con Imatinib, aunque un 46% precisó escalada de dosis. En un 20% (6/30) del total se produjo fallo de tratamiento y de esos, se consiguió rescatar al 83% con la 2ª línea de tratamiento (Dasatinib), por lo que los inhibidores de 2ª generación se muestran como una opción eficaz y segura en estos pacientes.

IMATINIB	RHC	RCC	RMM	RMC
Tiempo evaluación	3 meses	12 meses	18 meses	>18 meses
Número pacientes	30/30 (100%)	21/27 (77%)	14/27 (55%)	12/27 (44%)
Respuesta Hematológica Completa: RHC; Respuesta citogenética Completa: RCC; Respuesta Molecular Mayor: RMM y Respuesta Molecular Completa: RMC				

**ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE: ESTUDIO UNICÉNTRICO DE 32 PACIENTES**
**PO-177A**

L. Quintana París<sup>1</sup>, R. Fernández Fernández<sup>2</sup>, A. González Menchen<sup>2</sup>, N. Fernández Escalada<sup>1</sup>, J. Sánchez García<sup>1</sup>, J. Serrano López<sup>1</sup>, P. Gómez García<sup>1</sup>, F. Martínez Guibalde<sup>1</sup>, R. Rojas Contreras<sup>1</sup>, C. Pérez Seoane<sup>2</sup>, A. Torres Gómez<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

**Introducción y objetivo:** La Enfermedad Linfoproliferativa Post Trasplante (ELPT) es una complicación grave del tratamiento inmunosupresor del trasplante de órgano sólido (TOS) y del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con elevada morbi-mortalidad. La infección por el Virus de Epstein-Barr (VEB) juega un papel importante en el desarrollo de la ELPT. Las opciones terapéuticas ante el diagnóstico de esta patología dependen del carácter monomorfo o polimorfo y del subtipo histológico, y comprenden la disminución de la inmunosupresión (IS), el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 y la combinación de agentes quimioterápicos.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron en el estudio a 32 pacientes de nuestro centro diagnosticados de ELPT entre 1998 y 2009, tras haber recibido un TOS o TPH entre 1991 y 2008. El análisis estadístico se realizó con SPSS 15.0.

**Resultados:** A) Características de los pacientes: Se estudiaron un total de 32 pacientes, 23 varones y 9 mujeres. El tipo de trasplante fue renal (6), cardíaco (4), pulmonar (10), hepático (7), alógeno de progenitores hematopoyéticos (3), hígado-riñón (1) y corazón-riñón (1). De éstos, 10 eran niños de 1 a 14 años. La mediana de edad al trasplante fue de 32 años (rango: 1-62), y la mediana de edad al diagnóstico de ELPT de 38 años (rango: 3-77). La mediana de tiempo desde el trasplante al diagnóstico de ELPT fue de 34,2 meses (rango: 2-180). 8 pacientes (25%) desarrollaron ELPT en el primer año post trasplante. En 11 pacientes (34,4%) se observaron signos de rechazo del trasplante previos a la aparición de ELPT. El tratamiento de la ELPT no fue uniforme y dependió de la histología: en 15 de 19 pacientes se disminuyó la IS, en 17 de 23 se administró quimioterapia y en 9 de 18 se administró Rituximab solo o en combinación con quimioterapia. B) Clasificación histológica: 8 eran polimorfos y 20 monomorfos. De éstos, 7 eran Linfoma Burkitt, 10 LBDCG, 1 NK/T, 1 Folicular y 1 LAL. De 17 muestras de pacientes analizados, 9 fueron EBEB+ (52,9%). C) Infección por VEB: de 9 pacientes en que se analizó la infección activa de VEB por PCR, 5 fueron positivos. D) Respuesta al tratamiento y supervivencia: Un 55,2% de los pacientes alcanzaron la remisión completa. No se observaron diferencias entre éstos y los que no la alcanzaron en cuanto al tratamiento administrado. La supervivencia global (SG) del conjunto de estos pacientes fue del 42% con una mediana de seguimiento de 13,5 meses, observándose mayor SG en aquellos pacientes en los que se disminuyó la inmunosupresión (p<0,001). También se observó una tendencia a mayor SG en aquellos pacientes con ELPT polimorfo (p=NS).

**Conclusiones:** La ELPT es una entidad compleja en cuyo origen están implicados, entre otros factores, la inmunosupresión post trasplante así como la infección por VEB. Se presenta en una amplia variedad de características histológicas, y por tanto, en su tratamiento se contemplan varias opciones terapéuticas, si bien es cierto que en general tiene mal pronóstico.

**MIELODISPLASIAS Y APLASIA MEDULAR**
**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LENALIDOMIDA (REVLIMID, CC5013) EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS.**
**PO-178**

**RESULTADOS DEL REGISTRO NACIONAL**  
J. Sánchez García<sup>1</sup>, S. Osorio, R. Andreu, J. Bueno, P. Montesinos, J. Muñoz Muñoz, B. Nomdedeu, B. Arizabalaga, M. García Fintos, G. Ramírez, F. Ramos, A. Bailen<sup>1</sup>, C. Funes, J. García Laraña, P. García Sánchez, J.R. González Pomar, D. Monteagudo, A. Pascual, J.N. Rodríguez<sup>2</sup>, A. Ibáñez, J. Loscertales, M.A. Cortés, L. Escoda, G. Martín Núñez, P. Galán, López San Román, B. Xicoy, C. Cervero, M. Tudela, M. Rodríguez, T. Hernández Santamaría, J. Sánchez-Rodríguez, A. Fernández Jurado<sup>3</sup>, A. Torres Gómez, C. Sanz  
Registro Nacional de Lenalidomida. <sup>1</sup>Grupo Andaluz de SMD

**Introducción:** Las opciones terapéuticas de las que disponemos para el tratamiento de pacientes afectados de síndrome mielodisplásico (SMD) están aumentando. Lenalidomida (Revlimid, CC5013) es un agente inmunomodulador (IMiDs) con efecto anti-angiogénico aprobado por la FDA para el tratamiento de SMD de riesgo 0-1 con delección 5q (del5q) aislada o compleja y dependencia transfusional. En abril 2007 se inició el Registro Nacional de Lenalidomida (RNL) para agrupar la información de los pacientes afectados de SMD tratados con Lenalidomida en uso compasivo.

**Pacientes y métodos:** A fecha 15-Junio-2009 se han incluido en el RNL 77 pacientes de 33 centros (49 mujeres y 28 varones) con una mediana de edad de 68,5 años (rango: 37-91) diagnosticados de SMD según clasificación OMS: Síndrome 5q- (n=45), Anemia refractaria (AR) (n=3), Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA) (n=14), Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM) (n=5, 1 CRDM+SA), Anemia Refractaria con exceso de blastos-1 (AREB-1) (n=5) y Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (AREB-2) (n=4) y LAMs (n=1). El índice pronóstico internacional IPSS fue 0 (n=56), Intermedio-1 (n=15) e Intermedio-2 (n=5) y alto (n=1). El cariotipo al diagnóstico fue del5q aislada (n=54), del 5q- complejo (n=8) y cariotipo normal u otros (n=15). 54 pacientes habían recibido tratamientos previos principalmente Eritropoyetina con/sin G-CSF. La mediana de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de lenalidomida fue de 26 meses (rango: 2-156). La mediana de necesidades transfusionales en las 8 semanas previas al tratamiento fue de 4 Concentrados Hemáticos (CH) (rango: 0-21).

**Resultados:** 65 pacientes (84%) iniciaron tratamiento con Lenalidomida a dosis de 10mg/24h vía oral durante 21 días cada 28 días, y 12 pacientes (16%) a dosis de 5mg/24h. 39 pacientes (51%) recibieron profilaxis enfermedad tromboembólica (70% con AAS). El 52% de los pacientes ha precisado interrupción y/o modificación de dosis principalmente por neutropenia grados 3-4 (54%) y trombopenia grados 3-4 (26%) que precisó empleo de G-CSF en 40% y de transfusión de plaquetas en 8%. Se registraron episodios de neutropenia febril en el 9,5% de los pacientes. Se han registrado 3 (4,2%) episodios trombóticos (1 arterial, 1 TVP y 1 TEP) y rash cutáneo en 12,3%. De los 56 pacientes afectados de SMD del5q y riesgo 0-1, alcanzaron independencia transfusional (IT) el 75% con una mediana de duración de 32 semanas (rango 8-132). Para los pacientes que han recibido al menos cuatro ciclos la IT se alcanzó en el 86,8%. La respuesta citogenética fue solamente evaluada en 54,2% de los pacientes con 14 RC y 5 RP. Globalmente la respuesta, según los criterios IWG modificados, fue RC 46,4% y RP 8,9%. A Junio-09 28 pacientes (50%) permanecen en tratamiento, con 10,7% de supresión por toxicidad, 16,1% por Respuesta completa, y 16,1% por pérdida de respuesta. 2 pacientes mostraron en el cariotipo evolución clonal. De los 6 pacientes afectados de SMD del5q con riesgo Int-2alto, 2 pacientes alcanzaron IT y Respuesta Citogenética parcial. De los 15 pacientes afectados de SMD sin del5q, principalmente ARSA, 5 (33,3%) alcanzaron IT.

**Conclusiones:** Lenalidomida produce respuestas hematológicas con independencia transfusional en un porcentaje elevado de pacientes afectados de SMD del5q de bajo riesgo. La toxicidad hematológica precisa manejo con modificación de dosis y soporte en un alto porcentaje de pacientes. Los resultados en pacientes con del5q de riesgo Int-2 alto y los pacientes sin del5q son inferiores.

**TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR COMO TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES PORTADORES DE APLASIA MEDULAR**

**PO-179**

C. Vallejo, E. Colado, R. Córdoba, P. Montesinos, A. Rosell, S. Brunet, E. Pérez, J. Petit, J. Sevilla, A. Martín, R. Arranz, J. Serna, A. Sampol, I. Espigado, A. Bailén, L. Vázquez, M. López  
*Grupo de Trabajo de Insuficiencias Medulares (Pethema-GETH)*

**Introducción:** el TIS se considera el tto de elección de la AM grave en ptes >40 años y en los < 40 años en los que un TMO de hermano/a es inviable. La mayor parte de los esquemas de TIS se basan en la combinación de ATG y CsA. Al contrario de lo ocurrido en otros países, durante el periodo 2003-7, en España han estado disponibles dos ATGs: la linfoglobulina (LG) (de caballo) y la timoglobulina (TG) (de conejo). Por tanto, el protocolo terapéutico asistencial de GETH-Pethema incluía ambas opciones. La gran mayoría de los estudios publicados en AM incluyen LG, la cual ya no se fabrica. Por otra parte, no se ha realizado ningún estudio relevante comparando la actividad de ambos productos.

**Ptes y métodos:** estudiamos retrospectivamente la evolución de 101 ptes con AM tratados con TIS en 1ª línea entre 2003 y 2008. Veintinueve ptes (28%) recibieron LG (15 mg/kg/d/x5 d) y 72 ptes (72%) recibieron TG (2.5 mg/kg/d/x5 d). Todos ellos recibieron también CsA. La respuesta al tto fue evaluada en los días +90, +180 y +365. Si no se alcanzaba RC, los ptes recibían un 2º bloque de TIS (TIS-2), una terapia de 2ª línea (TMO o andrógenos) o ningún tto. En los casos en los que se administró un TIS-2, este incluyó LG a las mismas dosis o TG a dosis más altas (3.5 mg/kg/d/x5 d). Se consideró RC cuando se alcanzaron: neutrófilos >1500/µL, plaquetas >100000/µL y hemoglobina >12 mg/dL. Y RP: neutrófilos >500/µL, plaquetas >20000/µL y hemoglobina >8 g/dL. Para los análisis estadísticos se empleó el test chi-cuadrado. Resultados: Tras el 1er bloque de TIS (TIS-1), 27 ptes (el 27%) alcanzaron RC (grupo A) (LG: 38%, TG: 22%) y 20 (20%) RP (LG: 10%, TG: 24%). Treinta y un ptes que no alcanzaron RC tras TIS-1, recibieron un TIS-2 (5 LG y 26 TG) (grupo B), y 43 recibieron otros ttos o abstención terapéutica (grupo C). Tras el TIS-2, 12 ptes (38%) alcanzaron RC (LG: 40%; TG: 38%) y 11 (35%) RP (LG: 40%; TG: 34%). Si excluimos a los ptes del grupo C, la respuesta global (RG) entre los 58 ptes restantes (que recibieron 1 ó 2 TIS) fue del 86% (RC 67%, RP 19%).

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio muestran que: 1) TG es, al menos, tan eficaz como LG para el tto de ptes con AM; 2) la administración de un 2º bloque de TIS incrementa sustancialmente la tasa de respuestas. Hasta la actualidad, no existen estudios en la literatura médica que comparen el resultado de ptes con AM tratados con LG frente a TG. Por ello, a pesar de que nuestro estudio es retrospectivo y no aleatorizado, ofrecen datos únicos de gran utilidad.

**ANEMIA DE FANCONI EN ESPAÑA: ESTUDIO DE LA SEHOP**

**PO-181**

M.ªA. Dasí Carpio  
*Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. Unidad Hematología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia*

**Fundamentos:** La Anemia de Fanconi es una enfermedad autonómica recesiva, caracterizada por inestabilidad cromosómica, fracaso medular, malformaciones asociadas y susceptibilidad para desarrollar cáncer. La prevalencia estimada es de 1-5 x10<sup>6</sup> habitantes. En la XXI Reunión Anual de la SEHP se acordó un estudio nacional de niños afectos de Aplasia Medulares Constitucionales (An Esp Pediatr 1998 s113: 38-40) con la finalidad de conocer su incidencia, distribución geográfica, etnia, consanguinidad, tratamiento, tendencia a la malignización y servir de base para el estudio y terapia génica. Presentamos los resultados del mismo.

**Resultados:** Se han estudiado 185 casos de Anemia de Fanconi en 30 centros hospitalarios de nuestro país. El 50.9% son varones y 49.1% mujeres, de edades al diagnóstico comprendidas entre 1 mes y 14 años (m = 6.7 a), procedentes de 15 Comunidades Autónomas (mayor incidencia en la Comunidad Valenciana, Cataluña y Canarias). Consultaron por las alteraciones hematológicas en el 76% de los casos, existencia de malformaciones en el 16% y antecedentes familiares en el 8%. Presentan consanguinidad 27 casos, otros familiares afectos 30 y el 18% son de etnia gitana. Todos manifestaron inestabilidad cromosómica y el 82% alteraciones fenotípicas (dermatológicas 83%; músculo esqueléticas 63%; retraso pondoestatural 32%; oculares 23%; renales 19%; genito-urinarias 18%; digestivo 10%; cardiovascular 9%; retraso mental 6%. El 9% de los pacientes no presentan malformaciones asociadas. La manifestación hematológica al diagnóstico más frecuente es la macrocitosis (90%) seguida por trombocitopenia (84%) sola o asociada a anemia (68%), con médula ósea hipocelular en 93%. Han recibido tratamiento el 79%: (TPH: 65 pacientes, Andrógenos 63, corticoides 41, E. Crecimiento 17). Dieciséis pacientes se han "malignizado" (mielodisplasia 3, leucemia mielocida aguda 8, carcinoma de boca-cuello 5, dos de ellos trasplantados). Han fallecido el 40% (sepsis, hemorragia, EICH, neumonía intersticial)

**Conclusiones:** Destaca la importancia de la etnia gitana en la serie que llega a ser la quinta parte de la muestra. La ausencia de malformaciones congénitas no invalida la sospecha diagnóstica ya que un 9% de los pacientes no la presentan. El trasplante de precursores hematopoyéticos es un tratamiento bien establecido en nuestro medio, único tratamiento para el fracaso medular si bien no evita la predisposición al cáncer. \* H. La Fe y H. Clínico de Valencia; H.Vall d'Hebrón, H S Joan de Deu, H Sant Pau y H. Clínic de Barcelona; H. Ramón y Cajal, H. Gregorio Marañón, F Jiménez Díaz, H La Paz, de Madrid; H. Reina Sofía, Córdoba; H V Macarena, Sevilla; H V Nieves, Granada; H.Clínico de Valladolid; H General, La Palma; H V Candelaria. H MI Gran Canaria; H. M. Valdecilla, de Santander; HG Santiago Compostela; H V Camino. Pamplona; H. Clínico, Salamanca; H.T Herrera, La Coruña; H G Trías Pujol, Badalona; H General Mostoles; H Parc Taulí, Sabadell; H V Salud. Toledo; H V Arizaca. Murcia; H Torre Cárdenas. Almería; H Germans Trías i Pujol. Badalona; H Miguel Servet. Zaragoza.

**EFFECTOS DEL DEFERASIROX EN EL ESTRÉS OXIDATIVO DE PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y SOBRECARGA FÉRRICA TRANSFUSIONAL**

**PO-180**

A.I. Gallardo, R. García Delgado, A. Fernández Ramos<sup>1</sup>, A. I. Rosell, M.P. Queipo de Llano, A. Campos, G. Ramírez, S. del Castillo  
*Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga*

**Introducción:** Muchos pacientes diagnosticados de síndrome mielodisplásico (SMD), cursan con anemia severa, precisando transfusiones frecuentes y creando una sobrecarga férrica transfusional (SFT) secundaria. Este exceso de hierro libre contribuye a cambios oxidativos en los tejidos mediante la reacción de Fenton, generando radicales libres que van a reaccionar con ácidos grasos poliinsaturados. Esto produce modificaciones oxidativas en proteínas, apoptosis y alteración del ADN de las células sanguíneas y endoteliales, creando daños a nivel cardiovascular.

**Objetivos:** Evaluar el efecto del Deferasirox en el estrés oxidativo de pacientes con SMD y SFT. **Pacientes y métodos:** Se incluyeron en el estudio 15 pacientes con SMD y SFT (ferritina mayor a 1000) y 15 controles sanos. Se administró tratamiento quelante con 20 mg/kg/día de deferasirox a 8 pacientes, 30 mg/kg/día a 4 pacientes, 10 mg/kg/día a 2 pacientes (uno por toxicidad gastrointestinal y uno por toxicidad renal) y se le retiró el tratamiento a 1 paciente por toxicidad ocular. Se estudiaron biomarcadores de estrés oxidativo en las células mononucleadas (potencial de membrana mitocondrial, ROS y el glutatión intracelular) y la expresión de las siguientes moléculas de adhesión en monocitos y neutrófilos: VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, P-selectina y b1-integrina mediante citometría de flujo.

**Resultados:** Los pacientes con SFT presentaron valores basales de estrés y de expresión de moléculas de adhesión superiores a los controles sanos. Los pacientes con SMD tratados con deferasirox que consiguieron disminución de sus cifras de ferritina (10/16) presentaron reducciones estadísticamente significativas de los marcadores de estrés oxidativo con la consecuente mejoría del daño de membrana en las células sanguíneas y en otros órganos, sin llegar a los niveles de los controles sanos (Tabla 1)

**Conclusiones:** Parece que una adecuada quelación del hierro en los pacientes con SMD y SFT reduce la toxicidad celular y parámetros de estrés que contribuirían al daño tisular. Otros estudios adicionales serán necesarios para correlacionar estos cambios con la morbilidad a largo plazo, la mortalidad y calidad de vida en esta población de pacientes.

MARCADOR MOLECULAR	PRETRATAMIENTO MIF+/- SD	POSTTRATAMIENTO MIF+/- SD	CONTROL MIF+/- SD	
VCAM-1	194.5 +/- 5.8	169.8 +/- 4.6	132.3 +/- 3.8	
ICAM-1	201.0 +/- 8.0	145.3 +/- 5.2	122.87 +/- 3.21	
E-SELECTINA	89.8 +/- 2.2	70.3 +/- 2.2	65.32 +/- 1.8	
P-SELECTINA	43.0 +/- 1.8	21.3 +/- 1.7	16.31 +/- 1.3	
1-INTEGRINA	34.8 +/- 1.0	21.3 +/- 1.7	19.32 +/- 1.1	
ROS	H2O2	77.51 +/- 14.77	32.62 +/- 6.08	21.78 +/- 6.5
	O2	36.34 +/- 3.8	25.27 +/- 1.15	17.78 +/- 4.3
GLUTATIÓN INTRACELULAR	177.79 +/- 13.87	295.24 +/- 34.50	358.28 +/- 86	
POTENCIAL DE MEMBRANA MITOCONDRIAL	23.23 +/- 1.71	28.4 +/- 3.46	32.98 +/- 8.06	

Abreviaturas: EC: Célula Endotelial, EPC: Progenitor Endotelial, ICAM: Intercelular adhesión molecula, MFI: intensidad media de fluorescencia, VCAM: Vascular cell adhesión molecule

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CONTINUADO CON 5-AZACITIDINA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO. EVALUACIÓN DE RESPUESTA. DATOS DEL REGISTRO NACIONAL DE SMD**

**PO-182**

J. Falantes<sup>1</sup>, R. García Delgado<sup>2</sup>, R. Sanchoel<sup>3</sup>, M.A. Ibañez<sup>4</sup>, E. Luño<sup>5</sup>, M.J. Fernández<sup>6</sup>, D. Moreno<sup>7</sup>, J. De la Rubia<sup>8</sup>  
*Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>3</sup>Hospital Anau de Vilanova. Valencia. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Alhacete. <sup>5</sup>Hospital Central de Asturias. Oviedo. <sup>6</sup>Hospital Francisco de Borja. Gandía. <sup>7</sup>Hospital Infanta Margarita. Calma (Córdoba). <sup>8</sup>Hospital Universitario La Fe. Valencia*

**Introducción:** El ensayo AZA-001 ha demostrado que 5-azacitidina (AZA) es el primer tratamiento en aumentar significativamente la supervivencia de los pacientes (pts) con síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo. Estos datos cuestionan el paradigma de la relación entre respuesta completa (RC) y supervivencia. Los resultados de AZA-001 muestran que la RC es suficiente pero no necesaria para prolongar la supervivencia. En el estudio de Fenaux y cols, la tasa de RC es modesta (17%), mientras que las respuestas parciales (RP) y las mejoras hematológicas (HI) son mayores, siendo también predictivas de aumento de supervivencia.

**Objetivos:** Analizar el número de ciclos de AZA necesarios para obtener la primera respuesta y el número de ciclos desde la primera respuesta hasta la mejor respuesta en un grupo de pts tratados con AZA según la práctica clínica habitual.

**Métodos:** 115 pts (80 hombres y 35 mujeres. Media de edad 69.2 años) fueron incluidos en el registro. La media de ciclos de AZA recibidos fue 7.29 (rango 1-25). La dosis más frecuentemente utilizada fue 75 mg/m<sup>2</sup> (76.26%). 46 pts (40%) recibieron esquema de 5 días y 69 pts (52.8%) recibieron esquema de 7 días. Se evaluó el número de ciclos de AZA necesarios para obtener la primera respuesta y el número de ciclos desde la primera respuesta hasta la mejor respuesta.

**Resultados:** De los 80 pts (69.5%) que consiguieron respuesta (criterios IWG 2006), la media de ciclos para obtener la primera respuesta fue de 2 (rango 1-9), siendo tan sólo un 4.35% los pts que obtuvieron la mejor respuesta en el primer ciclo y un 15% en los 2 primeros. El 90% de los pts alcanzaron su mejor respuesta en los primeros 4 ciclos y el 98% lo hicieron tras 9 ciclos. Para 42/80 pts que obtuvieron respuesta (52.4%), su primera respuesta fue la mejor respuesta, mientras que el 47.6% restante tuvieron una mejoría en el tipo de respuesta obtenida tras una media de 4 ciclos adicionales (rango 1-9), siendo la media de ciclos para la mejoría de respuesta de 3.34 respecto a la media de 2 ciclos para obtener la primera respuesta

**Conclusiones:** Aunque los pts consiguen HI con AZA en los primeros ciclos, el tratamiento continuado puede llegar a mejorar esta respuesta. Considerando los datos de AZA-001, dado que el tamaño muestral del registro no permite calcular datos de supervivencia relacionados con respuesta, pero sí la mejoría de ésta con el tratamiento a largo plazo; en ausencia de toxicidad inaceptable o progresión

	RESULTADO DEL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA (IWG 2006)			RESULTADO DEL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA (IWG 2006)	
	Nº Pacientes	Porcentaje		Nº Pacientes	Porcentaje
Respuesta completa	21	18.26%	Respuesta eritroide	43	37.39%
Respuesta parcial	6	5.22%	Respuesta plaquetaria	23	20.00%
Respuesta completa medular	10	8.70%	Respuesta neutrófilos	22	19.13%
Enfermedad estable	28	24.35%			
Fallo	31	29.96%			
No indican dato	19	16.52%			



MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO TRATADOS CON 5-AZACITIDINA (AZA): DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL

PO-183

D. de Miguel<sup>1</sup>, R. García Delgado<sup>2</sup>, A. Medina<sup>3</sup>, M.S. Duran<sup>4</sup>, G. Sanz<sup>5</sup>, J. Nicolás<sup>6</sup>, J. Sánchez<sup>7</sup> Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Hospital Universitario de Guadalajara. <sup>2</sup>Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>3</sup>Hospital Costa del Sol, Marbella. <sup>4</sup>Complejo Hospitalario de Jaén. <sup>5</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia. <sup>6</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. <sup>7</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

**Introducción:** El ensayo clínico fase III AZA-001 ha demostrado que la AZA es el primer tratamiento capaz de aumentar la supervivencia en los pacientes con SMD de alto de V riesgo. El adecuado manejo de los EA es importante para evitar discontinuar el tratamiento de forma precoz, antes que se haya conseguido beneficio terapéutico.

**Objetivos:** Evaluar la frecuencia de los EA y su gravedad en un grupo de pacientes tratados con AZA. **Métodos:** 115 pacientes (80 hombres y 35 mujeres; media de edad 69.21 años) fueron incluidos en el registro. De ellos, 76 (65.26%), fueron clasificados como IPSS bajo/intermedio-1, 36 pacientes (31.31%) como intermedio-2/alto y 12 (10.43%) el IPSS se desconoce. La media de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la AZA fueron 56 meses (rango 0-96). Los pacientes recibieron una media de 7.29 ciclos (rango 1-25). La dosis más frecuentemente utilizada fue de 75 mg/m<sup>2</sup> (76.26%), de los cuales el 40% recibió un esquema de 5 días frente al 52.36% que recibió un esquema de 7 días. Se recogieron datos de todos los EA grado III-IV, el ciclo en que se produjeron y las medidas utilizadas para paliarlos, incluyendo reducción de dosis, retraso de ciclo e interrupción del tratamiento por toxicidad.

**Resultados:** De los 115 pacientes analizados el 70% (83 pacientes) no requirieron ajuste de dosis por toxicidad. Los ajustes de dosis ocurrieron durante el primer ciclo en el 80% de los pacientes que las requirieron y solo fue necesario reducción en ese ciclo. Solo el 6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a toxicidad. Los EA no hematológicos más frecuentes fueron gastrointestinales o estuvinieron relacionados con la administración (reacción en el sitio de inyección) y mejoraron con un mejor manejo del fármaco en el caso de los problemas en el punto de inyección o con tratamiento concomitante con antieméticos, procinéticos o loperamida y no fueron causa de retirada del tratamiento. En la mayoría de los pacientes que presentaron toxicidad hematológica, ésta disminuyó de forma paralela a la respuesta. No se observó toxicidad acumulativa ni retardada. Un resumen de los efectos adversos aparece en la tabla 1.

**Conclusiones:** El perfil de seguridad de AZA en nuestros pacientes se corresponde con la descrita en el AZA-001. La mayoría de los EA fueron transitorios, no graves y fueron manejados con retraso de dosis por toxicidad hematológica o medidas de soporte. Los clínicos deben estar alerta ante la aparición de estos efectos adversos porque un adecuado manejo de los mismos permite que los pacientes obtengan el máximo beneficio terapéutico.

EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA

	Nº Pacientes	Porcentaje de pacientes por ciclo					
		Ciclos 1-2	Ciclos 3-4	Ciclos 5-6	Ciclos 7-8	Ciclos 9-10	Ciclos >10
Neutropenia	41	21.74%	9.57%	2.61%		0.87%	11.30%
Trombopenia	16	17.39%	1.74%		0.87%		15.04%
Rash cutáneo	33	4.35%					9.57%
Reacción en punto de inyección	26	17.39%	5.22%	2.61%		0.87%	8.70%
Fiebre neutropénica	32	9.57%	1.74%				11.30%
Anemia	25	13.91%	5.22%	1.74%	0.87%		6.96%
Náusea/vómitos	1	9.57%	4.35%	1.74%	0.87%	0.87%	7.83%
Altas orales	2	0.87%					
Anorexia	3					0.87%	0.87%
Diarrea	1		0.87%				1.74%
Astenia	1						0.87%
Disartria	1						0.87%
Elevación de transaminasas	3						0.87%
Estreñimiento	4		0.87%				1.74%
Hipertermia	1	0.87%	0.87%				1.74%
Infección cutánea por virus herpes zoster	1		0.87%				
Dolor lumbar tipo cólico	1						0.87%
Parafimosis	1		0.87%				
Hipotensión	1						0.87%
Toxicidad Hepática	1						0.87%

EFFECTO DE LA 5-AZACITIDINA EN LOS PACIENTES ANCIANOS (> 75 AÑOS) CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO. DATOS DEL REGISTRO NACIONAL

PO-184

González-Porras<sup>1</sup>, R. García Delgado<sup>2</sup>, M.B. Ors<sup>3</sup>, J.L. Guzmán<sup>4</sup>, G. Deben<sup>5</sup>, Pascual<sup>6</sup>, H. García Quiroga<sup>7</sup>, A. Remacha<sup>8</sup> Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario, Salamanca. <sup>2</sup>Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga. <sup>3</sup>Hospital de Sagunto, Valencia. <sup>4</sup>Hospital de Jerez, Cádiz. <sup>5</sup>Hospital de A Coruña. <sup>6</sup>Hospital de Úbeda, Jaén. <sup>7</sup>Hospital Xeral de Lugo. <sup>8</sup>Complejo Hospitalario de Toledo

**Introducción:** El ensayo clínico AZA-001 ha demostrado que la AZA es el primer tratamiento en aumentar significativamente la supervivencia en los pacientes con SMD de alto riesgo. El hecho que la incidencia de los SMD aumente con la edad limita las opciones terapéuticas, especialmente en los pacientes mayores de 75 años, que no toleran la quimioterapia intensiva.

**Objetivos:** Analizar las respuestas, la independencia transfusional y la tolerancia en este subgrupo grupo de pacientes tratados con AZA según la práctica clínica habitual. El número de pacientes y el escaso seguimiento en la mayoría de los casos no permitió el análisis de supervivencia.

**Materiales y métodos:** Presentamos los resultados de un registro longitudinal multicéntrico retrospectivo diseñado para recoger datos de la historia natural y el manejo de pacientes con SMD tratados con AZA. Se obtuvieron los datos demográficos, las características de la enfermedad y los requerimientos transfusionales de sangre y plaquetas al diagnóstico y previos al inicio del tratamiento con AZA.

**Resultados:** 115 pacientes (80 hombres y 35 mujeres; media de edad 69.21 años) fueron incluidos en el registro. El 87.22% presentaban SMD primario. De estos pacientes 31 eran mayores de 75 años (media 79 rango 76-87). De ellos, 20 pacientes (64.52%), fueron clasificados como IPSS bajo/intermedio-1, 7(22.58%) como intermedio-2 y en 4 (10.90%) el IPSS se desconoce. La media de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la 5-azacitidina fueron 67 meses (rango 2-90). Los pacientes recibieron una media de 7.29 ciclos (rango 1-25). La dosis más frecuentemente utilizada fue de 75 mg/m<sup>2</sup> (79.19%), de los cuales el 35.48% recibió un esquema de 5 días frente al 54.84% que recibió un esquema de 7 días. Previo al tratamiento con AZA, 26 pacientes habían recibido al menos 1 transfusión de las cuales el 77.42% eran de hemáties y el 19.35% eran de plaquetas. El 54.85% de los pacientes obtuvieron respuesta de las cuales el 19.6% fueron RC (6 pacientes), el 29.03% RP (9 pacientes) y el 6.4% respuesta medular (4 pacientes) con un 45.16% de respuesta hematológica (14 pacientes). Los efectos adversos más frecuentes fueron los hematológicos, sin que se hayan apreciado diferencias respecto a lo reportado en el estudio AZA-001 ni con los pacientes de menor edad.

**Conclusiones:** El análisis de los datos en este subgrupo de pacientes mayores de 75 años nos indican una respuesta similar a los pacientes más jóvenes sin aumento en la toxicidad lo que representa una alternativa eficaz y segura en esta población cuya morbilidad muchas veces limita sus opciones terapéuticas.

RESULTADO DEL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA (JWG 2006)

Nº Pacientes	Porcentaje	Nº Pacientes	Porcentaje
0	19.26%	10	45.16%
1	32.00%	1	16.13%
2	6.45%	5	16.13%
3	25.19%		
4	19.26%		

	Nº Pacientes	Porcentaje de pacientes por ciclo			
		Ciclos 1-2	Ciclos 3-4	Ciclos 5-6	No indica ciclo
Neutropenia	11	9.68%	6.45%		16.13%
Trombopenia	7	16.13%	3.23%	3.23%	6.45%
Rash cutáneo	1	3.23%	3.23%		6.45%
Reacción en punto de inyección	4	9.68%	3.23%	3.23%	12.80%
Fiebre neutropénica	8	6.45%	6.45%	3.23%	12.80%
Anemia	3	6.45%	6.45%	3.23%	9.68%
Náusea/vómitos	2	3.23%			3.23%
Anorexia	2				3.23%
Diarrea	2	3.23%			3.23%
Infección cutánea por virus herpes zoster	1		3.23%		3.23%
Estreñimiento	1				3.23%
Dolor lumbar tipo cólico	1				3.23%
Parafimosis	1		3.23%		
Hipotensión	1				0.87%
Toxicidad Hepática	1				0.87%

PREDICTORES DE EVOLUCIÓN A LEUCEMIA AGUDA EN 71 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRÓNICA

PO-185

A. Fernández<sup>1</sup>, A. Jerez<sup>1</sup>, R. Pérez<sup>2</sup>, E. López<sup>3</sup>, M.M. Osma<sup>1</sup>, V. Roldán<sup>1</sup>, E.J. Ortuño<sup>1</sup>, V. Vicente<sup>1</sup> <sup>1</sup>Hospital Universitario Morales Meseguer, Hospital Reina Sofía, Murcia. <sup>2</sup>Hospital de Cieza. <sup>3</sup>Hospital Rafael Méndez, Lorca

**Fundamentos:** La clasificación de la OMS 2008 encuadra la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) dentro de los neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas y la subdivide en dos tipos según el porcentaje de blastos en médula ósea y sangre periférica. Varias series han comunicado factores pronósticos de supervivencia y de transformación a leucemia aguda, con resultados discordantes. El objetivo de nuestro estudio es el análisis de una serie de variables clínicas y biológicas presentes al diagnóstico, como posibles factores pronósticos de evolución en la LMMC.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de LMMC. Se excluyó a los pacientes que recibieron quimioterapia intensiva. Las variables continuas se expresan como mediana (P25-P75) al no ajustarse a la normalidad. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Se analizaron 10 variables como posibles factores pronósticos de evolución a leucemia aguda mediante regresión de Cox univariante y multivariante.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 71 pacientes diagnosticados de LMMC entre marzo de 1992 y febrero de 2009. La edad mediana fue de 75 años (69-79) con predominio del sexo masculino (63%). Dieciséis pacientes (22%) evolucionaron a leucemia aguda mieloblástica. En el análisis univariante, las variables consideradas como factores pronósticos que mostraron significación estadística fueron: blastos en médula ósea  $\geq 10\%$  (OR 7.2), LDH  $\geq 500$  UI/L (OR 2.9), recuento de linfocitos igual o superior a 2500/ $\mu$ l (OR 3), un recuento de monocitos igual o superior a 2000/ $\mu$ l y el requerimiento transfusional al diagnóstico. No mostraron valor pronóstico en la transformación a leucemia aguda, la edad, el sexo, la presencia de organomegalias, la masa plaquetaria, las alteraciones citogenéticas o las variantes mieloproliferativa o mielodisplásica de la clasificación FAB. En el análisis multivariante, mantuvo la significación estadística el porcentaje de blastos en médula ósea  $\geq 10\%$  (OR 4.9; p<0.001) y mostraron tendencia a la significación estadística el recuento de linfocitos igual o superior a 2500/ $\mu$ l (OR 2.44; p=0.09) y el requerimiento transfusional al diagnóstico (OR 3.1; p=0.06).

**Conclusiones:** Un porcentaje de blastos en médula ósea al diagnóstico igual o superior al 10% se muestra como el principal factor pronóstico de evolución a leucemia aguda en los pacientes diagnosticados de LMMC. Un recuento elevado de linfocitos y el requerimiento transfusional al diagnóstico podrían aportar información pronóstica añadida, aunque estos datos deben ser confirmados por otras series.

EMPLEO DE 5-AZACITIDINA EN PACIENTES CON SMD CON IPSS BAJO-INTERMEDIO Y ALTO-INTERMEDIO. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

PO-186

D. de Miguel Llorente, I.L. San Román, N. Golbano, R. Herráez, M. Díaz Morfa, J. Arbeteta, D. Morales, M. A. Muñoz, B. Pinedo Hospital Universitario de Guadalajara

**Introducción:** La aparición de nuevos agentes en el tratamiento de los SMD, ha permitido ampliar las herramientas de soporte (transfusional, factores eritropoyéticos, quelantes) y ofrecer un tratamiento con un agente que por primera vez ha demostrado prolongar la supervivencia. En el ensayo randomizado internacional en fase III (AZA-001) se ha demostrado un aumento en la supervivencia global frente al mejor tratamiento de soporte en pacientes con SMD de alto riesgo. Sin embargo, aún los datos publicados sobre la eficacia de dicho hipometilante en SMD de bajo riesgo, son menos consistentes y pocos estudios se han dirigido en este sentido. Recientemente, la FDA ha aprobado su empleo en todas las categorías de SMD y LMMC, por el contrario según la EMEA, su utilización en la UE está limitada en casos de alto riesgo, LMMC y en SMD con un 20-30% de blastos con displasia trilineal.

**Objetivos:** 1) Evaluar la eficacia y efectos secundarios de la 5-Azacitidina administrada por vía subcutánea en régimen ambulatorio (Hospital de Día). 2) Evaluar el éxito del tratamiento (independencia transfusional, respuesta parcial, fallo de tratamiento), en función del IPSS. 3) Conocer el tiempo de respuesta (Hb >11g/dL, o ascenso de Hb en 2g/dL, o reducción de las necesidades transfusionales en un 50%) y el mejor esquema de tratamiento (7 días; 5 días; 5-2 días). **Pacientes:** En nuestro Hospital, desde septiembre de 2006 hasta mayo de 2009, se han tratado 15 pacientes con SMD. Evaluamos 13 pacientes con un IPSS bajo/intermedio 1, y los restantes con un IPSS alto-intermedio 2. La mediana de edad fue de 70 años (rango 46-80), la ratio de hombres/mujeres fue de 11/4. Atendiendo a la clasificación de la OMS de SMD, tuvimos un paciente diagnosticado de Anemia refractaria (AR), 5 pacientes con anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA), 2 pacientes con anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1 (AREB-1), 2 pacientes con AREB-2, y un paciente con SMD inclassificable. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 48 meses (rango 5-192 meses). El 100% de los pacientes, al inicio del tratamiento, eran dependientes de transfusión de hemáties. El 89% de los pacientes habían recibido algún tratamiento previamente (rhú-EPO-G-CSF 55%, sólo rhú-EPO 34%; quimioterapia intensiva 20%). AZA fue administrado como agente único en todos los pacientes. Todos los pacientes recibieron el esquema estándar de AZA a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>/d s.c. x 7 días cada 28 días. La mediana de número de ciclos fue de 10 (rango 2-18), y un 88% completaron, al menos, 6 ciclos. La duración de la respuesta osciló entre 1 a 8 meses. La toxicidad más relevante observada fue la mielóIT: independencia transfusional; RP: respuesta parcial; NR: no respuesta supresión (grado 3-4) (20%). -No hubo diferencias significativas en el porcentaje de respuesta y la edad, el tratamiento previo de soporte recibió previamente, los requerimientos transfusionales, los niveles de EPO basal y la cifra de Hb previa al tratamiento con AZA.

En cambio, aquellos pacientes con SMD de bajo-intermedio riesgo respondieron mejor al tratamiento (mayor porcentaje de IT+RP) y ausencia de mielotoxicidad.

-3 pacientes cumplieron criterios de LAM, en el momento e iniciar el tratamiento con AZA 2 de ellos con ausencia de respuesta (nº ciclos administrados 2), y actualmente fallecidos. El tercero está vivo. - El 38% de los pacientes han fallecido (4 LAM, 1 Hipertensión pulmonar severa, 1 Ca. vesical) y a un paciente se le perdió el seguimiento.

-En el caso de un paciente tras alcanzar la IT, y recibir 12 ciclos de AZA, se le interrumpió durante 3 meses el tratamiento (periodo estival), y posteriormente e reinició a dosis de 50mg/m<sup>2</sup>/d x 5 días cada 28 días, permaneciendo en IT (ciclos totales 18). **Conclusiones:** 1. El 80% de los pacientes alcanzan una respuesta hematológica. 2. El tiempo de respuesta es rápido (3 meses), aunque algunos pacientes responden lentamente (5 ciclos o más). 3. La eficacia y seguridad de AZA es válida en caso de SMD de bajo-intermedio riesgo. 4. En caso de SMD de alto riesgo, el retraso en el tratamiento, puede comprometer la respuesta debido al tiempo de latencia del fármaco.

Respuesta			
	IT	RP	NR
Hb pre-AZA (g/dL)		6.9 (5.5-8)	6.45 (5.3)
Hb max. post-AZA (g/dL)		10.7 (8.2-15)	
Tiempo para respuesta (meses)		3 (2-5)	
Max. respuesta (nº ciclos)		5 (2-10)	
Péridada respuesta (nº ciclos)		9 (4-14)	
		60% 30% 10%	

**ESTUDIOS DE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL Y MOLECULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y DELECCIÓN 5Q TRATADOS CON LENALIDOMIDA**

**PO-187**

R. Coutinho, D. Costa, A. Carrió, A. Vidal, M. Belkaid, E. Campo, E. Montserrat, B. Nomdedeu  
*Servicio de Hematología. Hospital Clínic. Barcelona*

**Fundamentos y objetivo:** La delección del cromosoma 5q es la alteración clonal más frecuente en los Síndromes mielodisplásicos (SMD), siendo detectada por citogenética convencional (CG) en un 30% de los casos. La lenalidomida induce remisiones citogenéticas completas e independencia transfusional en una parte significativa de estos enfermos. El objetivo del estudio fue analizar la respuesta al tratamiento con lenalidomida y reconocer la relación entre el número de células con delección 5q detectables por CG en relación con las detectables por la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH). La mayor sensibilidad de la técnica de FISH podría, en el seguimiento evolutivo, predecir la evolución de los pacientes hacia una eventual pérdida de respuesta a la lenalidomida.

**Pacientes y métodos:** Se obtuvieron muestras de médula ósea en el momento del diagnóstico y cada 6 meses durante el tratamiento con lenalidomida. Se realizó un estudio de CG y FISH (con la sonda LSI EGFR1 (5q31) SO/D5S23, D5S721 (5p15.2) de Vysis) en todas las muestras al diagnóstico y durante el seguimiento.

**Resultados:** Se trataron 9 enfermos dependientes de transfusiones con lenalidomida. La mediana de edad fue 76 años. Tres de los pacientes presentaban alteraciones citogenéticas adicionales a la del(5q). El IPSS fue int-2, int-1 y bajo riesgo en 1, 2 y 6 pacientes, respectivamente. En solo un caso se detectó una discrepancia entre la CG y el FISH. Se obtuvo respuesta hematológica completa e independencia transfusional en todos los casos en una mediana de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. En dos casos se interrumpió el tratamiento después de obtener la independencia transfusional con una permanencia de la respuesta >24 meses. La respuesta citogenética fue completa en cuatro casos, todos con del(5q) aislada. En dos de estos casos reapareció la del(5q) en una fase tardía del tratamiento (25 y 30 meses). La técnica de FISH no adelantó la recidiva citogenética.

**Conclusiones:** Nuestra aportación viene a corroborar la elevada eficacia de la lenalidomida en los SMD con delección 5q. En nuestra experiencia, las alteraciones clonales adicionales no comprometieron la respuesta hematológica. El FISH no añadió información a la citogenética convencional en la mayoría de estos pacientes, tanto al inicio como en el seguimiento evolutivo de la respuesta.

**TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE APLASIA MEDULAR**

**PO-189**

A. Rosell, M.P. Queipo de Llano, R. García-Delgado, A. Campos, R. García Sánchez, I. Caparros, A. Gallardo, W. Sánchez, I. Pérez, M. J. Moreno, S. de la Torre, G. Ramírez, S. del Castillo  
*Servicio de Hematología. Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga*

**Introducción:** La aplasia medular (AM) es una rara enfermedad con una incidencia de aproximadamente 2 pacientes por millón/año. El tratamiento (tto) se basa en la inmunosupresión con linfoglobulina/timoglobulina y ciclosporina (L/T)-(CsA) o trasplante allogenico.

**Materia y métodos:** De 26 pacientes (ptes) diagnosticados de aplasia medular (AM) desde mayo-99 a mayo-09 de forma consecutiva, realizamos un estudio descriptivo de 22 ptes sometidos a tto (L/T)-(CsA). Nuestro objetivo fue estimar el tiempo de supervivencia tras el tto

**Resultados:** De los 26 ptes: 2 se sometieron a trasplante allogenico (16-23 años), no siguieron tto 2 (fallecimiento precoz por sepsis y tto previo por VHB) y 4 no completaron tto por intolerancia (3 efectos secundarios y uno por prueba cutánea positiva), administrándoseles únicamente CsA.

De la muestra de 22 ptes tto con inmunosupresión, presentan una mediana de edad al diagnóstico de 56 años (15-78), siendo un 59,1% hombres. De los 18 ptes tto con L/T-CsA, respondieron 8 (44,4%) (7 respuestas completas y 1 respuesta parcial), mientras que de los 4 ptes tto solo con CsA, respondieron dos. Recibieron un 2º ciclo, 5 ptes: 1 alcanzó respuesta completa (20%), 2 vivos en soporte transfusional y otros 2 fallecieron. La mediana del tiempo de respuesta desde el tto fue 13 semanas (4-169). La respuesta por subtipos fue: AM moderada 50%, AM grave 46,7% y AM muy grave 20%. De los 26 ptes, 9 fallecieron, por lo que la prevalencia de éxitos fue del 40,9%, siendo el 100% de éxitos mayores de 56 años. El 80% de las AM muy graves fallecen. Siendo el riesgo relativo de fallecer de un 38% en los hombres frente a las mujeres. Respecto a la supervivencia, tras categorizar la variable edad (mediana=56 años), estadísticamente existen diferencias para ambos grupos, mientras la supervivencia global es de al menos 40 semanas, para los mayores de 56 años es de 10 semanas.

**Conclusiones:** En nuestra serie, observamos que al aumentar la edad al diagnóstico, así como la gravedad de la AM, la supervivencia disminuye, con significación estadística. Aunque el tamaño muestral es bajo, observamos que los hombres presentan un mayor riesgo de fallecer, frente a las mujeres.

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL Y FISH EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**

**PO-188**

M. A. Perera Álvarez, M. Perera Álvarez, A. Lemes Castellano, H. Luzzardo Henríquez, S. Fumero Guersi, T. Molero Labarta  
*Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria*

**Introducción:** La incorporación de las técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) al estudio de las neoplasias hematológicas ha mejorado la detección de alteraciones citogenéticas, superando a las técnicas convencionales. Las clasificaciones pronosticas de los SMD precisan de un minucioso estudio genético para la detección de alteraciones susceptibles de dianas terapéuticas así como de su posterior seguimiento en el control de la enfermedad mínima residual.

**Objetivo:** Se realizó el estudio comparativo de muestras de sangre periférica (SP) y médula ósea (MO) de pacientes con sospecha de SMD, mediante Citogenética convencional (CC) y FISH de cultivo enviadas a un laboratorio de referencia y la FISH realizada en nuestro laboratorio de las mismas muestras en fresco.

**Materia y métodos:** Desde Enero de 2009 hasta ahora se realizó de forma paralela el estudio de CC externo y FISH a muestras de 21 pacientes por citopenias o rasgos displásicos morfológicos. Las técnicas de HIS se realizaron con las muestras en fresco siguiendo los protocolos habituales. Los datos se resumen en la tabla adjunta.

**Resultados:** De los 21 pacientes, 13 (62%) tuvo un cariotipo normal, 4 de estos presentaron alteraciones por FISH (fundamentalmente 5q- observadas en el 75%), 5 presentaron un FISH negativo y otros 4 están en curso. Todas las alteraciones cariotípicas (6) fueron confirmadas por FISH, salvo en un caso de cariotipo complejo en el que no estaban implicados los cromosomas para los que se realiza la hibridación en el SMD. En un paciente en el que no se realizó el estudio de CC por no obtenerse el cultivo celular, se observó mediante FISH la presencia de 5q-. La alteración citogenética mayoritaria fue el 5q-, observada en un 33% de los pacientes (7/21), correspondiéndose con lo publicado en la bibliografía actual, no obstante hay 5 estudios en curso. Los porcentajes obtenidos en los recuentos del FISH se deben a la diferencia de trabajar en cultivo o en fresco. Los resultados de las muestras en fresco se asemejan a los porcentajes de blastos observados por técnicas de citometría de flujo.

**Conclusiones:** Las técnicas de FISH son un método imprescindible para el diagnóstico y aplicación de los índices pronósticos internacionales al estudio de los SMD. Trabajar con células de cultivo podría falsear los porcentajes reales de alteración o dificultar su detección. Consideramos que la realización del FISH en fresco permitiría acercarnos a porcentajes de afectación más reales y agilizaría el resultado de los mismos. Evidentemente dada la importante función pronóstica del cariotipo complejo, en la actualidad no se puede prescindir de la CC.

	Muestra	Cariotipo	FISH cultivo esteptico	FISH fresco
236604	MO	47, XY +8 (20 meta)	No realizado	+8 (88%)
409476	MO	45, XY -7	No realizado	-7 (95%)
805139	MO	Cariotipo complejo	5q- (63%) +8 (4%) -7 (18%)	5q- (61%) -7 (60%)
262934	SP	Normal	No realizado	5q- (80%)
126006	MO	46, XY 5q-	5q- (40.5%)	5q- 57.5%
370874	MO	Normal	No realizado	Negativo
166078	MO	Normal	No realizado	En curso
549336	MO	46, XY 20q-	No realizado	20q- (80%)
630756	MO	Normal	No realizado	En curso
266206	MO	Normal	Negativo	Negativo
472838	MO	No creció	No realizado	5q- (5%)
47408	MO	Normal	Negativo	En curso
474888	MO	Normal	5q- (14%)	5q- (5%)
519333	MO	Normal	No realizado	5q- (3%)
319236	MO	Cariotipo complejo	Negativo	En curso
635874	MO	Normal	No realizado	Negativo
389677	MO	Normal	No realizado	En curso
41867	MO	Normal	No realizado	En curso
463965	SP	Cariotipo complejo	5q- (9%) 7q- (74%) -7 (6%)	En curso
527245	MO	Normal	No realizado	En curso
355655	MO	Normal	15q11 (3%)	En curso

**ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR DE FIBRINÓGENO PLAQUETARIO EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**

**PO-190**

N. Butta<sup>1, 2</sup>, R. de Paz<sup>1</sup>, M.T. Álvarez Román<sup>1</sup>, M. Martín Salces<sup>1</sup>, I. Fernández Bello<sup>1</sup>, V. Jiménez Yuste<sup>1</sup>, A. Rodríguez de la Rúa<sup>1</sup>  
*<sup>1</sup>Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Unidad de Investigación. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades causadas por una hematopoyesis aberrante. Los enfermos de MDS tienen alta probabilidad de sufrir hemorragias cuya causa puede ser una función plaquetaria anómala. La función de las plaquetas en la hemostasia se basa en la participación de receptores específicos presentes en su membrana, como el receptor de fibrinógeno, que tras su activación reconoce y une su ligando, lo que permite la adhesión y la agregación plaquetarias y la formación del trombo.

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo fue estudiar en las plaquetas de los enfermos de MDS la activación del receptor de fibrinógeno por agonistas. También estudiamos la liberación plaquetaria de CD40L soluble (sCD40L) y la expresión de su receptor, el CD40, proteínas involucradas en la estabilización del coágulo.

**Métodos:** Se estudiaron 23 pacientes con SMD: 7 con anemia refractaria simple (ARS), 6 con anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA), 3 con anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), 4 con citopenia refractaria (3 de ellos con displasia multilineal), 1 con anomalía aislada del cromosoma del(5q), 1 con SMD/SMPc tipo leucemia y otro con SMD no clasificable. Como controles se incluyeron igual número de donantes sanos.

La expresión de CD40 y del receptor de fibrinógeno en la superficie plaquetaria y su activación por TRAP 100 microM y ADP 20 microM, se determinó por citometría de flujo. El sCD40L se midió por ELISA.

**Resultados:** Observamos que tras la activación con ADP, sólo las plaquetas de los pacientes con ARSA presentaron una disminución en la unión de fibrinógeno (50,2+20,1% del grupo control, p<0,05), mientras que las plaquetas de todos los pacientes de SMD unieron menos fibrinógeno al ser activadas por TRAP (30,1+24,7% del grupo control, p<0,05). Esta inhibición en la unión de fibrinógeno no se debió a una reducción en la expresión de su receptor. Los valores plasmáticos de sCD40L en los pacientes con SMD no difirieron de los del grupo control, pero la expresión de su receptor, el CD40, en la superficie plaquetaria se incrementó aproximadamente 3 veces respecto de los controles.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren la capacidad de activación del receptor de fibrinógeno en las plaquetas de los pacientes con SMD está disminuida, hecho que parece estar relacionado con los mecanismos de señalización intracelular inducidos por los distintos agonistas. El significado del incremento en la expresión de CD40 en la superficie de plaquetas de pacientes con SMD es actualmente objeto de estudio.

**REVISIÓN MORFOLÓGICA DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON DELECIÓN 5Q**

**PO-191**

S. Samuël<sup>1</sup>, L. Arenillas<sup>1</sup>, M. Mallo<sup>1</sup>, L. Senent<sup>1</sup>, M.L. Pérez Sirvent<sup>2</sup>, C. Pedro<sup>3</sup>, A. Ferrer<sup>1</sup>, T. Giménez Pérez<sup>1</sup>, E. Pérez Vila<sup>1</sup>, B. Espinet<sup>1</sup>, M. Salido<sup>1</sup>, S. Serrano<sup>1</sup>, G. Sanz<sup>3</sup>, F. Solé<sup>1</sup>, L. Florensa<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Laboratori de Citologia Hematològica. Laboratori de Citogenètica Molecular. Servei de Patologia. Hospital del Mar. IMIM-GRET/NHE. Barcelona. <sup>2</sup>Servei d'Hematologia Clínica. Hospital del Mar. Barcelona. <sup>3</sup>Servei de Hematologia. Hospital Universitari La Fe. València

**Introducción:** La delección del brazo largo del cromosoma 5, del(5q), es la alteración citogenética más frecuente en los SMD. Van den Berghe et al describieron el "síndrome 5q-" (Sd.5q-), SMD caracterizado por la presencia de 5q-, predominio femenino, anemia macrocítica, cifra plaquetar normal o elevada, megacariocitos con núcleo monolobulado y pronóstico favorable. La clasificación OMS 2008 recoge la categoría "SMD con del(5q) aislada" cuando existe dicha alteración citogenética y <5% de blastos en médula ósea (MO).

**Objetivos:** 1) Realizar la revisión morfológica de pacientes con SMD y del(5q) como alteración única. 2) Analizar cuantos de éstos cumplen los criterios de Sd.5q-. 3) Realizar la revisión morfológica de pacientes con SMD con del(5q) asociada a otra alteración (5q- +1).

**Pacientes y métodos:** Se revisaron al microscopio óptico frotis de sangre periférica (SP) y MO de 26 pacientes (4H/22M), diagnosticados de SMD en dos centros entre 1986 y 2008, 22 con del5q y 4 con 5q- +1. Todas las muestras fueron revisadas por dos observadores. En la SP se valoró el porcentaje de blastos. Se evaluó el mielograma y el porcentaje de elementos dismórficos en cada una de las series mieloides. Retrospectivamente se recogieron los datos analíticos y clínicos del momento del diagnóstico.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 77 años (41-90). Según la clasificación FAB, 14 pacientes eran anemia refractaria (AR) y 12 anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) y según la clasificación OMS 2008 1 AR, 1 citopenia refractaria con displasia multilineal, 6 AREB-1, 5 AREB-2 y 13 SMD con del(5q). Cuatro pacientes cumplían criterios de Sd.5q-. La MO fue normal o hiperclular en el 96,2% de los casos. La serie megacariocítica estaba en proporción normal o aumentada en el 84,7%, con presencia de megacariocitos con núcleo monolobulado en todos los casos (media 30%), sin diferencias entre los pacientes con del(5q) y 5q- +1. En cuanto a la serie eritroide, todos los casos presentaban >10% de diseritropoyesis y en 14 (54%) se objetivó hipoplasia de la misma. Se observó disgranulopoyesis en 25 pacientes (89%), siendo la hipo/agranularidad la dismorfia más constante, aunque en porcentaje menor en los Sd. 5q-.

**Conclusiones:** Los pacientes con SMD con del(5q) aislada presentan un perfil clínico y citológico muy heterogéneo y sólo una minoría cumplen criterios de Sd. 5q-. Todos los casos presentaban megacariocitos monolobulados. No se han encontrado diferencias morfológicas entre pacientes con del(5q) y 5q- +1. Nuestros resultados hacen necesario ampliar el número de casos en futuros estudios.

**Agradecimientos:** RD07/0020/2004, RTICC, ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovación. Colaboración técnica de M. Bragulat, R. Navarro, R.M. Vilà y J. González.

**AZACITIDINA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE RIESGO INTERMEDIO O ALTO: EXPERIENCIA EN LA COMUNIDAD DE MADRID**

**PO-193**

P. Font, V. Gómez García de Soria, R. de Paz, M.J. Requena, C. Benavente, M.T. Cedena, J. Pérez de Oteyza, L. Villalón, J. A. Hernández-Rivas, S. Osorio, S. Nistal, C. Soto, A. Villegas  
 Grupo SMD de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia

**Objetivo:** Analizar retrospectivamente la eficacia de azacitidina en SMD en varios hospitales de la Comunidad de Madrid.

**Pacientes:** Entre mayo 2006 y marzo 2009, 31 pacientes con SMD (14 m, 17 h) con mediana de 72 años (42-82 a) recibieron azacitidina por uso compasivo. Se clasificaron como: a) según FAB: Anemia refractaria (AR): 7; AR con exceso de blastos (AREB): 18; AREB en transformación (AREB-T): 1; LMMC: 3; SMD inclasificable 2. b) según OMS: Citopenias refractarias con displasia multilineal: 8; AREB-1: 10; AREB-2: 8; inclasificable: 1; leucemia aguda mielode (LAM) con displasia trilineal: 1; SMD/SMP: 3. c) según IPSS: riesgo bajo: 1, intermedio-1: 17, intermedio-2: 9, alto: 3. Un caso no disponía de cariotipo. 20 mostraban anemia con dependencia transfusional antes del tratamiento. Azacitidina se administró a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>. La pauta fue de 7 días/28 en 7 casos, 5+2 (5 d y dos dosis adicionales tras descanso sábado y domingo) en 8, y de 5 días en 15. Un paciente recibió 6 ciclos de 5 d y 8 ciclos tipo 5+2.

**Resultados:** La mediana de ciclos fue de 5 (rango 1-20). Las respuestas se evaluaron según criterios IWG 2006, en los casos que recibieron ≥3 ciclos (27 pacientes). Globalmente, se observó mejoría hematológica en 12/27 (44%). No se realizaron evaluaciones sistemáticas de médula ósea, por lo que la remisión completa sólo se documentó en un paciente. 5/20 lograron independencia transfusional (25%) y 1 disminución de transfusiones. Se observó respuesta plaquetaria en 9 casos y mejoría de neutrófilos en 6. La mediana de ciclos hasta la primera respuesta fue de 2 (rango 1-6). La mejor respuesta se observó entre 3 y 8 ciclos, (m 5). Tres pacientes respondedores suspendieron el tratamiento (1: infección, 1: progresión a LAM, 1: no respuesta eritroide). Los 9 pacientes restantes, con seguimiento 3-14 m (m 12 meses) permanecen en respuesta. 12 pacientes no respondedores suspendieron el tratamiento antes del 6º ciclo por no evidencia de respuesta (6), progresión a LAM (2), infección (2) o causas no relacionadas (2). Se observó neutropenia en 8 pacientes que no mostraban neutropenia basal, y trombopenia en 7 que no la presentaban. 7 desarrollaron infecciones durante el tratamiento, estando 6 neutropénicos de forma basal.

**Conclusiones:** Azacitidina fue un tratamiento eficaz en la serie presentada. La tasa de respuesta global fue similar a la publicada en la literatura, a pesar de que la mediana de ciclos administrados fue menor. La respuesta plaquetar fue la más común. Aunque la mielosupresión fue frecuente, las infecciones aparecieron predominantemente en pacientes neutropénicos de forma basal.

**MICOFENOLATO-PREDNISONA Y ERITROPOYETINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO**

**PO-192**

A.F. Remacha<sup>1</sup>, B. Arrizabalaga<sup>2</sup>, A. Juliá<sup>3</sup>, J. Muñoz<sup>4</sup>, J. Bargay<sup>5</sup>, C. Pedro<sup>6</sup>  
<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Toledo. Toledo. <sup>2</sup>Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya). <sup>3</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona. <sup>4</sup>Hospital Puerta del Mar. Cádiz. <sup>5</sup>Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca. <sup>6</sup>Hospital del Mar. Barcelona

La probabilidad de respuesta a Eritropoyetina (Epo) en pacientes con SMD con altos niveles de Epo sérica y/o transfusiones es muy baja. Además, en la mayoría de los pacientes con SMD y respuesta inicial a Epo esa respuesta se pierde con el tiempo.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y tolerancia del tratamiento Micofenolato-Prednisona (M-P) antes de iniciar Epo beta recombinante (Número de registro del estudio ML20559) en el rescate de SMD que perdieron su respuesta a Epo o con muy baja probabilidad de respuesta según el score del grupo escandinavo.

**Metodología:** Se realizó un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 10 pacientes con SMD de bajo riesgo que habían perdido la respuesta a Epo o con baja probabilidad de respuesta (Epo sérica basal > 300 u/l y requerimientos transfusionales). Se inició tratamiento oral con micofenolato 2000 mg/d y 0.5 mg/kg/d de prednisona durante 12 semanas. La prednisona se disminuyó hasta 10 mg/d. Tras 12 semanas, y sin suspender el tratamiento anterior, se inició Epo beta recombinante (NeorecormonR) 30000 u/s subcutánea entre las semanas 12 y 18 en los no-respondedores a M-P. Después en los no-respondedores durante las semanas 18 a 24 se elevó el Neorecormon a 60000 u/semana. Se usaron los criterios IWG para evaluar la respuesta.

**Resultados:** A las 2 semanas un paciente dejó el tratamiento al ingresar por una neumonía. De los restantes 9 casos, en 5 se observó una respuesta eritroide (HI-E), incluyendo 2 HI-E menores (en un caso disminuyeron las necesidades transfusionales en más del 50% con Epo 30000. En otro la Hb pasó de 85 a 101 g/l con Epo 60000) y en 3 la respuesta (HI-E) fue mayor (un paciente transfundido dejó de transfundirse con M-P siendo la Hb de 89 g/l elevándose hasta 97 con Epo. El segundo con una Hb inicial de 81 g/l pasó a 99 con M-P y se elevó hasta 10<sup>3</sup> con Epo 60000. El tercero bajo transfusiones, la Hb fue de 83 con Epo 30000 sin transfusiones y se elevó a 96 g/dl con Epo 60000). El tratamiento fue bien tolerado. En 3 casos hubo diarrea y en un caso hiperglucemia, que se controlaron fácilmente con tratamiento médico y 9 de los 10 casos completaron el estudio.

**Conclusiones:** Aunque los pacientes incluidos son pocos y el estudio ha de considerarse como preliminar, la buena tasa de respuestas obtenida al combinar un tratamiento inmunosupresor con factores de crecimiento sugiere una vía tratamiento a explorar a mayor escala pues el tratamiento se tolera bien, es cómodo y parece ofrecer oportunidades a pacientes en los cuales la única alternativa es la transfusión.

**EFICACIA DE LA AZACITIDINA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO INCLUIDOS EN EL REGISTRO NACIONAL**

**PO-194**

R. García-Delgado<sup>1</sup>, D. Miguel<sup>2</sup>, B. García<sup>3</sup>, J.R. González<sup>4</sup>, J. Falantes<sup>5</sup>, J. Casañó<sup>6</sup>, A. Figueredo<sup>7</sup>  
 Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Guadalajara. <sup>3</sup>Hospital Regional Carlos Haya. Málaga. <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca. <sup>5</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>6</sup>Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>7</sup>Hospital Virgen Macarena. Sevilla

**Introducción:** El ensayo clínico fase III AZA-001 ha demostrado que la AZA, agente hipometilante recientemente aprobado en nuestro país, es el primer tratamiento capaz de aumentar la supervivencia en los pacientes con SMD de alto riesgo.

**Objetivo:** Analizar la respuesta a AZA, independencia transfusional, toxicidad y supervivencia según la práctica clínica habitual.

**Materiales y métodos:** Presentamos los resultados de un registro longitudinal multicéntrico retrospectivo diseñado para recoger datos de la historia natural y el manejo de pacientes con SMD tratados con AZA. Se obtuvieron los datos demográficos, las características de la enfermedad y los requerimientos transfusionales de sangre y plaquetas al diagnóstico y previos al inicio del tratamiento con AZA.

**Resultados:** 115 pacientes (80 hombres y 35 mujeres; media de edad 69.21 años) fueron incluidos en el registro. El 87.22% presentaban SMD primario. De ellos, 76 pacientes (58.26%), fueron clasificados como IPSS bajo/intermedio-1, 36 (31.31%) como intermedio-2 y en 12 (10.43%) el IPSS se desconoce. La media de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la 5-azacitidina fueron 56 meses (rango 0-98). Los pacientes recibieron una media de 7.29 ciclos (rango 1-25). La dosis más frecuentemente utilizada fue de 75 mg/m<sup>2</sup> (76.26%), de los cuales el 40% recibió un esquema de 5 días frente al 52.96% que recibió un esquema de 7 días. Previo al tratamiento con AZA, 89 pacientes habían recibido al menos 1 transfusión de las cuales el 75.65% eran de hemáties y el 12.17% eran de plaquetas. Siguiendo los criterios de respuesta de IWG 2006, 21 pacientes alcanzaron respuesta completa (18.26%), 8 respuesta parcial (5.22%), 10 respuesta completa medular (8.70%), 28 permanecieron en enfermedad estable (24.35%), en 31 no hubo respuesta (29.26%) y en 19 (16.52%) no se indicó el dato con una respuesta global del 37.9%. Tras una mediana de seguimiento (desde el inicio de la azacitidina) de 10 meses (Pc25=6.5 - Pc75=16) la mediana de supervivencia global no se alcanzó (tiempo mínimo de seguimiento 11 días; tiempo máximo de seguimiento, 37.5 meses). A los 6 meses, según las estimaciones de Kaplan-meyer, el 87.9% (IC del 95% 81.6 - 94.2) de los pacientes continuaba vivo. Al año 80% (IC del 95% 71.4-88.6) de los pacientes continuaba vivo y a los 2 años el 58.1% (IC del 95% 40.3-75.9) de los pacientes continuaba vivo. Los efectos adversos más frecuentes fueron los hematológicos y sin apreciarse diferencias respecto a lo obtenido en el AZA-001.

**Conclusiones:** Los resultados de nuestro estudio observacional corroboran los descritos en el AZA-001 lo que indica que la Azacitidina es un fármaco seguro y bien tolerado que prolonga la supervivencia y modifica la evolución natural de la enfermedad en los pacientes con SMD.

RESULTADO DEL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA (IWG 2006)					
	Nº Pacientes	Porcentaje	Nº Pacientes	Porcentaje	
Respuesta Completa	21	18,26%	Respuesta eritroide	43 37,39%	
Respuesta Parcial	6	5,22%	Respuesta plaquetaria	23 20,00%	
Respuesta Completa Medular	10	8,70%	Respuesta neutrófilos	22 19,13%	
Enfermedad estable	28	24,35%			
Fallo	31	29,96%			
No indican dato	19	16,52%			
Nº de pacientes que consiguen IT durante los 2 primeros ciclos	43	Nº de pacientes que consiguen IT a partir de los 4 primeros ciclos	3	Nº de pacientes que consiguen IT a partir de los 8 primeros ciclos	1
Hemáties (%)	74,42%	Hemáties (%)	2,61%	Hemáties (%)	0,87%
Plaquetas (%)	25,58%	Plaquetas (%)	0,00%	Plaquetas (%)	0,00%

**ACTIVIDAD DE 5 AZA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRÓNICA INCLUIDOS EN EL REGISTRO NACIONAL** **PO-195**

I. Caparros, R. García-Delgado, Amutio, A. Bailén, J. Falantes, R. Sanchotello, Ibáñez García, García-Pintos  
 Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya). Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. Hospital Universitario de Albacete. Consorci de Terrassa

**Introducción:** La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es un grupo heterogéneo de enfermedades de la médula ósea de carácter clonal, con características propias tanto de los síndromes mielodisplásicos (SMD) como de los síndromes mieloproliferativos (SMPC). Clásicamente, la LMMC se ha incluido entre los SMD según la FAB. Actualmente, siguiendo los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud, se incluye como un subgrupo de enfermedades de características mixtas (SMMD/SMPC) segregado de los SMD. La AZA es un agente hipometilante recientemente aprobado en nuestro país, y que ha demostrado en el ensayo clínico AZA-001 su actividad sobre la LMMC.

**Objetivo:** Analizar la actividad de AZA en los pacientes con LMMC incluidos en el Registro Español.

**Material y métodos:** Se incluyeron 9 pacientes tratados con AZA. Se evaluó la respuesta al tratamiento en aquellos pacientes que recibieron al menos 2 ciclos de AZA (n=8) uno de ellos falleció tras el segundo ciclo, siendo su muerte atribuible a la enfermedad subyacente. Se analizó la respuesta a AZA, duración de la misma, independencia transfusional, toxicidad y supervivencia.

**Resultados:** Se incluyeron 9 pacientes (7 hombres y 2 mujeres media edad 76 años). La media de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de AZA fue de 26 meses (R 0-75). Los pacientes recibieron una media de 6,33 ciclos (R 2-12). La dosis más frecuentemente utilizada fue de 75 mg (77,78%). Ninguno requirió ajuste de dosis. El 78% de los pacientes recibió un esquema de 5 días frente al 22% que recibió un esquema de 7 días. Previo al tratamiento con AZA, todos los pacientes habían recibido al menos una transfusión de los cuales el 89% era de hemáties y el 11% era de plaquetas. 5 pacientes obtuvieron independencia transfusional, de los cuales 4 la consiguieron durante los dos primeros ciclos y uno tras el octavo. Siguiendo los criterios de respuesta de IWG 2006, 1 paciente alcanzó respuesta completa, 4 respuesta parcial, 1 respuesta completa medular, en 1 no hubo respuesta y en otro no se indicó el dato, con una respuesta global del 75%. La media del número de ciclos necesarios para tener respuesta fue de 6 (rango 4-10). La supervivencia global fue de 75% con una mediana de seguimiento de 12 meses. La duración media de la respuesta no ha sido alcanzada ya que tan sólo han progresado 3 pacientes, uno a los 2 meses, otro a los 10 y otro a los 11. Los efectos adversos más frecuentes fueron los hematológicos y sin apreciarse diferencias respecto al AZA-001.

**Conclusiones:** AZA parece ser un fármaco eficaz y bien tolerado en el tratamiento de LMMC.

**SMD INFANTIL DE CITOGENÉTICA DESFAVORABLE: BUENOS RESULTADOS DEL ALO TPH** **PO-197**

V. Fernández Cisneros, I. Pérez de Soto, J. M. Pérez Hurtado, J. Sánchez, R. Morales Camacho, A. Urbano Ispizua  
 Servicio de Hematología. Unidad Clínica de Genética. Reproducción y Medicina Fetal. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** El SMD es la hemopatía maligna más frecuente en el adulto, pero es muy infrecuente en edad pediátrica y la mayoría de ellos corresponden a la forma "citopenia refractaria infantil" (RCCI). De forma excepcional se han referido niños con SMD y anomalías citogenéticas complejas. Se ha sugerido que el alo-TPH estaría indicado en estos casos. La monosomía 7 es la única alteración citogenética altamente sugestiva de SMD en niños. El alo TPH es el pilar fundamental del tratamiento de estos pacientes.

**Objetivos:** Describir la casuística de SMD infantil y anomalías citogenéticas desfavorables sometidos a alo TPH de nuestro centro en los últimos 10 años (1999-2009).

**Pacientes, material y métodos:** Se han diagnosticado 4 casos de SMD infantil y citogenética desfavorable, todos en niñas. Edad media al diagnóstico 11,5 años (10-14 años). 3 casos de SMD primario (1 citopenia refractaria con displasia multilineal, 1 anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) tipo II, 1 caso de AREB tipo I secundario a QT por tumor sólido. Los cariotipos encontrados son, respectivamente, t(X;20)(q13.1;q13.3) [no descrito previamente en esta patología]; 47, XX(+8) y 45, XX(-7). El caso secundario presentaba un cariotipo complejo con 2 líneas celulares: 46, XX, del(5)(q14), -9, -18, -21q/44, XX, del(5)(q14), -9, 17p-, -18, -21, 21q-, -22. Los dos primeros casos recibieron, previo al alo TPH, tratamiento con ciclosporina A (CyA) y esquema de quimioterapia de LMA (IDICE), respectivamente, sin respuesta. Las otras 2 pacientes fueron al alo TPH como primera línea de tratamiento. 2 pacientes recibieron alo TPH de DNE y otros 2, de hermano HLA idéntico. En dos casos la fuente de PH fue MO y en los otros 2 SP. El acondicionamiento fue Busulfán/ Ciclofosfamida (BUCY) en todos los casos. Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped con CyA en 2 casos y con CyA y metotrexato (MTX) en los otros 2. Tres de las pacientes desarrollaron EICH aguda (2 cutánea, 1 cutánea + intestinal). Todas las pacientes permanecen en remisión completa y quimerismo completo del donante con una mediana de seguimiento posttrasplante de 9,5 meses (2-120 meses).

**Comentarios:** Al igual que ocurre en el SMD del adulto, el cariotipo es el factor pronóstico más importante en SMD infantil. Monosomía del cromosoma 7 y cariotipo complejo se asocian a mal pronóstico y elevada probabilidad de progresión a LMA. El resto de cariotipos, incluyendo el cariotipo normal, se asocian a un curso clínico más estable. El alo TPH es el único tratamiento curativo, indicándose precozmente en cariotipos de mal pronóstico. En resto de cariotipos, se acepta intentar tratamiento inmunosupresor con CyA o globulina anti-tímocito, que logran mejores respuestas en pacientes con cariotipos normales.

**Conclusiones:** 1) El SMD es un diagnóstico muy infrecuente en la infancia. 2) El estudio citogenético es clave en el diagnóstico y tratamiento de todos los casos. 3) Nuestra casuística demuestra buenos resultados del alo TPH en los cariotipos de peor pronóstico. El tratamiento inmunosupresor y la QT tipo LMA no fueron efectivos en nuestras pacientes.

**INDEPENDENCIA TRANSFUSIONAL EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO TRATADOS CON 5-AZACITIDINA (AZA) INCLUIDOS EN EL REGISTRO NACIONAL** **PO-196**

A. Bailén, R. García-Delgado, D. de Miguel, Pérez de Oteiza, Calvo, M. González, S. Osorio, E. Claveró  
 Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. Hospital Universitario de Guadalajara. Hospital Sancharro. Madrid. Hospital Arce de Tenerife. Hospital de la Inmaculada de la Concepción. Cádiz. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Hospital de Móstol. Granada

**Introducción:** Los pacientes con SMD experimentan con frecuencia anemia o trombocitopenia durante el curso de su enfermedad. El manejo de estas citopenias tradicionalmente ha sido con transfusiones y/o el uso de agentes eritropoyéticos. La dependencia transfusional se ve acompañada de una disminución de la calidad de vida y peor pronóstico. La AZA es un agente hipometilante recientemente aprobado en nuestro país, y que ha demostrado en el ensayo clínico AZA-001 la independencia transfusional (IDT) en el 45% de los pacientes.

**Objetivos:** Analizar la tasa de IDT alcanzada en pacientes con SMD tratados con AZA según la práctica clínica habitual.

**Material y métodos:** Presentamos los resultados de IDT de un registro longitudinal multicéntrico retrospectivo diseñado para recoger datos de la historia natural y el manejo de pacientes con SMD tratados con AZA. Se obtuvieron los datos demográficos, las características de la enfermedad y los requerimientos transfusionales de sangre y plaquetas al diagnóstico y previos al inicio del tratamiento con AZA. La independencia transfusional fue definida como al menos 56 días sin requerimientos transfusionales.

**Resultados:** 115 pacientes (80 hombres y 35 mujeres; media de edad 69,21 años) fueron incluidos en el registro. El 87,22% presentaban SMD primario. De ellos, 76 pacientes (68,26%), fueron clasificados como IPSS bajo/intermedio-1, 36 (31,31%) como intermedio-2 y en 12 (10,43%) el IPSS se desconoce. La media de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la 5-azacitidina fueron 56 meses (rango 0-98) Tabla 1. Los pacientes recibieron una media de 7,29 ciclos (rango 1-25). La dosis más frecuentemente utilizada fue de 75 mg/m<sup>2</sup> (76,26%), de los cuales el 40% recibió un esquema de 5 días frente al 52,86% que recibió un esquema de 7 días. Previo al tratamiento con AZA, 89 pacientes habían recibido al menos 1 transfusión de las cuales el 75,65% era de hemáties y el 12,17% eran de plaquetas. El 52% de los pacientes obtuvieron IDT (47 pacientes), de los cuales 43 obtuvieron la respuesta en los 2 primeros ciclos, 3 en el 4º ciclo y 1 tras el 8º. Los efectos adversos más frecuentes fueron los hematológicos, sin que se hayan apreciado diferencias respecto a lo reportado en el estudio AZA-001.

**Conclusiones:** Nuestros datos corroboran los obtenidos en el ensayo clínico AZA-001 con una tasa similar de IDT (52%). La 5-azacitidina es un fármaco eficaz y seguro en pacientes con SMD para obtener la IDT, con la mejoría en la supervivencia y la calidad de vida que supone para estos pacientes.

Total Pacientes						
A.- DATOS DEMOGRÁFICOS DEL PACIENTE						
Sexo del paciente (n°)	Hombres	Mujeres	No indican dato			
	79	35	1			
Edad media	Media	De 20 a 40	De 41 a 60	De 61 a 70	De 71 a 80	De 81 a 90
	69,21	3	8	36	48	12
Edad mínima	30					
Edad máxima	87					
B.- DATOS SOBRE EL DIAGNÓSTICO						
SMD (%)	Primario	Secundario	No indican dato			
B.1.- DATOS BÁSICOS AL DIAGNÓSTICO						
ECOG (%)	0	1	2	3	4	No indican dato
	16,52%	59,13%	14,78%	2,61%	0%	6,96%
B.5.- CLASIFICACIÓN DE RIESGO IPSS/WPSS						
IPSS	Bajo	Intermedio I	Intermedio II	Alto	Desconocido	
	Número	24	43	26	10	12
	Porcentaje	20,87%	37,39%	22,61%	8,70%	10,43%
Rangos						
Media tiempo desde diagnóstico hasta inicio 5-AZA	Media respecto al total muestra	0 meses	De 1 a 24	De 25 a 48	De 49 a 73	De 74 a 98
		56 meses	27	47	17	7
Bajo Riesgo	101 meses					
Alto Riesgo	5 meses					

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRÓNICA** **PO-198**

M. Moreno, J. Calavia, J. Feliu, R. Jiménez, V. Roldán, A. Campeny, M. P. Herrera, R. García, M.J. Nájera  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro. Logroño

**Introducción:** La LMMC se caracteriza por su amplia heterogeneidad clínico-evolutiva, comportándose como un SMD con proliferación celular clonal defectuosa e ineficaz, pero con rasgos típicos de los SMPC, con leuco-monocitosis, megalias e hipermetabolismo. Los índices pronósticos clásicos utilizados en los SMD no son reproducibles para predecir su evolución, y no hay estudios que indiquen el inicio de un tratamiento activo en base a factores pronósticos.

**Material y métodos:** Se han revisado las características de presentación y evolución de los 18 casos de LMMC diagnosticados en nuestro centro entre enero de 2007 y diciembre de 2008. Todos ellos eran varones, con una mediana de edad de 73 años (65-91). 10 presentaban esplenomegalia y 3 de ellos asociaban hepatomegalia. Citológicamente 8 pacientes (44%) se presentaron como variante mielodisplásica y 10 (66%) como proliferativa (FAB); el 83% (15 pacientes) correspondían a LMMC-1 (OMS) y el 17% (3) a LMMC-2. El cariotipo fue normal en 11, detectándose +8 en 3, -7/del(7q) en 2, i(17q) en 1 y cariotipo complejo en 1. 1 caso presentaba eosinofilia, aunque sin alteración en el estudio de los genes PDGFR-β ni α. La mediana de Hb al diagnóstico fue de 111 g/L (84-157), con cifras de leucocitos entre 2,4 y 190x10<sup>9</sup>/L, sin relación de ambos parámetros con los hallazgos citogenéticos ni con la blastosis medular. El 72% de los pacientes presentaban trombocitopenia, dato que tampoco se correlacionó con el pronóstico, aunque su incremento durante la evolución se correspondió claramente con la progresión de la enfermedad. En cuanto a parámetros bioquímicos, se encontraron incrementos de LDH en la mayoría de los pacientes (mediana 562 U/L, rango 306-1914), y de β2-microglobulina en 1/3 del grupo (mediana 3,65 mg/L, rango 2,0-16,6); la cifra de ferritina solo correlacionaba con las necesidades transfusionales. Además de medidas de soporte, en 11 pacientes se instauró tratamiento quimioterápico activo (Hidroxiquina y/o 5-AZA) por progresión de la enfermedad. Hasta la fecha han fallecido 7 pacientes, 5 por transformación a LMA y 2 por sepsis, con una supervivencia <13 meses (<6 meses en 5). De los que fallecieron 6 presentaban alteraciones citogenéticas y todos ellos tenían esplenomegalia, LDH > 450U/L y niveles de β2-microglobulina >4mg/L.

**Conclusiones:** La LMMC se comporta de manera distinta a otros SMD, por lo que no se pueden aplicar a esta entidad los índices pronósticos clásicos. En nuestro estudio se han constatado las características asociadas a menor supervivencia indicadas por otros autores (MDA, Onida et al), aunque con un peso muy importante de las variables bioquímicas, especialmente el nivel de β2-microglobulina con un punto de corte neto en 4mg/L. Se necesitan más estudios para estandarizar un score especial para LMMC que permita individualizar el tratamiento y adaptarlo al riesgo.

**EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO DEL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**

**PO-199**

A. Bailén García, D. Bardán Rebolgar, L. Ponce Verdugo, A.I. Heiniger Mazo  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Introducción:** La 5-Azacitidina es el primer fármaco que consigue una mejora significativa de la supervivencia en los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de más alto grado con independencia de la edad, porcentaje de blastos en médula ósea y cariotipo. Aunque el tratamiento no es curativo, se consigue estabilizar la enfermedad y evitar la progresión a LMA lográndose con ello un aumento de la esperanza de vida en los pacientes. **Objetivos:** Analizamos retrospectivamente nuestra casuística de pacientes con SMD de intermedio-alto riesgo tratados con Azacitidina evaluando la respuesta clínica, toxicidad y supervivencia.

**Pacientes y métodos:** Hemos estudiado 11 pacientes con SMD de riesgo intermedio-alto riesgo que han recibido Azacitidina a dosis inicial de 75mg/m<sup>2</sup>/5 días/mes. En caso de neutropenia severa se redujo la dosis a 50mg/m<sup>2</sup>.

**Resultados:** La media de edad fue 60,7 años (29-77), de los que 2 (18%) eran mujeres y 9 (82%) hombres. Los subtipos de de SMD según clasificación FAB/WHO fueron: ARSA= 1, AREB-I= 3, AREB-II= 3, LMMC=2, SMD inclasificable= 2. Según el IPSS eran: riesgo Intermedio I= 4, riesgo Intermedio II= 6 no evaluable= 1. La mediana de ciclos recibidos ha sido 4 (rango 1-10). La toxicidad ha sido: Neutropenia=6, Trombocitopenia= 4, reduciéndose la dosis a 50mg/m<sup>2</sup> 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 en la zona de administración que cedió espontáneamente. Con una mediana de seguimiento de 10 meses (rango 1-16) desde el inicio del tratamiento con Azacitidina, la supervivencia global fue de 72%, produciéndose éxitos en 3 casos (2 de ellos por progresión a LMA y 1 por infección respiratoria). Continúan con el tratamiento 5 pacientes (45%), de los que 1 está en Respuesta Parcial y 4 en Respuesta Estable, según Criterios IWG 2006. En 3 casos tuvo que suspenderse Azacitidina por toxicidad.

**Conclusiones:** Pese a que el seguimiento es corto, consideramos que los resultados en nuestros pacientes son ligeramente inferiores a los reportados en los estudios existentes, respecto a porcentaje de respuestas y supervivencia, que podría atribuirse a la reducción de dosis y días de tratamiento por ciclo. Es por ello que probablemente la dosis standard (75mg/m<sup>2</sup>/7 días) y la asociación con G-CSF, es imprescindible para la consecución de los resultados. Destacamos la reducción del eritema local como complicación, tras el adecuado manejo del producto con las nuevas recomendaciones de uso.

**TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PTI REFRACTARIA. EXPERIENCIA Y SEGUIMIENTO EN 9 PACIENTES DESDE 2005 A 2009**

**PO-200**

N. Navarro, M. Perera, A. Suárez, R. Mataix, C. Rodríguez, J. López, T. Molero  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

**Introducción:** La PTI refractaria se define como la persistencia de trombocitopenia severa (<20.000) durante más de 3 meses, que no ha respondido a los tratamientos estándares de primera línea incluyendo la esplenectomía. Aunque la esplenectomía ha demostrado ser el tratamiento más efectivo para la PTI, con tasas elevadas y duraderas de remisiones completas, cada vez es más habitual el uso de otros tratamientos previos a ésta. El Rituximab es la alternativa más frecuente a la esplenectomía en caso de fallo del tratamiento inicial, observándose tasas de respuestas de hasta el 40% con escasos efectos secundarios, sugiriendo ser en PTI asociadas a enfermedades autoinmunes (EA) una opción de 1ª línea.

**Objetivo:** Recoger de forma retrospectiva los datos de los pacientes tratados con Rituximab por PTI refractaria en nuestro hospital.

**Material y métodos:** 9 pacientes adultos recibieron Rituximab (R) como tratamiento de rescate entre 2005-2009 (7I, 2II). 5 pacientes lo recibieron tras la esplenectomía y 4 pre-esplenectomía. 3 pacientes del total tenían una EA diagnóstica (1 Sdr. Sjogren, 1 LE5 y 1 poliserotitis). Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con corticoides o gammaglobulinas para mantener cifra de plaquetas en márgenes de seguridad, administrándose la pauta habitual de tratamiento (375mg/m<sup>2</sup>, semanal x 4 semanas) sin efectos adversos ni durante la infusión ni posteriormente.

**Resultados:** Los datos de respuesta al tratamiento se consideraron en base a, remisión completa (RC) cifra de plaquetas >150.000 y remisión parcial (RP) >50.000. De los 5 pacientes que recibieron Rituximab tras esplenectomía (ver tabla 1), por PTI refractaria de largo tiempo de evolución, el 100% obtuvo RC al tratamiento a los 1,6 meses tras el inicio. 2 de ellos recayeron precisando 2ª dosis con buena tolerancia y con obtención de respuesta en ambos. De los 4 pacientes tratados pre-esplenectomía (ver tabla 2), el 50% obtuvo RC (los tratados precozmente) y el 50% RP. El 75% recayó (3 pacientes), uno de ellos recibió una 2ª dosis, actualmente en RP, otro se sometió a esplenectomía actualmente en RC y el tercero fue refractario.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el Rituximab es un buen tratamiento en PTI refractarias. Coincidimos con las actuales guías clínicas en que su uso es más efectivo tras esplenectomía, alcanzando respuestas duraderas y de mejor calidad. No obstante, es una opción de tratamiento en aquellos pacientes que no quieren o no pueden ser sometidos a esplenectomía. La variabilidad de respuesta en estos casos, obligaría a la realización de ensayos clínicos randomizados en pacientes pre y post-esplenectomizados, de los que carecemos en la actualidad.

Tabla 1

	Tiempo Dx à R	Respuesta	Tiempo R à respuesta	Recaída	Tiempo R à recaída	Respuesta 2ª dosis	Tiempo R à respuesta	Mantenimiento respuesta
1	20 m.	RC	2 m.	No	-	-	-	3 m.
2	32 m.	RC	3 m.	Si	7 m.	RC	1 m.	34 m.
3	104 m.	RC	3 semanas	Si	9 m.	RP	2 semanas	6 m.
4	168 m.	RC	1 m.	No	-	-	-	45 m.
5	204 m.	RC	1 m.	no	-	-	-	15 m.

Tabla 2

	Tiempo Dx à R	Respuesta	Tiempo R à respuesta	Recaída	Tiempo R à recaída	Respuesta 2ª dosis	Tiempo R à respuesta	Mantenimiento respuesta
1	3 m.	RC	3 m.	Si	1 m.	*	-	16 m.
2	3 m.	RC	1 m.	Si	3 semanas	-	-	Refractario
3	50 m.	RP	1 semana	No	-	-	-	6 m.
4	92 m.	RP	1 semana	Si	6 m.	RP	1 semana	3 m.

(\* se realizó esplenectomía alcanzando R

**HEMATOLOGÍA GENERAL**

**ESPLENECTOMÍA Y RITUXIMAB EN PTI REFRACTARIA: EFICACIA Y SEGURIDAD**

**PO-201**

M.R. Prieto Bonilla, M.E. Mingot, M.S. Díaz Gallardo, A. Martín Martín,  
A. Bailén García, A.I. Heiniger  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Introducción:** El objetivo del tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es disminuir la tasa de destrucción plaquetaria por parte del sistema retículo endotelial. El esquema clásico de tratamiento se basa en el uso de esteroides e inmunoglobulinas polis específicas (Ig). En caso de PTI refractaria, la terapia de segunda línea ha sido durante años la esplenectomía, aunque surgen nuevas alternativas como el rituximab, con tasas de respuestas globales de hasta el 60% con buen perfil de seguridad.

**Objetivos:** Analizar y comparar la eficacia y seguridad de la esplenectomía y el rituximab como tratamiento de segunda línea en PTI refractaria.

**Material y métodos:** Analizamos 36 pacientes con diagnóstico de PTI refractaria según los criterios de La Conferencia de Vincenza (Rodeghiero, 2009), tratados entre diciembre 2001 y junio 2009 con esplenectomía y/o rituximab como terapias de segunda línea. Variables para el análisis y comparación de grupos: edad al diagnóstico, sexo, líneas de tratamiento previas (esteroides, Ig, erradicación Helicobacter Pylori, azatioprina, vincristina, danazol), anticuerpos antiplaquetas, cinética plaquetaria, calidad y duración de la respuesta. Consideramos efectos adversos aquellos descritos desde el acto de la esplenectomía, o para el rituximab, desde la administración del fármaco hasta recuperación de población linfocítica B. Análisis estadístico, Chi-cuadrado para variables cualitativas y T-Student para cuantitativas.

**Resultados:** Presentamos una serie de 28 pacientes esplenectomizados y 15 tratados con rituximab por PTI refractaria. No encontramos diferencias entre ambos grupos en la distribución de sexo, edad, líneas de tratamiento previas, anticuerpos antiplaquetas o tipo de cinética plaquetaria. La tasa de respuesta global fue mayor en el grupo de esplenectomizados, 89% (92% completas) versus 33% de grupo del rituximab (60% completas) (p<0.001). La tasa de recaída tras esplenectomía resultó menor, 16% (mediana de seguimiento, 58 meses) versus 60% del rituximab (mediana de seguimiento, 16 meses) (p<0.001). La tasa de respuesta al rituximab no es modificada por la condición de esplenectomía previa. En cuanto a seguridad, en el grupo de esplenectomizados, dos precisaron transfusión de hemáties en el procedimiento quirúrgico y uno sufrió una TVP distal en el postoperatorio. En el caso de rituximab, 2 reacciones anafilácticas tipo I y una posible complicación grave en forma de encefalitis.

**Conclusiones:** El uso de rituximab como tratamiento de la PTI refractaria, es una opción valorada en las guías clínicas específicas. Pese a ello, su indicación frente a la esplenectomía debe realizarse de forma individualizada, ya que las tasas de respuesta y supervivencia libre de enfermedad no siempre son homogéneas, frente a las de la esplenectomía, con tasas de 80% y 20% respectivamente, con perfil de seguridad aceptable.

**RESULTADOS DE TRANSFUSIONES INTRAÚTERO EN ANEMIA PRENATAL**

C.C. Sánchez Ramos, S. Oyonarte  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.  
 Centro Regional de Transfusión Sanguínea. Granada y Almería

**PO-202**

**Introducción:** El tratamiento de la anemia prenatal es más seguro y rentable gracias al desarrollo de las técnicas de imagen, pudiendo protocolizarse las actuaciones.

**Objetivos:** Describir los casos que se han presentado en el Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Granada-Almería, España. **MÉTODOS:** Valoración de 174 gestantes, entre 2000 y 2008, analizando el valor predictivo positivo de la ecodoppler de la Arteria Cerebral Media fetal y los niveles de anticuerpos en la gestante en relación al grado de anemia fetal.

**Resultados:** En los últimos 8 años se han estudiado 174 gestantes de las que han sido sometidas a Transfusión Intraútero (TIU) 73: 1 por enzimopatía eritrocitaria, 5 casos por Hydrops no inmune y 3 por Síndrome de transfusión feto-feto. Además, 2 casos de trombocitopenia prenatal autoinmune (anti HPA Ia) y 62 por aloimmunización eritrocitaria : 55 por anti-D, (37 por anti-D,18 por: anti-D+C, anti-D+E, anti-D+C+E, anti-D+Jka, anti-D+Lea y anti-D+Jka), 1 anti-c y 6 por anti-K. Solo precisaron valoración por Velocidad del Pico Sistólico de la Arteria Cerebral Media fetal por ecodoppler (PSV/MCA doppler) sin reunir criterios de TIU, 101 gestantes aloimmunizadas (55 por anti-D, 18 por anti-D y otros, 12 por anti-K, 15 por anticuerpos frente a diferentes antígenos y 1 por trombopenia autoinmune). No fueron necesarias más intervenciones durante estas gestaciones. Se nos presentaron un total de 14 hydrops fetales (8 por anti-D, 1 por anti-K y 5 no inmunes), a los cuales se les aplicó un protocolo de elevación gradual de la hemoglobina inicial (cifras en torno a 1,6-7,6 gr/dl de hemoglobina), sometiéndolos previamente a exanguinotransfusión intraútero para evitar sobrecargas volémicas en el feto, llegando al final de la gestación sin secuelas. De las 110 gestantes aloimmunizadas anti-D, 63 han presentado niveles de anti-D superiores 15UI/ml (título >1:128). Por nuestra experiencia es a partir de 15 UI/ml cuando se debe realizar la TIU, teniendo en cuenta la valoración por ecodoppler del PSV-MCA. En 2 casos en los que las gestantes han tenido títulos altos de anti-D a expensas exclusivamente de inmunoglobulina IgG3 (1:1024 y 1:2048), los fetos presentaron anemia muy moderada (Hemoglobina: 11,4 and 10,2 gr/dl en la primera cordocentesis), por lo que la presencia de IgG3 según nuestra experiencia no condiciona un peor pronóstico. De las 18 anti-K (15 por anti-K y 3 por anti-K+E), 6 se sometieron a TIU entre las semanas de gestación 17 y 31, con unas cifras de hemoglobina entre 6,1 y 12,4gr/dl, 1 caso debutó con hydrops fetales en la semana de gestación 31, con un título de 1:128 solo de IgG1 y 7,6 gr/dl of hemoglobin, lo que nos hace sospechar que en la aloimmunización por anti-K la no intervención precoz puede condicionar hydrops con niveles de hemoglobina relativamente más altos que los presentados en la isoimmunización por anti-D.

**Conclusiones:** El programa de TIU ha supuesto un importante avance en el tratamiento de fetos gravemente afectados. Se han realizado un total de 322 cordocentesis, 259 de ellas seguidas de TIU sin complicaciones. Han concluido el programa de TIU 72 gestantes. Se han presentado 2 fracasos por muerte fetal, ambos en el intervalo entre las transfusiones intraútero. No hemos tenido complicaciones graves asociadas al procedimiento. La supervivencia fetal global ha sido del 97,3% y los hydrops fetales tratados según nuestro protocolo han sobrevivido.

	Anticuerpo	Nº casos	TIU	MCA-Doppler	Hydrops
Inmune	Rh Anti-D	110	55	55	8
	Anti-D + otros <sup>1</sup>				
	Rh (E,c)	19	1	18	
	Kell Anti-K <sup>2</sup>	18	6	12	1
	IgG S. Fya, Jka, IFC, M, Lea	15	0	15	
	HPA Trombopenia	3	2	1	
TOTAL		165	64	101	9
No inmune	Hydrops, Otros	6	5	1	5
	STFF3	3	3	-	-
	TOTAL		174	72	102

<sup>1</sup> 81 Anti-D; <sup>2</sup> 29 Anti-D+; C/E, C+E, C+Jka, FyB, La, Jka. <sup>3</sup> 15 Anti-K, 3 Anti-K+E. <sup>3</sup> Síndrome de transfusión feto-feto

**UTILIZACIÓN DE RECURSOS HOSPITALARIOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE 77 EPISODIOS DE HOSPITALIZACIÓN**

A.J. Vallejo<sup>1</sup>, M.I. Montero, I. Tallón, J. González, A. Marín, M.L. Martino, T. Campo, A. Urbano  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. 'Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**PO-204**

La edad media alta asociada a Mieloma Múltiple (MM), desarrollo de tratamientos agresivos y afectación ósea generan un perfil de paciente con alta tasa de uso de recursos hospitalarios, alto porcentaje de ingresos y prolongada estancia. **Objetivos.** Analizar las causas que originan hospitalización en MM, fijar estancia media y mortalidad. Relacionar estos factores con edad, características MM y comorbilidad. Identificar factores a incluir dentro de estrategias profilácticas para reducir hospitalización. **Método.** Estudio retrospectivo de 2 años de los episodios de ingreso en nuestro centro de pacientes con MM o en los que el diagnóstico se realizó durante el ingreso, excluyendo aquellos casos de ingresos programados (tratamiento, trasplante). Se recogieron datos generales, características MM, estancia, causa de ingreso y motivo de éxitus en su caso. **Resultados.** Resultaron 77 episodios debidos a 32 pacientes (ingresos/paciente: 2,4). Edad media: 61,5 años (rango 41-78). Varones: 50%. El tiempo medio desde el diagnóstico de MM hasta el ingreso fue 16,7 meses (0-108). La estancia media fue de 16,3 días (1-99). El 66,2% presentaba estadio III, 51,6% ISS=3, y 57,3% escala radiológica 3, objetivándose plasmocitomas en 47,4%. En 23,4% de episodios el ingreso fue por causa infecciosa (foco respiratorio más frecuente); 15,6% por causa ósea, sobre todo mal control del dolor; 7,8% clínica de compresión neurológica; 6,5% hipercalcemia sintomática; 5,2% insuficiencia renal; el resto por causas diversas. 11 ingresos resultaron en éxitus (14,3%). En este grupo la edad media fue 62,5 años, 72,3% varones y tiempo desde el ingreso hasta éxitus 17,4 días. La causa de éxitus fue infecciosa en 27,3% y tanto la causa cardíaca como respiratoria no infecciosa asociadas a comorbilidad así como la progresión de la enfermedad supusieron cada una el 18,2%. **Conclusiones.** Las características más frecuentes fueron estadio avanzado, afectación ósea severa y presencia de enfermedad extramedular, con estancia prolongada y mortalidad 14,3%. La causa infecciosa fue el principal motivo de ingreso (foco respiratorio más frecuente), que unido a su impacto sobre mortalidad debe hacer considerar revisión de profilaxis infecciosa. El hecho de que la causa ósea sea la 2ª de ingreso y que los pacientes con comorbilidad cardíaca y respiratoria así como con progresión de la enfermedad presenten mayor riesgo de fallecer debe llevar a un abordaje multidisciplinar de la enfermedad (rehabilitación, control del dolor, internistas, cuidados paliativos) y a una educación familiar en el control de complicaciones.

**ANEMIA POR DÉFICIT DE COBRE EN PACIENTES CON CIRUGÍA BARIÁTRICA**

M.A. Cortés Vázquez, R.M. Herrera Martínez<sup>1</sup>, M.L. González Ponte, M. Ruiz Gutiérrez, M.D. Fernández González<sup>2</sup>  
 Servicios de Hematología y <sup>1</sup>Medicina Interna. Hospital de Laredo.  
<sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**PO-203**

Presentamos dos casos de anemia por déficit de cobre en sendas pacientes con cirugía bariátrica por obesidad mórbida y describimos las alteraciones hematológicas.

**Paciente 1:** Mujer de 58 años con bypass gástrico. Ingresó en marzo del 09 por desnutrición (hipoalbuminemia y edemas generalizados). Desde agosto del 08 presentaba astenia y ánimo depresivo. Hemograma: 3100 leucocitos, Hb 9 g/dl, VCM 10<sup>6</sup> fL, plaquetas 150x10<sup>3</sup>/L, reticulocitos 1% y CD negativo. Vit B12 y ácido fólico normales; ferritina 728 ng/ml con IS del 52%. Doble heterocigosis para los genes de hemocromatosis C282Y y H63D sin datos de afectación hepática. Frotis de sangre periférica: anisopoiquilicitosis leve a moderada en serie roja e hipogranulación y pseudopelguer en algunos neutrófilos. Médula ósea: celularidad ligeramente aumentada, predominio de serie roja con moderados rasgos displásicos (lobulaciones nucleares, binuclearidad, punteado basófilo, puentes intracitoplasmáticos), hierro macrofágico aumentado con presencia de siderocitos. Cariotipo normal. Los niveles de cobre sérico (47 µg/dl) y ceruloplasmina (16 mg/dl) estaban disminuidos (valores normales > 68 y 18, respectivamente).

**Paciente 2:** mujer de 33 años con bypass biliopancreático en el 05. En tratamiento con hierro intravenoso por anemia ferropénica que persiste tras la normalización de la ferritina (Hb 9,6 g/dl; ferritina 129 ng/ml; IS 20%). Se descartó sangrado digestivo. La paciente refiere astenia y olvidos frecuentes que inician en su actividad profesional. Tomaba suplementos de calcio, vit D y complejos polivitamínicos. Perfil bioquímico, niveles de B12 y fólico normales. Frotis de sangre periférica: anisocitosis leve en serie roja. Médula ósea: aumento de la serie eritroide con binuclearidad y puentes citoplasmáticos, vacuolas en algunos elementos mieloides. Cobre sérico y ceruloplasmina disminuidos (30 µg/dl y 12 mg/dl). El hemograma de ambas pacientes mejoró tras 2 meses de tratamiento con sulfato de cobre (Hb 11.7 y 11.5 g/dl respectivamente).

**Conclusión:** El cobre es un componente de proteínas esenciales en el metabolismo del hierro como la ceruloplasmina y citocromo-c-oxidasa. Su déficit puede originar alteraciones neurológicas y/o hematológicas. Estas pueden simular un síndrome mielodisplásico. La médula ósea muestra displasia, vacuolización mielotroica y depósitos de hemosiderina en células plasmáticas. La deficiencia de cobre está descrita en síndromes malabsorptivos, exceso de ingesta de zinc y tras gastrectomía o cirugía bariátrica. En estos pacientes es conocida la malabsorción de hierro, vit B12 y calcio y reciben suplementos de forma rutinaria que no contienen cobre en cantidad suficiente. Se deben solicitar niveles de cobre en los pacientes con cirugía bariátrica o gastrectomía que presenten citopenias inexplicadas o síntomas neurológicos.

**HIPERFERRITINEMIA, COMPARATIVA DE ESTUDIO GENÉTICO HFE POSITIVO VERSUS NEGATIVO**

S. García-Fernández<sup>1</sup>, A. Pascual Martínez<sup>1</sup>, M.A. Pozas Mañas<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología.  
 Hospital Infanta Elena de Valdemoro. Hospital Infanta Elena. Madrid

**PO-205**

La hemocromatosis hereditaria (HH) produce hiperferritinemia por alteración en el metabolismo férrico. En la práctica clínica destaca el alto número de pacientes con hiperferritinemia sin alteración genética conocida, y sin evidenciar procesos que sugieren reactante de fase aguda. Estos pacientes pueden tener alteraciones en otras proteínas como por ejemplo la hepcidina.

**Material y métodos:** Se realizó la determinación del gen de la hemocromatosis a un total de 114 pacientes, de los cuales 79 se debía a hiperferritinemia con nivel de ferritina superior a 350 ng/ml, el resto se debía a estudio familiar.

**Resultados:** En los pacientes estudiados, nos encontramos que 44 pacientes no presentaban ninguna alteración genética, 40 pacientes eran portadores heterocigotos H63D, 11 eran homocigotos H63D, 6 pacientes eran heterocigotos C282Y, 1 paciente era homocigoto C282Y, 8 eran dobles heterocigotos C282Y/H63D, 3 pacientes eran heterocigotos S65C, y un paciente era homocigoto S65C. El rango del nivel de ferritina oscilaba entre 2 y 3731 ng/ml. Los pacientes correspondían a 25 mujeres y 89 varones, el rango de edad en los varones oscilaba entre 2 y 83 años, en las mujeres oscilaba entre 6 y 81 años. De los 114 pacientes, 37 estaban sometidos a flebotomías periódicas. De éstos 37 pacientes, 10 no presentaban mutación alguna, y 27 sí presentaban (uno era homocigoto C282Y uno, 5 dobles heterocigotos H63D/C282Y, 6 homocigotos H63D, uno homocigoto S65C, 2 heterocigotos C282Y, 10 heterocigotos H63D y 2 heterocigotos S65C. La media de flebotomías fue de 5.35 (rango 1-17). La media de ferritina previo a flebotomías fue de 855 (rango 336-2541) y posterior fue de 341.8 (rango 96-701). En los pacientes sin alteración genética tenían una media de flebotomías de 6.3 (2-13), la media de ferritina previa fue de 1146.1 (778-2541), y posterior de 396.2 (237-701). En el grupo con alteración genética la media de flebotomías fue de 5 (rango 1-17), y la ferritina previa fue de 747.2 (356-1376) y ferritina posterior de 323 (96-598).

**Conclusión:** La hiperferritinemia es frecuente en la población normal. El manejo del paciente consiste en flebotomías continuas. Los pacientes con hiperferritinemia y estudio del gen HFE negativo, una vez descartado cualquier proceso añadido, deben ser considerados para flebotomías o tratamiento quelante. Estos pacientes serán subsidiarios de análisis en otras proteínas implicadas en el metabolismo férrico, como la hepcidina considerada fundamental para la homeostasis del hierro, pero cuyo análisis no está estandarizado.

**EVALUACIÓN DE LA CALIDAD. DOS RESULTADOS DE CBC EN EQUIPO DE POINT OF CARE CHEMPAC XBC® COMPARATIVAMENTE CON LH 780®**
**PO-206**

 C. Carvalho<sup>1</sup>, T. Costa<sup>2</sup>, I. Pereira<sup>1</sup>, A. Bentahar<sup>3</sup>, A. Andrade<sup>1</sup>, H. Ventura<sup>1</sup>, A. Fonseca<sup>1</sup>, L. Cassola<sup>1</sup>
<sup>1</sup>Laboratório de Hematologia. Serviço de Patologia Clínica. Hospital Garcia de Orta. Almada. Portugal. <sup>2</sup>IZASA. Portugal. <sup>3</sup>IZASA. España

**Introducción y objetivos:** El recuento de células (CBC) es esencial en la mayoría de los diagnósticos y decisiones terapéuticas. Hoy en día analizadores totalmente automatizados llevan a cabo ese análisis en sangre total (ST). Para ello sería recomendable que un personal especializado realice la extracción de las muestras venosas. Que duda cabe que el hecho de disponer en el mercado de un equipamiento que facilite ese análisis por punción digital permitirá una atención más especializada y situada en la cabecera del paciente. El objetivo del presente estudio fue comparar los resultados obtenidos en el aparato de point of care Chempaq XBC®, Chempaq A/S, Dinamarca (XBC) con el autoanalyzer LH 780® de Beckman Coulter (LH) recientemente instalado en nuestro centro.

**Material y métodos:** Se determinaron los recuentos del n° total leucocitos (WBC), linfocitos (LY), monolitos (MO), granulocitos (GR) y hemoglobina (HGB) en los analizadores XBC y LH en muestras aleatorias de 46 pacientes provenientes de varios servicios de nuestro centro, con un intervalo de edad de 18 a 86 años, siendo 21 varones y 25 mujeres. El análisis estadístico ha sido realizado con el programa MedCalc®. Se analizó la reproducibilidad del XBC obteniéndose un CV de 3,1% para WBC, 6,8% para LY, 9,1% para MO, 5,0% para GR, 1,3% para HGB. La linealidad fue evaluada partiendo de una muestra con ST con 38,7x10<sup>9</sup>/L de WBC; 1,9x10<sup>9</sup>/L de LY; 1,7x10<sup>9</sup>/L de MO; 34,0x10<sup>9</sup>/L de GR e 21,3 gr/L de Hgb, haciendo diluciones sucesivas de 1/2, 1/3 y 1/4 obteniendo valores de correlación de 0,999 para WBC, 0,998 para LY, 0,992 para MO, 0,999 para GR y 1,000 para HGB. La comparación de resultados fue hecha por la regresión Passing-Bablok, obteniéndose los siguientes resultados: (ver tabla)

Parámetro	Valor de correlación (R)
WBC	0,9979
LY#	0,8683
MO#	0,8075
GR#	0,9987
HGB	0,9943

**Conclusión:** El equipo Chempaq XBC® mostró una correlación muy buena para la hemoglobina, granulocitos y leucocitos. La correlación menos buena en los linfocitos y monocitos tendrá que ver con el muestreo que presentó valores muy bajos de células/ml lo que aumenta considerablemente el coeficiente de la variación. En cuanto a la reproducibilidad el equipo el Chempaq XBC® presentó valores de CV dentro de los intervalos aceptables descritos en la literatura. El analizador demostró una linealidad óptima en los parámetros analizados. El Chempaq XBC® es fácil de usar y relativamente rápido en generar los resultados, ideal para colocar en atención primaria, fuera del ambiente hospitalario, mejorando de una cierta manera la calidad de vida de los pacientes y evitando muchas veces que tengan que acudir a los servicios de urgencias.

**INFECCIÓN FÚNGICA EN EL CONTEXTO DEL DIAGNÓSTICO DE UNA APLASIA MEDULAR POR BIOPSIA ÓSEA QUIRÚRGICA**
**PO-208**

C. Sánchez Ramos

Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

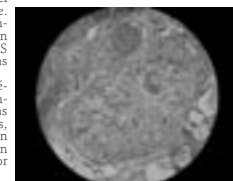
**Introducción:** La biopsia ósea es un procedimiento complementario de indudable importancia para el diagnóstico en Hematología, siendo en algunos casos decisivo para el establecimiento del mismo. Fue introducido en la práctica hematológica en la década de los cincuenta, acreditándose como método de altísima rentabilidad diagnóstica. Informa sobre las características estructurales de la médula hematopoyética y de su arquitectura. Habitualmente se realiza casi, de forma exclusiva, por punción transcutánea mediante un trocar, habiéndose abandonado casi, completamente, la práctica de biopsias óseas quirúrgicas por el mayor riesgo que ésta conlleva, sobre todo, hemorragia e infección (a pesar de realizarse en quirófano en las máximas condiciones de asepsia), osteomielitis, fractura ósea y lesión de filetes nerviosos así, como por producir mayores molestias al paciente. Sin embargo hay determinadas situaciones en las que es preciso recurrir a ella por determinadas circunstancias, por ejemplo obesidad mórbida del paciente.

**Objetivos:** Recordar la importancia de una correcta técnica de los procedimientos diagnósticos invasivos en Hematología a través de un caso de biopsia ósea quirúrgica que a pesar de las condiciones de esterilidad máximas y tratamiento antifúngico resultó fatal.

**Paciente:** Paciente que acude a urgencias por cuadro sincopal, detectándose cuadro de pancitopenia. Para alcanzar el diagnóstico, (aspirado hipocelular: no válido para diagnóstico) y tras varios intentos fallidos de obtener un cilindro de médula por el procedimiento habitual, se precisó realizar biopsia ósea en quirófano dada su obesidad. Se diagnóstico de APLASIA MEDULAR GRADO 3. Preciso analésgicos y aines para dolor en zona de punción de biopsia ósea cediendo el dolor parcialmente. El paciente respondió favorablemente al tratamiento instaurado recuperando cifras hematimétricas y programándose para alo-trasplante de DE. A las 5 semanas de haber iniciado el tratamiento, el paciente comienza con mal estar general, fiebre y aumento del dolor en la zona de punción y posteriormente, cuadro de disnea con insuficiencia respiratoria. De la batería de pruebas solicitadas se halló en RMN: edema y tumefacción en musculatura adyacente a cresta ilíaca, con afectación de músculo ilíaco y glúteo medio y menor. Sugiere miositis o hematoma muscular intersticial, sin imagen sugerente de absceso/quirúrgico, por lo que Cirugía General decidió desbridar la lesión hallando una Fascitis necrotizante, de la que se tomaron repetidos exudados y cultivos así como biopsias. El paciente continuó deteriorándose a pesar de cuidados diarios en quirófano por parte de Cirugía General y antibiotioterapia de amplio espectro. Persistió la fiebre y a pesar de tratamiento antibiótico para Gram positivos, negativos, hongos y anaerobios, el paciente falleció. Posteriormente las biopsias y cultivos de muestras informaron de la presencia del hongo Rhizopus spp.

**Resultados:** Rhizopus spp representa el 60% de todos los cultivos por mucormicosis humana y cerca del 90% de las rinocerebrales. Se ha aislado menos frecuentemente en otras regiones, siendo factores predisponentes la reticoacidosis diabética, hemopatías malignas, estados de inmunodepresión, tratamientos con corticosteroides a dosis altas y desferrioxamina. La infección en partes blandas puede desarrollarse tras heridas traumáticas o nosocomiales, también se ha relacionado con los adhesivos oclusivos. En el ámbito hospitalario se ha aislado también en los depósitos linguales de madera. Su tratamiento de elección es Anfotericina B en formulación lipídica a dosis altas iv junto con corrección de la acidosis y suspensión/reducción de corticoterapia. Como alternativas Posaconazol solo o asociado a una candina, con una formulación lipídica de Anfotericina B o con Terbinafina. Se puede considerar el uso de interferón-gamma y de GM-CSF. Se ha comunicado algún resultado favorable con la administración de oxígeno hiperbárico y de deferasirox. Rhizopus spp es un hongo filamentosos de hifas hialinas no septadas. Existen 2 especies R. arrhizus cuyo habitat habitual es vegetales, heces de animales, tierra y pan viejo, y R. pusillus, del que existen muy pocos casos publicados de infección en el hombre. En nuestro laboratorio no se identificó la especie de Rhizopus, informándose como spp. Para la identificación de la especie pueden requerirse métodos genéticos (secuenciación de genes ARN 18S o ITS-2). Nuestro paciente estaba inmunodeprimido y recibió altas dosis de corticosteroides.

**Conclusiones:** En la práctica diaria se realizan aspirados de médula y biopsias óseas con frecuencia, debiendo informar al paciente del procedimiento así como de las posibles reacciones adversas y/o complicaciones que puedan presentarse. Estas son escasas, pero no inexistentes siendo extremadamente raras si se realizan cuidadosamente. Las biopsias quirúrgicas solo se practican en determinadas e infrecuentes ocasiones y conllevan una mayor probabilidad de infección, hematoma y dolor.


**EVALUACIÓN DEL ANALIZADOR HEMATOLÓGICO CELLA-VISION DM96**
**PO-207**

Y. Ramos, C. Sánchez, M. Gordiño, L. Ruiz, M. García, S. de la Iglesia, A. Lemes, T. Molero

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

El Cella-Vision™ DM96 (CV) es un sistema automático que consta de un alimentador de frotis, microscopio con cámara y software que presenta imágenes celulares de un frotis de sangre periférica (SP) en May Grünwald-Giemsa. Realiza el diferencial leucocitario, la morfología eritrocitaria y el cálculo de plaquetas, siempre supervisado por el usuario. El objetivo del estudio es evaluar la funcionalidad del CV en un laboratorio de hematología comparado con la observación por hematólogo experto.

**Material y métodos:** Se analizaron 96 muestras rutinarias escogidas al azar de SP. La extensión y tinción se realizó de forma automatizada con el Sysmex SP1000. A continuación se sometieron a la valoración por CV, siendo supervisados siempre y modificados por un hematólogo cualificado si procedía. Se compararon los datos del diferencial leucocitario aportados por el CV con los obtenidos por el citólogo. El recuento plaquetario estimado por CV fue comparado con los métodos de óptica e impedancia del Cell-Dyn Sapphire (Abbott). El análisis estadístico se llevó a cabo mediante los test de Passing-Bablok, Bland-Altman y el estudio de regresión lineal (R2).

**Resultados:** Encontramos una buena correlación en el recuento porcentual de linfocitos (R2 = 0.89; y = 1.000x + 0.400) y eosinófilos (R2 = 0.98; Y = 1,000X + 0,000), al comparar los resultados directos del CV con los corregidos por el observador, aplicando los test estadísticos de regresión simple y Passing-Bablok. Respecto a los monocitos y los segmentados los resultados obtenidos estaban más alejados de la línea de igualdad para ambas mediciones (R2 = 0.80; y = 1,000X + 0,100 y R2 = 0.77; Y = 1,157X + 0,026 respectivamente). La mayor diferencia observada en los segmentados fue debida a que el CV sobreestimaba la presencia de cayados. El conteo de basófilos fue coincidente en un 88,54% de las muestras. El promedio de células no identificadas por el CV fue de 0,573%. La comparación entre el recuento plaquetar óptico y por impedancia del CellDyn Sapphire con las ofrecidas por el CV resultó en una R2=0.82 y R2=0.85 con una diferencia entre métodos adecuada, dejando sólo 5 y 3 datos fuera del intervalo de confianza estimado en un 95%, respectivamente.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia el autoanalyzer de células por imagen CV, ofrece una aproximación inicial adecuada a la fórmula leucocitaria y al recuento plaquetar en muestras no patológicas, si bien requiere la supervisión de un hematocitólogo experimentado que corrija el exceso de cayados y que además clasifique las células no reconocidas por el CV.

**UTILIDAD DE LA RNM T2\* EN LA EVALUACION Y CONTROL DEL TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRICA**
**PO-209**

 A. Simiele<sup>1</sup>, M. Castro<sup>2</sup>, C. Soto<sup>1</sup>, J. Zapata<sup>1</sup>, G. Fernández<sup>1</sup>, M. Rodríguez<sup>2</sup>
<sup>1</sup>Hospital POVISA. <sup>2</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

**Fundamento:** Es bien conocido el efecto beneficioso de la quelación en los pacientes con sobrecarga de hierro, ya sea congénita (Talasemia Mayor) y adquirida (politransfundidos). El tratamiento evita las complicaciones de la sobrecarga férrica, sobre todo cardíaca la cual deriva en la aparición de insuficiencia cardíaca de difícil control. La determinación de la ferritina sérica al diagnóstico y durante el seguimiento constituye un método asequible y utilizado por diferentes grupos de trabajo. En la Resonancia Magnética (RM) se emplean secuencias sincronizadas con ECG y de tipo "eco de gradiente" obteniendo varias imágenes del corazón en eje corto y con distintos tiempos de eco para calcular el tiempo de T2\*. Así, un tiempo T2\* corto (valor normal > 20 ms) indicará mayor cantidad de hierro en el tejido (miocardio en este caso), proporcionando un método no invasivo de cuantificación de niveles de hierro en el corazón y en el hígado realizados en el mismo estudio aportando información útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento quelante.

**Pacientes:** Se han incluido pacientes diagnosticados de Talasemia Mayor: 10 y Síndrome Mielodisplásico (SMD) con soporte transfusional como modalidad de tratamiento (más de 20 UCH/año): 8

**Método:** determinación de ferritina sérica; RNM T2\* al inicio de tratamiento y en el seguimiento. Tratamiento: Deferasirox oral (los pacientes con Talasemia Mayor habían recibido tratamiento previo con Desferrioxamina). No se observó sobrecarga cardíaca en los pacientes con SMD aunque todos presentaron sobrecarga hepática. Sólo 2 pacientes afectos de Talasemia Mayor presentaron sobrecarga cardíaca correspondiendo a aquellos que no habían mantenido un tratamiento correcto (por abandono o incumplimiento). La medición del hierro hepático se correlacionó con un tratamiento quelante óptimo (disminución) aunque no correlacionado con los niveles de ferritina sérica: en una paciente con niveles de ferritina de 1350 ng/ml, alto requerimiento transfusional, signos de disfunción diastólica y derrame pericárdico al inicio y que no ha tolerado aumento de dosis de más de 10 mg/kg/día (deferasirox) se ha apreciado independencia transfusional, desaparición del derrame y mejoría clínica. Ferritina sérica: 680 ng/ml; el estudio con RNM t2\* demuestra persistencia de disfunción diastólica leve y sin cambios en la cantidad de hierro hepático depositado (300 mcg/gr de tejido)

**Conclusiones:** La introducción de la técnica de RNM t2\* aporta una valiosa información en la evaluación de pacientes con sobrecarga férrica secundaria a transfusiones repetidas. Evita la biopsia hepática para la cuantificación de depósitos hepáticos. Permite realizar una monitorización del tratamiento quelante y valorar la función del miocardio. Con respecto a la correlación con la ferritina sérica se requiere del estudio y seguimiento de una mayor muestra poblacional.

## MISCELÁNEA

### EFFECTO DE LA MMPO-10 EN UN MODELO DE INFARTO CEREBRAL. ¿UN NUEVO AGENTE PROFIBRINOLÍTICO?

PO-211

J. Orbe<sup>1</sup>, J.A. Rodríguez<sup>2</sup>, C. Orset<sup>3</sup>, J. Barrenetxe<sup>1</sup>, R. Serrano<sup>1</sup>, E. Angles Cano<sup>2</sup>, D. Vivien<sup>2</sup>, M. Belzunce<sup>1</sup>, J.A. Paramo<sup>1</sup>  
Laboratorio de Aterosclerosis. <sup>1</sup>Área de Ciencias Cardiovasculares. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Université de Caen Basse Normandie. Cycleron

**Introducción:** Trombosis y fibrinólisis/proteólisis son procesos interrelacionados en los que la trombina podría ser la proteína clave por su papel en la activación de metaloproteasas (MMPs) y en la inhibición de la fibrinólisis vía TAFI. Hemos analizado el efecto profibrinolítico de la MMP-10, in vitro (inducción por trombina) e in vivo (trombosis cerebral).

**Métodos:** La actividad fibrinolítica dependiente de t-PA se analizó mediante turbidimetría y placas de fibrina en presencia y ausencia de MMP-10 (100-400 nM). La especificidad de MMP-10 para degradar proteínas del sistema fibrinolítico se estudió en geles de tricina y cinética con sustratos cromogénicos. Se analizó un modelo tromboembólico in situ de ictus isquémico en ratones salvajes (WT) n=15 y knockout para la MMP-10 (MMP-10<sup>-/-</sup>) mediante inyección de trombina (1U/ml) en la arteria cerebral media (ACM) y examen del flujo mediante doppler. Finalmente, se determinó el tiempo de sangrado y la actividad fibrinolítica circulante.

**Resultados:** Se observó un acortamiento del tiempo de lisis dependiente de la concentración de MMP-10 (68,3 vs 52,9 min, p<0,05), y un aumento del área de lisis en placa de fibrina (210,5±27,3%, vs t-PA, p<0,01), mientras que un anticuerpo anti-MMP-10 retrasaba la lisis del coágulo y reducía la lisis inducida por t-PA. Entre las proteínas del sistema fibrinolítico (fibrinógeno, plasminógeno, plasmina, t-PA, u-PA, TAFI y PAI-1) solamente el TAFI se degradaba en presencia de MMP-10 (razón 1:10). Además el TAFI escindido por MMP-10 mostraba menos actividad y menor Vmax (0,22 OD/min vs 0,09 OD/min, p<0,001). A nivel experimental, los animales MMP-10<sup>-/-</sup> mostraron reducción significativa en el tiempo de sangrado en relación a WT (44,0±24,4 s vs 98,9±34,1 s, p<0,01), y aumento significativo de la actividad TAFI en relación a los WT (30,9±6,8% vs 21,6±8,8%, p<0,01). El estudio doppler demostró que los ratones MMP-10<sup>-/-</sup> reperfundían más lentamente que los WT (28,6% vs 68,7%, p<0,05) indicando un papel de esta MMP-10 sobre la lisis del coágulo in vivo.

**Conclusiones:** La MMP-10 mostró un claro efecto profibrinolítico in vitro e in vivo. La inhibición de la actividad TAFI por MMP-10 podría contribuir a aumentar la lisis del coágulo y ser un mecanismo implicado en este efecto. La MMP-10 podría constituir un nuevo agente trombolítico o coadyuvante del t-PA en la terapia trombolítica.

### ESTUDIO COMPARATIVO DEL TELECONTROL, FRENTE AL CONTROL CONVENCIONAL, DE PACIENTES CON TERAPÉUTICA ANTICOAGULANTE ORAL

PO-210

F. Ferrando<sup>1</sup>, Y. Mira<sup>1</sup>, M.T. Contreras<sup>2</sup>, C. Aguado<sup>2</sup>, P. Ivars<sup>3</sup>, F. Soriano<sup>3</sup>, J.A. Aznar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>3</sup>Grifols S.A.

**Introducción:** Accidentes tromboembólicos y hemorragias son las principales complicaciones observadas, durante el seguimiento a largo plazo, en pacientes con indicación de anticoagulación, tratados con antivitaminas K. El desarrollo del telecontrol, como un nuevo modelo de gestión para el paciente anticoagulado ha proporcionado una mejora de la calidad de vida, en cuanto a comodidad, mejor control, a la vez que una fácil implementación de la herramienta Sintromac-Web.

**Objetivos:** El principal objetivo ha sido determinar si el Telecontrol, comparándolo con el control convencional, mejora la estabilidad del INR dentro del correcto rango de hipocoagulabilidad, y el objetivo secundario es si el Telecontrol aporta reducción en eventos adversos.

**Pacientes y métodos:** Presentamos los resultados preliminares de un estudio comparativo, retrospectivo, entre dos grupos de pacientes anticoagulados, uno, con control convencional hospitalario (Grupo A), y el otro, con telecontrol sintromac-web (Grupo B). Entre Febrero 2008 y Junio de 2008, 371 pacientes con una media de edad de 73,5 (Grupo A) y 62,5 años (Grupo B), han sido valorados en el estudio (grupo A: 270 pacientes (alrededor del 10% del grupo total con control convencional, escogidos al azar), grupo B: 101 pacientes). La media en semanas de seguimiento ha sido de 18. Los grupos difieren en el número total, y discretamente en el ratio de género (52,71 y 45,54% de mujeres en grupos A y B respectivamente). Por diagnósticos más frecuentes, las prótesis valvulares cardíacas mecánicas fueron aórticas en el 7,33 y 15,84% de los pacientes, mitral en 8,61 y 15,84%, fibrilación auricular 59,29 y 25,74%, ACV en 3,66 y 4,95%, respectivamente en los grupos A y B. Del total, de los dos grupos, el 96,9% de los pacientes fueron tratados con acenocumarol, los restantes con warfarina.

**Resultados:** Los INR dentro del correcto rango (grupo A: 64,69%, grupo B: 65,52%) y los puntos con INR en el rango terapéutico, entre 2 y 4,5, (grupo A: 80,19%, grupo B: 81,17%) fueron mayores en el grupo B, pero no significativamente. Para los pacientes fuera del rango terapéutico, en valores extremos (<1,5 y >5) el número de INR fueron más bajos para el grupo telecontrol (12,10% y 2,99%), que para el grupo de control convencional (13,06% y 3,88%). 20 eventos adversos fueron documentados: 19 hemorragias, 13 en el grupo A (11 leves, 2 graves) y 6 en el grupo B (leves), y un evento trombótico (ictus isquémico cerebral menor) fue evidenciado en el grupo B.

**Conclusión:** El Telecontrol, tras evaluar el INR, evidencia que este método conduce a una mayor estabilidad del INR dentro del correcto rango de anticoagulación. En el Telecontrol se observa un descenso significativo de los valores de INR extremos (<1,5 y >5), con un marcado incremento de valores de INR dentro del rango terapéutico, por mantenimiento de los niveles estables del INR, a la vez de una disminución del número de INR infraterapéuticos (aproximación de las cifras que previamente eran más extremas, al rango diana). Sobre la base de estos datos preliminares, y pendientes de estudios prospectivos y comparables en número de pacientes y características, esto parece relacionarse con una disminución de los eventos hemorrágicos graves.

### INFORMACIÓN Y PREOCUPACIÓN EN LOS PACIENTES AMBULATORIOS NO ONCOHEMATOLÓGICOS AL LLEGAR A LA CONSULTA EXTERNA DE HEMATOLOGÍA. PERIODO 1997-2008. ¿QUÉ HEMOS AVANZADO?

PO-212

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

**Fundamentos:** En 1997 realizamos una encuesta entre los pacientes enviados a nuestra consulta externa con patología no-oncohematológica para conocer si venían informados sobre el motivo de consulta, si acudían preocupados y su grado de preocupación caso de que ésta existiese. Transcurridos algo más de diez años hemos realizado la misma encuesta a otro grupo de pacientes con las mismas características para conocer si existían diferencias respecto a los resultados obtenidos en 1997. Presentamos los resultados de esta comparación.

**Métodos y pacientes:** Inicialmente se elaboró una encuesta y con ella se entrevistaron a los pacientes enviados a nuestra consulta externa por patología no-oncohematológica en los años 1997 y en el período junio 2008 a abril 2009. La encuesta incluía los siguientes datos: edad, sexo, origen (hospital, centro de salud urbano o rural), especialidad hospitalaria que enviaba al paciente, motivo de consulta, conocimiento del motivo de consulta (Si, Algo, No), existencia o no de preocupación y, grado de ésta (bajo, medio, alto). En los pacientes pediátricos (menores de 14 años) la encuesta se realizó a sus padres.

**Resultados:** Se entrevistaron 204 pacientes en 1997 y 200 en 2008-2009. Observamos diferencias significativas respecto a la media de edad entre ambos períodos 38,2 y 49,5 respectivamente (p<0,001), no así respecto al sexo (71 varones y 133 mujeres y 77 varones y 123 mujeres respectivamente) (p=0,25). También observamos diferencias significativas respecto al lugar de procedencia de estos pacientes: hospital 86; centro de salud urbano 73 y rural 45 en 1997 frente a 134 del hospital, 39 de centros de salud urbanos y 27 de rurales en 2008-2009 (p<0,001). Agrupando las especialidades hospitalarias que nos enviaron pacientes en Medicina Interna frente a otras, las diferencias resultaron significativas: 14 y 72 respectivamente en 1997 y 77 y 57 en 2008-2009 (p<0,001). Agrupando los motivos de consulta en anemia frente a otros, las diferencias no fueron significativas: 127 y 77 respectivamente en 1997 y 112 y 88 en 2008-2009 (p=0,20). Respecto al conocimiento del motivo de consulta las diferencias no resultaron significativas (p=0,07), aunque sí lo eran si agrupábamos Algo+Si frente a No: 146 y 58 en 1997, y 123 y 77 en 2008-2009 (p=0,03). Referían acudir preocupados a la consulta 110 pacientes en 1997 y 112 en 2008-2009 (p=0,37). Las diferencias respecto al grado de preocupación estaban en el límite de la significación (p=0,05); en 1997, 44 pacientes alto, 37 medio y 29 bajo, esas mismas cifras en 2008-2009 fueron 30, 54 y 28 respectivamente. Cuando agrupamos los que venían con preocupación baja o media respecto a alta las diferencias sí resultaron significativas (p=0,03), con valores de 66 y 44 pacientes respectivamente en 1997, y 82 y 30 pacientes en 2008-2009. En 1997 se entrevistaron significativamente a más padres de pacientes pediátricos (43 y 26, p=0,03).

**Conclusiones:** En el período 1997 a 2008-09 hemos observado cómo los pacientes con patología no-oncohematológica enviados a la consulta externa de Hematología son significativamente más mayores, proceden fundamentalmente del hospital (y de Medicina Interna), vienen menos informados y con un grado alto de preocupación menor.



**ESTUDIO DE VALORACIÓN DEL IMPACTO EMOCIONAL ASOCIADO A UNA ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA: EL MIELOMA MÚLTIPLE****PO-213**

M. Bastos Oreiro, J. Barbero, A. López de la Guía, I. Muñoz, P. de Paz, R. Baltasar, M.J. García Rodríguez, L. Díaz Sayas, D. Hernández, M. Canales  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** Basados en la observación diaria del trato con nuestros pacientes, médicos y psicólogos hemos notado un significativo malestar emocional en pacientes con MM. Existen escasos datos en la bibliografía que valoren este importante aspecto.

**Objetivos:** Caracterizar y analizar la experiencia percibida en relación al padecimiento de la enfermedad MM y la importancia del dolor como factor concomitante para la alteración del estado de ánimo.

**Métodos:** Se desarrolló una encuesta consistente en: 1) dos escalas de dolor; referidas al momento de la encuesta y al dolor en el último mes 2) dos test validados: Test de optimismo (LOT) y Test de percepción del estrés (PSS). Se distribuyeron las encuestas entre pacientes con MM en seguimiento en consultas monográficas de nuestro servicio y como grupo control, pacientes en seguimiento en consulta monográfica con leucemia linfática crónica (LLC), eligiéndose este grupo por similitud etárea, de seguimiento y tratamiento no curativo. Un análisis piloto con 30 pacientes, informó una potencia estadística 96% y 89% incluyendo 40 pacientes.

**Resultados:** Incluimos 61 pacientes: 31 con MM y 30 con LLC. La mediana de edad fue 68 años, 63,5 para MM y 69 para LLC, sin diferencia estadísticamente significativa. La escala de dolor al momento del cuestionario dio una mediana de 4/10 para el MM y de 0/10 para la LLC, ( $p \leq 0,0001$ ). El dolor en el último mes puntuó una mediana para MM de 5/10 y para LLC de 0,3/10 ( $p \leq 0,0001$ ). En la valoración del optimismo obtuvimos una mediana para MM de 18/32 (r: 16-20) y para los pacientes con LLC de 25/32 (r: 23-28) ( $p \leq 0,0001$ ). Para la escala de percepción del estrés la mediana fue de 20 (r: 16,75-22) y 16 (r: 15-18) para MM y LLC respectivamente ( $p \leq 0,001$ ). No encontramos diferencias entre las puntuaciones de los distintos tests y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico.

**Conclusión:** Los pacientes con MM experimentan una notable alteración de variables que afectan su estado de ánimo muy probablemente relacionado con el dolor de difícil control que padecen. Es importante obtener este tipo de datos objetivos, para poder así enfocar la ayuda necesaria para acompañarlos en el afrontamiento de su problema y dirigir la prevención secundaria así como el tratamiento interdisciplinario del dolor que tanto interfiere en su calidad de vida.

**TELEMEDICINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS****PO-215**

I.F. Bello, V. Jiménez Yuste, M. Álvarez Román, M. Martín Salces, I. Rivas, N. Butta, A. Rodríguez de la Rúa  
Centro de Coagulopatías. Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** La práctica clínica está en un constante cambio y evolución que demanda un conocimiento inmediato de las características de nuestros pacientes para la aplicación rápida y eficaz de los nuevos avances. El ordenamiento y clasificación de la información en un formato electrónico beneficiaría enormemente la práctica médica debido al análisis poblacional casi instantáneo que se podría realizar en estas condiciones. En el campo de la investigación permitiría impulsar la búsqueda de nuevos pacientes para la inclusión en estudios poblacionales con el consecuente impacto beneficioso sobre la investigación clínica y en definitiva, y lo más importante, sobre la mejora de la calidad de vida de nuestros pacientes.

**Objetivos:** Diseño e implementación de una base de datos on-line que incluya las características más relevantes de los pacientes atendidos en nuestra unidad.

**Materiales y métodos:** El diseño de las plantillas para la recogida de los datos se realizó mediante la utilización del programa QuarkXpress. Se incluyeron los datos más relevantes de cada paciente. La implementación de la base de datos se realizó por una empresa especializada.

**Resultados:** La base de datos incluyó los datos de los pacientes de las patologías con más peso asistencial en nuestra unidad: Hemofilia, enfermedad de von Willebrand y Púrpura Trombocitopénica Idiopática. Se creó el dominio www.hemobase.es para la exportación, presentación y consulta de los datos incluidos. El acceso a la base de datos se realiza mediante un nombre de usuario y contraseña lo cual asegura la confidencialidad de los datos.

**Conclusiones:** El ordenamiento y clasificación de los datos ha permitido gestionar y clasificar de forma inmediata un gran volumen de información. Esto ha originado una optimización de la atención sanitaria y una mejora significativa en la distribución de los recursos. Por otro lado ha permitido una agilización en la selección de pacientes para su inclusión en estudios poblacionales y la obtención inmediata de datos relevantes para la realización de estudios epidemiológicos, facilitando el intercambio de información científica. Por todo lo anterior creemos que la realización de esta base de datos ha supuesto un avance importante en la dinámica asistencial de nuestra unidad.

**IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON LINFOMA AGRESIVO QUE REQUIEREN INGRESO EN UNA UNIDAD DE VIGILANCIA INTENSIVA****PO-214**

B. Moreno de Gusmao, C. Ferrá, M. Morgades, A. Lacom, P. Marcos, M.J. Jiménez, B. Xicot, M. Misis, M. L. Bordejé, J. M. Sancho, E. Feliu, J.M. Ribera  
Servicio Hematología. Hospital San Pedro. Logroño. Servicio de Hematología Clínica-ICO. Unidad de Vigilancia Intensiva Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

**Fundamentos y objetivos:** Aunque las nuevas terapias antirretrovirales han logrado modificar drásticamente el curso de los pacientes con infección por el VIH, no existen estudios que comparen la evolución de pacientes con linfoma agresivo que requieren ingreso en UVI en función de la existencia de infección por el VIH.

**Material y métodos:** Se revisaron de forma retrospectiva las características y evolución de 48 pacientes con diagnóstico de linfoma agresivo que habían ingresado en la UVI entre el 2000 y el 2009. Treinta y seis pacientes presentaban serología VIH negativa (mediana de edad 56a [24-77]) y 12 pacientes serología VIH positiva (mediana de edad 41a [23-50]) ( $p < 0,001$ ). La enfermedad de base en el grupo VIH- fue LNH en 33 pacientes (3 tipo Burkitt, 23 tipo difuso de célula grande B y 7 varios) y LH en 3; 12 de ellos habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) previamente. En el grupo VIH+ 11 pacientes tenían LNH (7 tipo Burkitt, 4 tipo difuso de célula grande B) y un paciente LH; sólo un paciente había recibido un TPH previo. Hubo una mayor proporción de pacientes con linfoma de Burkitt en el grupo VIH+ y de LNH difuso de célula grande en grupo VIH&ndash; ( $p < 0,015$ ). El motivo de ingreso más frecuente en ambos grupos fue el shock séptico con fracaso respiratorio e inestabilidad hemodinámica en las primeras 72 h, sin diferencias significativas entre ambos grupos. El 78% de los pacientes VIH&ndash; y el 83% de los VIH+ necesitaron intubación orotraqueal ( $p = NS$ ), y la mediana del índice APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) al ingreso fue 22,5 (8-43) para el grupo VIH- y 26,5 (15-34) para el grupo VIH+. Fallecieron en la UVI 20 pacientes (56%) VIH&ndash; y 7 pacientes (58%) VIH+ ( $p = NS$ ) a pesar de que la incidencia de neutropenia grave ( $< 500/ml$ ) fue mayor en los pacientes VIH+ que en los VIH- (83,3% vs 41,7%) ( $p < 0,0048$ ). Con una mediana de seguimiento de la serie global de 213 semanas no se han observado diferencias significativas en la supervivencia global, que fue del 18% para cada uno de los grupos. La mediana de supervivencia de los pacientes que pudieron ser dados de alta de la UVI fue del 35% si VIH- y del 40% si VIH+ ( $p = NS$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con linfoma agresivo que han requerido ingreso en la UVI no se han objetivado diferencias en los motivos de ingreso, evolución y supervivencia en función de que se hallen infectados por el VIH o no.  
Financiado en parte con las becas: Bolsa de viaje para ampliación de formación de residentes de la AEHH 2008, FISS PI070444, P-EF-08 de la FJC y RD06/0020/1056 de RETICS

**OBTENCIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS CON EL NUEVO SEPARADOR CELULAR OPTIA SPECTRA® EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS. ANÁLISIS DESCRIPTIVO****PO-216**

P. Lorente, I. Picón, M.D. Linares, G. Llopis, R. Atencia, B. Ortiz, E. Aznar  
Instituto Valenciano de Oncología

**Introducción y objetivos:** La recolección de células progenitoras de sangre periférica (CPSP) CD34+ mediante citaféresis es un procedimiento rutinario en la mayoría de centros que realizan trasplante de progenitores hematopoyéticos. Existe una creciente experiencia en el uso del separador celular OPTIA SPECTRA para la realización de plasmáfesis terapéutica. La EMEA autorizó recientemente el uso de OPTIA SPECTRA para recolección de CPSP, por lo que la experiencia en este procedimiento es escasa. Presentamos un análisis preliminar de los resultados de los primeros procesos de recolección de CPSP realizados en nuestro centro.

**Material y métodos:** Entre Febrero y Junio de 2009 se realizaron un total de 30 procesos de citaféresis en 9 pacientes. La edad mediana fue 42 años (20-67). Los diagnósticos fueron: 3 Mieloma Múltiple, 2 LNH, 2 Enf. Hodgkin y 2 tumores germinales. La mediana de líneas de quimioterapia previa fue de 2 (1-6). 2 pacientes recibieron RT y uno un ATSP previo. La recolección de CPSP se realizó tras la administración de distintos esquemas de quimioterapia y G-CSF según los protocolos vigentes en nuestra unidad. Se utilizó el separador celular OPTIA SPECTRA (Caridian BCT). Los recuentos de células CD34+ se realizaron por inmunofluorescencia directa en un citómetro de flujo FACSCALIBUR BD, utilizando par su análisis una plataforma única (según recomendaciones de la ISHAGE), y el kit Stem Cell control BD. Para el análisis estadístico de datos se utilizó el programa SPSS15.0.

**Resultados:** Con el objetivo de obtener una celularidad mínima de CD34+ de  $2 \times 10^6/kg$  y en algunos casos de  $4 \times 10^6/kg$  (para la realización de doble trasplante), se realizaron una mediana de 4 procesos de citaféresis por paciente (extremos 1-6). La mediana de células CD34+ obtenida post-aféresis en cada proceso fue de  $0,66 \times 10^6/kg$  (0,02-7,52), la mediana de leucocitos previa  $31,5 \times 10^3/\mu l$  (8-75), la mediana de células CD34+ en sangre periférica previa a la aféresis fue de 34 cels/ $\mu l$  (7,6-215). Se confirmó la existencia de buena correlación entre el recuento previo de células CD34+ y rendimientos finales en la recolección de CD34+. Para cifras de CD34+ $> 20$  células/ $\mu l$  la mediana de recolección fue de  $1,84 \times 10^6/kg$ , para CD34+ $> 10$  células/ $\mu l$  fue de  $0,9 \times 10^6/kg$ . Asimismo se constató la existencia de relación entre la quimioterapia previa administrada, número de líneas de tratamiento y la enfermedad tumoral de base. Las sesiones se produjeron sin incidencias clínicas reseñables. Dos de los pacientes han sido sometidos a un posterior ATSP con adecuado prendimiento hematopoyético.

**Conclusiones:** OPTIA SPECTRA permite una adecuada obtención de CPSP, incluso en pacientes considerados malos movilizadores. La cifra previa de células CD34+/ $\mu l$  establecida para otros separadores para el inicio del proceso de citaféresis también es útil con OPTIA SPECTRA. El adiestramiento en el manejo de OPTIA SPECTRA es rápido y sencillo, en personal con alguna experiencia previa. La tolerancia es correcta con ausencia de efectos adversos importantes.

**ANÁLISIS DE MARCADORES INMUNOLÓGICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1, INCLUIDOS EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMEDAD DE GAUCHER** **PO-217**

P. Giraldo, P. Alfonso, P. Irún, P. Latre, J. Gervás, C. Salvador Osuna, M. Pocovi; por el Grupo Español de Enfermedad de Gaucher  
*Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

La enfermedad de Gaucher (EG) es consecuencia de mutaciones en el gen de la Glucocerebrosidasa ácida (GBA) lisosomal localizado en el brazo largo del cromosoma 1 y la más frecuente de las enfermedades lisosomales. El defecto enzimático se produce en el monocito-macrófago y se especula sobre la repercusión del acúmulo en las restantes funciones celulares. Es bien conocida la asociación con incremento en la producción de inmunoglobulinas que se atribuye al estímulo constante del sistema inmune, y el aumento en los depósitos de ferritina y desequilibrio en las citoquinas inflamatorias. El tratamiento en estos pacientes parece mejorar el perfil de los marcadores inflamatorios en la EG.

**Objetivo:** Determinar marcadores proinflamatorios en la EG y valorar las modificaciones en el perfil tras tratamiento prolongado. **Material y métodos:** Del Registro Español de Enfermedad de Gaucher, hemos seleccionado un total de 36 pacientes con EG tipo 1 y hemos analizado en 10 de ellos en que disponíamos de muestras al diagnóstico los siguientes parámetros: Recuento linfocitario y poblaciones linfocitarias, marcadores inmunofenotípicos de linfocitos y monocitos en sangre periférica, perfil de distribución del hierro sérico, concentración de inmunoglobulinas y cadenas ligeras libres con su cociente. Actividad quitotriosidasa, perfil de citoquinas proinflamatorias. Hemos evaluado las características clínicas, SSI, genotipo, tipo de tratamiento, tiempo en tratamiento, respuesta y comorbilidades asociadas.

**Resultados:** 5V y 5M, la edad media al diagnóstico fue de 23 años (4-62). SSI: 8,5 (2-11), la media de hemoglobina al diagnóstico era de 11,9 g/dL (6,8-17,3), leucocitos 4,0 x10<sup>9</sup>/L (2,3-17,0) plaquetas 115 x10<sup>9</sup>/L (19-330), Ferritina: 480 ng/mL (64-1850) Quitotriosidasa 8.525 nM/mL (0-37.886), PCR 1,3 mg/dL (0,11-2,40). Todos los pacientes eran heterocigotos para N370S. 3 pacientes habían sido esplenectomizados. Respecto al tratamiento 7 pacientes recibían TES a dosis entre 30 y 60 U/kg por un periodo medio de 5 años (1-12), 3 pacientes recibían SRT. Los marcadores inmunofenotípicos se encontraron dentro de la normalidad excepto en un paciente que mostraba incremento de población T, la concentración de inmunoglobulinas estaba elevada en todos los pacientes aunque no se apreciaba alteración en el cociente de cadenas ligeras libres. El perfil de citoquinas proinflamatorias mostraba incremento de IL2, MIP1β e INFγ

**Comentarios:** Se observan indicadores de inflamación crónica en la mayoría de los pacientes con EG tipo1 que mejoran pero no se normalizan con el tratamiento.

*Este estudio ha sido financiado por los proyectos 06/1253, 07/90737, 07/90938 del FIS y fondos de proyectos CIBERER*

**ESTADO DE ÁNIMO Y CALIDAD DE VIDA EN EL ENFERMO HEMATOONCOLÓGICO** **PO-219**

J.A. López López, A. Pulgar Buendía<sup>1</sup>, P. González Sierra, M. Anguita Arance, S. Garrido Jiménez<sup>1</sup>, G. Reyes del Paso<sup>1</sup>, A. Alcalá Muñoz  
*Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén.  
<sup>1</sup>Departamento de Psicología. Universidad de Jaén*

**Introducción:** Desde una perspectiva biopsicosocial de la salud, es posible distinguir entre las consecuencias médicas objetivas producidas por los factores psicosociales y la interferencia que la propia enfermedad produce en el funcionamiento adaptativo o calidad de vida. La consideración del funcionamiento o calidad de vida aporta una dimensión adicional al diagnóstico, indicando cómo la enfermedad influye en la vida cotidiana de la persona. En este sentido, muchos estudios demuestran que la determinación de la calidad de vida está muy influenciada por variables psicosociales.

**Metodología y resultados:** En el estudio participaron 78 pacientes, 36 mujeres y 42 hombres, con una media de edad de 58 ± 16 años. Los diagnósticos oncológicos principales fueron Linfoma Hodgkin, Linfoma No Hodgkin, Mieloma Múltiple y Leucemia Linfática Crónica. La captación de enfermos se hizo a través del Servicio de Hematología del Hospital Médico-Quirúrgico Ciudad de Jaén. Para la evaluación de los niveles de ansiedad y depresión se utilizó La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y para la evaluación de la calidad de vida El Cuestionario de Calidad de Vida (SF-36). Los resultados obtenidos reflejan correlaciones significativas entre ansiedad, salud general (r=-0,435; p<0,05) y calidad de vida global (r=-0,403; p<0,05). También entre depresión, salud general (r=-0,551; p<0,05), función física (r=-0,364; p<0,05) y calidad de vida global (r=-0,553; p<0,05), entre otras.

**Conclusión:** Los resultados sugieren que determinados estados psicológicos negativos dificultan el ajuste psicológico al proceso de la enfermedad oncológica y se asocian a unos niveles menores de calidad de vida, en sus diferentes áreas, lo que puede a su vez empeorar el pronóstico de la enfermedad.

**SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO PRIMARIO: ESTUDIOS GENÉTICOS, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN** **PO-218**

J.L. Dapena, C. Díaz de Heredia, P. Bastida, A. Llorca, I. Elorza, T. Olivé, J. Sánchez de Toledo  
*Servicio de Oncohematología Pediátrica.  
 Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona*

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico (SH) se caracteriza por una activación y proliferación incontrolada de histiocitos y linfocitos T, con un estado de hipertriglicememia responsable de una excesiva respuesta inflamatoria. Se han clasificado 2 grupos: primarios y secundarios. Existen unos criterios diagnósticos, definidos por la Histiocyt Society. El tratamiento de las formas primarias incluye la utilización de agentes citostáticos e inmunomoduladores y el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

**Objetivos:** Análisis de los pacientes diagnosticados de SH primario según los criterios diagnósticos de los Protocolos HLH-94 y HLH-04. Pacientes y métodos. Se revisó de forma retrospectiva la historia clínica de los pacientes con diagnóstico de SH primario, analizándose criterios diagnósticos, tratamiento y curso evolutivo.

**Resultados:** Seis pacientes fueron diagnosticados de SH primario. La edad al diagnóstico fue inferior al año de vida en 5/6 casos, demostrándose una forma primaria en la adolescencia. Se detectaron mutaciones en 4/6 casos: del gen Munc 13-4 en 2 casos (forma familiar tipo 3), del gen SH2D1A en el cromosoma X en 1 caso (síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X) y del gen RAB27A en 1 caso (síndrome de Griscelli). En 3 pacientes se evidenció una infección vírica asociada a VEB, parvovirus B19 y virus herpes tipo 6. Manifestaciones clínicas: fiebre (100%), hepatoesplenomegalia (85%), adenopatías (33,3%) y alteraciones neurológicas en (33,3%). Hallazgos de laboratorio: citopenias, hipertriglicidemia e hiperferritinemia (100%), hipofibrinogenemia (50%) y disminución de la actividad citotóxica de NK (100%). Se demostraron imágenes de hemofagocitosis en médula ósea, en todos los casos y, pleocitosis e hiperproteinoorraquia en líquido cefalorraquídeo, en 3 casos. Un paciente presentó una reactivación sistémica y en SNC. Se realizó tratamiento según Protocolos HLH-94 o HLH-04, en los 6 casos. En 5 pacientes se realizó un TPH, con una evolución satisfactoria en 2 casos.

**Conclusiones:** La mayor parte de los SH primarios aparecen en el primer año, aunque pueden manifestarse a cualquier edad e incluso en adultos. Puede ser la forma de presentación de diversas inmunodeficiencias. Se detectan mutaciones genéticas en el 40% de los casos. El tratamiento con dexametasona, etopósido, ciclosporina y posterior TPH constituye el tratamiento de elección.

**ALTERACIONES PSICOLÓGICAS ASOCIADAS AL DOLOR EN EL PACIENTE HEMATOONCOLÓGICO** **PO-220**

P. González Sierra, A. Pulgar Buendía<sup>1</sup>, M. Anguita Arance, S. Garrido Jiménez<sup>1</sup>, G. Reyes del Paso, A. Alcalá Muñoz  
*Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén.  
<sup>1</sup>Departamento de Psicología. Universidad de Jaén*

**Introducción:** Los trastornos del estado de ánimo son bastante comunes en los enfermos de cáncer. El padecimiento de la depresión es cuatro veces mayor en esta población que en la población general. La depresión suele acompañar cada una de las fases patológicas de la enfermedad, por ejemplo, presencia de un tumor no diagnosticado, biopsia y recidivas. Respecto a la ansiedad, algunos estudios demuestran su presencia incluso antes de recibirse el diagnóstico. De ahí, el interés creciente por la evaluación y tratamiento de las alteraciones depresivas o ansiosas en pacientes con cáncer, ya que la existencia de estos trastornos dificulta, sin duda, la adaptación y ajuste del enfermo a la patología cancerígena.

**Metodología y resultados:** En el estudio participaron 78 pacientes, 36 mujeres y 42 hombres, con una media de edad de 58 ± 16 años. Los diagnósticos principales fueron Linfoma Hodgkin, Linfoma No Hodgkin, Mieloma Múltiple y Leucemia Linfática Crónica. La captación de enfermos se hizo a través del Servicio de Hematología del Hospital Médico-Quirúrgico Ciudad de Jaén. Para la evaluación de los niveles de ansiedad y depresión se utilizó La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y para la evaluación del dolor se utilizaron los ítem referentes a la medición del dolor del Cuestionario de Calidad de Vida (SF-36). Los resultados muestran que el porcentaje de casos de ansiedad clínica es del 52% y el de depresión del 34%, siendo estos valores de intensidad considerable al compararse con muestras sanas. En el grupo de mujeres, estos porcentajes son superiores al grupo de hombres, aunque estas diferencias no llegan a ser significativas. Así pues, la ansiedad clínica en mujeres refleja el 55,5% de los casos frente al 50% en hombres, mientras que la depresión supone el 41,6% en mujeres frente al 33,3% en hombres. Las correlaciones encontradas con el dolor reflejan relaciones significativas tanto para la ansiedad (r=0,253; p<0,05) como para la depresión (r=0,308; p<0,01).

**Conclusión:** En consonancia con investigaciones previas, los resultados de este estudio muestran la relevancia del componente emocional en la enfermedad hematológica maligna y su importante papel en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en relación a la percepción dolorosa. Ello sugiere la necesidad de que esta faceta sea objeto de tratamiento en el paciente hematológico, tanto para mejorar los niveles de ansiedad o depresión como para aumentar su calidad de vida y adaptación al proceso de la enfermedad.

### FRACCIÓN VIABLE DE LEUCOCITOS EN LA CONTABILIZACIÓN CELULAR DE LÍQUIDOS BIOLÓGICOS UTILIZANDO EL ANALIZADOR HEMATOLÓGICO CELL-DYN® SAPPHERE

PO-221

R. Barreira, A.T. Simões, A.C. Oliveira, J. Ferreira, S.A. Santos, A. Marques, P. Gonsalves, R. Salvado, M. Duarte, M.L. Ribeiro  
Departamento de Hematología do Centro Hospitalar de Coimbra-E.P.E. Portugal

**Fundamentos:** El análisis de líquidos biológicos es muy útil en el diagnóstico y evaluación terapéutica de algunas patologías. El recuento manual de células (método convencional) es moroso, subjetivo y poco preciso. Determinados analizadores aportan información detallada de las características de los diferentes tipos celulares, permitiendo análisis diferencial fiable. Todavía, cuando hay bajo número de células, la precisión disminuye por la interferencia del background (partículas del reactivo) y carryover (arrastramiento de células entre contajes). El analizador Cell-Dyn® Sapphire utiliza metodología WBC Extended White (W) evaluando tamaño-complejidad y viabilidad celular (WVF White Viable Fraction), muy útil en muestras con pocas células, al descartar restos celulares y otros interferentes (background).

**Objetivo:** Comprobar que WVF aplicada al recuento de leucocitos en líquidos biológicos incrementa la precisión de los resultados. Métodos: 190 muestras de líq biológicos (EDTA-K3) procesadas en Cell-Dyn® Sapphire (máx 2h pos-colecta) metodología W: líq ascítico (LA 10<sup>9</sup>); líq pleural (LP 22); líq cefalorraquídeo (LCR 43); otros líq (pericárdico, peritoneal, sinovial) (OT 16). Control: 60 muestras de control de calidad interno (CCI), sin viabilidad. La fracción de leucocitos no viables (nWVF) [1-WVF] fue descontada automáticamente del recuento. Entre cada estudio se hizo "background", eliminando el carryover.

**Resultados:** CCI: valor medio de leucocitos (tamaño-complejidad)= $8,1 \times 10^9/L$  y WVF con valor medio=0,0079%, confirmando su no viabilidad. Análisis estadística (190 muestras de líq. biológicos): Test t Student emparejado para n° leucocitos sin y con WVF: diferencia de medias= 6,433;  $t=2,074$  y  $p=0,0429$ ; Correlación Pearson para n° leucocitos sin y con WVF: LA: 57,4%(109/190),  $r=0,475$ ; LP: 11,6%(22/190)  $r=0,297$ ; LCR: 22,6%(43/190),  $r=0,773$ ; OT: 8,4%(16/190),  $r=0,285$ .

**Conclusiones:** Hay diferencias significativas ( $p=0,0429$ ) en el conteo de leucocitos sin y con WVF, demostrando que muchas de las partículas en estas muestras no corresponden a células viables. El coeficiente de Pearson confirmó buena correlación apenas en los LCR ( $r=0,773$ ), ya esperado por la menor cantidad de interferentes en estos líquidos. Se comprueba que la metodología WVF, al permitir eliminar el background (nWVF), aumenta significativamente la fiabilidad de los recuentos celulares en líquidos biológicos. En nuestra experiencia estos recuentos son fiables utilizando la WVF; es imprescindible el procesamiento con intervalo de tiempo corto, buena calibración del aparato y background previo.

### TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

PO-223

N. Conde, A. Quintero, R. Berrueto, T. Toll, A. Catalá, S. Rives, M. Camós, J. Estella  
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

**Introducción:** La trombosis venosa cerebral (TVC) es una complicación poco frecuente pero grave en niños afectados de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Se han descrito varios factores de riesgo.

**Objetivos:** 1.- Conocer la prevalencia de TVC en los niños afectados de LLA y tratados en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona entre Enero 2002 y Diciembre 2008. 2.- Identificar los factores de riesgo asociados a la TVC

**Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de los 123 pacientes diagnosticados de LLA entre Enero 2002 y Diciembre 2008 en el Hospital Sant Joan de Déu. Se evaluaron los niños afectados de TVC durante el tratamiento de la LLA, se analizaron los factores de riesgo asociados y los tratamientos recibidos.

**Resultados:** Se diagnosticaron de TVC un total de tres pacientes (2%), todos durante la fase de inducción. La media de edad fue de 9,3 años. Dos de ellos se trataron según el protocolo de la Sociedad Hemato-Oncológica Pediátrica de 1999 (SHOP-99), el otro según el protocolo SHOP 2005. Todos pertenecían al grupo de pacientes con LLA de alto riesgo. La diferencia entre los dos protocolos durante la inducción fue la dosis de L-Asparaginasa (15.000 UI/m<sup>2</sup>/24 horas desde el día 15 hasta el 24 en el SHOP-99 y 10.000 UI/m<sup>2</sup>/48 horas desde el día 15 hasta el día 33 en el protocolo SHOP-05). El síntoma más frecuente fue la cefalea persistente (100%). Dos niños presentaron convulsiones. El diagnóstico se hizo mediante la Tomografía Axial Computarizada (TAC): 2 presentaban trombosis del seno venoso transverso y otro trombosis del seno longitudinal. 2 casos se acompañaban además de componente hemorrágico. El estudio básico incluyó los factores genéticos protrombóticos más frecuentes (Factor V de Leiden, deficiencia de Antitrombina III, déficit de proteína S y C y mutación de la protrombina G20210A). Todos ellos presentaron al diagnóstico niveles bajos de AT III pero sólo uno fue heterocigoto para el factor V de Leiden. El tratamiento agudo incluyó la retirada de la L-Asparaginasa, infusión de plasma fresco y antirombina, tratamiento anticonvulsivo con fenitoína (después GABA o Valproato), Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) (1 mg/kg/día si había hemorragia concomitante y 1,5 mg/kg/día si no existía). La recuperación neurológica fue completa en todos los casos, aunque dos fueron éxitos dos y diez meses después de la inducción por complicaciones infecciosas.

**Conclusiones:** La prevalencia de TVC en niños afectados de LLA y tratados en nuestro Hospital es similar a la de otras poblaciones. Todas la TVC diagnosticadas durante el tratamiento de la LLA aparecieron durante la fase de inducción. La presencia de cefalea persistente durante la inducción es altamente sospechosa de TVC. El tratamiento con plasma, antirombina y HBPM fue efectivo en todos los casos.

### INFORMACIÓN Y PREOCUPACIÓN EN LOS PACIENTES AMBULATORIOS NO ONCOHEMATOLÓGICOS AL LLEGAR A LA CONSULTA EXTERNA DE HEMATOLOGÍA

PO-222

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

**Fundamentos:** La Hematología es frecuentemente considerada por los pacientes como una especialidad médica en la que se diagnostican y tratan procesos muy graves, circunstancia que provoca en ellos variables estados de preocupación cuando son enviados a nuestras consultas. Hemos estudiado un grupo de pacientes ambulatorios con procesos no-oncohematológicos enviados a nuestra consulta externa para evaluar el grado de conocimiento sobre la razón de la consulta, la existencia o no de preocupación y el grado de ésta al llegar a nuestra consulta externa.

**Métodos y pacientes:** Hemos realizado un estudio prospectivo (mediante una encuesta que elaboramos en 1997 con el mismo fin) con aquellos pacientes que fueron enviados a nuestra consulta externa entre junio 2008 y abril 2009. Esta encuesta incluía los siguientes datos: edad, sexo, origen (hospital, centro de salud urbano o rural), motivo de consulta, conocimiento del motivo de consulta (Si, Algo, No), existencia o no de preocupación, grado de ésta (bajo, medio, alto). En los pacientes pediátricos (menores de 14 años) la encuesta se realizó a sus padres.

**Resultados:** Se entrevistaron 200 pacientes, 123 mujeres (61,5%) y 77 varones (38,5%), edad media 49,5 años (1-88). Procedían del hospital 134 (67%), de centros de salud urbanos 39 (19,5%) y de centros de salud rurales 27 (13,5%). Las especialidades hospitalarias que enviaron estos pacientes fueron: Medicina Interna 77 (57,5%), Digestivo 12 (9%), Nefrología 11 (8,2%), Anestesia 7 (5,2%), resto <math>\leq 5\%</math> de los pacientes cada una. Los motivos de consulta fueron: anemia 112 (56%), trombocitopenia 25 (12,5%), alteraciones de la fórmula leucocitaria 11 (5,5%), alteraciones de las pruebas de coagulación 10 (5%), otros <math>\leq 10\%</math> pacientes (<math>\leq 5\%</math>). Sólo 93 (46,5%) pacientes referían conocer el motivo de consulta mientras que 30 (15%) lo conocían parcialmente y 77 (38,5%) no lo conocían en absoluto. Referían acudir preocupados a la consulta 112 pacientes (56%). El grado de preocupación en estos pacientes fue bajo en 28 (25%), medio en 54 (48,2%), y alto en otros 30 (26,8%). Cuando analizamos el conocimiento del motivo de consulta y la existencia o no de preocupación no encontramos diferencias significativas ( $p=0,26$ ), ni siquiera cuando agrupamos la falta de conocimiento y el conocimiento parcial del motivo frente a la existencia de preocupación ( $p=0,14$ ), aunque ésta última estaba más presente en los pacientes con poca o alguna información que en aquellos perfectamente informados. Analizando el subgrupo de pacientes pediátricos ( $n=26$ ; 13%) frente al resto de adultos, no encontramos diferencias significativas en el conocimiento del motivo de consulta, pero sí en la existencia o no de preocupación ( $p=0,02$ ) y en el grado de ésta ( $p=0,004$ ), de forma que en ambos casos es superior en los padres de pacientes pediátricos.

**Conclusiones:** En nuestra área, la mayoría de pacientes con patología no oncohematológica enviados a la consulta externa de Hematología indican tener poca o ninguna información sobre el motivo de consulta, y refieren venir preocupados, siendo este grado de preocupación medio o alto. Esta última circunstancia se nota especialmente en los padres de pacientes pediátricos. Pensamos que resulta esencial mejorar la información a los pacientes para intentar reducir su preocupación.

### GESTACIÓN EN MUJERES CON ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES HEMATOONCOLÓGICAS

PO-224

S. Maia, M. Guimarães, I. Castro, J. Andrade  
Serviço de Ginecologia Obstetrícia. Serviço de Hematologia. Hospital São João EPE

**Introducción:** Las mujeres con antecedentes de enfermedades hemato-oncológicas tratadas con quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT) presentan, incluso después de la remisión de la enfermedad, preocupaciones relativas a su vida reproductiva, concretamente, las relacionadas con un riesgo de infertilidad aumentada, posibilidad de recidiva de la enfermedad durante el embarazo, así como también el resultado del propio embarazo (mayor tasa de abortos espontáneos, bajo peso de los recién-nacidos, parto prematuro y muerte fetal). Este estudio tiene como objetivo evaluar el resultado del embarazo en mujeres con historia de enfermedades hemato-oncológicas tratadas con éxito.

**Métodos y pacientes:** Los autores presentan un análisis retrospectivo correspondiente a un período de 10 años (2000 a 2009), de 13 pacientes tratadas en el Servicio de Hematología por Leucemia o Linfoma, que posteriormente quedaron embarazadas. Los embarazos fueron seguidos en la consulta multidisciplinaria de Obstetricia/ Hematología del Hospital São João.

**Resultados:** Fueron seguidas 13 embarazadas con antecedentes de enfermedad de Hodgkin (10), leucemia aguda (2) y linfoma de MALT (1), de las cuales 9 eran primigestas y cuatro habían estado embarazadas anteriormente al tratamiento (3 partos y 2 abortos espontáneos). La edad media de las pacientes en esa altura de diagnóstico de la enfermedad fue de 20 años (3-34 años). Once embarazadas fueron tratadas con QT/RT y dos solo con QT. Posteriormente al tratamiento se observaron un total de 20 embarazos, en media 8 años posterior al tratamiento (1 - 21 años), de los cuales resultaron 17 nacidos-vivos y 2 abortos espontáneos; un embarazo todavía en curso, actualmente con 32 semanas de gestación. La edad materna media durante el embarazo fue de 30 años (18-39 años) y uno tuvo lugar 4 años posterior a una segunda remisión completa de la enfermedad. La edad media gestacional en el momento del parto fue de 39 semanas (37 - 41 semanas) y el peso medio de los recién-nacidos fue de 3323g (2520 - 4270g). Durante los embarazos no se registraron recidivas de la enfermedad, ni complicaciones graves secundarias al tratamiento (de referir una embarazada con valvulopatía cardíaca ligera a moderada diagnosticada a las 36 semanas de gestación y una con anemia (Hb 10,3 g/dl) por hipoplasia medular secundaria a la quimioterapia pero sin necesidad de transfusión). No se registraron anomalías congénitas, ni mortalidad fetal o materna.

**Conclusiones:** Este estudio viene a confirmar la capacidad reproductiva de las mujeres con antecedentes de enfermedades hemato-oncológicas tratadas con QT y/o RT, en que los embarazos no registraron complicaciones y presentaron un resultado similar a la población en general.

**TROMBOCITOPENIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS** **PO-225**

M. Abio, N. Fernández Mosteirín, A. Iborra, C. Sierra, M. Guillén, A. Godoy, N. Padrón, C. Salvador Osuna, B. Soria, M. Torres, J. F. Lucía, D. Rubio  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Fundamentos:** Las alteraciones de hemostasia y hemograma, son frecuentes en pacientes ingresados en UCI. La trombocitopenia aumenta la morbimortalidad siendo su etiología muy variada.

**Objetivo:** Analizar la incidencia de trombocitopenia en pacientes ingresados en UCI: factores clínicos, analíticos y terapéuticos.

**Método y pacientes:** estudio retrospectivo revisando historias clínicas de pacientes con trombocitopenia (recuento plaquetar  $<125 \times 10^9/L$ ) ingresados en las cuatro UCI de nuestro centro en un período de 40 días, clasificándola en leve ( $100-50 \times 10^9/L$ ), moderada ( $50-20 \times 10^9/L$ ) y grave ( $<20 \times 10^9/L$ ).

**Resultados:** 237 pacientes ingresados en ese periodo, 50 presentaron trombocitopenia (21%). Incidencia acumulada: 19,8% en 40 días, excluyendo a los que previamente la presentaban a su ingreso. Varones (V) 56%, Mujeres (M) 44%, edad media 70,7 (extremos 19-88). Según las diferentes UCI: Coronaria 9 pacientes (V 5, M 4), edad media: 67,5; Cardiocoronaria 25 pacientes (V 13, M 12) edad media: 70,0; Polivalente 11 pacientes (V 7, M 4) edad media: 65,8; Traumatología 6 pacientes (V 3, M 3); edad media: 75,6. Motivo de ingreso: recambio valvular 32%, infección 14%, cardiopatía isquémica 14%, respiratoria 8%, cirugía hepática 8%, bypass aortocoronario 8%, rotura de aneurisma 4%, hemorragia 4%, disminución de conciencia 4%, otras 6%. Trombocitopenia leve: 94%; moderada: 0%; grave: 6%. Cifra nadir media:  $90 \times 10^9/L$ . Tiempo medio de duración de trombocitopenia: 4,2 días; mediana: 2,5 días. Etiología: cirugía con circulación extracorpórea 42% leves, infecciosa 24% (22% leves, 2% graves), hepatopatía 14% leves, toxico-medicamentosa 10% leves, hepatopatía 6% (4% graves, 2% leves), otras 6% leves. Distribución de casos de causa medicamentosa: abciximab 8%, tirofiban 2%. Incidencia sangrado: 30%, destacando sangrado mayor (10%) localizado en: mediastino 2%, hematoma en espalda con caída de hematocrito 2%, HDA 2%, cerebral 2% y pulmonar 2%; el resto han sido hemorragias menores. No fenómenos trombóticos observados. Transfusión: CH 54%, CP 22%. Incidencia de coagulopatía: 30%. Respecto al tratamiento administrado: plasma 12%, vit K 8%, FVIIr y otras medidas 2%, Vitamina K y plasma 2%. La mortalidad atribuible: 10 pacientes (20%).

**Conclusión:** 1) La causa más frecuente de trombocitopenia es la cirugía extracorpórea, por las características de nuestro centro, seguido de las causas infecciosas. 2) En la mayoría de los casos se trata de trombocitopenia leve y transitoria, de breve duración, y que no ha precisado tratamiento. 3) En el paciente crítico con pluripatología, la trombocitopenia es un factor con impacto en la morbimortalidad.

**ANÁLISIS DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO FÓLICO, VITAMINA B<sub>12</sub> Y HOMOCISTEINA EN PACIENTES PSIQUIÁTRICOS AGUDOS, Y SU RELACIÓN CON LA TENTATIVA O IDEACIÓN DE SUICIDIO** **PO-227**

F.J. Trujillo, J.M. Raya, L.M. González del Castillo, A. Renshaw, M. Sanginés, S. Lakhwani, T. Martín Santos, R. Morales, M. Henry, R. Gracia, M.L. Brito, L. Hernández Nieto  
Hospital Universitario de Canarias

**Fundamentos y objetivos:** El déficit de ácido fólico o vitamina B12 puede jugar un papel patogénico en el desarrollo o exacerbación de algunos trastornos psiquiátricos, incluida la tentativa de suicidio. Además, recientemente se han relacionado niveles séricos elevados de homocisteína con alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Nuestro objetivo fue estudiar la concentración sérica de folato, vitamina B12 y homocisteína en pacientes psiquiátricos agudos al ingreso, considerados globalmente y de forma separada según el motivo de ingreso fuera o no una conducta suicida, y compararlos con los de una población de sujetos sanos.

**Pacientes y métodos:** Entre junio y noviembre de 2008 hemos estudiado prospectivamente los pacientes psiquiátricos agudos que requirieron hospitalización. Se seleccionaron de ellos aquellos que correspondían a las tres enfermedades psiquiátricas más frecuentes: esquizofrenia, depresión mayor y trastorno bipolar. Así mismo, del total de enfermos se separaron aquellos con y sin un comportamiento suicida como motivo principal de ingreso. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con antecedentes de trastornos de la alimentación. Se recogió el tratamiento ambulatorio (antipsicóticos, antidepressivos, antiepilépticos, benzodiazepinas, litio). En las primeras 48 horas del ingreso se practicó un hemograma completo, reticulocitos, niveles séricos de vitamina B12, ácido fólico y homocisteína, enzimas hepáticas, LDH, sideremia y ferritina. Se tomó un grupo control de 50 sujetos sanos, sin enfermedad mental conocida. En el análisis estadístico se utilizaron la prueba de Chi-cuadrado y exacta de Fischer, t de Student, U de Mann-Whitney y prueba de Kruskal-Wallis, cuando fueron adecuadas.

**Resultados:** Un total de 135 pacientes fueron incluidos, de los cuales 26 correspondían a casos de esquizofrenia, 27 depresión mayor y 17 trastorno bipolar. No encontramos diferencias significativas entre estos tres grupos de pacientes en ninguno de los parámetros hematológicos o bioquímicos analizados, aunque sí hallamos unos niveles significativamente más bajos de vitamina B12 y ácido fólico, y más elevados de homocisteína, en los pacientes psiquiátricos cuando los comparamos con los controles ( $p < 0.001$  en los tres casos). Por otra parte, del total de pacientes, 25 (18,5%) presentaban un intento o idea de suicidio como motivo de ingreso, frente a 110 (81,5%) con diferente motivo. Tampoco en este caso hubo diferencias entre enfermos suicidas y no suicidas en ninguna de las variables analíticas estudiadas.

**Conclusiones:** En nuestro estudio, los niveles séricos de vitamina B12, ácido fólico y homocisteína no difirieron entre los pacientes diagnosticados de las tres enfermedades psiquiátricas más comunes (esquizofrenia, depresión mayor y trastorno bipolar), y tampoco fueron diferentes entre aquellos con idea o tentativa de suicidio como motivo de ingreso y los que presentaban otro motivo. Sin embargo, los pacientes psiquiátricos en su conjunto mostraron niveles séricos más bajos de vitamina B12 y ácido fólico, y más elevados de homocisteína, cuando se compararon con la población mentalmente sana. Estudios más amplios son necesarios para evaluar el papel que estas vitaminas puedan jugar en las enfermedades psiquiátricas, y así poder explorar algún tipo de aproximación terapéutica o dietética en estos pacientes.

**IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON LINFOMA AGRESIVO QUE REQUIEREN INGRESO EN UNA UNIDAD DE VIGILANCIA INTENSIVA** **PO-226**

B. Moreno de Gusmao, C. Ferrá, M. Morgades, A. Lacoma, P. Marcos, M.J. Jiménez, B. Xicoy, M. Misis, M. L. Bordejé, J. M. Sancho, E. Feliu, J.M. Ribera  
Servicio Hematología, Hospital San Pedro, Logroño. Servicio de Hematología Clínica- ICO. Unidad de Vigilancia Intensiva Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

**Fundamentos y objetivos:** Aunque las nuevas terapias antirretrovirales han logrado modificar drásticamente el curso de los pacientes con infección por el VIH, no existen estudios que comparen la evolución de pacientes con linfoma agresivo que requieren ingreso en UVI en función de la existencia de infección por el VIH.

**Material y métodos:** Se revisaron de forma retrospectiva las características y evolución de 48 pacientes con diagnóstico de linfoma agresivo que habían ingresado en la UVI entre el 2000 y el 2009. Treinta y seis pacientes presentaban serología VIH negativa (mediana de edad 56a [24-77]) y 12 pacientes serología VIH positiva (mediana de edad 41a [23-50]) ( $p < 0,001$ ). La enfermedad de base en el grupo VIH- fue LNH en 33 pacientes (3 tipo Burkitt, 23 tipo difuso de célula grande B y 7 varios) y LH en 3; 12 de ellos habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) previamente. En el grupo VIH+ 11 pacientes tenían LNH (7 tipo Burkitt, 4 tipo difuso de célula grande B) y un paciente LH; sólo un paciente había recibido un TPH previo. Hubo una mayor proporción de pacientes con linfoma de Burkitt en el grupo VIH+ y de LNH difuso de célula grande en grupo VIH- ( $p < 0,015$ ). El motivo de ingreso más frecuente en ambos grupos fue el shock séptico con fracaso respiratorio e inestabilidad hemodinámica en las primeras 72 h, sin diferencias significativas entre ambos grupos. El 78% de los pacientes VIH- y el 83% de los VIH+ necesitaron intubación orotraqueal ( $p = NS$ ), y la mediana del índice APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) al ingreso fue 22,5 (8-43) para el grupo VIH- y 26,5 (15-34) para el grupo VIH+. Fallecieron en la UVI 20 pacientes (56%) VIH- y 7 pacientes (58%) VIH+ ( $p = NS$ ) a pesar de que la incidencia de neutropenia grave ( $<500/ml$ ) fue mayor en los pacientes VIH+ que en los VIH- (83,3% vs 41,7%) ( $p < 0,0048$ ). Con una mediana de seguimiento de la serie global de 213 semanas no se han observado diferencias significativas en la supervivencia global, que fue del 18% para cada uno de los grupos. La mediana de supervivencia de los pacientes que pudieron ser dados de alta de la UVI fue del 35% si VIH- y del 40% si VIH+ ( $p = NS$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con linfoma agresivo que han requerido ingreso en la UVI no se han objetivado diferencias en los motivos de ingreso, evolución y supervivencia en función de que se hallen infectados por el VIH o no.

Financiado en parte con las becas: Bolsa de viaje para ampliación de formación de residentes de la AEHH 2008, FISS PI070444, P-EF-08 de la FJC y RD06/0020/1056 de RETICS

## HOSPITALES COMARCALES

### EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE HEMATÍES EN RELACIÓN CON EL USO DE HIERRO IV Y ERITROPOYETINA EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS

PO-228

J. Berruga, A.I. Pascual, A. Biedma  
Servicio de Hematología. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda (Jaén)

**Objetivo:** Valorar la evolución del consumo de hematíes durante el período 2004-2008 en los Servicios Médicos y Quirúrgicos de nuestro Hospital Comarcal, comparándola con el uso de hierro iv y eritropoyetina.

**Material y métodos:** Hemos estudiado el número de hematíes transfundidos durante los últimos cinco años en los Servicios de nuestro hospital con mayor actividad transfusional: Urgencias, M Interna, Cirugía general, Ginecología/Obstetricia, Traumatología, UCI, Urología y Hematología. Observamos un aumento del consumo en Traumatología en los años 2004 y 2005 por el incremento de intervenciones para reducir lista de espera quirúrgica. Debemos reseñar que al Servicio de Hematología se derivan desde otras especialidades (M Interna, Digestivo...) la mayoría de pacientes con anemia ferropénica que presentan intolerancia oral o malabsorción digestiva, así como pacientes con patología crónica que pueden beneficiarse del tratamiento con eritropoyetina: insuficiencia renal, VIH, cardiopatías, hepatopatías... Esto provoca que aumente a nuestro cargo el número de pacientes candidatas a transfusión. Sin embargo el Servicio de Hematología ha sido el único que ha descendido significativamente el número de transfusiones en los últimos años. Por otra parte se ha comprobado el aumento en nuestro Hospital de Día Médico durante este mismo periodo del número de tratamientos con hierro parenteral, así como un progresivo aumento en el consumo de eritropoyetina.

Cirug	Gine	Hemat	MI	Trauma	UCI	Urg	Urol	Fe iv	Epo
2004	414	154	403	502	936	200	742	138	104
2005	383	97	316	431	1175	231	591	147	123
2006	297	64	370	396	340	194	627	154	136
2007	249	109	178	441	582	211	636	144	143
2008	349	132	120	405	614	177	645	153	154

**Conclusión:** Sería aconsejable que el resto de Servicios de nuestro hospital comprendieran que la sangre es un bien escaso y con reacciones adversas importantes a corto y largo plazo que podrían evitarse con el uso de tratamientos fáciles de administrar y a nuestro alcance como el hierro parenteral y la eritropoyetina. Aunque ha supuesto una sobrecarga de trabajo y costes para nuestra consulta, creemos que la derivación y posterior aplicación de estos dos preparados ha contribuido a una importante disminución en la transfusión de hematíes. La Comisión de Transfusión Hospitalaria y la educación por servicios podría ser un medio de información y presión para conseguir reducir el número de transfusiones en el resto de Servicios Hospitalarios.

### ESFEROCITOSIS HEREDITARIA: REVISIÓN DE 91 CASOS

PO-229

M.J. Giménez López, R. Pérez Moyano, M.C. Porrino Herrera, J. García Bautista, M.A. Molina Arrebola, C. Avivar Oyonarte  
Hospital Poniente. Almería

La esferocitosis hereditaria (EH) es la causa de anemia hemolítica crónica hereditaria más frecuente. Es heterogénea tanto en sus manifestaciones clínicas, como en su modo de herencia y defectos en las proteínas que la ocasionan. Aunque su diagnóstico es sencillo, puede ser difícil cuando los afectados tienen Hgb y BT normales y no hay esferocitos ni alteraciones en los índices hematológicos. Se puede exacerbar por enfermedades que causan esplenomegalia como la mononucleosis infecciosa, o tras una crisis aplásica por parvovirus o influenza. Aunque el diagnóstico se suele hacer en la infancia y adultos jóvenes se puede diagnosticar a cualquier edad. Es sorprendente que no se considere su diagnóstico como causa de esplenomegalia y litiasis biliar en los adultos.

**Objetivo:** Describir la presentación, distribución por edad y sexo de la EH en nuestra población.

**Material y métodos:** Hemos evaluado 91 casos consecutivos de nuestro centro, diagnosticados entre 2002-2008, 47 (51.6%) hombres y 44 (48.3%) mujeres, con edades comprendidas entre 6 meses y 83 años, 40% menores de 16 años, 37% entre 16 y 50 años, 23% mayores de 50 años. Los diagnosticados por estudio familiar son 39 casos (42%). En los 52 pacientes estudiados la distribución por edad es 44, 25 y 26% respectivamente. En todos los casos se realizó determinación de Resistencia Globular Osmótica (RGO) y en sesenta RGO y Test de Glicerol Acidificado (PGLA). En los pacientes el motivo de estudio ha sido microcitosis (15.3%), esplenomegalia (15.3%), datos de hemólisis (13.4%), anemia (9.6%), leucopenia y/o trombopenia (9.6%), coelitis (5.7%), pancitopenia, hiperuricemia y sospecha de Gilbert. La concentración corpuscular media de hemoglobina (MCHC) ha sido normal (< 35g/dl) en 7 casos, 2 estudios por aumento de LDH, 1 por microcitosis y 4 estudios familiares. El porcentaje de hematíes hiperocrómicos es normal (< 2%) en 27% de los casos (17% pacientes y 37% estudios familiares).

**Conclusiones:** 1. En nuestro medio la frecuencia de Esferocitosis Hereditaria es similar en ambos sexos, tanto en los pacientes como en los estudios familiares. 2. Destacar que el 25% de los casos corresponde a pacientes de edad avanzada. 3. La normalidad de la MCHC y% hematíes hiperocrómicos, utilizados en el despistaje no descarta el diagnóstico y el aumento de los mismos no siempre se correlaciona con la severidad clínica. 4. La disminución de los recuentos celulares sanguíneos que puede ocurrir tras infecciones bacterianas y víricas, probablemente sea más frecuente en pacientes con esferocitosis hereditaria por lo que debe incluirse en el diagnóstico diferencial.

### ESTUDIO DEL PARÁMETRO NEUT-X DEL CONTADOR CELULAR XE-5000 EN UNA POBLACIÓN SANA Y EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

PO-230

I. García, A. Vicente, J.A. Castillejo, M. Jiménez, F. Gavilán, T. Gallego, C. Martínez de Carvajal, G. Salas, A.B. Romero  
Hospitales de Montilla y Andújar. Empresa Pública Hospital Alto Guadalquivir

**Fundamentos:** NEUT-X es un parámetro de investigación del contador celular Sysmex XE-5000 de Roche Diagnostic, que corresponde a la luz reflejada y dispersa en un ángulo de 90° por los neutrófilos, siendo proporcional a su complejidad interna. Se expresa en unidades arbitrarias, denominadas canales (ch) que se correlacionan con el grado de granulación del citoplasma. El fin del estudio fue determinar los valores normales de NEUT-X en una población sana y compararlos con los observados en pacientes con Síndrome Mielodisplásico (SMD) ó S. Mielodisplásico/Mieloproliferativo (SMD/SMPC), así como con el grado de granulación óptica citoplasmática.

**Métodos y pacientes:** cuantificamos el NEUT-X en 100 personas sanas con hemograma normal y sin patología hematológica ó infecciosa, con edad media de 53 años (5-86 años), siendo 46 mujeres y 54 hombres. Se determinó el NEUT-X en 7 pacientes con SMD, 4 con Citopenia refractaria con displasia multilinea, 1 AREB-tipo 2 y dos con Anemia refractaria sideroblástica, y en 4 pacientes con leucemia mielomonocítica crónica; la edad media era de 79 años (61-90 años). En los 11 casos se realizó una valoración óptica de la granulación citoplasmática, con conteo de 100 granulocitos, clasificándolos en granulocitos tipo 1 (GN1), normales ó levemente hipogranulares, y granulocitos tipo 2 (GN2), con hipogranularidad severa ó agranulares. Se estableció la ratio GN2/GN1 como índice de granularidad (IG), siendo 0 para la granulación normal. Una vez establecido el valor medio de NEUT-X en la población sana, seleccionamos 40 muestras aleatorias con NEUT-X inferior a la normalidad como control de la valoración cito-morfológica.

**Resultados:** el valor medio de NEUT-X en la población sana fue de 134 ± 4 ch (rango 128-142), mientras que en pacientes con SMD ó SMD/SMPC fue de 125.5 ch (117,6-136), mostrando estos un IG medio de 1 (0.01-4). De las 40 muestras control, 39 tenían un NEUT-X entre 125 y 130 ch, constatándose en 32 de estas un IG de 0 (normal) y en 7 de 0.01 a 0.07; en la muestra restante se objetivó un IG de 0.21, siendo la muestra control con NEUT-X más bajo (119 ch). Conclusiones: NEUT-X es un novedoso parámetro que muestra en pacientes con SMD y SMD/SMPC valores inferiores a los observados en la población sana, presentando además una buena correlación con la valoración morfológica de la granulación citoplasmática. Representa, por ello, un rápido método de escrutinio de mielodisplasia en muestras con anemia y NEUT-X bajo, siendo en nuestro estudio altamente expresivo de hipogranularidad para valores inferiores a 125 ch.

UPN	NEUT-X	Granulocitos tipo 1	Granulocitos tipo 2	Ratio GN2/GN1	Diagnóstico
1	120.4	20	80	4	CRDM
2	118.3	29	71	2.45	AREB-2
3	117.6	55	45	0.82	LMMC
4	136.0	99	1	0.01	AS
5	132.5	91	9	0.1	CRDM
6	122.0	87	13	0.15	LMMC
7	130.0	79	21	0.27	LMMC
8	123.8	67	33	0.5	LMMC
9	128.4	77	23	0.30	CRDM
10	124.4	33	67	2.03	AS
11	127.5	72	28	0.39	CRDM

**CONTROL DE CALIDAD DE LA DESCENTRALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIACOAGULANTES ORALES EN EL DISTRITO SANITARIO JAÉN-NORDESTE** **PO-231**

A. Pascual, J. Berruga, A. Biedma  
Servicio de Hematología. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda (Jaén)

**Introducción:** El tratamiento anticoagulante oral (TAO) ha aumentado notablemente en los últimos años debido al envejecimiento de la población y al aumento de indicaciones. En el año 2005 un grupo interdisciplinar del Servicio Andaluz de Salud elabora un documento clínico de consenso con el objetivo de homogeneizar e impulsar la descentralización del control del TAO a los Centros de Salud.

**Material y métodos:** El Hospital S. Juan de La Cruz atiende a las poblaciones que ocupan el Centro y el Este de la provincia de Jaén (169.009 habitantes) y de él dependen un total de 12 Zonas Básicas de Salud con 37 Centros de Salud/Consultorios. Se trata de una región grande en extensión, muy despoblada en sus núcleos urbanos más pequeños y con una gran dispersión. Entendemos por descentralización TAO la realización de la prueba (INR) en el Centro de Primaria mediante procedimientos de química seca y la dosificación de la medicación de los casos estables por el médico de cabecera (aproximadamente 70-80%). Este modelo se inicia en nuestra Área Sanitaria en el 2007 en coordinación con Atención Primaria mediante un periodo de formación impartido por el Servicio de Hematología a los profesionales de cada centro y un posterior seguimiento del proceso mediante asesoramiento vía informática y telefónica, medicación "on line" y control por Hematología de los pacientes inestables o complejos. Previamente desde el año 2001 se había descentralizado la extracción venosa. Se realiza como control de calidad la sección transversal de los ficheros propuesta por Loeliger, en la que se valora si cada uno de los pacientes estaba o no dentro del margen terapéutico en el último control.

**Resultados:** En el año 2008 se han realizado en nuestra zona un total de 40.317 controles de anticoagulación oral, correspondiendo un total de 12.817 controles (32%) a Hematología y 27.500 (68%) a Atención Primaria. Se inicia tratamiento en 466 pacientes nuevos. Hay 1 paciente en programa de autocontrol del TAO. La indicación más frecuente de TAO es la Fibrilación Auricular (46%). La media de la sección transversal de los porcentajes de INR dentro de rango de todos los centros es de 63.31% (45%-84.1%). Obtienen mejores resultados aquellos centros con mayor población de anticoagulados y que llevan más tiempo descentralizados.

**Conclusiones:** Se ha mejorado la accesibilidad y la calidad de la atención a los pacientes anticoagulados en nuestra Área de influencia gracias a la colaboración Primaria-Especializada. Con este modelo se proporciona una atención integral a los pacientes anticoagulados y se facilita la continuidad asistencial.

**LENALIDOMIDA MÁS DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIOS NO SUBSIDIARIOS DE TRASPLANTE. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL COMARCAL** **PO-234**

J.A. Hueso, C. Mora, R. Collado, M. Linares  
Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante)

**Introducción:** El mieloma múltiple es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Es actualmente una patología incurable, por lo que las recaídas son frecuentes, y se necesitan nuevos tratamientos eficaces para rescatar a estos enfermos. Lenalidomida más dexametasona ha conseguido respuestas en pacientes con mieloma múltiple en recaída tras varias líneas terapéuticas, con respuesta superior (59- 61%), a dexametasona sola (21-24%).

**Material y métodos:** De febrero de 2005 a mayo de 2009, se reclutaron 7 pacientes (H/M: 2/5) de edades comprendidas entre 70 y 76 años (con una mediana de 73) diagnosticados de mieloma múltiple refractario o en recaída, tras MP (5 pacientes), VAD+ATSP (1 paciente), Velcade-Dexa (1 paciente). Dichos pacientes recibieron como tratamiento de rescate Lenalidomida (25 mg v.o./24 horas, días 1-21) junto con Dexametasona (40 mg v.o./24 horas, días 1 a 4) en ciclos de 28 días. Se pautó tratamiento con A.A.S (100 mg v.o./24 horas) para reducir el riesgo de enfermedad trombo-embólica. La decisión de tratamiento de 2ª línea, según esquema Lena-Dexa fue motivada por: progresión de enfermedad (2 pacientes), refractariedad a tratamiento (2 pacientes), recaída (2 pacientes), intolerancia al tratamiento por neurotoxicidad asociada a Velcade (1 paciente)

**Resultados:** Ver tabla adjunta.  
**Conclusiones:** 1. El esquema Lenalidomida + Dexametasona es generalmente bien tolerado, destacando como efecto secundario más frecuente neutropenia, como ya se describe en estudios previos. 2. En el tiempo de seguimiento, se ha observado respuesta en todos los pacientes (7/7). 3 Los pacientes con dosis bajas de Lenalidomida (10-15 mg/24 horas) también responden al tratamiento. 4. Los pacientes no han presentado eventos trombóticos.

Tipo/estadio	Edad	Citogenética	Ciclos	Dosis	Respuesta
IgG κ IIA. B+	75	No disponible	2	25	RP
IgG κ IIA. B-	76	t(4;14)/del 13/IgH	14	25	RPMB
IgG κ IIIA. B-	73	Sin hallazgos	14	15 (hepatotoxicidad)	RC
IgG λ IIIB. B-	70	del 13q14+	3	10 (IR)	RPMB
IgG κ IIIA. B-	75	No disponible	6	25	RP
IgG κ IIA. B-	73	5 Hiperdiploide	12	15 (citopenias)	RP
IgA κ IIA. B+	71	t5; t15hiperdiploide	4	15 (citopenias)	RP

RP: respuesta parcial. RPMB: respuesta parcial muy buena. RC: respuesta completa

**EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO CON INHIBIDORES DE TIROSINA-CINASA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA** **PO-232**

M.E. Moreno Beltrán, M. Mata, M.A. Medina, I. Ballesteros, M. Casanova, A. Rueda  
Unidad Onco-Hematología. Empresa Pública Hospital Costa del Sol. Marbella

**Introducción:** Desde la introducción de Imatinib como tratamiento de la Leucemia mieloide crónica (LMC), los cambios acaecidos en el curso clínico de esta enfermedad han sido radicales, tanto en el tratamiento de primera línea, como en fases avanzadas de la enfermedad. El Imatinib, ha dado paso a la búsqueda de otros inhibidores de la tirosina-cinasa, para aquellos pacientes resistentes o intolerantes a éste.

**Objetivo:** Analizar la experiencia en nuestro centro con inhibidores de la tirosina-cinasa, como tratamiento de la LMC, conociendo las respuestas alcanzadas, las resistencias y los efectos indeseables.

**Pacientes y métodos:** 22 pacientes fueron diagnosticados entre Septiembre de 1998 y Marzo 2009. 13 mujeres y 9 varones, con una mediana de edad es de 56 años (17-80). 2 pacientes fueron derivados a otro centro en el momento del diagnóstico. Los 20 pacientes restantes, fueron tratados con Imatinib. De éstos, 9 habían recibido tratamiento previo con otros antineoplásicos, y 11 recibieron Imatinib desde el diagnóstico. En 2 de los casos, se perdió el seguimiento sin evaluar la respuesta a Imatinib. La mediana de seguimiento fue de 64 meses.

**Resultados:** La respuesta alcanzada hasta la última evaluación de Marzo 2009 fue la siguiente: 10 pacientes con respuesta molecular completa (RMC), 4 pacientes con respuesta molecular mayor (RMM) y con respuesta citogenética completa (RCyC), 1 paciente con respuesta hematológica completa (RHC) al mes de inicio de tratamiento, y 1 paciente no evaluable (< 15 días desde inicio de Imatinib). En 2 de los casos hubo resistencia primaria a Imatinib. Ambos casos fallecieron, uno por progresión a crisis blásticas, y uno por hipoplasia medular severa como toxicidad dentro de Ensayo clínico en Fase I. Sólo tuvimos un caso de pérdida de respuesta citogenética tras 6 años de tratamiento con Imatinib. El paciente recibió un inhibidor de segunda generación, Dasatinib, alcanzando RCyC y RMM a los 6 meses de inicio de éste. Los efectos secundarios observados, en relación con el tratamiento fueron los siguientes: - Hematológicos: Anemia 3 casos (16.6%), sólo uno en rango transfusional; trombopenia 3 casos (16.6%), uno grado 3/4; neutropenia 1 caso (5.5%) que precisó tratamiento con G-CSF. - Extrahematológicos: Edema palpebral 8 casos (44.4%), afección cutánea 6 casos (33.3%), alteraciones digestivas 6 casos (33.3%), aumento de peso 4 casos (22.2%), trastornos osteomusculares 3 casos (16.6%), afección renal 3 casos (16.6%), ginecomastia 1 caso (5.5), Hipertransaminasemia 1 caso (5.5), dolor abdominal 1 caso (5.5), y hematoma subdural 1 caso (5.5). 4 pacientes precisaron la suspensión temporal de Imatinib para la resolución del efecto adverso, reanudándose posteriormente. El resto de complicaciones fueron manejadas con tratamiento sintomático, sin necesidad de suspensión de la terapia.

**Conclusiones y comentarios:** La experiencia en nuestro centro es comparable con los resultados obtenidos en los estudios prospectivos de inhibidores de la tirosina-cinasa. Los efectos adversos fueron manejables, y no precisaron la suspensión del fármaco en la mayoría de los casos.

**USO DE LENALIDOMIDA EN DIFERENTES PATOLOGÍAS. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL COMARCAL** **PO-235**

J. Berruga, A. I. Pascual, A. Biedma  
Servicio de Hematología. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda (Jaén)

**Introducción:** La lenalidomida es un inmunomodulador de segunda generación, análogo de la talidomida, pero mucho más potente. Se ha demostrado una alta eficacia en enfermos con mieloma múltiple (MM) en recaída y refractario debido a sus propiedades como inhibidor del TNF-α, estimulante de la IL-2, IFN-γ y por su efecto antiangiogénico. En los SMD 5q, su beneficio se debe a su acción sobre la diferenciación eritroide y la supresión selectiva de los clones 5q. En los SMD de bajo riesgo sin 5q sus efectos se ejercen tanto sobre el clon del SMD como en su microentorno. En mielofibrosis (MF) su beneficio se debe a su potente inhibición del FNT implicado en la patogénesis de esta enfermedad. Presentamos nuestra experiencia con este fármaco.

**Pacientes y métodos:** **Caso 1:** Varón diagnosticado en agosto-07 de MM Estadio III-A. Infiltración 22% pizo-08 bortezomib+dexametasona (B+D). Tras mejoría inicial, al 5º ciclo se suspende por aparición de plasmocitomas y elevación de IgA. En agosto-08: VALDx3 ciclos sin respuesta. Inicio de lenalidomida+ciclofosfamida+dexa. Mejoría inicial, pero tras 6º ciclo, progresión y exitus. **Caso 2:** Mujer diagnosticada en abril-04 de MM Estadio III-A. En MO: 57% plasmáticas. IgA: 8.3 gr No lesiones líticas. B-2-M:4.4 Hb: 7.8 gr. Se administra melfalan+prednisona (M+P) x13. Recidiva clínica y analítica e inicio ciclofosfamida+prednisona x10 ciclos, con respuesta. En marzo-06 nueva recaída, comienza B+Dx8, con regular tolerancia digestiva, pero normalizando hemoglobina e IgA. Se intenta tratamiento de mantenimiento, pero progresa la enfermedad y se reinicia B+Dx8, con respuesta clínica y analítica, que desaparece al suspenderlo, añadiéndose insuficiencia renal. Comienzo de lenalidomida+dexametasona (L+D): 15 mg/48hx21 días. Al mes: creatinina, Hb y Ig A normal. Al 8º ciclo se suspende por citopenia. **Caso 3:** Paciente diagnosticada en 2001 de plasmocitoma D5-D9 tras laminectomía. MO: 20% plasmáticas. Igs normales. Se administra M+Px10. En 2006 se inicia B+D por dolor y elevación de IgA. Parestesias en MMII que obliga a reducir dosis. Se completan 8 ciclos y se intenta mantenimiento semanal con B, que se suspende por aumento de IgA y dolor. Inicio de L+D: 25 mg/d en abril-08. Al mes: mejoría clínica y analítica. Se administran 11 ciclos de L+D. Exitus por masa en vías biliares. **Caso 4:** Mujer diagnosticada en nov-98 de mielofibrosis tras ingreso para estudio de anemia. Esplenomegalia discreta. En mayo-09: trombopenia e inicio de tratamiento con corticoides. Bazo de 16 cm. Importante anemia: se añade darbepoetina y se inician transfusiones periódicas. Desde 2007: deterioro progresivo, aparición de blastos en sangre y aumento de esplenomegalia. Inicio en abril-07 de lenalidomida: 5-10 mg alternando. Actualmente estable: mejoría de anemia y trombopenia, no blastos. Bazo igual. No precisa transfusiones. **Caso 5:** Varón diagnosticado en julio-08 de SMD (CRDM con sideroblastos anillo) IPSS bajo riesgo IPE 0. Anemia sin respuesta a darbepoetina y que precisa transfusiones frecuentes. Se inicia lenalidomida: 10 mg/dx21 en dic-08. Mejoría clínica y analítica tras 1º ciclo. Actualmente tras 6º ciclo: Hb de 11gr. **Caso 6:** Varón diagnosticado de SMD del (5)(q13q33) en marzo-09. Anemia sin respuesta a darbepoetina. Transfusiones periódicas. En abril-09 inicia lenalidomida: 10mg/d x21 días. Hasta ahora ha recibido 3 ciclos sin obtener respuesta eritroide.

**Conclusiones:** La lenalidomida ha sido efectiva en patologías diversas. Las respuestas son rápidas y el tratamiento es cómodo, bien tolerado y con escasos efectos adversos. La limitación de dosis ha sido la citopenia. No observamos TEV. En el MM ha conseguido prolongar supervivencia en pacientes con mal pronóstico y resistentes a varias líneas de tratamiento. En SMD y MF ha sido llamativa la respuesta eritroide y la independencia transfusional. En el SMD 5q no hemos conseguido respuesta, quizá se necesite más tiempo. Teniendo en cuenta el mal pronóstico de estas enfermedades lenalidomida ha supuesto una opción terapéutica importante, aunque de alto coste económico (especialmente en los Hospitales Comarcales).

**USO DE ANTI-CD20 COMO TRATAMIENTO EN CITOPENIAS AUTOINMUNES Y MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS REFRACTARIAS. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA EN 14 PACIENTES**

**PO-236**

I. Ballesteros, A. Medina, M. Casanova, E. Moreno, M.I. Mata, M. Garrido, A. Rueda  
Unidad de Hematología. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

**Introducción:** El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico antiCD20 que produce una destrucción selectiva de los linfocitos B, con el consiguiente descenso en la producción de inmunoglobulinas. Por ello, en la actualidad se emplea como inmunomodulador en el tratamiento de enfermedades autoinmunes resistentes a los inmunosupresores habituales.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de este fármaco en pacientes con citopenias autoinmunes y microangiopatías trombóticas refractarias a tratamientos convencionales.

**Pacientes y métodos:** Estudiamos 14 pacientes (10 mujeres y 4 varones) en los últimos 13 años: 6 diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), 5 de anemia hemolítica autoinmune (AHA), 2 de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y 1 de bicitopenia autoinmune (trombopenia y neutropenia), con una mediana de edad al diagnóstico de 51,5 años (rango 14-80). Dos de las AHA y una de las PTI presentaban un síndrome linfoproliferativo asociado. Se les administró antiCD20 a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/semana durante 4 semanas. Todos ellos habían recibido al menos una línea de tratamiento previa de acuerdo a su patología (mediana 2, rango 1-5), que no logró controlar la enfermedad. El tiempo desde el diagnóstico hasta el uso del antiCD20 fue muy variable (mediana 4 meses, rango 0,5-108).

**Resultados:** (ver tabla) 9 pacientes (64,3%) presentaron algún tipo de respuesta (8 respuestas completas) mantenida hasta la actualidad (mediana de seguimiento 21 meses, rango 5-41). Por patologías, respondieron 3 pacientes (50%) con PTI (1 de ellos de forma parcial), 3 (60%) con AHA, 2 (100%) con PTT y 1 (100%) con bicitopenia autoinmune. De los no respondedores (5 pacientes, 35,7%), uno falleció por comorbilidad (ictus y progresión de linfoma). El resto (incluyendo la PTI con respuesta parcial) han requerido otras terapias. En general, estos pacientes son los que tenían una evolución más larga (mediana: 6 meses (rango 1-108) vs 2 meses (rango 0,5-96) en los que obtuvieron algún tipo de respuesta) y habían recibido más tratamientos previamente al uso del Rituximab (mediana: 3 tratamientos (rango 1-5) vs 2 tratamientos (rango 1-5) en los respondedores).

**Conclusiones:** A pesar de la heterogeneidad de patologías tratadas, nuestros pacientes presentan una buena tasa de respuestas, teniendo en cuenta la refractariedad a tratamientos previos. Parece que las respuestas son mejores cuanto más precoz es su uso. Dada su efectividad y baja toxicidad, es un fármaco útil y polivalente que, en un futuro, podrá ser considerado tratamiento de primera línea en muchas de estas patologías.

Paciente	Diagnóstico	Tratamientos previos	Respuesta	Tiempo de seguimiento (meses)	Requerimiento de otros tratamientos
1	PTI	1	Parcial	21	0
2	PTI	1	Parcial	21	0
3	PTI	1	Parcial	21	0
4	AHA	3	Parcial	21	0
5	AHA	3	Parcial	21	0
6	AHA	3	Parcial	21	0
7	PTT	2	Parcial	21	0
8	Bicitopenia	2	Parcial	21	0
9	Bicitopenia	2	Parcial	21	0
10	Bicitopenia	2	Parcial	21	0
11	Bicitopenia	2	Parcial	21	0
12	Bicitopenia	2	Parcial	21	0
13	Bicitopenia	2	Parcial	21	0
14	Bicitopenia	2	Parcial	21	0

**SÍNDROME MIELODISPLÁSICO SECUNDARIO A TRATAMIENTO DE TUMORES SÓLIDOS CON LARGA RESPUESTA A LENALIDOMIDA**

**PO-238**

C. Mora Val, J.A. Hueso García  
Servicio de Hematología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante)

**Fundamento y objetivos.** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo y complejo de hemopatías clonales caracterizados por una o más citopenias hematológicas y un riesgo elevado de evolución leucémica (1, 2). Aproximadamente el 15-20% de los casos de SMD aparecen después de utilizar quimioterapia o radioterapia para otra enfermedad (SMD relacionado con el tratamiento, o secundario) (3). Presentamos el caso de una paciente con SMD secundario que tras 22 meses de tratamiento con lenalidomida se mantiene con independencia transfusional en la actualidad.

**Métodos y pacientes:** Mujer de 51 años tratada con quimioterapia (doxorubicina y ciclofosfamida) y radioterapia por carcinoma mamario en 1992. En 1996 presenta recidiva del tumor con metástasis pleurales, por lo que se instauró tratamiento con tamoxifeno y se procedió a trasplante autólogo de células germinales de sangre periférica. Actualmente en tratamiento con fulvestrant. En diciembre de 2005 es diagnosticada de SMD de bajo riesgo (según IPSS), probablemente secundario, con anemia refractaria simple e hiperferritinemia secundaria a transfusiones de concentrados de hematies (por diagnóstico en ese mismo año de anemia normocítica).

**Resultados:** En enero de 2006, la paciente inicia tratamiento con factores estimulantes (EPO 10.000 u/24 h + G-CSF 30 u/3 días sem) y corticoides (por Coombs positivo), manteniendo unos valores de hemoglobina próximos a 8-9 gr/dl, con requerimientos transfusionales cada 15 días. Un año más tarde se inicia el tratamiento con azacitidina (75 mg/m<sup>2</sup> x 7 días cada 28 días) manteniendo el requerimiento transfusional. Tras 6 ciclos se suspende el tratamiento por falta de respuesta y neutropenia grado 3-4. Durante este periodo de tratamiento se administran quelantes de hierro. En octubre de 2007 se instaura tratamiento con lenalidomida, objetivándose desde el primer ciclo la independencia transfusional y un aumento progresivo de las cifras de hemoglobina hasta normalizarse en el tercer ciclo de tratamiento (> 11 gr/dl). Tras el primer ciclo de tratamiento apareció neutropenia grado 3, que se solucionó con G-CSF 48 unidades subcutáneas x 3-4 dosis en la semana de descanso. En la actualidad ha completado 22 ciclos de lenalidomida y mantiene independencia para transfusión y quelación de hierro.

**Conclusiones:** Estos resultados muestran respuesta sostenida en un paciente con SMD secundario sin alteración 5q- tratado con lenalidomida manteniendo independencia transfusional, aun no habiendo habido respuesta a otras alternativas terapéuticas disponibles.

**ANAGRELIDE Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL. TRES AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL COMARCAL**

**PO-237**

R. Moya, N. González, I. Jara, M. Ramirez de Esparza, C. Montilla  
Hospital Comarcal San Juan de Dios. Aljarafe. Sevilla

**Introducción:** Pocos dudan de la asociación de trombocitosis y eventos trombóticos y hemorrágicos y de su asociación con la mieloproliferación clonal y el desarrollo de leucemia o mielofibrosis. El adecuado tratamiento de la trombocitosis no reactiva secundaria a un síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC) sigue siendo una controversia. Antiguos tratamientos como Hidroxicarbamida, Busulfán, Radioisótopos (P32), Interferón alfa o Cloram-bucil, asocian el número de plaquetas, pero en algunos casos se han asociado a complicaciones, como la transformación leucémica.

**Objetivos:** Presentamos aquí nuestra experiencia, en un Hospital Comarcal, de 3 años (desde Julio del 2005) en el tratamiento de la Trombocitosis Esencial (TE) con anagrelide (A), droga no mutagénica que inhibe la maduración del megacariocito. Valorando la progresión de la enfermedad y las complicaciones que han ido apareciendo.

**Método y resultados:** Estudio descriptivo que incluía 7 pacientes diagnosticados según criterios establecidos por la OMS 2001 y que iniciaron tratamiento con recuentos de plaquetas >900x10<sup>9</sup>/l o, en sintomáticos, >600x10<sup>9</sup>/l, edad media 50 años (42-71), plaquetas 891x10<sup>9</sup>/l (636-1136). Previamente recibieron tratamiento 3 pacientes, con hidroxicarbamida. Al diagnóstico 4 (57%) pacientes presentaron síntomas: 1 paciente presentó un accidente isquémico transitorio y parestesias; 2 pacientes con cefaleas y eritromelalgia y uno con prurito. El tiempo de evolución desde el diagnóstico al inicio del tratamiento con A fue de 458 días (43-993). La dosis inicial de A fue 0,5 mg/d (0,5/1) y de mantenimiento 1 mg/d (0,5- 2,0). Respondieron al tratamiento el 42,8%, de ellos, el 66% con recuentos de plaquetas <400x10<sup>9</sup>/l. El tiempo medio para alcanzar la respuesta fue de 308 días. Desarrollaron efectos adversos transitorios el 43% de los casos, 2 pacientes presentaron cefaleas y uno presentó palpitaciones y no siendo necesaria la suspensión de la medicación. Durante el tratamiento 2 (28%) casos presentaron un hematoma renal y un síncope asociado a taquiarritmia que provocó la suspensión del tratamiento.

**Conclusiones:** Nuestra experiencia con el uso de anagrelide en el tratamiento de la TE confirmó que esta droga fue eficaz para disminuir el número de plaquetas, aunque más de la mitad de los pacientes presentaron efectos adversos de diferente intensidad.

## INFECCIONES EN HEMATOLOGÍA

### ANFOTERICINA LIPOSOMAL NEBULIZADA COMO PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS DE ALTO RIESGO

PO-240

I. Ruiz, T.J. González López, L. Vázquez, M. Rovira, I. Molina, C. Barrenetxea, R. de la Cámara, I. Jarque, J. Díaz Mediavilla  
Resista-REIPI/PETHEMA. España

**Fundamentos:** Rijnnders *et al.* (CID 2008) demostraron que el uso de anfotericina liposomal (AB-L) nebulizada en profilaxis reducía la incidencia de aspergilosis invasora (AI) durante la neutropenia prolongada. Basados en la experiencia existente en nuestro país en el trasplante de pulmón, realizamos este estudio para determinar la seguridad y tolerancia de la nebulización de AB-L como profilaxis de las infecciones fúngicas invasoras (IFI) en pacientes hematológicos de alto riesgo: leucemia mieloide aguda (LMA) y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH).

**Métodos:** Estudio multicéntrico, abierto no aleatorizado donde se administraban 24 mg de AB-L nebulizada tres veces por semana la primera semana y después una dosis semanal, usando un nebulizador adaptado para la práctica. Todos los pacientes recibieron fluconazol como profilaxis de las infecciones producidas por *Candida* spp. El objetivo primario fue estudiar la incidencia de IFI probada o probable según los criterios de la EORTC/MSG.

**Resultados:** En 2 años se incluyeron 126 pacientes (73 LMA y 53 alo-TPH). Se administró una media de 16 dosis (R: 5-29) de AB-L nebulizada que supone una media de administración de 4 meses. Analizado por intención de tratamiento: 8 de los 73 pacientes (11%) en el grupo de la LMA presentaron una IFI: 6 AI y 2 mucormicosis probables. En el grupo del alo-TPH: 7 de los 53 pacientes presentaron una IFI probable: 4 AI, 1 mucormicosis y 1 fusariosis (13.2%). Seis infecciones por *Candida* spp fueron recogidas: 3 candidemias, 2 esofagitis, y 1 candidiasis crónica diseminada atribuibles a un fallo de la profilaxis con fluconazol. Seis pacientes presentaron efectos adversos atribuibles a la nebulización (tos 4, cefalea 1, fiebre 1) en 2 de ellos se paró la nebulización a petición del paciente.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, en el paciente hematológico de alto riesgo, la anfotericina B liposomal nebulizada ha sido bien tolerada pero su eficacia en la prevención de IFI ha sido inferior a la esperada.

### VALOR DE GALACTOMANANO EN SUERO PARA EL DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSIS EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS SEGÚN RIESGO Y PROFILAXIS ANTIFÚNGICA UTILIZADA

PO-239

P. Amat<sup>1</sup>, E. Costa<sup>2</sup>, S. Furió, S. Beltrán, D. Ellaluf<sup>1</sup>, C. Solano<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología; <sup>2</sup>Servicio de Microbiología.  
Hospital Clínico Universitario. Valencia

La aspergilosis pulmonar invasora (API) es una infección con elevada mortalidad en inmunodeprimido. Diversos estudios han demostrado el valor de la monitorización del antígeno galactomanano para guiar el tratamiento anticipado en pacientes de alto riesgo de aspergilosis invasiva. Se discute su papel en grupos de menor riesgo y cuando se utiliza profilaxis antifúngica con actividad frente a hongos filamentosos.

**Objetivos:** Analizar el valor de la determinación de galactomanano en el diagnóstico de API en función del grupo de riesgo de IFI y el tipo de profilaxis.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 2.855 muestras de 104 pacientes adultos consecutivos ingresados en nuestro Servicio para recibir quimioterapia de inducción/consolidación (OI) y/o TPH, entre enero-07 y enero-09. Características: Edad: 51 años (18/76); Sexo (V/M): 63/41; Diagnóstico: LAM (n=51), LAL (n=12), LNH (n=20), Múltiple (n=5), Aplasia Medular (n=2), Otros (n=14). Motivo de ingreso: OI 56 pacientes, TPH 48 pacientes.  $N < 0,5 \times 10^9/L \geq 10$  días: 100%. Definición episodio API: criterios EORTC y NIAID-MSG/2003. Grupos: Grupo 1 (n=73): pacientes de alto riesgo (TPH alogénico, LAM inducción/consolidación); recibió profilaxis con itraconazol o voriconazol a excepción de 3 casos que recibieron fluconazol, se realizó detección de AG 2 veces/semana, desde el ingreso hasta recuperación de neutropenia o hasta el 4º mes post-TPH. Grupo 2 (n=31): pacientes bajo riesgo (LAL, LNH, TPH autólogo); profilaxis con fluconazol a excepción de un paciente que no recibió profilaxis, la detección de AG se realizó como parte del estudio de s. febril, 1-2 veces/semana hasta su resolución. Test Platelia Aspergillus® (Bio-Rad, Francia) en suero. AG+: índice DO  $\geq 0,5$  ng/mL en  $\geq 2$  determinaciones consecutivas o  $\geq 0,85$  ng/mL en  $\geq 1$ .

**Resultados:** Grupo 1 (n=32): AG+ ( $\geq 2$  consecutivas (2), 1 det  $>0,8$  (2)): 4 pacientes (13,3%). I. DO (mediana): API probable: 11 pac. (34%), API posible: 14 pac. (43%). Grupo 2 (n=6): AG+ ( $\geq 2$  consecutivas (2), 1 det  $>0,8$  (4)): API probable: 3 pac. (50%) dos de ellas correspondiendo a determinaciones seriadas  $>0,5$ , API posible: 3 pac (50%). En los 13 pacientes con API probable en 9 se confirmó por TAC adelantándose la solicitud de este en 4 de ellos. En el caso de AG+ ( $\geq 2$ ) (n=4), en 3 casos la positividad se anticipó a la detección por TAC, siendo 2 de ellos del grupo de bajo riesgo.

**Conclusión:** En el grupo de pacientes de alto riesgo de IFI y profilaxis con itraconazol o voriconazol, la detección del antígeno galactomanano en suero es una prueba no invasiva con aceptable de utilidad para establecer el diagnóstico precoz de aspergilosis y es el criterio microbiológico fundamental para guiar el tratamiento antifúngico anticipado. En el grupo de bajo riesgo la sensibilidad de AG aumenta cuando se valora la positividad con  $\geq 1$  determinación positiva, tal como ha sido propuesto en los nuevos criterios EORTC/MSG.

### RENTABILIDAD DE LA FIBROBRONCOSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA NEUMONÍA EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO: ESTUDIO DE 20 EPISODIOS DE UN CENTRO

PO-241

D. Fernández Jiménez, I. Tallón Ruiz, M.I. Montero Cuadrado, M. Aguilar Guisado, J. González Campos, A. Urbano Ispizua  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** La neumonía es una importante causa de morbimortalidad en el paciente hematológico con una mortalidad de hasta el 40%. La fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (FBS/LBA) es una técnica invasiva con gran relevancia en esta situación, aunque no sin complicaciones. En este estudio pretendemos evaluar su seguridad, capacidad diagnóstica y relación con técnicas menos invasivas.

**Objetivos:** 1. Evaluar la seguridad de la FBS en un grupo de pacientes con hemopatías malignas y neumonía estableciendo el porcentaje y tipo de aislamiento microbiológico. 2. Comparar los resultados con los obtenidos con cultivo de esputo y técnicas de imagen tipo TAC de Alta Resolución (TACAR). 3. Relacionar la eficacia de la técnica con factores como el diagnóstico hematológico, situación de neutropenia y tratamiento esteroideo.

**Pacientes y método:** Se analizan en un periodo de 2 años y de forma retrospectiva 105 pacientes con hemopatías malignas y datos de neumonía, a los que en 20 pacientes (19.4%) se realiza FBS/LBA. La edad mediana del grupo es 44.5 años, con 40% de varones y 60% de mujeres. A todos los pacientes se les practica radiografía de tórax, cultivo de esputo y hemocultivos. En el 80% se realiza además TACAR. En 4 de los 20 casos (20%) se hace biopsia transbronquial.

**Resultados:** Se llegó a un diagnóstico por FBS en 8 pacientes (40%), en 6 de ellos a través de LBA (75%) y en 2 de ellos a través de biopsia transbronquial. La etiología fue bacteriana en 2 de los casos (25%), fúngica en 4 casos (50%), vírica en uno (12,5%) y en otro (12,5%) se identificó etiología bacteriana y fúngica. De los pacientes en los que la FBS fue rentable (n=8), 4 estaban diagnosticados de síndrome linfoproliferativo en tratamiento quimioterápico y 4 fueron casos post-TPH. De los pacientes neutropénicos (n=9) se consiguió diagnóstico etiológico en 6; 5 por FBS/LBA y 1 caso por hemocultivo. Cuatro pacientes estaban bajo tratamiento esteroideo. En cuanto a la seguridad, sólo 1 paciente presentó insuficiencia respiratoria tras el procedimiento que obligó a ingreso en UCI. El TACAR fue sugestivo de infección fúngica en 4 casos, 3 de ellos (75%) neutropénicos, confirmados por FBS y orientó a etiología viral en el único caso de neumonía por CMV. Conclusiones. 1. La FBS es una técnica segura y con una rentabilidad aceptable en pacientes hematológicos con alto riesgo de mortalidad. 2. El TACAR demostró alta sensibilidad y una elevada correlación con la FBS en la neumonía fúngica y en el único caso de neumonía viral. 3. La rentabilidad de la técnica se relaciona con la situación de neutropenia sin una relación con el diagnóstico o tratamiento esteroideo.



### PROFILAXIS PRIMARIA ANTIFÚNGICA CON VORICONAZOL EN PACIENTES DE ALTO RIESGO INGRESADOS EN UN HOSPITAL DE RECIENTE CONSTRUCCIÓN

B. Moreno, V. Roldán, R. Jiménez, A. Campeny, J. Feliu, J. Calavia, R. García, M.J. Nájera  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro. Logroño

PO-242

**Introducción:** La infección fúngica invasora (IFI) es una de las complicaciones más temibles, por su alta tasa de mortalidad, en los pacientes con neoplasias hematológicas, sobre todo en las hemopatías con neutropenia de larga duración como la leucemia aguda (LA) y la aplasia medular (AM). Por otro lado, es conocido el aumento del riesgo de IFI en edificios en obras, por la presencia de esporas de *Aspergillus* spp. en suspensión. Presentamos la experiencia en nuestro centro médico (inaugurado en marzo de 2007) de la profilaxis primaria de la IFI con Voriconazol desde su apertura hasta la actualidad (mayo de 2009).

**Material y métodos:** Se han revisado de forma retrospectiva las características y evolución clínica de 25 pacientes (18 varones y 6 mujeres) con hemopatías de alto riesgo de IFI, en una unidad de hospitalización con aislamiento ambiental positivo para *Aspergillus*, que recibieron profilaxis primaria con Voriconazol. La mediana de edad era de 65 años (22-81) y las enfermedades de base fueron: 15 LA mieloblásticas, 4 LA linfoblásticas, 2 AM, 2 Sarcomas granulocíticos, 1 leucemia de células dendríticas y 1 Agranulocitosis. Se administró Voriconazol 200mg/12h vía oral desde el día del ingreso hasta la recuperación completa de la aplasia (neutrófilos >1500/µl). Al 5.º día de fiebre o sintomatología clínica respiratoria se les hizo control por imagen con TAC de alta resolución del parénquima pulmonar (no se monitorizó la presencia de antígeno del galactomanano por carecer de dicha técnica nuestro centro). 19 pacientes (80%) presentaron neutropenia severa (<500/µl), con una mediana de duración de 18.5 días (1-40). La mediana de duración de la fiebre fue de 7 días (1-17). Dieciocho pacientes (72%) no presentaron infección microbiológicamente documentada y sólo 1 (4%) tuvo infección fúngica probada (crecimiento de *C. Glabrata* en hemocultivos). Por otro lado, no se han objetivado casos de infección por otros hongos filamentosos oportunistas por el uso de Voriconazol en profilaxis primaria antifúngica.

#### Conclusiones:

- El uso de Voriconazol en la profilaxis primaria de pacientes con hemopatías de alto riesgo de IFI es seguro y eficaz, a pesar de la probada exposición a *Aspergillus* spp. en suspensión.
- No se ha objetivado aumento de IFI por otros hongos oportunistas tras el uso de Voriconazol en profilaxis.

### MEROPENEM COMO PROFILAXIS ANTIBACTERIANA EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALOTPH). EXPERIENCIA DE UN CENTRO

B.S. Muiña, I. Heras, P. Gallego, C. Castilla Llorente, J.M. Torregrosa, J.B. Nieto, F. de Arriba, M. Osma, V. Vicente  
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

PO-244

**Introducción:** Las infecciones bacterianas son una seria complicación de los pacientes sometidos a un aloTPH, estando bien demostrada la efectividad de distintos regímenes antibióticos para evitar dicha complicación.

**Objetivos:** Analizar la efectividad del meropenem como profilaxis antibacteriana durante el ingreso del trasplante. Como objetivos secundarios determinar los factores de riesgo para desarrollar un episodio febril.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en el que se incluyeron un total de 48 pacientes consecutivos, sometidos a un aloTPH, entre enero 2005 y diciembre 2008 en nuestra institución. A todos ellos se les administró meropenem (1 gramo/8 horas) cuando la cifra de neutrófilos (RAN) era  $\leq 0.5 \times 10^9/L$  y se suspendió cuando RAN  $\geq 0.5 \times 10^9/L$ . Los pacientes fueron evaluados diariamente para la presencia de síntomas o signos de infección, y un episodio febril fue definido como temperatura axilar mayor de 38 °C en 2 mediciones consecutivas en dos o más horas o una única de más de 38.5 °C. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba Ji2 de Pearson o tendencia lineal para variables ordenadas y mediante T de Student.

**Resultados:** De los 48 pacientes estudiados, 26 eran hombres (54%) y la mediana de edad fue de 42 años (rango 10-67). El 75% fueron sometidos a un aloTPH de donante emparentado y el 48% habían recibido un acondicionamiento mieloablativo. Treinta y dos pacientes (67%) se trasplantaron en fase intermedia-avanzada de su enfermedad. Durante el trasplante, el 52% (25 pacientes) presentaron mucositis y el 23% enfermedad injerto contra huésped aguda (EiCHA). La mediana de días de neutropenia fue de 14 (rango 0-57), la del injerto (RAN>500/mm<sup>3</sup>) fue en el día +16 (rango 9-32), y la media del primer día de fiebre el +10 ( $\pm 8.68$ ). El 42% de los pacientes desarrollaron fiebre durante el ingreso del trasplante y los factores de riesgo significativos demostrados en el análisis multivariante fueron, la presencia de mucositis OR 22.22 95% IC (3.21-153.31); p=0.002 y la duración de la neutropenia OR 1.23 95% IC (1.05-1.44); p=0.008. Tan sólo en 6 de los 20 pacientes con un proceso febril, se documentó una infección bacteriana.

**Conclusiones:** La profilaxis con meropenem en los pacientes sometidos a un aloTPH se muestra como una buena opción antimicrobiana. La mucositis y los días de neutropenia fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de fiebre bajo esta profilaxis.

### FALLO CARDIACO FULMINANTE EN PACIENTE CON LINFOMA FOLICULAR Y TRASPLANTE ALOGÉNICO

E. Sebastián, L. Vázquez, J. Martín, T. Caballero Velázquez, T.J. González López, J. Olazábal, E. Colado, J. Alonso, L. López, J. San Miguel, M.D. Caballero  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca

PO-243

Varón de 36 años diagnosticado de Linfoma Folicular IIIA en 1995. Recibió 6 líneas de tratamiento, incluyendo trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Trece años tras el diagnóstico, fue sometido a trasplante alogénico de intensidad reducida, de sangre periférica de donante emparentado HLA idéntico, en 4.º remisión completa. En el día +21 de trasplante quimerismo completo del donante.

**Complicaciones:** enfermedad de injerto contra huésped (EiCH) aguda digestiva grado 1 y crónica, liquen en boca. En el día +35, reactivación de CMV, respondió a Valganciclovir. En el día +144 ingreso por fiebre sin fosa y mialgias, iniciándose tratamiento antibiótico empírico. En ese momento el tratamiento inmunosupresor era Ciclosporina. Durante el ingreso se objetivó aumento de enzimas musculares y cardíacas con elevación de ST, y roce pericárdico. Ante sospecha de miopericarditis se realizó ecocardiograma: FE 60% y derrame pericárdico leve. Días después, deterioro brusco con hormigueo en manos, hipotensión y desaturación. En el TAC pulmonar, derrame pleural e infiltrado bilateral. Se paúó O2, tratamiento antifúngico y antivírico, trasladándose a la U. Coronaria. Preciso ventilación mecánica no invasiva, intubación orotraqueal a las 48 horas y drogas vasoactivas. Ecocardiogramas posteriores objetivaron deterioro de la FE. Sufrió paradas cardiorrespiratorias a pesar de las medidas invasivas, siendo éxitus seis días tras el ingreso.

**Necropsia:** en las muestras enviadas al ISCLIC: suero (in vivo), verruga cardíaca, miocardio y pulmón (necropsia): PCR Coxsackievirus B3 positiva. Diagnóstico: fallo hemodinámico 2º a miopericarditis con neumonía por Coxsackie B3 en paciente en RC del linfoma.

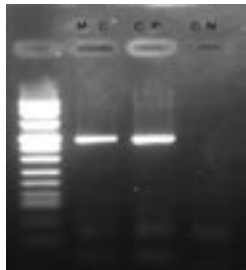
**Discusión:** la causa más frecuente de miopericarditis es vírica, siendo el Coxsackie grupo B (enterovirus) el más implicado. Este disemina al corazón, uniéndose a receptores del miocardiocito produciendo necrosis. El diagnóstico se realiza por PCR, rara vez se dispone de biopsia. En este caso, en la necropsia se aisló RNA de Coxsackie B3 en corazón y pulmón. Macrófagos y células B son importantes para eliminar el virus. La mayoría de las infecciones son autolimitadas, excepto las miocardiitis agudas y el déficit de células B, sin beneficio claro de inmunoglobulinas y Pleconaril. La susceptibilidad de miocardiitis por Coxsackie B depende de edad y genética. El fallo cardíaco en nuestro paciente, a pesar de dosis bajas de inmunosupresión (no EiCH al ingreso), fue fulminante. La inmunodepresión previa (linfoma, rituximab) y la fase precoz posttrasplante, habrían contribuido a la evolución fatal.

#### Métodos moleculares utilizados para la detección y caracterización de enterovirus

RT-nPCR en VP1 (609pb)  
MC: muestra clínica (suero),  
CP: control positivo (echo 30), CN: control negativo.

• Extracción de RNA viral a partir del suero o biopsia (corazón, v. auricular, pulmón). Método automático (MagnaPure, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany).  
• Detección de enterovirus. RT-nested PCR en la región conservada 5'-no codificante, según el método descrito (Casas et al., 1997).  
• Tipado molecular de enterovirus. RT-nested PCR en el extremo 3' del gen VP1 que codifica la proteína de la cápside VP1, según el método descrito (Casas et al., 2001).

Maria Cabrerizo Sanz, Laboratorio de Enterovirus, Servicio de Virología, Juan E. Echevarría, Servicio de Microbiología Diagnóstica, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.



### ESTUDIO MULTICÉNTRICO, OBSERVACIONAL Y RETROSPECTIVO PARA IDENTIFICAR LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO USADAS EN LA MUCORMICOSIS

A. Llorente, E. García Quetglas, I. Heras, V. Fraile, P. García Sánchez, J. López Jiménez, J. Pemán, I. Pérez Valero, F. Bobillo, A. Cantalapiedra, J. Gómez, M.A. Andreu, J. Fortún, M. Antona, M. Heredia, P. Martín, P. Martínez García, Y. Sanduende, C. Sarría, A. Bermúdez, C. Bethancourt  
Hospital Joan XXIII, Tarragona. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Hospital Universitario de Valladolid. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Hospital de Móstoles. Madrid. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Hospital de Mérida. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga. Complejo Hospitalario de Puerto Real. Cádiz. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Hospital de La Princesa. Madrid. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga

PO-245

**Objetivos:** Analizar las estrategias de tratamiento utilizadas en la zigomicosis probada.

**Métodos:** Se diseñó un estudio multicéntrico, retrospectivo para identificar casos probados de zigomicosis diagnosticados durante 2006 y el primer semestre de 2007 en 17 hospitales. Se aplicaron los criterios EORTC actualizados.

**Resultados:** Se identificaron 25 pacientes (20 hombres) con una mediana de edad de 46 (intervalo 21-76) años con zigomicosis probada. Los trastornos subyacentes más importantes fueron: hematológicos, 13 (52%); diabetes, 8 (32%); trasplante de órgano sólido, 3 (12%); traumatismo, 2 (8%); tumor sólido, 2 (8%); reumatológicos, 1 (4%) y en un caso no se identificó ningún trastorno subyacente. De los pacientes hematológicos, 11 (84,6%) presentaban enfermedad activa y todos eran neutropénicos (< 500 mm<sup>3</sup>). Trece pacientes (52%) usaron esteroides durante el mes previo al diagnóstico y otros inmunosupresores (52%). Se diagnosticó zigomicosis en 11 casos (44%) mediante técnicas histopatológicas o citopatológicas, en 7 casos (28%) mediante cultivo, y en los casos restantes (28%) utilizando ambas técnicas. La infección era rinoorbitocerebral en 7 casos (36%), diseminada, con afectación de tejidos blandos y de piel en 5 pacientes (20%) en cada caso, gastrointestinal en 3 casos (12%), rinoorbitocerebral + senos en 2 casos (8,0%) y otros en 3 (12%) casos. Diez pacientes (40%) habían recibido profilaxis (7 fluconazol, 3 itraconazol). Once (44%) recibieron tratamiento empírico o anticipado. Sólo 4/11 recibieron anfotericina B liposomal, uno combinado con caspofungina. Uno recibió otra formulación lipídica y los 6 pacientes restantes recibieron diferentes estrategias de tratamiento. Un paciente no recibió ningún tratamiento y los restantes 13 pacientes (52%) sólo iniciaron el tratamiento después del diagnóstico. Diecisiete pacientes (68%) se sometieron a cirugía. La mortalidad global fue del 72% y atribuible a zigomicosis en 13 casos (52%).

**Conclusiones:** La zigomicosis es una infección fúngica difícil de diagnosticar con una elevada tasa de mortalidad. Debe iniciarse tempranamente un tratamiento eficaz contra zigomicetos con el fin de reducir la mortalidad.

**INFECCIONES EN LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON HIPER-CVA/MTX-ARAC****PO-246**

A. Marín Sánchez, A. Martínez Calvo, M<sup>a</sup>J. Valdés Diéguez,  
C. Panadero Moratalla, J.C. Gómez García  
Hospital General Universitario de Albacete

**Introducción:** La terapia combinada Hiper-CVAD / MTX-AraC se emplea en pacientes con linfoma del manto, linfoma Burkitt, LLA/linfoma linfoblástico. Este tratamiento produce mielotoxicidad, con neutropenia severa en ocasiones, por lo que predispone a infecciones por distintos gérmenes.

**Objetivo:** El objetivo del estudio es valorar las infecciones producidas por este tratamiento teniendo en cuenta los distintos tipos de gérmenes hallados en los hemocultivos así como la gravedad de estos episodios que fueron causa de abandono de esta quimioterapia y de muerte en algunos pacientes.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 42 pacientes con linfoma del manto, linfoma Burkitt, LLA/linfoma linfoblástico tratados con hiper-CVAD / MTX-AraC entre 2000-2008 en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

**Resultados:** Los 42 pacientes presentaron en total 157 procesos infecciosos, lo que supone 4 infecciones de media por paciente y 3 episodios de neutropenia febril en cada uno de ellos. Debido a estas infecciones, los pacientes permanecieron ingresados un total de 968 días, lo que supone 23 días de media por paciente. El 38% de los cuadros de fiebre estaban causados por *Estafilococo coagulasa negativo*, el 19% por *Escherichia coli*, el 10% por *Klebsiella pneumoniae* y otro 10% por *Escherichia coli* blea. Estas infecciones ocasionaron un retraso en los ciclos de quimioterapia en el 15% de los casos, así como 5 éxitos en total, es decir, un 11,9%.

**Conclusiones:** La terapia Hiper-CVAD / MTX-AraC para el tratamiento de Linfoma del manto, Linfoma Burkitt, LLA/Linfoma linfoblástico, debido a su mielotoxicidad ocasiona cuadros de neutropenia febril con predisposición a sufrir infecciones (4 por paciente), principalmente por *Estafilococo coagulasa negativo* (38% de los casos), lo que requiere ingresos de una duración importante (23 días). Estas infecciones pueden llegar a ser muy graves teniendo que retrasar el comienzo de algunos ciclos de quimioterapia (15% de los casos) hasta que se recuperen adecuadas cifras de neutrófilos, llegando incluso a ocasionar la muerte del paciente en un porcentaje de casos a tener en cuenta (casi el 12% del total), a pesar de las adecuadas medidas terapéuticas empleadas.

**ESPECTRO DE MICROORGANISMOS CAUSANTES DE INFECCIÓN EN EL PACIENTE HEMATOLOGICO HOSPITALARIO****PO-248**

M. M. Romero González, R. Garrido Ruiz, M.T. Blanco Blanco,  
R. Jiménez Bárcenas, M. Yera Cobo, M. C. Fernández Valle  
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

**Objetivos:** Las infecciones bacterianas en el paciente hematológico son uno de los problemas habituales en nuestra práctica clínica diaria. La diversidad de patógenos, la inmunosupresión y el gran número de antimicrobianos disponibles, hacen fundamental el adecuado manejo y prevención de las complicaciones infecciosas, dentro del tratamiento de soporte. La rotura de la barrera dérmica secundaria al uso de catéteres facilita el paso de gérmenes al torrente sanguíneo. Los citostáticos lesionan mucosa gastrointestinal y los antibióticos profilácticos disminuyen la flora intestinal saprótica ayudando al crecimiento de gérmenes patógenos. El uso prolongado de antibióticos con fines profilácticos influye de forma importante en la aparición de resistencias. El objetivo de este trabajo es revisar los microorganismos prevalentes en nuestro medio, su localización y su respuesta a la antibioterapia usada de forma habitual.

**Material y métodos:** Revisamos las peticiones de hemocultivos positivas en los pacientes hematológicos ingresados en nuestro centro entre 2007-2008, excluyendo aquellas debidas a contaminación bacteriana.

**Resultados:** Se identificaron 96 microorganismos presentes en 90 muestras de hemocultivos de pacientes hematológicos ( el 54.4% de los cuales presentaba neutropenia, definida como < 1000 PMN). Los patógenos se localizaron: 60 en vía periférica, 26 en port-a-cath y 4 en ambas localizaciones. De los microorganismos aislados, el 54% se correspondía con gérmenes Gram positivo, el 42% bacterias Gram negativas y el 4% eran hongos. Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron: *S. epidermidis* (22), *E. coli* (14), *Pseudomona aeruginosa* (8) y *Acinetobacter baumannii* (5). Analizamos la sensibilidad de los patógenos encontrados a los siguientes grupos de antibióticos, por ser los más utilizados en nuestro ámbito: Teicoplanina-Vancomicina para cubrir gérmenes Gram positivos, Imipenem/Meropenem-Piperacilina-Tazobactam-Amikacina para Gram negativos y Fluconazol-Itraconazol-Voriconazol para hongos. Así, encontramos que el 98% de los gérmenes Gram positivos aislados eran sensibles a ambos antibióticos mientras que el 2% mostraba resistencia a Vancomicina. En cuanto a los patógenos Gram negativos, el 60% eran sensibles y el 40% mostraron resistencia. Se identificaron 3 *Acinetobacter* multiresistentes y 2 *E. coli*, 2 *Pseudomona aeruginosa*, un *Enterobacter cloacae* y una *Klebsiella pneumoniae* con resistencias a Amikacina y Piperacilina-Tazobactam. Sólo uno de los gérmenes mostró resistencia a Meropenem. Por último, todos los hongos identificados fueron de la familia *Candida*, apareciendo resistencia en uno de ellos a Itraconazol (*Candida cruzi*).

**Conclusiones:** 1) Las infecciones bacterianas más frecuentes en nuestros pacientes están causadas por gérmenes Gram positivos, y se localizan preferentemente en vías periféricas. 2) La cobertura antibiótica utilizada parece adecuada y se adapta bien a la sensibilidad de los patógenos encontrados. 3) La existencia de microorganismos multiresistentes obliga a una mejora en la utilización de los antibióticos y a la búsqueda de medidas que eviten la propagación de dichos gérmenes en el ámbito hospitalario.

**COMPLICACIONES INFECCIOSAS DETECTADAS EN UNA SERIE DE LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS INFANTILES TRATADAS CON PROTOCOLOS SHOP****PO-247**

J.M. Vagace, M.D. De la Maya, A. Romero<sup>1</sup>, M.S. Casado, M.G. Domínguez,  
N. Alonso, C. López Santamaría, A. Blesa, E. Delgado, A. Corbacho, R. Bajo  
Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil. Badajoz

**Objetivo:** Presentar las complicaciones infecciosas mayores detectadas en una serie de LAL infantiles diagnosticadas en los últimos 5 años en la Unidad de Onco-Hematología Infantil del Hospital Materno Infantil de Badajoz.

**Métodos:** Un total de 19 niños han sido diagnosticados de LAL en los últimos 5 años en nuestra Unidad. Todos los niños fueron tratados con los protocolos de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SHOP). En todos los casos se colocó un reservorio tipo port-a-cat y todos excepto los tres primeros niños, fueron tratados en una habitación con presión positiva. Durante la inducción y reinducción se utilizó profilaxis con fluconazol en los periodos de neutropenia. Solo se usó G-CFS durante 5 días en caso de neutropenia tras la inducción (IR), consolidación (C) o reinducción (RE). Se usó profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol hasta los 6 meses tras la finalización del mantenimiento (M). Los periodos de neutropenia febril fueron tratados con cefepime hasta conocer el resultado de los cultivos. En caso de persistir la fiebre se añadió teicoplanina a las 48 h y anfotericina B a los 5 días.

**Resultados:** Durante la inducción de remisión se detectaron 7 casos de neutropenia febril (NF) una niña presentó una bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* y *Candida krusei*. Durante la consolidación se detectaron 3 NF, 3 episodios de bacteriemia (*Str. viridans*, *St. Epidermidis* y *Candida parapsilosis*) y una varicela Durante la intensificación se detectó un episodio de NF, 3 bacteriemias (*fusarium*, *Pseudomona Aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*), 1 coinfección pulmonar por CMV y *Candida albicans* y 3 infecciones del tracto urinario (2 *E. coli* 1 *Pseudomona aeruginosa*) Durante el mantenimiento se detectó 1 episodio de NF, 3 Herpes Zóster, 1 varicela, 2 neumonías, 1 meningitis linfocitaria y 1 bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae*. Todos los episodios infecciosos fueron controlados con tratamiento antibiótico, en 6 casos fue precisa la retirada del reservorio por infección relacionada con el cateter.

**Conclusión:** No hemos tenido mortalidad relacionada con infección en nuestros pacientes con LAL. Las bacteriemias relacionadas con el reservorio han sido muy frecuentes en nuestros pacientes.

**INMUNOSUPRESIÓN Y REACTIVACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS****PO-249**

M.J. Cejalvo, N. Yagüe, M.J. Sayas, R. Andreu, M. Fernández, M. Pedreño,  
P. Ribas, S. Ferrer, M.L. Juan, A. Escrivá, J. Rafecas  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

**Objetivo:** revisar nuestra experiencia recogida en los 6 últimos años.

**Pacientes y métodos:** estudio retrospectivo entre enero de 2002 y diciembre de 2008. Se estudiaron 5 pacientes portadores crónicos (3 hombres, mediana de edad 62 años), afectos de distintas hemopatías (2 linfoma no Hodgkin, 1 linfoma Hodgkin, 1 anemia aplásica, 1 mieloma múltiple) que presentaron reactivación del VHB. Sólo 1 de ellos había recibido profilaxis con lamivudina.

**Resultados:** el tiempo de reactivación tras la terapia inmunosupresora fue de 4 meses (1.5-12). En todos los pacientes el cuadro se presentó como hepatitis icterica citolítica con incremento del DNA viral. Tras iniciar tratamiento con lamivudina, se obtuvo una buena respuesta clínica, bioquímica y virológica en todos ellos. Un paciente falleció precozmente por infección secundaria. Los 4 restantes, pese a la buena respuesta inicial a la lamivudina desarrollaron resistencia asociándose tenofovir, tiempo medio de introducción de 3 meses (1-6).

**Conclusiones:** 1. La reactivación del VHB en pacientes portadores que reciben quimioterapia y/o inmunosupresión es una complicación grave, pero prevenible. 2. Es importante conocer la serología del VHB de todos los pacientes que precisen un tratamiento quimioterápico y/o inmunosupresor. 3. El tratamiento profiláctico con lamivudina es seguro y eficaz en la reactivación por virus de la hepatitis B. Su principal desventaja es la aparición de resistencias en los tratamientos prolongados por lo que algunos autores recomiendan en los pacientes que requieren un tratamiento prolongado el uso de nuevos antivirales. A destacar de nuestra experiencia que los 4 pacientes con reactivación del VHB presentaron resistencia a la lamivudina.

**PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA CON POSOCONAZOL EN LA NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA**

**PO-250**

B. Cidoncha Morcillo, J.A. Vera Goñi, M. García Díez, E. Arbelo Granado, M. Constantino Bermejo  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

**Introducción:** El escenario de mayor riesgo para el desarrollo de Infección Fúngica Invasiva (IFI) en el paciente neutropénico. En el periodo de inducción a la remisión en pacientes con Leucemia Aguda Mieloblástica/Síndrome Mielodisplásico los tratamientos utilizados producen un periodo de profunda y prolongada neutropenia, estimándose que la incidencia de IFI alcanza cifras entre el 10-25% en series clínicas<sup>1,2</sup> siendo incluso este porcentaje mayor en series necrópsicas<sup>3</sup>. **Materia y método:** Análisis prospectivo de todos los episodios de neutropenia postquimioterapia en pacientes con leucemia mieloblástica aguda / síndrome mielodisplásico desde el 1 de enero de 2008 al 31 de enero de 2009. Los pacientes recibieron profilaxis con Posoconazol 200 mg VO/ 8horas desde el inicio de la neutropenia de cada ciclo de poliquimioterapia hasta la recuperación.

Característica	Posoconazol (n = 19)
Edad media (intervalo)	44 (18-68)
Sexo, n°, n (%)	
Mujeres	7, 8 episodios (42%)
Varones	6, 11 episodios (58%)

**Objetivos:** Se definen como objetivos: 1. Evaluar la eficacia de Posoconazol en la prevención de las IFIs en pacientes neutropénicos de alto riesgo (LMA/SMD). 2. Valorar la tolerancia y la presencia de efectos adversos severos 3. Valorar la incidencia de Aspergillus Invasiva. **Resultados:** Se analizaron un total de 19 episodios de Leucemia Mielode Aguda en neutropenia postquimioterapia en un total de 13 pacientes con edad media de 44 años (18-68 años), habiendo un total de 7 mujeres y 6 varones, de los cuales 8 episodios son Mujeres y 11 Varones (Tabla 1). De los 19 episodios, 7 eran leucemias mieloides agudas de diagnóstico nuevo, 5 eran recidivas y 7 se encontraban en tratamiento. Presentando 9 de los episodios <500 neutrófilos de recuento absoluto, 8 < de 100 y 2 > 500 neutrófilos absolutos (Tabla 2). De estos 19 episodios, 11 de los cuales presentaron un periodo de neutropenia entre 0-20 días, 2 entre 21-40 días y 5 episodios presentaron > de 41 días de neutropenia (Tabla 3). De todos los episodios, 16 de los mismos (84%) tuvieron éxito clínico, presentando únicamente 3 fracasos clínicos, debido, fundamentalmente, a IFIs probadas o probables, o acontecimiento adverso relacionado responsable de la suspensión del fármaco del estudio o Retirada del estudio por cualquier motivo y pérdida del seguimiento (Tabla 4). **Conclusiones:** • En general, el tratamiento con el Posoconazol durante el periodo de estudio fue bien tolerado. • No se encontró ningún caso de probable o probable Aspergillus. • Sólo hubo un caso de IFI probable que coincidió con caso de intolerancia y con mala evolución clínica de su enfermedad.

Característica, n (%)	Posoconazol (n = 19)
Diagnóstico principal a la inclusión en el estudio, n (%)	
Leucemia mielode aguda (diagnóstico nuevo)	7 (37%)
Leucemia mielode aguda (recidiva)	5 (26%)
Otros (tratamiento)	7 (37%)
Recuento absoluto de neutrófilos, n (%)	
≤ 500 células/mm <sup>3</sup>	9 (47%)
≤ 100 células/mm <sup>3</sup>	8 (42%)
> 500 células/mm <sup>3</sup>	2 (11%)

Intensidad de la neutropenia durante el estudio, %	Posoconazol (n = 19)
N° total de días	
0 a 20	11 (61%)
>21 a 40	2 (11%)
>41	3 (28%)
Media	28,5
Mediana	18,5

Respuesta clínica, n (%)	Posoconazol (n = 19)
Éxito clínico	16 (84%)
Fracaso clínico*	3 (16%)
Infección fúngica invasiva probada o probable	1 (5%)
Acontecimiento adverso relacionado responsable de la suspensión del fármaco del estudio	1 (5%)
Retirada del estudio por cualquier motivo y pérdida del seguimiento	1 (5%)

**POSITACONAZOL COMO PROFILAXIS PRIMARIA DE INFECCIÓN FÚNGICA EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA**

**PO-252**

M. Malo, S. Valle, I. Izquierdo, E. Bonafonte, V. Dourdil, M.A. Fuertes, L. Palomera, M.T. Olave  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Fundamentos y objetivos:** 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 el posoconazol, triazol de 2.ª generación, presenta un nivel de evidencia A en profilaxis primaria de candida y aspergillus y parece asociarse a menor intolerancia y toxicidad que otros azoles. Nos proponemos valorar el perfil de seguridad (en términos de toxicidad y cumplimiento de tratamiento) y la eficacia (necesidad de realizar terapia antifúngica según monitorización de galactomananos (GM) en suero).

**Métodos:** Hemos realizado un estudio prospectivo, incluyendo 10 pacientes (9 hombres y 1 mujer) con LAM sometidos a regímenes de quimioterapia que incluyan Ara-C: inducción (5), consolidación (2) e intensificación (3). Se les administró posoconazol 200mg/5cc después de cada comida. Se realizó monitorización de GM 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 GM en suero, signos radiológicos o clínica compatible con infección respiratoria, procedimos a la realización de un TAC-AR y lavado broncoalveolar (BAL) con determinación de GM, (cut-off: > 0.75), iniciando en estos últimos casos tratamiento antifúngico anticipado.

**Resultados:** Todos los pacientes han cumplimentado correctamente el tratamiento, sin abandono del mismo ni toxicidad relacionada. Ningún paciente positivizó GM en suero. 2 pacientes (2/10) presentaron infección respiratoria clínica y radiológica, realizándose TAC-AR (bronconeumonía bilateral y nódulos pulmonares inflamatorios) y BAL con GM positivo en un paciente (1/10), realizando terapia con caspofungina, voriconazol y anfotericina B liposomal inhalada.

**Conclusiones:** La utilización de posoconazol parece ser una buena opción de profilaxis primaria de IFI en LAM dada su excelente tolerancia y su efectividad. Todos los pacientes cumplieron el tratamiento sin toxicidad asociada. Sólo un paciente precisó tratamiento anticipado por GM positivo en BAL. Por todo lo anterior, la profilaxis con posoconazol parece ser también una buena propuesta en términos de coste-efectividad, aunque se requieren estudios más amplios.

**EFICACIA DE LA TEICOPLANINA EN LAS BACTERIEMIAS POR COCOS GRAM POSITIVOS (CGP) EN PACIENTES HEMATOLOGICOS: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL SON LLÀTZER**

**PO-251**

A. Cladera, R. del Campo, J. Bargay, V. Fernández Baca, M. Garau, M. Mascaró, J.M. Guerra, E. González, D. Gómez  
Servicios de Hematología y Microbiología. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

**Introducción:** Las bacteriemias por CGP son muy frecuentes en pacientes hematológicos portadores de catéteres venosos centrales (CVC). Se recomienda la utilización de glicopéptidos (vancomicina (V) o teicoplanina (T)) como tratamiento empírico inicial, por el auge de *S. aureus* meticilina-resistentes (MRSA). El espectro antimicrobiano de ambos antibióticos es muy similar, si bien en nuestro Servicio preferimos la T, por su mejor tolerancia y por presentar menos interacciones medicamentosas.

**Objetivos:** Valorar el espectro de cobertura y la eficacia de la T frente a V en las bacteriemias por CGP en pacientes hematológicos, especialmente en las bacteriemias por estafilococos asociadas a CVC. Evaluar los efectos adversos atribuibles a dicho fármaco. Mantener o cambiar la T en el protocolo de tratamiento empírico de las neutropenias febriles de nuestros pacientes.

**Materia y métodos:** Se han analizado retrospectivamente todos los hemocultivos positivos para CGP de los pacientes ingresados en nuestro Servicio durante 12 meses (de julio-07 a julio-08). Todos los pacientes han recibido como tratamiento empírico inicial T (400 mg/12h x 3 dosis, seguido de 400 mg/día) y después se ha ajustado el tratamiento al antibiograma. Se han comparado las CMI de las cepas de estafilococos aisladas a la T y a la V y la respuesta clínica. Los puntos de corte de las CMI para establecer la sensibilidad a los antibióticos han sido los establecidos por las Normas CLSI. Se han evaluado los posibles efectos secundarios atribuibles a dicho fármaco.

**Resultados:** Se han observado un total de 37 bacteriemias por CGP: 22/37 (59%) han sido bacteriemias asociadas a CVC. Microorganismos: 31 estafilococos (3 *S. aureus* y 28 estafilococos coagulasa negativos (SCN)), 4 enterococos y 2 estreptococos. Ninguna de las cepas ha sido resistente a la T. De los 3 *S. aureus*, sólo 1 ha sido MRSA y todos sensibles a T y a V. De los SCN, sólo 3/28 (10.7%) (*S. epidermidis*) han tenido una sensibilidad intermedia a la T y estaban en el límite de sensibilidad a la V. En estos 3 casos se cambió a linezolid, con buen resultado. El resto de las cepas aisladas (25/28) han sido sensibles a ambos antibióticos. No se han observado reacciones adversas a la T y la respuesta clínica ha sido favorable en todos los casos.

**Conclusiones:** En nuestro Servicio, la T puede seguir siendo el glicopéptido de elección en las bacteriemias asociadas a CVC por su eficacia y buena tolerancia. No se han detectado cepas resistentes ni efectos secundarios importantes. Sólo se ha tenido que cambiar el tratamiento empírico inicial en 3/37 casos.

**TOXOPLASMOSIS DISEMINADA EN PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL**

**PO-253**

P. Galera, M. Alcalá, A. Contento, M.A. Cuesta, M.J. Pascual, M.C. Villalta, M. Ortiz, A.I. Heiniger  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Introducción:** La toxoplasmosis es una rara infección oportunista tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con elevada mortalidad. Su frecuencia es infravalorada, pues el diagnóstico en estos pacientes suele ser *post-mortem*. En inmunodeprimidos se presenta como una infección aguda, diseminada y fulminante, debida a la reactivación de parásitos latentes en sujetos previamente infectados. Presentamos un caso de toxoplasmosis diseminada en paciente sometido a alotrasplante de sangre de cordón umbilical (SCU).

**Caso clínico:** Varón de 24 años con leucemia aguda linfoblástica B común en tercera remisión completa que ingresa para aloTPH de SCU (enero 2009). Serología a toxoplasma (IgG) positiva antes del TPH en receptor y donante (madre). Acondicionamiento: tiotepa, fludarabina, busulfán y ATG. Profilaxis desde día -7 con itraconazol y aciclovir y del -7 al -2 con trimetoprim-sulfametoxazol. Profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (EICH) con ciclosporina y micofenolato. El día +3 síndrome febril sin foco y posterior sintomatología digestiva proximal. Se hizo cobertura antibiótica y antifúngica empírica, sin resolución del cuadro. Por sospecha de EICH se inició tratamiento esteroideo (+25), resolviéndose la fiebre a las 24 horas. Injerto leucocitario (+28). No injerto plaquetar. El día +40 nuevo episodio febril y molestias abdominales en epigastrio y flanco derecho. Reinició antibioterapia empírica y el +46 empeoramiento del dolor y distensión abdominal. A las 24 horas cuadro de distress respiratorio agudo con desaturación. TAC de tórax: patrón de vidrio deslustrado bilateral y difuso con áreas de engrosamiento de septos interlobulillares. Ante la mala evolución ingresó en UCI requiriendo intubación orotraqueal y ventilación mecánica, entrando en fallo multiorgánico y falleciendo a las 36 horas del ingreso en UCI (+49). Se diagnosticó de toxoplasmosis diseminada por necropsia, observándose pseudoquistes toxoplásmicos en pulmón, miocardio, bazo, hígado, suprarrenales y estómago. En pulmón presentaba daño alveolar difuso y focos de hemorragia pulmonar bilateral. Se confirmó el diagnóstico mediante estudio molecular por PCR.

**Discusión:** Como factores de riesgo de toxoplasmosis después del TPH se han considerado la EICH previa, empleo de esteroides, ATG en acondicionamiento y el aloTPH de SCU (todos presentes en nuestro paciente). Por su elevada mortalidad, los esfuerzos para mejorar su diagnóstico temprano (por PCR), tratamiento y la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes seropositivos receptores de TPH alogénico, están justificados.

**INFECCIÓN PULMONAR BILATERAL POR SACCHAROMYCES CEREVISIAE EN PACIENTE CON LMA-M6**

**PO-254**

C. Bombin, R. Riaza, M.J. Requena, M. Berberana, M.A. Peñalver, R. Rodríguez, E. Anduaga, C. Pérez Pons, M. Cuétara<sup>1</sup>, P. Sánchez Godoy  
 Servicio de Hematología y <sup>1</sup>Microbiología. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

El *Saccharomyces* es una levadura utilizada en la industria para la elaboración de vino, cerveza... Este género incluye muchas especies, siendo la más conocida *S. cerevisiae*. La incidencia de fungemia por *S. cerevisiae* es desconocida, con estudios que sugieren el 0,1-3,6% de todas las fungemias. Produce una amplia variedad de síndromes clínicos: neumonía, peritonitis, esofagitis, asociándose con colitis ulcerosa y E. Chron. Los factores de riesgo para la infección son similares a los referidos para candidiasis invasivas, excepto por el tratamiento con un probiótico (Ultralevura) que contiene *S. boulardii*, utilizado en la prevención de diarrea por *Clostridium difficile* (responsable del 40% de las infecciones invasivas por *S. cerevisiae*).

Paciente mujer de 79 años, diagnosticada de LMA-M6 en tratamiento con azacitidina. Al finalizar el 2.º ciclo presenta episodio de púrpura generalizada, compatible con toxicodermia severa, se trata con corticoides a dosis intermedias. Tras adecuada evolución, al retirarse el tratamiento esteroideo, la paciente inicia cuadro de disnea progresiva hasta hacerse de reposo, fiebre y marcada afectación del estado general. Respiratoriamente hipoxemia con crepitantes pulmonares bilaterales. En analítica mantiene neutrófilos >500/mm<sup>3</sup>, en radiografía torácica se observan infiltrados bilaterales alveolares. En cultivos superficiales de vigilancia previos: colonización por *C. albicans* en orofaringe y periné. En TAC-torácico: ambos campos pulmonares con varias imágenes nodulares, áreas en vidrio deslustrado en ambos lóbulos superiores y en lóbulo inferior derecho, se realizó fibrobroncoscopia con muestras de BAS y BAL. Había recibido tratamiento empírico con antibioterapia amplio espectro y voriconazol, añadiéndose caspofungina ante la persistencia febril. Resultados microbiológicos: galactomananos negativos, anticuerpos antimicelio y 3-beta-glucano positivos en sangre y BAL. Obteniéndose crecimiento de *S. cerevisiae*, en cultivo de esputo y en los cultivos de vigilancia a nivel de nasofaringe. La evolución clínica es lentamente satisfactoria con mejoría progresiva de su situación respiratoria, mantiene tratamiento al alta con voriconazol oral. *S. cerevisiae* no puede considerarse microorganismo colonizador no patológico cuando se aísla en muestras clínicas. Se documentan diversas tasas de resistencia al fluconazol e itraconazol. Siendo una infección rara, la incidencia ha aumentado significativamente desde los años 90 principalmente en inmunodeprimidos, teniendo que ser considerada como patógeno emergente en pacientes con LMA.

**CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR**

**AFECTACIÓN PULMONAR EN PACIENTE AFECTO DE LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA RECIDIVANTE TRAS TRASPLANTE DE CÉLULAS DE CORDÓN CON INFUSIÓN INTRAÓSEA**

**PO-255**

T.J. González López, L. Vázquez, E. Sebastián, J.F. San Miguel  
 Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

**Planteamiento del caso:** • Mujer de 54 años de edad diagnosticada de leucemia mieloblástica aguda (LMA) tipo M2 de alto riesgo que exigió de reinducción según protocolo PETHEMA<65 años para alcanzar remisión completa (RC). Estando recibiendo profilaxis antifúngica durante la quimioterapia (QT) de inducción con Fluconazol/Ambineb® desarrolla en la aplasia post-quimioterapia un cuadro de neutropenia febril con tos seca y galactomananos positivos. Se realiza TACAR torácico que resulta compatible con infección fúngica pulmonar probable (EORTC), entrando en el ensayo WSA-CS-004 (Posaconazol vs Isavuconazol) sin éxito e iniciándose entonces tratamiento con Ambisome® + Caspofungina que si logra RC de la infección fúngica. Durante la QT de consolidación recibe profilaxis secundaria con caspofungina ante la resistencia a los azoles y la neurotoxicidad por Ambisome® que presentó la paciente. • Dado el mal pronóstico de la paciente y la ausencia de donante de médula ósea no emparentado, se decide trasplante de cordón con infusión intraósea que se realiza con la infección fúngica en RC y bajo profilaxis con Ambisome desde el día +1. En la aplasia del trasplante, la paciente desarrolló nueva infección fúngica localizada que no respondió a Ambisome® y Caspofungina por lo que se decidió lobectomía inferior izquierda y adición de Voriconazol al tratamiento. En muestra de lobectomía se aisló *Aspergillus fumigatus* diagnosticándose aspergilosis pulmonar angioinvasiva. Posteriormente a cirugía recibe Ambisome y Voriconazol persistiendo tos seca y galactomananos elevados. En el día +100 de trasplante se realiza nuevo TACAR y ante la persistencia de lesiones residuales se realiza broncoscopia con biopsia apareciendo de nuevo hifas de PCR positiva para *Aspergillus*. En este momento la paciente continúa con tratamiento antifúngico y reduciendo inmunosupresión. ¿Es posible curar una aspergilosis invasiva mientras dura la inmunosupresión?

**Comentarios:** El diagnóstico de Anatomía Patológica es de aspergilosis pulmonar angioinvasiva (entidad que cursa con invasión y diseminación vasculares lo que da lugar a trombosis y necrosis). Su incidencia ha aumentado en los últimos años (5-24% de las leucemias agudas). Su clínica habitual suele ser fiebre que a los pocos días evoluciona a síntomas respiratorios: dolor torácico, tos, taquipnea o hemoptisis. Al TAC suelen presentar lesiones nodulares con halo circundante (zonas de necrosis rodeadas de hemorragia periférica). Su mortalidad es muy elevada: el caso que presentamos requirió de cirugía y de politerapia antifúngica para el control de la infección.

**EL BAJO NIVEL DE EXPRESIÓN DEL GEN NPM1 MUTADO EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA EN REMISIÓN COMPLETA TIENE VALOR PREDICTIVO NEGATIVO DE RECAÍDA**

**PO-256**

N. Puig<sup>1</sup>, M.C. Chillón<sup>1</sup>, C. Santamaría<sup>1</sup>, M. Alcoceba<sup>1</sup>, A. Balanzategui<sup>1</sup>, M.E. Sarasquete<sup>1</sup>, L. Marín<sup>1</sup>, F. Ramos<sup>2</sup>, A. García de Coca<sup>3</sup>, D. Caballero<sup>1</sup>, J.F. San Miguel<sup>1</sup>, R. García Sanz<sup>1</sup>, M. González<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Molecular y HLA. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca.  
<sup>2</sup>Hospital de León y <sup>3</sup>Unimed. <sup>4</sup>Hospital Clínico de Valladolid

**Introducción:** Las mutaciones en el gen NPM1 (mut-NPM1) son las alteraciones genéticas más frecuentes en pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) y se han propuesto como dianas tumorales para el estudio de enfermedad mínima residual (EMR). Sin embargo, los estudios que evalúan su nivel de expresión como factor pronóstico en pacientes con LMA son escasos.

**Objetivo:** Analizar el valor pronóstico de mut-NPM1 como marcador molecular de EMR en pacientes con LMA.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 24 pacientes con LMA en los que se detectó al diagnóstico la presencia de mut-NPM1 mediante curvas de melting y secuenciación directa. El nivel de expresión de mut-NPM1 se cuantificó en cDNA mediante RQ-PCR empleando sondas Taqman y se expresó como número de copias (NC) de mut-NPM1 /104 copias del gen control ABL.

**Resultados:** Se analizaron 65 muestras de médula ósea con una mediana de tres por paciente. Todos los pacientes se trataron según el protocolo PETHEMA LMA-99. Había 12 hombres y 12 mujeres cuya mediana de edad fue de 58 años (39-76). La cifra de leucocitos al diagnóstico osciló entre 1.89 y 180 x 10<sup>9</sup>/L. El cariotipo fue normal en todos los casos salvo en 2 (hiperdiploide y monosomía 7). Sólo en 4 casos se detectaron duplicaciones de FLT3 en tándem. El tipo de mut-NPM1 fue A en 21 pacientes, D en dos y Om en uno. La mediana (intervalo) del NC (x10<sup>3</sup>) al diagnóstico, en remisión completa (1-3 meses post-diagnóstico) y durante el seguimiento (> 3 meses post-diagnóstico) de los pacientes fue 65.4 (22.9-194.3), 0.1 (0-7.17) y 0 (0-0.02), respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, 7 pacientes han recaído presentando el mismo tipo de mutación del diagnóstico. La mediana del NC en el momento de la recaída hematológica fue de 31.7 x 10<sup>3</sup> (12.2-122). El nivel de expresión de mut-NPM1 al diagnóstico no se relacionó con las características clínicas ni con la supervivencia. Al analizar el NC de mut-NPM1 en muestras de médula ósea en remisión completa, se observó que los pacientes con menos de 40 copias tenían mayor supervivencia libre de enfermedad a los 2 años que aquellos con más de 40 copias (100% vs. 25%, p=0.028; mediana no alcanzada vs. 21 meses).

**Conclusión:** El nivel de expresión de mut-NPM1 en muestras de médula ósea de pacientes con LMA se relaciona con la evolución de la enfermedad y un bajo NC en remisión completa tiene valor predictivo negativo de recaída. Estos datos son preliminares y deben confirmarse en series prospectivas más amplias.

### CARACTERIZACIÓN CITOGENÉTICA DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T CD30+ MEDIANTE ESTUDIO DE ARRAYS DE HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARADA

**PO-257**

I.M.<sup>1</sup>, Sánchez-Schmidt<sup>1</sup>, R. Salgado<sup>1</sup>, F. Gallardo<sup>1</sup>, O. Servino<sup>1</sup>, T. Estrachí<sup>1</sup>, M.P. García Murete<sup>2</sup>, P.L. Ortiz Romero<sup>3</sup>, J.C. Cigudosa<sup>4</sup>, R. Dümmer<sup>5</sup>, C. Barranco<sup>6</sup>, R.M.<sup>7</sup>, Pujol<sup>8</sup>, E. Solé<sup>9</sup>, B. Espinet<sup>10</sup>  
<sup>1</sup>Servei de Dermatologia, Hospital del Mar, IMIM, Barcelona. <sup>2</sup>Laboratori Citogenètica Molecular, Servei de Patologia, Hospital del Mar, IMIM, Barcelona. <sup>3</sup>Servei de Dermatologia, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. <sup>4</sup>Servei de Dermatologia, Hospital Clinic, Barcelona. <sup>5</sup>Servei de Dermatologia, Hospital de Sant Pau, Barcelona. <sup>6</sup>Servei de Dermatologia, Hospital 12 de Octubre, Madrid. <sup>7</sup>CNIO, Madrid. <sup>8</sup>Department of Dermatology, University Hospital Zurich. <sup>9</sup>Servei d'Anatomia Patològica, Hospital del Mar, IMIM, Barcelona

**Fundamentos y objetivos:** Los linfomas cutáneos primarios anaplásicos de célula grande (LCAG) son procesos linfoproliferativos CD30+ que representan un 10% de los linfomas cutáneos primarios. Clínicamente se manifiestan como nódulos o tumores, frecuentemente ulcerados, que pueden regresar total o parcialmente de manera espontánea en el 25-40% y pueden recaer en el 40% de los casos. En un 10% de los casos puede haber afectación extracutánea con afectación ganglionar regional pero este hecho no parece influir en la supervivencia y en general, se consideran de comportamiento clínico indolente. Hasta el momento se desconocen las bases genéticas que condicionan su aparición y evolución. Un posible mecanismo es de la ganancia o pérdida de material genético. Hasta el momento, los trabajos publicados al respecto han aplicado fundamentalmente la hibridación genómica comparada con resultados poco concluyentes. Nuestro objetivo es la caracterización citogenética de estos procesos mediante la técnica de arrays de hibridación genómica comparada (aHGC) y su correlación con las características epidemiológicas y clínicas.

**Método y pacientes:** Se incluyeron 23 pacientes diagnosticados de LCAG CD30+ de los que se recogieron las características epidemiológicas y clínicas. De todos los pacientes se obtuvo DNA de tejido congelado y se analizaron aplicando el Human Genome CGH Microarray kit 44B (Agilent Technologies). Tras visualizar los resultados y proceder a su análisis estadístico, se seleccionaron aquellas regiones con ganancias o pérdidas de material genético presentes como mínimo en cuatro de los casos para definir potenciales genes candidatos.

**Resultados:** Respecto las características clínico-epidemiológicas, se observó un leve predominio por la afectación de varones. Se observaron recurrencias en 4 de los casos y un solo caso desarrolló afectación extracutánea a lo largo de la evolución con adenopatías. De los 23 casos analizados, 20 (78%) presentaron ganancia o pérdida de material cromosómico, 2 (8.7%) casos fueron normales y 3 casos no fueron valorables. El número total de alteraciones genéticas acumuladas en un mismo caso oscilaba entre 1 y 9. Las regiones perdidas fueron discretamente más frecuentes que las ganancias (77.7% vs. 66.6%). Las regiones más frecuentemente perdidas se hallaron en los brazos largos del cromosoma 13q34 y 16q22.1. Hasta el momento hemos identificado dos posibles genes candidatos en estas regiones: ING1 (13q34) y CTCF (16q22.1). No se ha podido establecer ninguna correlación entre los resultados clínicos y citogenéticos excepto la observación de que el único caso que desarrolló afectación extracutánea fue el caso que más número de alteraciones acumuló.

**Conclusiones:** En nuestro estudio se han hallado múltiples alteraciones genéticas, siendo en global más frecuentes las pérdidas que las ganancias. Queda por comprobar el grado de implicación de los genes identificados como posibles candidatos en el origen y desarrollo de los LCAG CD30+. El presente estudio se ha realizado con la ayuda FIS "Caracterización genética de la micosis fungoide tumoral y linfomas primarios cutáneos de células T no micosis fungoide mediante array-HGC y confirmación con hibridación in situ fluorescente en arrays tisulares" PI051827; Investigador principal: Dra. Blanca Espinet Solà.

### ANÁLISIS DE CINCO POLIMORFISMOS EN MOLÉCULAS PRO-INFLAMATORIAS EN PACIENTES CON ECVI

**PO-259**

V. P. Moreno<sup>1</sup>, A. García Raso<sup>1</sup>, M.J. García Bueno<sup>2</sup>, A. García<sup>3</sup>, C. Sánchez<sup>4</sup>, D. Subirá<sup>1</sup>, E. Vizcarra<sup>1</sup>, I. Mahillo Fernández<sup>5</sup>, P. Llamas<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y <sup>2</sup>Neurología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. <sup>3</sup>Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Epidemiología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

**Introducción:** En la enfermedad cerebrovascular isquémica son múltiples las rutas biológicas que interactúan entre sí provocando la producción de proteínas quimiotácticas como la proteína quimioattractora de monocitos (MCP-1). La migración de células inflamatorias al endotelio vascular desencadena el desarrollo de la placa de ateroma donde se liberan distintas quimioquinas pro-inflamatorias como IL6 e IL1 que potencian sus efectos entre sí.

**Objetivo:** Estudio del riesgo de ECVI asociado a los polimorfismos MCP-1 -2518 G/A, IL6 -174 G/C, IL1B -511 C/T, IL1B +3954 C/T, IL1A -889 C/T.

**Pacientes y métodos:** Se analizaron 282 pacientes diagnosticados de ECVI, 134 mujeres (48,4%) y 148 varones (50,7%) de edad media 68,2±14,9 a. y 287 controles de edad media 65,8±14,0 a. sin antecedentes trombóticos. La distribución de los tipos de ictus fue: aterotrombótico (32,8%), inusual o de causa indeterminada (28,9%), cardioembólico (24,5%), y lacunar (13,7%). Se analizaron factores de riesgo clásicos (FR): HTA, DM, tabaquismo y dislipemia. Los polimorfismos se analizaron por PCR-RFLP. La IL-6 sérica se midió por ELISA. El análisis estadístico se realizó mediante Stata v.10.

**Resultados:** Los FR fueron más frecuentes en pacientes, siendo significativa la distribución de HTA (OR: 1,684, IC 95%: 1,161-2,443, p:0,006) y DM (OR: 2,393, IC95%: 1,447-3,956, p:0,01). Se analizó mediante regresión logística la distribución de las mutaciones MCP-1 -2518 G/A, IL6 -174 G/C, IL1B -511 C/T, IL1B +3954 C/T e IL1A -889 C/T en los pacientes y en los controles, sin diferencias significativas. Se analizó el efecto conjunto de las tres variantes de IL1 con diferencias significativas para IL1A -889 C/T (p:0,05; OR: 0,625; IC95%: 0,388-1,008). Los sujetos portadores del alelo G para IL6 presentaron niveles más elevados de IL-6 sérica, 5,85 pg/ml (2,9-34,5) vs 4,94 pg/ml (2,5-11,4). Dado este resultado, se analizó la frecuencia de los genotipos G/G + G/C vs C/C en función del tipo de ictus, destacando sólo los resultados obtenidos en el grupo aterotrombótico: G/G + G/C (24,3%) vs C/C (12,0%) (p:0,082).

**Conclusión:** No existe asociación entre los polimorfismos a estudio y la ECVI. Sin embargo, los resultados sugieren un efecto protector del genotipo IL1A -889 C/C cuando se estudian de forma conjunta los polimorfismos de la IL 1. El alelo G de la mutación IL6 -174 G/C se asocia a niveles más elevados de IL6 sérica, siendo mayor la proporción de pacientes con ictus aterotrombótico que presentan este alelo. \*Beca SETH y MMA

### GFI1B CONTROLA SU EXPRESIÓN A TRAVÉS DE MÚLTIPLES ELEMENTOS BIFUNCIONALES

**PO-258**

E. Anguita, A. Villegas, A. Hernández  
 Servicio de Hematología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid

**Fundamentos:** Los factores de transcripción desempeñan un papel esencial en la hematopoyesis normal y en las neoplasias hematológicas. Entre ellos se encuentra Gfi1b. Este es un factor indispensable para la eritropoyesis y la megacariopoyesis que se ha encontrado en unos niveles superiores a lo normal en leucemia, tanto en pacientes, como en líneas celulares. Nuestro objetivo es identificar los elementos reguladores a distancia de Gfi1b y conocer su efecto sobre la expresión de este gen.

**Diseño y métodos:** En primer lugar, hemos investigado la homología de la secuencia de ADN entre los genes que rodean a Gfi1b hasta identificar elementos conservados en múltiples especies no codificantes (ECNC). A continuación hemos empleado las técnicas de Formaldehyde-Assisted Isolation of Regulatory Elements (FAIRE) y ADNase1 para determinar el estado de la cromatina en dichos ECNC. Posteriormente, hemos analizado la unión de factores de transcripción y modificaciones de las histonas mediante inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP) en el locus de Gfi1b incluyendo los ECNC. Finalmente, hemos estudiado la interacción de los ECNC con el promotor de Gfi1b mediante Chromosome Conformation Capture (3C) y evaluado el nivel de Gfi1b en células individuales mediante inmunofluorescencia.

**Resultados:** Hemos localizado diversos ECNC en el locus de Gfi1b que contienen numerosas secuencias de reconocimientos para factores de transcripción eritroides. En las células que expresan Gfi1b, algunos de ellos adoptan una configuración que los pone en contacto con el promotor, se asocian a zonas de cromatina abierta y a histonas que contienen modificaciones relacionadas con la activación de la transcripción, a la vez que unen factores de transcripción específicos. No obstante, también se unen a estos elementos corepresores que sugieren que los ECNCs pueden actuar como activadores y como represores. La gran variación intercelular de Gfi1b indica que este gen sufre un continuo proceso de activación y represión para mantener el nivel preciso de expresión.

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren un modelo de regulación de Gfi1b según el cual al elevarse los niveles de éste por la acción de los factores de transcripción sobre los ECNC, Gfi1b se une a su promotor y los ECNC. Esto atrae complejos de represores que reducen progresivamente la expresión de Gfi1b hasta un punto en que su escasez hace que los complejos activadores predominen y se incremente su expresión.

### INSERCCIONES-DELECCIONES EN PML-RARA: FRECUENCIA E INTERÉS CLÍNICO

**PO-260**

E. Bussaglia, A. Ferrari, C. Estival, M. Carricondo, S. Brunet, J. Sierra, A. Aventin, J. Nomdedéu  
 Serveis Laboratoris d'Hematologia i Hematologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

**Introducción:** La leucemia promielocítica aguda (LPA) se caracteriza por la presencia de la t(15,17)(q22;21). El gen PML ("promyelocytic leukemia") en el cromosoma 15 se fusiona con el gen RARA ("retinoic acid receptor") en el cromosoma 17. Los puntos de ruptura en RARA se localizan en el exón 2 mientras que en PML existen tres puntos: bcr1 en el intrón 6, bcr3 en el intrón 3 y bcr2 en el exón 6. Las formas largas (L) se refieren a bcr1 y bcr2 mientras que las formas cortas (S) a bcr3. Las variantes (V) corresponden a los transcritos de bcr2 cortos producidos por delecciones en el exón 6 del gen PML. Se han descrito algunos casos de las formas V que son relativamente resistentes al tratamiento con ATRA.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia y relevancia de las inserciones y delecciones en los transcritos quiméricos asociados a LPA.

**Pacientes y métodos:** Se ha analizado una serie consecutiva de 42 LPA remitidas al HSCSP para diagnóstico molecular. La extracción del ARN se realizó mediante el método de trizol. La determinación cualitativa y cuantitativa de los transcritos quiméricos se realizó mediante los protocolos estandarizados por el grupo BIOMED utilizando como normalizador un plásmido control (Ipsogen, Marsella). Se analizó para cada muestra en el momento del diagnóstico y en las recaídas la secuencia del amplificado mediante un método directo. La búsqueda de duplicaciones de FLT3 se efectuó mediante PCR y electroforesis capilar en las muestras correspondientes al diagnóstico. Se constataron recaídas en 4 de 42 pacientes (3 bcr1 y 1 bcr2).

**Resultados:** De los 42 pacientes analizados 18 (42.9%) correspondían a bcr1, 4 (9.5%) a bcr2 y 20 a (47.6%) bcr3. La secuenciación directa mostró las siguientes delecciones y/o inserciones en el exón 6 del gen PML. Se encontró FLT3-ITD en 13 casos (3 bcr1, 10 bcr3 y 0 bcr2).

**Conclusiones:** Sólo 1 de los 4 casos con alteraciones moleculares en el amplificado recayó. La inserción/delección detectada en el momento del diagnóstico persistió en la muestra en recaída. Se necesitan análisis exhaustivos de los raros casos de LPA en recaída para valorar la importancia de estas lesiones.

<p><b>ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS EN LA LLC-B MEDIANTE BAC ARRAYS Y BIOCHIPS DE OLIGONUCLEÓTIDOS</b>                  A.E. Rodríguez<sup>1</sup>, J.L. García<sup>2</sup>, C. Robledo<sup>3</sup>, R. Benito<sup>1</sup>, B. Carrión<sup>1</sup>, E. García<sup>3</sup>, J.A. Hernández<sup>4</sup>, M. Arellano<sup>5</sup>, V. Gutiérrez<sup>1</sup>, J.M. Hernández<sup>1,2,3</sup>  <sup>1</sup>Servicio de Hematología. Centro de Investigación del Cáncer. <sup>2</sup>Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León. <sup>3</sup>Servicio de Genómica. Centro de Investigación del Cáncer. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital de Valdecaas. Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca</p>	<p><b>PO-261</b></p>
<p><b>Objetivos:</b> 1. Comparar dos plataformas de arrays genómicos: BAC arrays y chips de oligonucleótidos. 2. Estudiar las variaciones en el número de copias en los enfermos de LLC-B en relación con los subgrupos citogenéticos.  <b>Pacientes y métodos:</b> Se seleccionaron 97 pacientes con LLC-B al diagnóstico. El 75% de los casos presentaban alteraciones por FISH y el 55% tenían mutación somática de IGH. Se hibridaron 77 muestras de MO y SP en el CG-Harray de resolución 1Mb (1Mb-CGHarray), con 3.299 clones procedentes del "Sanger Institute", Cambridge. El análisis se realizó con el software GenePixPro 4.0. Para el análisis de ganancias y pérdidas se aplicó un método de segmentación binaria. Se hibridaron también 10 casos de ADN procedente de poblaciones puras CD19+, separadas por microbolas magnéticas. En un grupo seleccionado de enfermos, los estudios se confirmaron por MLPA, arrays de oligonucleótidos (NimbleGen) y FISH.  <b>Resultados:</b> i) En los casos con una infiltración superior al 30% y una calidad óptima de la muestra y de la hibridación del chip (SD&lt;0.5), hay una excelente correlación entre los datos de FISH, MLPA y las dos plataformas de CGHarrays. En el grupo de pacientes con del(13q) el BAC-array sólo detectó la alteración en el 50% de los casos. La utilización de ADN procedente de poblaciones puras de linfocitos B mejoró notablemente los resultados en todas las técnicas aplicadas, así como la correlación de los resultados. ii) Casi la totalidad de los pacientes analizados presentaron alteraciones por CGHa. Además de los cambios ya descritos, se detectaron otras alteraciones recurrentes: ganancias de 1q31-qter, 17q21.2 y 20q13 y 22 (&gt;35%), así como pérdidas en 2q21.2-q24, 5q14-q23, 11q14-q23 y 14q32.11-q32.33 (&gt;30%). Estas alteraciones también se detectaron en el 40% de las LLC-B con FISH normal.  <b>Conclusiones:</b> i) Nuestro estudio subraya la importancia de la calidad de la muestra en las técnicas de arrays genómicos y MLPA en las que el uso de poblaciones celulares purificadas supone una gran ventaja. ii) Los arrays genómicos demuestran la existencia de nuevas alteraciones recurrentes en la LLC-B, también observables en los pacientes con FISH normal. Estos datos corroboran la heterogeneidad de la LLC-B.</p>	

<p><b>ALELOS RHD NULL EN LA POBLACIÓN PORTUGUESA</b>                  J. Pereira, R. Salvado, N. Martins, M.L. Ribeiro                  Unidad de Anemias Congénitas e Hematología Molecular.                  Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. Portugal</p>	<p><b>PO-263</b></p>
<p>El sistema de grupo sanguíneo Rh, en particular, el antígeno D, tiene una gran relevancia clínica, debido a las frecuentes complicaciones inmunológicas a las que se asocia. Individuos RhD negativos representan alrededor del 15% de la población caucásica, aunque son raros en África (3-7%) y Asia (&lt;1%). El fenotipo RhD negativo en caucásicos es principalmente ocasionado por la delección completa del gen RHD en la Rhesus box. Sin embargo, los genes RHD silenciosos, debido a conversiones génicas, mutaciones puntuales, mutaciones de splicing, inserciones o delecciones parciales en el gen RHD también fueron reportados en individuos europeos D negativo, principalmente en asociación con alelos RHCE que expresan los antígenos C y/o E.  <b>El objetivo</b> de este estudio fue identificar y caracterizar los haplotipos RHD positivo en la población serológicamente RhD negativa que vive en Portugal, y validar nuestra estrategia en el genotipaje RHD molecular.  <b>Material y método:</b> 3.147 muestras en EDTA de individuos RhD negativo, principalmente del centro de Portugal, fueron estudiadas por la técnica de PCR múltiple para las secuencias específicas del gen RHD - intron 3/intrón 4, exón 7 y 3'UTR. Las muestras positivas para cualquiera de estas regiones fueron después estudiadas por RHD exón específico PCR-SSP y/o secuenciación.  <b>Resultados:</b> Fueron identificadas 36 muestras con alelos RHD inexpresados (1,1% distribuidos por 7 haplotipos, 2 de los cuales no descritos previamente (ver tabla). 21 muestras presentaron un gen híbrido RHD-RHCE-RHD, 13 tenían el alelo RHDY y 2 tenían mutaciones puntuales.  <b>Conclusiones:</b> En este estudio de más de 3.000 muestras de individuos serológicamente RhD negativo que viven en Portugal, se encontró un 1,1% con alelos RHD-positivo. Estos haplotipos RHD positivo encontrados en nuestra población son similares a las descritas en otras poblaciones de Europa Central, aunque los datos sugieren una mayor prevalencia de los alelos RHD nulo (1,1% frente a 0,6%). Con base en estos resultados, consideramos que nuestra estrategia, que combina estudios serológicos y moleculares, es precisa en la identificación de los alelos RHD-positivo en la población portuguesa. Esta estrategia ha sido muy útil en la determinación del genotipo RHD fetal y en algunos casos de anemia hemolítica autoinmune.</p>	

<p><b>ANÁLISIS DE LOS LINFOMAS DE BURKITT MEDIANTE CGH-ARRAYS DE ALTA RESOLUCIÓN</b>                  C. Robledo<sup>1</sup>, E. Lumbrales<sup>1</sup>, R. Benito<sup>1</sup>, T. González<sup>2</sup>, E. Domínguez<sup>2</sup>, I. Granada<sup>3</sup>, J. M. Ribera<sup>4</sup>, J.A. Martínez Clemente<sup>1</sup>, I. Rodríguez<sup>5</sup>, S. González<sup>1</sup>, J.M. Hernández<sup>1</sup>, J. L. García<sup>6</sup>  <sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca. <sup>2</sup>Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. <sup>3</sup>Hospital Germán Trias i Pujol. Badalona. <sup>4</sup>CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. <sup>6</sup>Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León</p>	<p><b>PO-262</b></p>
<p><b>Objetivos:</b> 1. Definir nuevas regiones genómicas implicadas en los linfomas de Burkitt (LB) mediante CGH-arrays. 2. Realizar un análisis de alta resolución para los cromosomas 6 y 11.  <b>Material y métodos:</b> Se analizaron un total de 30 LB: 10 eran líneas celulares y 20 pacientes. Todos los casos tenían reordenamiento de cMYC. Para el array genómico se seleccionaron un total de 5604 ADNn (clones BAC y PAC) procedentes de la librería RP-11 (Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, Inglaterra) representativos de todo el genoma humano, con mayor resolución para los cromosomas 6 y 11. Tras el cultivo, extracción y amplificación mediante DOP-PCR, el ADN bacteriano se depositó por triplicado sobre portas codelink (Amersham Biosciences). La hibridación se realizó en la estación TECAN durante 48h a 37°C. Las imágenes fueron capturadas y analizadas con el software GenePix Pro 4.0. Los datos se analizaron mediante los programas "GEPAS" y CBS.  <b>Resultados:</b> Todos menos uno de los LB (97%) analizados presentaban cambios genómicos. En las líneas celulares fueron más frecuentes las pérdidas (mediana 1964; rango 0-2693) que las ganancias (mediana 1208; rango 0-2681). Las pérdidas afectaban a 1p36.22-p33, 1p13.3-p13.1, 10q26.11, 20, 22 (80%), 10, 11, 12pter-p13.1, 12q24.11-q24.33, 17 (70%), 1q41-q44, 5q35.1-q35.3, 16pter-p11.2 y 21 (60%), mientras que las ganancias más frecuentes se localizaron en 1q41 (50%), 8qcent-q22.1, 12q14.1-q22 y 18q12.1-q21.32 (40%). En el análisis de alta resolución del cromosoma 6 se delimitaron las ganancias en las regiones 6p21.1-q21.11, 6q21-q22.3, 6q24.1-q24.3 (80%), 6p24.3 (60%), 6p22.3-p22.2 (50%) y las pérdidas en 6p22.1-p21.32 (60%) mientras que las pérdidas del cromosoma 11 se localizaron a nivel de 11p15.1 (80%) y 11p14.1-p12 (70%). En los enfermos fueron más frecuentes las ganancias (mediana 1187; rango 0-1716) que las pérdidas (mediana 821; rango 0-2434). Las ganancias se localizaron a nivel de 6 (35%), 2p14.1-p23.1, 2q37 (25%), 12q24.11-q33, 15q y 16 (20%) y las pérdidas en 1p32.1-p31.3 (60%), 20 (50%), 1p36.22-p33, 10, 11 (45%), 21, 22 (40%) 5q35, 9, 13 y 17 (35%). En el análisis de alta resolución del cromosoma 6 se delimitaron las ganancias en las regiones 6p21.1 (50%) y las pérdidas en 6p22.1-p21.32 (40%) y con el del cromosoma 11 las pérdidas se localizaron a nivel de 11p14-p12 (60%) y 11p15 (55%).  <b>Conclusiones:</b> El nivel de resolución los CGH-array demuestra la existencia de cambios genéticos en la mayoría de los caso de LB. La alta resolución de los CGH-arrays permite distinguir pequeñas regiones alteradas a nivel de los cromosomas 6 y 11.</p>	

<p><b>PAPEL DE LA REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE GENES DE LA VÍA DE TP53 EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOLÁSTICA</b>                  A. Vilas Zornoza<sup>1</sup>, E. San José Enériz<sup>1</sup>, J. Román Gómez<sup>2</sup>, L. Garate<sup>1</sup>, L. Cordeu<sup>1</sup>, P. Rodríguez Otero<sup>1</sup>, V. Martín<sup>3</sup>, A. Jiménez Velasco<sup>3</sup>, A. Torres<sup>2</sup>, X. Agirre<sup>1</sup>, F. Prósper<sup>1</sup>  <sup>1</sup>Dpto. de Hematología. CIMA/Clinica Universidad de Navarra. FIMA. Pamplona. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga</p>	<p><b>PO-264</b></p>
<p>Los pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) presentan alteraciones de los mecanismos de apoptosis. Sin embargo menos de un 2% presentan alteraciones del gen TP53. Diversos estudios han demostrado que las alteraciones epigenéticas juegan un papel fundamental en la patogénesis de la LAL, por lo que en este trabajo nos planteamos si la inapropiada metilación de genes implicados en la vía de TP53 podría contribuir indirectamente a la inhibición de la actividad de TP53. En primer lugar, analizamos la expresión y metilación de 20 genes implicados en la vía de TP53 en líneas de LAL detectando en 11 de los 20 genes (9 de los cuales participan en la inducción de apoptosis dependiente de TP53) una disminución de la expresión dependiente de la hipermetilación de sus promotores. El análisis de la metilación de estos 11 genes en 357 pacientes con LAL mostró la metilación de al menos uno de ellos en el 59% de los casos. La tasa de recaída (41% vs. 62%, P=0,004) y mortalidad (46% vs. 60%, P=0,038) fue significativamente mayor en los pacientes con al menos un gen hipermetilado, mientras que la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global fue significativamente menor (P=0.0001 y P=0.0008 respectivamente). Con el objetivo de determinar el papel que las alteraciones de la vía de TP53 juegan en la LAL, analizamos el efecto de fármacos capaces de activar la apoptosis independientemente de TP53 (Curcumina-activador de la caspasa-8 o Nutlin-3-inhibidor de MDM2), o bien fármacos que actúan sobre los mecanismos epigenéticos (desmetilantes 5-aza-2-deoxycytidina y la zebularina o inhibidores de HDACs- LBH589). La utilización de todos ellos produjo una inducción significativa de la apoptosis en líneas de LAL que presentan la inapropiada metilación de los genes de la vía de TP53. En conclusión, nuestros estudios sugieren que en la LAL existen una inhibición de la apoptosis mediada por las alteraciones epigenéticas a nivel de genes reguladores de TP53 sin que dicha proteína se afecte directamente, estableciendo la posibilidad de desarrollar terapias específicas que bien activen la vía directamente o modifiquen las alteraciones epigenéticas.</p>	

### APORTACIÓN DE LA FISH EN LA DETECCIÓN DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B INFANTIL

PO-265

C. Prats Martín, J. Sánchez<sup>1</sup>, R. Morales, I. Pérez de Soto, A. Marín Niebla, J.M. Pérez Hurtado, A. Martín Noya, A. Urbano Spizua  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. <sup>1</sup>Unidad de Genética Clínica de Reproducción y Medicina Fetal. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** Los hallazgos citogenéticos son uno de los factores más importantes para la estratificación del riesgo COG (Children's Oncology Group) de la leucemia aguda linfoblástica B (LAL-B) infantil. Sin embargo, en un 20-30% de los casos de LAL-B infantil no se detectan alteraciones cromosómicas mediante el estudio citogenético convencional. En estos casos, la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) puede identificar anomalías genéticas con valor pronóstico.

**Objetivo:** Analizar el impacto de los análisis mediante FISH en la detección de alteraciones cromosómicas en la LAL B infantil.

**Pacientes y métodos:** Pacientes consecutivos diagnosticados de LAL-B (enero de 2006 a mayo de 2009) con estudios citogenéticos y/o FISH evaluables: Clasificación citológica según FAB e inmunofenotípica según el grupo EGIL. Los análisis citogenéticos se realizaron en aspirado de 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 realizaron tres determinaciones de FISH:** sonda LSI BCR/ABL, dual color fusion (VYSIS) para detectar el gen de fusión BCR/ABL; sonda TEL/AML1, dual color (VYSIS), para la detección del gen de fusión TEL/AML1 (o ETV6/RUNX1) y sonda MLL, dual color "break apart" (VYSIS) para la detección del reordenamiento de MLL.

**Resultados:** 27 niños (12 de sexo femenino), con mediana de edad de 3 años (extremos, 20 días-14 años). El diagnóstico citológico fue de L1 en 24/27 pacientes y L2 en 3/27. Según el inmunofenotipo, 23 pacientes correspondieron al subtipo BII, 2 a B-I y 2 a LAL de precursores B con restricción de cadena ligera lambda. El cariotipo fue valorable en 18/27 (66,6%) casos, siendo la incidencia de alteraciones citogenéticas de 11/18 análisis (61%). La FISH se realizó en 26/27 casos, observándose reordenamiento TEL/AML1 en 4/26 (15,4%), fusión BCR/ABL en 3/26 (11,5%) y reordenamiento del gen MLL en 1/26 (3,8%) de los casos. La FISH confirmó las anomalías detectadas por citogenética convencional en 2 casos (BCR/ABL y Ph), y demostró anomalías adicionales en 3/7 pacientes con cariotipo normal (BCR/ABL, MLL y TEL/AML1) y en 3/9 pacientes en los que el cariotipo no fue valorable (TEL/AML1 en los 3 casos).

**Conclusiones:** En la LAL-B infantil, la aplicación conjunta de la citogenética convencional y la técnica de FISH detecta un 18% más de anomalías cromosómicas que las obtenidas por citogenética convencional.

### ANÁLISIS DE MUTACIONES DE FLT1 Y KDR EN LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

PO-267

E. Gamaro<sup>1</sup>, E. Suchi<sup>2</sup>, J. Cervera<sup>3</sup>, A. Valencia<sup>4</sup>, M.L. Senent<sup>5</sup>, M. Mallo<sup>6</sup>, R. Collado<sup>7</sup>, A. Vicente<sup>8</sup>, V. Amigo<sup>9</sup>, J.C. Hernández Boluda<sup>2</sup>, E. Luño<sup>10</sup>, R. Andreu<sup>6</sup>, M.A. Ibáñez<sup>1</sup>, S. Oltra<sup>1</sup>, F. Solé<sup>7</sup>, M. A. Sanz<sup>1</sup>, G.F. Sanz<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Hospital General de Valencia. <sup>3</sup>Hospital de la Ribera. <sup>4</sup>Hospital Arnau de Vilanova. <sup>5</sup>Hospital Clínico de Valencia. <sup>6</sup>Hospital Dr. Peset. Valencia. <sup>7</sup>Hospital del Mar. Barcelona

**Introducción:** [c1] La LMMC es una enfermedad hematopoyética heterogénea, con características propias tanto de los síndromes mielodisplásicos (SMD) como de los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC). Recientes análisis en SMPC han demostrado que las alteraciones en las rutas de señalización tirosina-cinasa juegan un importante papel en su patogénesis. En este sentido, hay evidencias de que la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de otros péptidos angiogénicos podría contribuir en la patogenia de las enfermedades hematopoyéticas (concretamente en los monocitos y en los precursores mieloides). Entre las funciones de VEGF está la regulación del desarrollo de los progenitores hematopoyéticos. Se piensa que el mediador principal de las actividades de VEGF es su interacción con dos receptores tirosina-cinasa de alta afinidad, VEGFR1 (FLT1) y VEGFR2 (KDR). Mutaciones en los dominios de activación y/o yuxtamembrana de los FLT1 o KDR provocarían una activación constitutiva de la actividad tirosina-cinasa de los receptores.

**Objetivos:** Con el fin de clarificar la implicación de las mutaciones en FLT1 y KDR se estudiaron por secuenciación directa las secuencias de los exones que contienen el dominio activador de la tirosin-cinasa (TK) (exón 17 para ambos genes) y el dominio yuxtamembrana (JM) (exón 16 para ambos genes) en pacientes con LMMC.

**Pacientes y métodos:** Las mutaciones de FLT1 (dominio TK n=38; dominio JM n=40) y KDR (dominio TK n=50; dominio JM n=20) fueron estudiadas en muestras de pacientes diagnosticados de LMMC de acuerdo con los criterios FAB [47M/10F; edad: 71años; Leucocitos:15.2x10<sup>9</sup>/L; Hb:11.3g/dL y plaquetas:163x10<sup>9</sup>/L]. El ADN genómico fue amplificado mediante PCR con cebadores específicos para los dominios JM y TK de FLT1 y KDR. El producto de PCR fue purificado y posteriormente secuenciado usando el ABI PRISM 310 ADN Analyzer. El análisis de la secuencia se correlacionó con el GeneBank Accession NP\_000013.9 para FLT1 y NP\_000004.1 para KDR.

**Resultados:** Al comparar las secuencias de los dominios tirosin-cinasa y yuxtamembrana de los genes FLT1 y KDR analizadas con las secuencias del GeneBank Accession no se encontraron mutaciones en ningún dominio. Además, como se esperaba, no se halló ningún polimorfismo en dichos exones [FLT1 y KDR carecen de polimorfismos descritos en los exones 16 y 17].

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que las mutaciones en los exones 17 y 16 de los genes FLT1 y KDR son un evento raro en la LMMC y no parecen jugar un papel significativo en la patogenia de estas neoplasias.

*Este trabajo ha sido financiado en parte por las becas RD06/0020/0031, BFP1/2009/148, BES-2008-008053 y CA08/00141.*

### SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA RESPUESTA MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN RESPUESTA CITOGÉNICA TRAS IMATINIB O TRAS PLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

PO-266

E. López, V. Pérez Andreu, J.B. Nieto, M.J. Moreno, B. Sánchez Vega, C. Castilla, I. Heras, V. Vicente  
Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

El tratamiento actual para la leucemia mioleide crónica (LMC) implica el uso del inhibidor de la proteína bcr-abl (STI) o de los inhibidores de la tirosina kinasa (ITK) de 2.ª generación con el objetivo de alcanzar la respuesta citogenética completa (RCC). La monitorización de la respuesta molecular (RM) se realiza con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa; no obstante, el significado clínico de la elevación de los niveles de los transcritos Bcr-Abl en pacientes con RCC no está bien definido.

**Objetivo:** Evaluar la relevancia clínica y la implicación pronóstica de la evolución de la respuesta molecular (RM) en pacientes que han recibido tratamiento por una LMC y están en RCC.

**Pacientes y métodos:** Analizamos a aquellos pacientes que han recibido tratamiento de 1.ª línea (STI o alo-TPH) desde 1991 hasta 2009, seleccionando a los que alcanzaron una RCC en el plazo de 18 meses desde el inicio de la terapia. Estudiamos la evolución de la ratio bcr-abl/abl (punto de corte p210) y clasificamos a los pacientes en: RM-mayor (ratio < 0.1%; RMM), pérdida de RMM o no alcanza la RMM (ratio > 0.1%) para analizar la relación de los distintos subgrupos con la progresión de la enfermedad. Criterios de exclusión: mala adherencia terapéutica o pérdida de seguimiento.

**Resultados:** Analizamos a 50 pacientes (hombres: 63%) que clasificamos en 2 grupos según tratamiento de 1.ª línea con: STI (n=30, edad media: 56 años) o con alo-TPH (n=20, edad media 44 años). La RCC se alcanzó en 19 pacientes (63%) de los que recibieron STI (tiempo desde el tratamiento: 8 meses, R: 6-12) y en 20 (100%) de los que fueron sometidos a un alo-TPH (8 meses, R: 6-12). Del grupo de pacientes con STI sin RCC, el 11% la alcanzó con un alo-TPH posterior. Del grupo de los pacientes en RCC tras STI, el 84% alcanzó la RMM, perdiéndola con posterioridad un paciente, mientras que en 3 (15%) nunca se alcanzó la RMM. Todos los pacientes con RCC tras alo-TPH alcanzaron la RMM, con pérdida posterior en 2 de ellos. El único paciente de nuestra serie que progresó pertenecía al grupo que nunca alcanzó la RMM tras STI. La tasa de abandono por intolerancia a STI fue del 10%. La mortalidad global fue del 20% en el grupo del alo-TPH (complicaciones infecciosas) y del 14% en el grupo de STI (3 de ellos secundarios a progresión por abandono del tratamiento debido a intolerancia).

**Conclusión:** Nuestros datos de SG y de RCC sugieren que la realización de un alo-TPH, constituye una alternativa de tratamiento a considerar en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a ITK. Nuestro estudio indica que la progresión de la enfermedad está relacionada con no alcanzar la RMM, y debemos considerar la búsqueda de mutaciones y/o una monitorización más estrecha en ese subgrupo de pacientes.

### PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE HIBRIDACIÓN *IN SITU* FLUORESCENTE (FISH) EN NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS: 2009

PO-268

J. Grau, D. Costa, B. Espinet, A. Valiente, R. Collado, A. Carrió  
Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECHG).  
Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH)

**Objetivo:** Se presentan los resultados del programa de control de calidad externo de hibridación *in situ* en neoplasias hematológicas realizado durante el año 2009.

**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 5q31. 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 2005. Los formularios rellenados fueron remitidos a la secretaria de la AEHH. Se evaluaron las siguientes variables: descripción de la sonda, resultado (% núcleos delecionados), informe y descripción del patrón de hibridación, de acuerdo con la normativa ISCN 2005. Finalmente, se elaboró un informe final con los resultados de todos los centros participantes y los errores más frecuentes.

**Resultados:** Participaron 33 centros de los 48 convocados (68%). En 31 centros la sonda utilizada fue LSI EGR1(5q31)/D5S721,D5S23(5p15.2) Dual Color (Vysis). Nueve centros no describieron correctamente la sonda y 2 utilizaron una sonda que hibridaba para una región diferente a 5q31 [LSI CSF1R(5q33-34)/D5S721,D5S23(5p15.2) Dual Color (Vysis)]. Siete centros utilizaron la descripción detallada del patrón de hibridación. Todos los centros detectaron la deleción del cromosoma 5q31 en porcentaje variable 91% (extremos 59-100%) y un centro detectó monosomía del cromosoma 5 (28,9% de los núcleos estudiados). El informe se consideró esclarecedor para el clínico en 29 centros. Sólo 2 centros formularon correctamente el caso según la normativa ISCN 2005. Los errores más frecuentes cometidos fueron: posición incorrecta del número de señales para cada locus (14 centros), orden de los locus implicados (13 centros), posición incorrecta de los locus en los paréntesis (13 centros), no inclusión de las sondas control en la fórmula (6 centros), descripción del número de células con la anomalía frente las células totales (5 centros) y descripción de la línea normal (2 centros).

**Conclusiones:** 1. La deleción del cromosoma 5q31 ha sido detectada por todos los centros, si bien el % de núcleos afectos ha sido variable. 2. La formulación de FISH según la normativa ISCN 2005 continúa siendo un punto importante a mejorar. 3. Los errores más frecuentes cometidos han sido la variación en el orden de los locus, y la posición incorrecta de los locus en los paréntesis y del número de señales para cada locus.

**CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LAS LMA MEDIANTE RT-PCR MÚLTIPLE Y PCR EN TIEMPO REAL**

**PO-269**

S. Dolz, E. Barragan, O. Fuster, J.C. Pajuelo, S. Palanca, I. de Juan, M. Muresan, P. Bolufer, J. Cervera, M. Sanz  
*Servicios de Análisis Clínicos y Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia*

**Fundamentos y objetivos:** La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una entidad muy heterogénea en la que resulta frecuente la presencia de alteraciones cromosómicas al diagnóstico. Los reordenamientos moleculares pueden detectarse mediante un complejo conjunto de técnicas moleculares. Se presenta una técnica de RT-PCR múltiple convencional (RT-PCRc) y una RT-PCR en tiempo real (RT-PCRq) para caracterizar los reordenamientos específicos de LMA: AML1/ETO, BCR/ABL, CBFB/MYH11, DEK/CAN, MLL/AF9, MLL/AF10, MLL/AF6, MLL/ELL, AML1/MDS/EBV, MOZ/CBP y PML/RARA.

**Métodos y pacientes:** Se extrajo ARNm de líneas celulares, médula ósea o sangre periférica de pacientes con LMA al diagnóstico empleando el kit mRNAsys en el robot MagNA Pure LC (Roche). El ARNm se transcribió a ADNc utilizando un mix de cebadores específicos de cada reordenamiento. En la RT-PCRc el ADNc se amplificó mediante PCR anidada con los cebadores diseñados por Pallisgard *et al.* (Blood, 1998) y cebadores de diseño propio a 0.2 µM. En la RT-PCRq el ADNc se amplificó utilizando la master mix SYBR Green I en el LightCycler<sup>®</sup> 480 (Roche), con los cebadores específicos de cada reordenamiento fijados en los pocillos de una placa a una concentración de 0.5 µM.

**Resultados:** El método de RT-PCRc permite detectar los reordenamientos mediante realización de tres PCR múltiples anidadas y posterior testado en gel de agarosa (6 h). El método tiene una sensibilidad mínima de 1/500 de ADNc, alcanzando un máximo de 1/5000. El método de RT-PCRq permite la detección simultánea de los reordenamientos con una única PCR en tiempo real y análisis de las curvas de fusión (90 min). El Tm de las curvas de fusión permite distinguir muchos de los subtipos de cada reordenamiento y estos pueden confirmarse mediante testado directo en agarosa del producto amplificado en la placa. La sensibilidad mínima es de 1/1000 de ADNc alcanzando un máximo de 1/5000. En 69 pacientes con LMA, se detectaron 28 reordenamientos que fueron validados por ambos métodos, confirmándose en todos los casos el resultado positivo.

**Conclusión:** El método de RT-PCRq desarrollado permite detectar los principales reordenamientos moleculares de la LMA de forma rápida específica y sensible. Esta técnica constituiría una herramienta muy útil para la caracterización molecular de la LMA al diagnóstico.

**Agradecimientos:** Becas No. 06/0657 y RD06/0020/0031 [Fondo de Investigación Sanitaria/ Instituto de Salud Carlos III].

**ANÁLISIS DE LA UTILIDAD MITÓGENA DE CPG DSP-30 CON IL2 PARA LA DETECCIÓN DE ANOMALÍAS CITOGÉNICAS EN NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS**

**PO-271**

B. Espinet<sup>1</sup>, M. Salido<sup>2</sup>, C. Melero<sup>3</sup>, M. Rodríguez<sup>1</sup>, R.M. Vilà<sup>2</sup>, R. Salgado<sup>1</sup>, A. Ferrer<sup>1</sup>, L. Arenillas<sup>1</sup>, E. Abella<sup>2</sup>, R. López<sup>2</sup>, S. Serrano<sup>1</sup>, L. Florensa<sup>1</sup>, F. Solé<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Lab. Citogenética Molecular. Lab. Citología Hematológica. Servei de Patologia. Hospital del Mar. IMIM-GRETNHE. Barcelona. <sup>2</sup>Servei d'Hematologia Clínica. Hospital del Mar. Barcelona. <sup>3</sup>Servei d'Hematologia Clínica. Althaia-Xarxa Assistencial de Manresa

**Introducción:** La citogenética convencional (CC) es una técnica de gran utilidad en el diagnóstico y pronóstico de la mayoría de neoplasias hematológicas. Sin embargo, en las neoplasias de células B maduras los estudios citogenéticos son escasos debido a la dificultad de obtener células en división, a pesar de la utilización de mitógenos específicos para linfocitos B (acetato de tetraforbol ester, TPA). Estudios previos en la leucemia linfática crónica (LLC) han demostrado que la combinación del oligonucleótido inmunostimulador CpG DSP30 con interleucina 2 (DSP30+IL2) induce la división in vitro de las células B maduras (Dicker *et al.*, 2006).

**Objetivo:** Evaluar la utilidad del mitógeno DSP30+IL2 en comparación a TPA en neoplasias de células B maduras.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 80 pacientes diagnosticados de neoplasias de células B maduras entre febrero de 2008 y mayo de 2009: 53 LLC, 13 linfomas de la zona marginal esplénica (LZME), 6 síndromes linfoproliferativos (SLPC) no clasificables, 4 linfomas del manto (LM), 2 linfomas foliculares (LF) y 2 tricoleucemias. Las muestras analizadas fueron 73 sangres periféricas, 3 médulas óseas, 3 ganglios y 1 bazo. Para cada caso se realizaron dos cultivos de CC de 72h, uno estimulado con TPA y el otro con DSP30+IL2. En 34/53 pacientes diagnosticados de LLC se aplicó la técnica de FISH con sondas para 13q14, CEP12, TP53 y ATM.

**Resultados:** El rendimiento de los cultivos de CC utilizando TPA o DSP30+IL2 se detalla en la tabla 1. La utilización de DSP30+IL2 no ha permitido detectar nuevas alteraciones citogenéticas no descritas previamente con TPA. En los 34/53 pacientes con LLC en los que se realizó FISH, un 35.8% presentaron del(13)(q14), un 5.7% mostraron +12, un 5.7% presentaron del(11)(q23) y ningún caso presentó del(17)(p13). En los 14 pacientes con LLC que mostraron cariotipo normal con los dos mitógenos, la FISH reveló alteraciones en 8 casos (todas ellas del(13)(q14)).

**Conclusiones:** 1. En la LLC, el DSP30+IL2 proporciona un mayor porcentaje de metafases alteradas por caso que el TPA. Sin embargo, no existen diferencias entre las dos técnicas en cuanto al porcentaje total de casos alterados. 2. En los LM y LZME, la técnica de CC con TPA proporciona un mayor número de casos alterados que con DSP30+IL2. El porcentaje de metafases alteradas por caso es variable (superior en LZME e inferior en LM, utilizando DSP30+IL2). 3. En los SLPC no clasificables y las tricoleucemias, las dos técnicas mostraron el mismo rendimiento. 4. Es necesario el análisis de un número mayor de casos para extraer conclusiones más sólidas.

**Referencias:** Dicker *et al.* Blood 2006; 108 (9): 3152-60.  
**Agradecimientos:** RD07/0020/2004, RTICC, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Ministerio de Ciencia e Innovación.

**ANÁLISIS DE LA t(14;18)(Q32;Q21) Y LA del(1P36) EN UNA SERIE DE LINFOMAS FOLICULARES**

**PO-270**

N. Ruiz Xivillé, I. Granada, A. Cisneros, J. Grau, M. Xandri, E. Santafé, C. Villena, J.L. Matej, J. Juncá, L. Zamora, M. Cabezón, J.M. Sancho, J.M. Ribera, E. Feliu, F. Millá  
*Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia. Badalona (Barcelona)*  
*\*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)*

**Introducción:** Varios estudios han descrito las deleciones del cromosoma 1p32-p36 como la segunda alteración secundaria más frecuente en linfomas foliculares, y un estudio reciente revela una frecuencia de la del(1p36) del 97% en los LF con patrón de predominio difuso y BCL2 negativos.

**Objetivo:** Relacionar el patrón histológico con la presencia o ausencia de la t(14;18)/BCL2 y del(1p36) en una serie de pacientes diagnosticados de LF mediante citogenética convencional y FISH.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de 37 pacientes diagnosticados de LF (clasificación de la OMS) de los cuales se había realizado estudio citogenético de biopsia ganglionar entre los años 1996 y 2008 en un solo centro. Se ha analizado mediante FISH el reordenamiento de BCL2 en los casos sin la t(14;18) con la sonda LSI IGH/BCL2 dual color dual fusion (Vysis) (nivel de corte >10%) y la del(1p36) de todos los casos con la sonda LSI p58 (1p36)/LSI Telomere 1p/LSI 1q25 Microdeletion Probe Set (Vysis) (nivel de corte 7%).

**Resultados:** Clasificación histológica: LF grado I (n=19), LF grado II (7), LF grado III (4) y LF con patrón difuso (7). La citogenética convencional fue valorable en 36 casos, 34 (94%) presentaron un cariotipo alterado y 27 (75%) presentaron la t(14;18) o en su defecto el reordenamiento BCL2 (LFI 79%, LFII 71%, LFIII 75%, LF con patrón difuso 43%). La FISH para la del(1p36) solo se pudo analizar en 21 de los 37 casos (tabla). Mediante citogenética convencional 9 casos (24%) presentaron alteraciones de 1p32-p36; la FISH para del(1p36) fue valorable en 6 y positiva en 4.

	n	t(14;18)/Bcl2 positivo / negativo	del(1p36) positivas (distribución según BCL2)	del(1p36) en LF BCL2 negativo
LF I	11	7 / 4	3 / 0	
LF II	5	3 / 2	1 / 1	1/7 (14%)
LF III	2	1 / 1	0 / 0	
LF patrón difuso	3	0 / 3	0 / 1	1/3 (33%)

**Conclusiones:** En este estudio, los LF con patrón de predominio difuso presentan una frecuencia de reordenamiento BCL2 inferior al resto de LF. La frecuencia de la del(1p36) es mayor en LF de patrón difuso BCL2 negativo que en el resto de LF (grados I, II y III) BCL2 positivos, aunque es menor que lo descrito en la bibliografía.

Financiado en parte por la beca FIJC-P-EF-08 y RD06/0020/1056 de RETICS.

**SCREENING MEDIANTE FISH DE GENES CODIFICANTES DE TKs EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS BCR-ABL1 Y JAK2V617F NEGATIVAS**

**PO-272**

C. Ormazábal\*, P. Aranz\*, C. Hurtado, I. Erquiaga, M.J. Calasanz, M. García Delgado, F.J. Novo, J.L. Vizmanos

\*Ambos autores han contribuido igualmente a este trabajo.  
 Departamento de Genética. Facultad de Ciencias. Universidad de Navarra. Pamplona

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPCs) BCR-ABL1 negativas son un conjunto heterogéneo de enfermedades hematológicas clonales, cuya causa molecular se conoce sólo parcialmente. Durante los últimos años, en estas enfermedades se han descrito algunas alteraciones genéticas, la mayoría de ellas consisten en mutaciones activantes en genes codificantes de proteínas con actividad tirosín quinasa (TK) tanto receptores (RTKs) como citoplasmatícas (CTKs). Las tirosín quinásas juegan un importante papel en el crecimiento celular y oncogénesis, ya que mutaciones con ganancia de función en estos genes, pueden dar lugar a una activación constitutiva de las vías de señalización en las que participan.

En este estudio, hemos llevado a cabo una búsqueda de reordenamientos cromosómicos para todos los genes de las familias III (PDGFRA, PDGFRB, CSF1R, KIT y FLT3) y IV (FGFR1, FGFR2, FGFR3 and FGFR4) de RTKs, así como de genes de las familias Jak (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2), Abl (ABL1 y ABL2) y Syk (SYK y ZAP70), de CTKs.

Algunos de estos genes se han encontrado mutados en NMPCs y en otros tipos de tumores. Los análisis de FISH se han llevado a cabo en 27 pacientes con NMPCs BCR-ABL1 y V617F/JAK2 negativas. Únicamente en un caso, el patrón de hibridación de PDGFRA fue compatible con el reordenamiento FIP1L1-PDGFR4, no detectado previamente por RT-PCR convencional. Para el resto de genes, no se han detectado reordenamientos cromosómicos en estas muestras, lo que parece indicar que si existen alteraciones genéticas que causan estas enfermedades, deben estar localizadas en otros genes.

Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2007-62473), del Plan de Investigación de la Universidad de Navarra (Línea especial) y de la Fundación Caja Navarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830).



### POLIMORFISMOS HLA E INCIDENCIA DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B

**PO-273**

M. Alcoceba, L. Marin, A. Balanzategui, M.E. Sarasquete, M.C. Chillón, C. Santamaría, N. Puig, R. Corral, E. Sebastián, D. Caballero, R. García Sanz, J.F. San Miguel, M. González  
Departamento de Biología Molecular/Histocompatibilidad. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) es el linfoma más frecuente de los linfomas no Hodgkin (30-50% de todos los LNH). El sistema HLA de clase I y II juega un papel importante en la respuesta inmune antitumoral y en la apoptosis de las células del linfoma. Hay evidencias que muestran una asociación entre los alelos de HLA de Clase I y II con la aparición y evolución de ciertas enfermedades hematológicas malignas, incluyendo LLC-B, LLA-precursores B o Mieloma entre otras. Específicamente, hay trabajos en LNH en determinados grupos raciales que relacionan la presencia del alelo HLA-DRB1\*1502 con una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad. Igualmente, se ha descrito que la presencia y/o ausencia de determinados alelos y/o haplotipos HLA permite identificar pacientes con LNH (incluidos los LDCGB) con pronóstico diferente. Sin embargo, hasta la fecha no hay trabajos en nuestro medio que analicen estas posibles asociaciones en LDCGB.

**Objetivo:** Analizar si la especificidad HLA en LDCGB se relaciona con las características de la enfermedad o su comportamiento.

**Pacientes y métodos:** Se analizaron 91 pacientes diagnosticados con LDCGB de una población no seleccionada de un único centro. Adicionalmente, se incluyeron 1.818 individuos sanos provenientes del registro de donantes de progenitores hematopoyéticos de Castilla y León como grupo control. El tipaje HLA de clase I (-A y -B) y II (-DRB1) se obtuvo mediante métodos convencionales aprobados por la European Federation of Immunogenetics (EFI) a nivel de baja resolución (dos dígitos). La frecuencia de cada especificidad se estimó con el método de máxima verosimilitud. La comparación de las frecuencias se realizó mediante el test de Fisher. El p-valor fue corregido (Pc) por el número de comparaciones realizadas (corrección de Bonferroni).

**Resultados:** El análisis de las frecuencias fenotípicas de HLA-A, -B, y -DRB1 reveló la presencia de diferencias significativas entre el grupo de pacientes y el de controles. Así, se observó una mayor incidencia de los alelos B\*51 (24,2% vs. 15,6%, p=0,07, Pc=NS) y DRB1\*01 (32,6% vs. 22,3%, p=0,023, Pc=NS) en el grupo de pacientes respecto al grupo control.

**Conclusiones:** El presente análisis sugiere una posible asociación específica entre el tipo de HLA y la aparición de LDCGB, si bien, este estudio debe ser considerado como preliminar, ya que se requiere una serie con mayor número de casos.

### ESTUDIO DE LOS LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICA MEDIANTE ARRAYS DE HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARADA

**PO-275**

C. Baró<sup>1</sup>, M. Salido<sup>2,3</sup>, B. Espinet<sup>4,5</sup>, V. Fernández<sup>2</sup>, I. Florensa<sup>1,2</sup>, A. Ferrer<sup>1,2</sup>, A. Salas<sup>1</sup>, B.I. Ferreira<sup>1</sup>, J.C. Cigudosa<sup>1</sup>, E. Campo<sup>2</sup>, S. Serrano<sup>2</sup>, F. Solé<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Laboratori de Ciències Moleculares, <sup>2</sup>Laboratori de Citologia Hematològica, <sup>3</sup>Servei de Patologia, IMAS, GRETNHE, IMIM, Hospital del Mar, Barcelona. <sup>4</sup>Unitat d'Hematopatologia, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona. <sup>5</sup>Servei d'Hematologia Clínica, IMAS, IMIM, Hospital del Mar, Barcelona. <sup>6</sup>Grup de Citogenètica Molecular, Centre Nacional de Investigacions Oncològiques. <sup>7</sup>Escola de Citologia Hematològica Soledad Woessner-IMAS

**Introducción:** El linfoma de la zona marginal esplénica (LZME) es una entidad bien definida a nivel citológico, histológico e inmunofenotípico pero de la que se desconoce el mecanismo patogénico. Los estudios mediante citogenética convencional muestran una frecuente implicación de los cromosomas 3, 7, 8, 9, 12 y 14 así como una elevada incidencia de cariotipos complejos difíciles de definir. El desarrollo de nuevas técnicas de citogenética molecular como el cariotipado espectral (SKY) y los arrays de hibridación genómica comparada (aHGC) ha de permitir una caracterización más precisa de este tipo de linfoma.

**Objetivo:** Determinar mediante aHGC las ganancias y pérdidas genómicas en LZME y comparar los resultados con los obtenidos por citogenética convencional y SKY.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 24 pacientes diagnosticados de LZME según los criterios de la OMS. La técnica de aHGC se realizó a partir de ADN de linfocitos CD19 patológicos aislados mediante separación magnética. La hibridación de las muestras se realizó sobre los arrays "Human Genome CGH 44K microarrays" de Agilent. Diez casos que presentaban cariotipo complejo por citogenética convencional fueron estudiados por SKY.

**Resultados:** De los 24 pacientes, 17 presentaban un cariotipo alterado por citogenética convencional. Mediante aHGC, en 13 de los 24 casos estudiados (75%) fueron detectadas ganancias y/o pérdidas de material genético. Los cromosomas más implicados por orden de frecuencia fueron: 7, 1, 12, 3, 8 y 18. La alteración más frecuentemente observada fue la del(7)(q22-q32) (7 casos de 18, 39%) seguida por ganancias/pérdidas del cromosoma 1 (5 casos de 18, 28%). La técnica de aHGC demostró alteraciones en tres de los siete pacientes con cariotipo normal (42%), siendo éstas deleciones de los cromosomas 7 (2 casos), 1 (1 caso) y 11 (1 caso). La técnica de aHGC no aportó información adicional en ninguno de los 11 casos con cariotipo complejo. Al comparar los resultados obtenidos por aHGC con los del SKY de los mismos pacientes, observamos que ésta última permite definir mejor los cariotipos complejos en LZME, debido a la elevada frecuencia de translocaciones balanceadas.

**Conclusiones:** La técnica de aHGC permite detectar alteraciones en casos con cariotipo normal mientras que en casos con cariotipo complejo es recomendable aplicar también la técnica del SKY ya que esta última permite detectar translocaciones equilibradas.

**Agradecimientos:** Fundació la Marató de TV3 (año 2004, cáncer), RD07/0020/2004 de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC).

### ESTUDIO PRELIMINAR DEL VALOR AÑADIDO DEL CARIOTIPO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

**PO-274**

C. López<sup>1</sup>, D. Costa<sup>1</sup>, A. Arias<sup>1</sup>, C. Gómez<sup>1</sup>, N. Villamor<sup>1</sup>, D. Colomer<sup>1</sup>, M. Rozman<sup>1</sup>, P. Abrisqueta<sup>1</sup>, E. Monserrat<sup>2</sup>, E. Campo<sup>1</sup>, A. Carrío<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Unitat d'Hematopatologia. <sup>2</sup>Servei d'Hematologia. Hospital Clínic, Barcelona

**Fundamentos y objetivo:** La leucemia linfática crónica (LLC-B) se caracteriza por una expansión clonal de linfocitos pequeños maduros, con una manifestación clínica muy heterogénea que dificulta la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo. La citogenética sería de gran ayuda, pero el cultivo de células B para el estudio de anomalías cromosómicas en metafase presenta grandes dificultades. Por ello está dejando de ser utilizada en la rutina diagnóstica, para ser substituida por el FISH de las alteraciones más frecuentes. El objetivo del presente trabajo es analizar el aporte de la citogenética convencional en el estudio de la LLC-B.

**Pacientes y métodos:** Se analizan 171 muestras de pacientes afectos de LLC-B mediante citogenética convencional y FISH; de este grupo se estudian en detalle 43 que muestran alteraciones citogenéticas que no se detectan mediante las sondas más utilizadas en FISH para el estudio de esta patología (ATM, CEP12, 13q14.3 i TP53).

**Resultados:** Los pacientes presentan una media de edad de 57.8 (33-81) años y el ratio hombre-mujer es de 1.7. La media de linfocitos absolutos al diagnóstico es de 24.42 y en el 63% de los casos hay presencia de adenopatías. De los 43 pacientes el 49% presentan cariotipo con alteraciones en el diagnóstico, el 41% en la progresión, 5% en progresión a Richter y 5% cariotipos complejos sin progresión. Respecto al número de alteraciones por cariotipo el 18% presentan una única alteración, el 42% más de una alteración y el 40% cariotipo complejo (más o igual a 3 alteraciones). Las alteraciones citogenéticas estructurales se presentan en el 70% de los casos mientras que las numéricas en tan solo el 30%. Está demostrado que los genes ATM y TP53 constituyen marcadores de mal pronóstico, mientras que la trisomía 12 tiene un pronóstico intermedio, en el presente estudio 14 casos poseen un FISH normal para estas regiones pero un cariotipo con alteraciones.

**Conclusión:** La citogenética convencional aporta información acerca de la biología y el pronóstico de las diferentes neoplasias hematológicas. Los resultados de este estudio preliminar parecen demostrar que en este tipo de neoplasia también es conveniente realizar este análisis. Esta técnica nos permite caracterizar las alteraciones genéticas y proporciona información adicional que no se obtiene mediante el análisis de FISH, además nos aporta información pronóstica en los casos que el FISH da resultados normales para las regiones identificadas de mal pronóstico.

### CORRELACIÓN DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS CON LOS MARCADORES DEL INMUNOFENOTIPO EN UNA SERIE DE 117 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B

**PO-276**

N. Baena<sup>1</sup>, S. Hamiti<sup>1</sup>, L. Muñoz<sup>2</sup>, G. Perea<sup>2</sup>, C. Mata<sup>1</sup>, M.C. Domínguez<sup>1</sup>, J.A. Soler<sup>3</sup>, E. Ramila<sup>3</sup>, M. Gómez<sup>3</sup>, I. Roig<sup>1,4</sup>, M. Guitart<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Laboratori de Genètica, UDIAT-CD. <sup>2</sup>Laboratori de Hematologia, UDIAT-CD. <sup>3</sup>Servei de Hematologia, Hospital de Sabadell. <sup>4</sup>Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell (Barcelona)

**Introducción:** La leucemia linfática crónica B (LLC) es una enfermedad linfoproliferativa que se caracteriza por la proliferación clonal de linfocitos B maduros. La LLC presenta una gran diversidad en sus manifestaciones clínicas y biológicas. El examen morfológico de la sangre periférica junto con el inmunofenotipo y los análisis genéticos constituyen los análisis fundamentales para el diagnóstico preciso de la LLC.

**Objetivos:** Determinar la frecuencia de alteraciones genéticas en pacientes con LLC y establecer su correlación con los marcadores del inmunofenotipo.

**Material y métodos:** El grupo estudiado consta de 117 pacientes con sospecha de LLC con una edad comprendida entre 38 y 88 años y una edad media de 64 años (1,34  $\sigma$ : 1  $\varphi$ ) procedentes de la consulta externa de Hematología. Se realizaron los siguientes estudios: inmunofenotipo por inmunofluorescencia directa en citómetro de flujo FACSCalibur para valoración CD38 y ZAP-70, cultivo celular de 72h utilizando tetradecanoylphorbol acetate (TPA) para realizar el estudio citogenético e hibridación in situ fluorescente (FISH) utilizando las sondas ATM (11q23), D13S319 (13q14.3), TP53 (17p13.1) y centrómero del cromosoma 12.

**Resultados:** Del total de 117 pacientes del estudio se realizó el cariotipo en 95 casos, 23 de ellos (24.2%) mostraron una alteración citogenética siendo los cromosomas implicados con mayor frecuencia el 6, 11, 12, 14 y 17. El estudio de FISH se realizó en 116 pacientes y en 70 casos (60%) se detectó una o más anomalías; un 49% de del(13)(q14.3), un 11% de trisomía del cromosoma 12 del(11)(q23) (10%) y un 7% del(17)(p13.1). En cuatro casos se detectó una alteración en el cariotipo que no se identificó mediante FISH, siendo la tasa global de anomalía genética (cariotipo+FISH) de 63%. Entre los pacientes ZAP-70 positivos un 62,5% mostró un resultado genético anómalo: del(13) en 9 casos, del(17) en tres, del(11) en uno, trisomía 12 en uno i del(6q) en uno. Del grupo de pacientes CD38+ un 93,3% mostró una alteración genética: del(11) en 6 casos, trisomía 12 en 4, del(13) en 2, del(6q) en 1, y t(3;12) en uno.

**Conclusiones:** La técnica de FISH ha permitido identificar la mayoría de las alteraciones citogenéticas mientras que el cariotipo aporta el diagnóstico de algunos casos de reorganizaciones que han sido de mal pronóstico. La mayoría de los casos con del(11) son varones (82%) con una edad media de 60 años y corresponden a una entidad clínicamente distinta caracterizada por tratarse de varones jóvenes con linfadenopatías y de mal pronóstico. La baja frecuencia de del(11) y del(17) hallada en el diagnóstico es indicativo de que son anomalías genéticas que se adquieren durante la progresión de la enfermedad de acuerdo con la literatura. La mayoría de los pacientes con CD38+ presentan un pronóstico desfavorable debido a la elevada frecuencia de deleción en ATM.

**ESTUDIO DE LOS DIFERENTES PATRONES DE HIBRIDACIÓN DEL GEN IGH EN NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS**

**PO-277**

M. Chicano, E. Pérez, M. Soria, R. Soler, E. Asensio, J.V. Martínez, L. Ripollés, Y. Álvarez  
*Balagué Center*

**Fundamento:** Durante el proceso de maduración de los linfocitos B se produce recombinación de los segmentos V-(D)-J de los loci IG para la formación de las inmunoglobulinas. En las neoplasias de células B maduras pueden producirse errores en este proceso dando lugar a alteraciones en el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgVH) localizado en 14q32.

**Objetivos:** Analizar mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con la sonda IgH dual color break apart (Vysis) las alteraciones del locus IgVH y los distintos patrones de hibridación en diferentes neoplasias de células B maduras.

**Pacientes:** Durante el año 2008 se analizaron 323 muestras de médula ósea (MO) de pacientes afectos de neoplasias de células B maduras: 161 mielomas múltiples / gammapatías monoclonales (MM/MGUS), 70 linfomas no Hodgkin (LNH), 43 leucemia linfática crónica (LLC) y 49 sin caracterizar.

**Resultados:** Presentaron alteraciones del patrón normal de hibridación (2F) un 9.9% de los MM/MGUS (n=16), un 11.4% de los LNH (n=8), un 20.9% de las LLC (n=9) y un 10.3% en los casos sin caracterizar (n=5). Entre los pacientes del primer grupo únicamente uno fue un MGUS, lo que sugiere que no sería necesario realizar la FISH de IGH en los casos diagnosticados de MGUS dada la baja incidencia de alteraciones, coincidiendo con la Guía de Recomendaciones para el diagnóstico genético de las neoplasias hematológicas elaborado por el GCECGH (Oct, 2007). Entre los LNH la frecuencia observada fue inferior a la esperada probablemente debido a que el estudio fue realizado en MO y no en ganglio. El porcentaje de casos alterados en el grupo de las LLC fue más elevado de lo descrito en la literatura (Leroux *et al.*, 2003 review) aunque el patrón típico de reorganización (1F1O1G) no fue el mayoritario, siendo el predominante el patrón 1F1O, correspondiente a una delección del extremo 5' del gen IGH en un 55,5% de los casos, como se ha observado recientemente en la literatura (Quintero-Rivera *et al.*, 2009).

**Conclusiones:** En MGUS no procede realizar análisis de FISH a no ser que evolucionen a MM. Los resultados obtenidos en LNH podrían no ser representativos dado a que el tejido estudiado fue MO y no ganglio, quedando patente la necesidad de utilizar el espécimen adecuado en cada patología. Cabe destacar la elevada incidencia de alteraciones de IGH observadas en la LLC, siendo además el patrón más frecuente el correspondiente a la delección en 5' de IGH (1F1O). Con una posterior correlación con la clínica y evolución este trabajo preliminar puede servir de base para establecer el valor pronóstico de dichas alteraciones.

**DESCRIPCIÓN DE NUEVAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS OBSERVADAS EN PACIENTES AFECTOS DE LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA**

**PO-279**

M. Peris<sup>1</sup>, L. Puig<sup>1</sup>, M. Chicano<sup>1</sup>, L. López<sup>1</sup>, G. Moreno<sup>1</sup>, E. Pérez<sup>1</sup>, M.C. Sánchez<sup>1</sup>, L. Ripollés<sup>1</sup>, J.V. Martínez<sup>1</sup>, M. Ortega<sup>1</sup>, Y. Álvarez<sup>1</sup>  
*<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética Oncohematológica. Balagué Center. Barcelona*

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) tiene una incidencia de alteraciones citogenéticas visibles en el cariotipo de entre el 70 y el 80%. Actualmente ya hay descritas una serie de alteraciones citogenéticas recurrentes y asociadas a pronóstico, como son la t(9;22), la t(12;21) o las alteraciones en MLL. Pero hay un 20-25% de alteraciones distintas y no recurrentes de las que se desconoce su posible implicación y/o pronóstico.

**Objetivos:** Describir nuevas alteraciones cromosómicas implicadas en la LLA y nuevos partners para bandas implicadas comúnmente en dicha patología.

**Pacientes y métodos:** Se han analizado muestras de pacientes orientados como LLA recibidos en nuestro centro entre 1999 y 2009. Se han realizado cultivos de médula ósea y se ha aplicado la técnica de bandejo G. Los resultados han sido descritos según ISCN 1995 y 2005. En algunos casos se han aplicado también técnicas de FISH.

**Resultados:** Se han observado alteraciones comunes en LLA en 121 de los 158 pacientes estudiados que presentaban cariotipos alterados. De los 37 pacientes restantes (23.4%) que, según la bibliografía consultada, muestran alteraciones no descritas en LLA, 33 presentan cariotipos complejos y cinco muestran una única translocación determinada mediante citogenética convencional. En estas 37 muestras se observa implicación de las bandas 12p13, 2p11.2 y 17p11.2 en más de un caso. Sólo la región de 12q13 aparece implicada entre los cinco pacientes con una única alteración no descrita, pudiendo así presuponer un nuevo partner. De entre los 5 casos con una única translocación no descrita, son comunes en LLA y/o otras neoplasias hematológicas la implicación de las bandas 19p13.2, 13q12, 5q35, 12q21, que podría indicar la existencia de translocaciones variantes de las ya descritas.

**Conclusiones:** Se describen nuevas alteraciones cromosómicas relacionadas con la LLA y se presentan regiones cromosómicas donde se localizan los puntos de rotura implicados, las cuales podrían ser punto de partida en futuros estudios sobre genes implicados en dicha enfermedad que serían útiles para explicar patogénesis de la enfermedad o como posibles dianas terapéuticas. Sería necesario el estudio de series más amplias para poder establecer una correlación con el pronóstico.

**METILACIÓN DE GENES SUPRESORES DE TUMORES EN PACIENTES CON HIPERPLASIA FOLICULAR BENIGNA**

**PO-278**

J.M. Paz Carreira<sup>1</sup>, R. Losada<sup>2</sup>, A. García Rivero<sup>2</sup>, A. Álvarez<sup>2</sup>, F. Bal<sup>4</sup>, J. Forteza<sup>4</sup>, J. Alba<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Servicio Hematología. <sup>2</sup>Laboratorio de Genética. Centro Oncológico de Galicia. <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario. La Coruña. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica. CHUS. <sup>5</sup>Servicio de Anatomía Patológica. POLUSA*

**Introducción:** La diferencia entre hiperplasia folicular benigna (HFB) y linfoma folicular puede ser muy difícil. Los centros germinales (CG) son lugares únicos del tejido linfático donde se lleva a cabo la selección clonal de los linfocitos B. Ello se produce como respuesta a varios antígenos originando una reacción hiperplásica. El CG es el origen de la mayoría de los linfomas B, incluyendo linfomas foliculares (LF) y difusos de célula grande (LDCG). La metilación del ADN de genes supresores de tumores es un mecanismo de silenciamiento génico implicado en la patogénesis del LF. Se conoce mucho menos sobre el papel de la metilación en HFB. Determinamos el estado de metilación de 5 genes supresores de tumores en 40 pacientes con HFB.

**Materiales y métodos:** Se analizó el ADN genómico extraído de 40 muestras con HFB incluidas en parafina. Se analizó mediante reacción de polimerasa específica de metilación (MS-PCR) la hipermetilación del promotor de DAP-k, SHP1, Rarβ, p14 y MGMT. Las muestras se obtuvieron de ganglio y amígdala. El diagnóstico se realizó mediante criterios morfológicos e inmunohistoquímicos.

**Resultados:** Los promotores de SHP1, DAP-k, Rarβ, p14 y MGMT estaban metilados en los pacientes con HFB. El promotor de DAP-k estaba hipermetilado en el 42% de las muestras, el de DAP-k en el 37% de los casos, los de Rarβ y p14 en el 12% de los pacientes y MGMT estaba hipermetilado únicamente en el 9% de los casos.

**Conclusiones:** La hipermetilación del promotor de SHP1 y DAPk están presente en el 40% de los pacientes con HFB lo que apoya la idea de que estos genes, implicados en regulación, diferenciación celular y apoptosis, juegan un papel relevante en la expansión fisiológica del CG. La hipermetilación de p14, Rarβ y MGMT no parece ser importantes en la hiperplasia benigna del centro germinal.

**UTILIDAD DE LOS ESTUDIOS DE FISH EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS QUE DISPONEN DE UN ESTUDIO DE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL**

**PO-280**

D. Costa<sup>1</sup>, S. Valera<sup>1</sup>, A. Carrió<sup>1</sup>, A. Arias<sup>1</sup>, M. Belkaid<sup>2</sup>, B. Nomdedéu<sup>2</sup>, E. Campo<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Unitat d'Hematopatologia. <sup>2</sup>Servei d'Hematologia. Hospital Clínic. Barcelona*

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de hemopatías adquiridas que se caracterizan por un mal funcionamiento de la médula ósea (MO) debido tanto a defectos cuantitativos como cualitativos de las células hematopoyéticas. El papel de las anomalías cromosómicas como indicadores pronósticos en los SMD ha sido reconocido y codificado por "the International Myelodysplastic Syndrome working group".

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de los estudios de FISH en el diagnóstico de anomalías cromosómicas en los SMD, cuando ya se dispone de un estudio de citogenética convencional.

**Pacientes y métodos:** Entre enero 1997 y abril 2008, se realizaron 318 estudios citogenéticos en muestras de MO de pacientes diagnosticados de SMD *de novo*. Se realizaron 174 estudios de FISH en 60 pacientes. Las indicaciones para realizar los estudios de FISH fueron: cariotipo normal (n=77), confirmación de una anomalía cromosómica (n=77) y no resultado citogenético (n=20). Se estudiaron 5 regiones cromosómicas mediante la técnica de FISH: 5q31 (n=44), 7q31 (n=40), CEP 8 (n=41), 20q12 (n=32), y 11q23 (MLL) (n=17).

**Resultados:** Los estudios de FISH confirmaron los resultados de la citogenética convencional en 153 de los 154 (99.4%) casos estudiados. Solo se encontró una discrepancia (0.6%) en un caso con cariotipo normal (16 metafases) y delección de 20q12 en el 11% (*cut off*=10%) de los núcleos estudiados. Los estudios de FISH permitieron estudiar las regiones cromosómicas implicadas en el pronóstico de los SMD en 20 casos sin resultado citogenético. En 5 de estos 20 casos, se diagnosticó una anomalía cromosómica: del(5)(q31) (n=1), del(7)(q31) (n=1) y trisomía 8 (n=3).

**Conclusiones:** Los estudios de FISH no aportan información adicional cuando se dispone de un estudio citogenético previo normal o con anomalía cromosómica. Sin embargo, en el 11% de los casos en que no se pudo obtener un resultado citogenético, los estudios de FISH permitieron testar las regiones cromosómicas más frecuentemente implicadas en los SMD.

**VARIANT RHD CAUSADA POR UNA INSERCIÓN IN-FRAME EN EL GEN RHD**

J. Pereira, M.J. Rodrigues, T. Chabert, M.L. Ribeiro  
*Unidade de Anemias Congénitas e Hematologia Molecular,  
 Departamento de Hematologia, Centro Hospitalar de Coimbra, EPE, Portugal*

**PO-281**

Desde la primera descripción del locus Rh en 1991, un gran número de variantes D fueron descritas. Aproximadamente 200 alelos RHD están actualmente enumerados existiendo más de 170 asociados a variantes cualitativas y/o cuantitativas de antígenos RhD. Las bases moleculares de las variantes RhD –débil y parcial– son heterogéneas. Fenotipos D débiles son causados por una o más mutaciones missense estando las sustituciones de los aminoácidos ubicadas en la región transmembrana o intracelular de la proteína RhD. Fenotipos D parcial están asociados con alelos híbridos RHD/RHCE, mutaciones puntuales, mutaciones de splicing, inserciones o deleciones parciales en el gen RHD, causando cambios en la región extracelular de la proteína RhD o en el dominio intracelular cerca de la superficie de las células rojas.

**Material y método:** Dos muestras, de un donante de sangre y su hermana, de origen brasileño, fueron testadas serológicamente con reactivos anti-D de rutina, ALBAclone avanzados parcial RhD Typing Kit, Reino Unido y Diagnost D-Screen, Francia. Otros estudios incluyeron las técnicas de biología molecular. La región de codificación del gen RHD incluyendo las regiones intrónicas adyacentes, 5'UTR y 3'UTR fueron totalmente secuenciadas.

**Resultados:** Las muestras fueron negativas con los reactivos anti-D de rutina y positivas por la prueba para D débil (TAI). Estudios con ALBAclone avanzados parcial RhD Typing Kit y panel Diagnost D-Screen fueron inconclusivos. En las 2 muestras se identificó, en hemocigotía, una inserción in-frame de 3 pares de bases en el exón 1 (77-78 ins TCT), lo que resulta en la inserción de una Leucina entre Leu26 y Leu27. Este alelo se asocia con el haplotipo CDE.

**Conclusiones:** Presentamos aquí la primera variante D causada por un residuo adicional de Leucina entre la Leu26 y Leu27 en la proteína RhD, que puede surgir de una inserción in-frame de 3 pares de bases en el gen RHD. Esta nueva variante RhD tiene un patrón de reacciones débiles no identificadas por serología. Los aminoácidos Leu26 y Leu27 se prevé que están situados en el dominio transmembrana de la proteína RhD. La inserción de un nuevo aminoácido en esta posición puede tener un efecto dramático en la estructura de la proteína y de los epítopos D, lo que resulta en la capacidad de inducir la producción de anti-D.

**LÍNEAS CELULARES HUMANAS DE MIELOMA MÚLTIPLE: LA CARACTERIZACIÓN MOLECULAR POR ANÁLISIS DE GENOMA COMPLETO IDENTIFICA POSIBLES DIANAS TERAPÉUTICAS**

E. Elousa<sup>1</sup>, P. Catalina<sup>1</sup>, C. Palma<sup>1</sup>, B.A. Walker<sup>2</sup>, N.J. Dickens<sup>2</sup>, A. Avramidou<sup>2</sup>, L. Brito<sup>2</sup>, E. Davenport<sup>2</sup>, M.W. Jenner<sup>2</sup>, D. González<sup>2</sup>, F.E. Davies<sup>2</sup>, G.J. Morgan<sup>2</sup>, P.E. Leone<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Grupo de Citogenética y Biología Molecular en Hemopatías Malignas. Banco Andaluz de Células Madre. <sup>2</sup>The Institute of Cancer Research

**PO-282**

El mieloma múltiple es una forma de neoplasia en el que existe una proliferación y acumulo anormal de células plasmáticas en la médula ósea. Se denomina así porque suele afectar a múltiples localizaciones que pueden proliferar intra o extra medularmente. Hay 2 clasificaciones genéricas de Mieloma Múltiple (MM), MM hiperdiploide, y MM No-Hiperdiploide (NH-MM). Estos dos subtipos de mieloma múltiple tienen dos patogénesis moleculares diferentes. En nuestro estudio, describimos los patrones de las lesiones genéticas de 12 variedades de líneas celulares humanas del mieloma múltiple (HMCLs) con los arrays de genotipado de alta densidad basados en el análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Esta técnica permite la identificación de los cambios del número de copia, las deleciones bi-alélicas (DAB) y la identificación de la pérdida de heterocigosidad (LOH) debido a pérdidas y a disomías uniparentales (UPDs). Las 12 líneas celulares estudiadas (H929, JIM1, JIM3, KMS-11, KMS-12BM, KMS-26, KMS-28BM, LP1, MM1R, MM1S, RPMI8226, U266) se caracterizan por sus alteraciones estructurales y su carencia de hiperdiploidías. Como requisito para aceptar una alteración como tal es necesario que dicha alteración aparezca representada en un mínimo de tres líneas celulares. Las alteraciones más frecuentes identificadas fueron las siguientes: las ganancias se observaron en 1q, 4q, 7q, 8, 11q, 18, 19, y 20q. Las deleciones bi-alélicas se localizaron en 3p. También, identificamos las regiones de deleciones hemocigóticas con pérdida de heterocigosidad en 1, 2q, 6q, 8q, 9p, 11q, 12, 13q, 14q, 17p y 20p. Además, las regiones de deleciones homocigóticas fueron detectadas en 1p, 2q, 3, 4q, 6q, 8p, 9, 10q, 12p, 13q, 16q, 20p y 22q. Finalmente, las disomías uniparentales obtenidas fueron ubicadas en 1q, 4q, 8q, 10q, y 22q. Estas alteraciones identificadas afectan a una serie de genes de enzimas pertenecientes a las rutas: (1) ruta PI3K/AKT, que afecta a un número amplio de citoquinas intra y extracelulares, (2) Quinasas dependientes de ciclina, reguladores críticos de la progresión del ciclo celular y la transcripción de ARN, (3) ruta NFκB, regulador clave de la respuesta inmune, y (4) las quinasas Aurora, como otra familia de reguladores del ciclo celular y a menudo aberrantemente activas en las células tumorales humanas. Estas quinasas alteradas podrían ser potenciales dianas terapéuticas. Nuestros datos demuestran la complejidad de la patogénesis molecular de la enfermedad y la importancia de las HMCLs como modelo.

**TRASLOCACIÓN DESEQUILIBRADA RECURRENTE EN DOS CASOS DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B CON DELECIÓN DE TP53**

A. Carrió<sup>1</sup>, C. López<sup>1</sup>, D. Costa<sup>1</sup>, C. Gómez<sup>1</sup>, N. Villamor<sup>1</sup>, D. Colomer<sup>1</sup>, M. Rozman<sup>1</sup>, F. Bosch<sup>2</sup>, E. Montserrat<sup>2</sup>, E. Campo<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Unitat d'Hematopatologia. <sup>2</sup>Servei d'Hematologia, Hospital Clínic, Barcelona

**PO-284**

**Fundamento:** La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia de células B con una supervivencia heterogénea, con un rango que va desde pocos meses a varias décadas. Esta heterogeneidad también puede ser identificada mediante diferentes anomalías cromosómicas que pueden predecir su evolución. La deleción del gen TP53 (17p13) identifica la forma más agresiva. Los casos con alteraciones de TP53 son resistentes al tratamiento con agentes alquilantes y análogos de las purinas y tienen un elevado riesgo de transformación. Su supervivencia media es de 36 meses, con una evolución independiente del estado clínico o del estatus mutacional de la cadena pesada de las inmunoglobulinas. Análisis con arrays genómicos ha evidenciado que los pacientes con deleciones de TP53 presentan múltiples variaciones en el número de copias (VNC) recurrentes. Algunas de estas VNC (deleciones 8p y ganancias de 2p16.1-p14) parecen tener una relevancia clínica como indicadores de corto espacio de tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento, y la supervivencia global. Presentamos dos casos de LLC-B con deleción TP53 como resultado de una t(8;17)(q12;p13) en desequilibrio que también implica pérdida de 8p.

**Pacientes:** Mujer 46 años, diagnosticada de LLC-B con estadije A1 y una supervivencia de 36 meses. Varón de 67 años, diagnosticado recientemente de LLC-B con estadije A0.

**Resultados:** Ambos pacientes mostraron deleción TP53 al diagnóstico en el 90% de los núcleos analizados (87 y 93 respectivamente). La citogenética convencional evidenció: 1. 46,XX [12] al diagnóstico, y posteriormente un cariotipo complejo 43-47,XX,del(1)(p36),t(2;10)(q13;q26),-3,-8,der(14)add(q32),der(17)t(8;17)(q12;p13),+der(17)t(8;17)(q12;p13),+mar1,+mar2 [cp23]/46,XX [8]. 2. 45,XY,-8,der(17)t(8;17)(q12;p13)[8]/46,XY [6].

**Conclusiones:** Es la primera vez que se describe esta traslocación recurrente. En el primer paciente se asocia a probable progresión en el contexto de un cariotipo complejo, pero en el segundo paciente se observa al diagnóstico, de forma aislada y con un estadije clínico de bajo riesgo (A0). La potencial relevancia de la pérdida de esta región cromosómica ya ha sido descrita en otras neoplasias hematológicas con comportamiento agresivo como el linfoma de células del manto. El seguimiento de este segundo paciente puede aportar nuevos datos acerca de la implicación de las pérdidas de 8p en el curso y evolución de la LLC-B.

**APLICABILIDAD DE DIFERENTES GENES NORMALIZADORES EN EL ESTUDIO DE EXPRESIÓN DE MIRNA (LET 7B, 128A, 128B) EN LMA CON INV (16)**

E. Rodríguez Segura, A. Carricondo, E. Bussaglia, C. Estivill, A. Ferrari, S. Brunet, A. Aventin, J. Sierra, J.F. Nomdedéu  
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

**PO-285**

**Introducción:** Los microRNA (miRNA) son transcritos de 18-22 nucleótidos del genoma, no codificantes de proteínas que desempeñan funciones reguladoras y que intervienen en el desarrollo, proliferación, diferenciación y apoptosis celular, que pueden actuar como oncogenes o genes supresores de tumor en distintas neoplasias. El estudio de miRNA en LMA puede tener interés diagnóstico y pronóstico.

**Objetivos:** Determinar la expresión relativa de los miRNA: mir let7b, mir128a y mir128b en leucemias agudas de novo con inversión del 16 y comparar la utilidad de RNU 44, RNU 48 y RNU 6b como genes normalizadores.

**Material y métodos:** Se trata de 24 pacientes diagnosticados de LAM con inversión del cromosoma 16 referidas al HSCSP para diagnóstico molecular. Como control se utilizaron tres muestras de individuos sanos. Para la cuantificación de mir let7b, mir 128a mir 128b y de RNU 44, RNU 48 RNU 6b se empleó el analizador genético (ABI Prism) 7500 Real Time PCR System, y en los cálculos se empleó el método del ΔΔCT. Se investigó la relación de expresión mirRNA/normalizador utilizando el modelo lineal.

**Resultados:** El análisis de la media de los distintos pares, miRNA /normalizador reveló lo siguiente: mir let7b/ RNU44: 1,27; mir let7b/RNU48: 1,24; mir let7b/ RNU6b: 205,90; mir 128a/RNU44: 0,74; mir 128a/RNU48: 0,81; mir 128a/RNU6b: 137,82; mir 128b/RNU44: 8,76; mir 128b/RNU48: 12,01; mir 128b/RNU6b: 1163,03. Al comparar los diferentes resultados se obtiene que mir let7b/ RNU6b, mir 128a/ RNU6b, mir 128b/ RNU6b difieren de las demás medias de forma de manera significativa (p<0,05).

**Conclusiones:** En esta situación, empleando mir let7b, mir128a y mir128b, parece que RNU 6b no se comporta como buen normalizador, ya que cuando se utiliza dicho RNU 6b, la expresión de resultados presenta un patrón discordante a RNU44 y RNU48. El uso de normalizadores reproducibles en distintos tipos de leucemias ha de permitir aplicar los patrones de miRNA al diagnóstico de neoplasias hematológicas.

**PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO CON IDIC(X)(q13) PO-286**

L. López de Frutos, M. Piñer, M. Chicano, M. Peris, L. Puig, G. Moreno, L. Carnerero, T. Fernández, R. Sola, J.V. Martínez, M. Ortega, Y. Álvarez  
*Laboratorio de Citogenética Oncohematológica. Balagué Center. Barcelona. Departamento de Hematología. Hospital de San Cecilio. Granada*

**Fundamentos:** El idic(X)(q13) es una alteración poco frecuente asociada a enfermedades hematológicas, normalmente de células precursoras, principalmente Síndromes Mielodisplásicos (SMD). Esta alteración se presenta en mujeres de edad avanzada (64-83 años), siempre de forma única, pudiendo observarse varias copias de la misma. Si se demostró un aumento de la proporción de sideroblastos en médula ósea, y se desconoce como afecta al pronóstico de la enfermedad.

**Paciente y resultado:** Presentamos una mujer de 70 años que refiere cansancio, sudoración, dolores óseos generalizados y edemas vespertinos. En agosto de 2007 el hemograma muestra una pancitopenia severa, por lo que se recomienda aspirado en médula ósea. Éste mostró celularidad abundante de todas las series con desviación megaloblástica, binucleaciones en la serie eritropoyética y desviación megaloblástica sin hiatos (1% de blastos) en la mielopoyética, diagnosticándose como SMD. En junio de 2008 refiere cansancio hace dos semanas, y se observa una disminución de las tres líneas hematopoyéticas (leucocitos: 1505mmcc, plaquetas: 50000mmcc, Hto: 19.3%) por lo que se realiza un cariotipo donde se observa 46,X,idic(X)(q13),del(12)(q22q24)[20].

**Conclusiones:** El idic(X)(q13) es característico de AREB pero se encuentra como única alteración, por lo que se debería ampliar el estudio de la delección del cromosoma 12 para concretar su significación, dado que en esta región se encuentra el gen IGF-1, asociado a otras neoplasias no hematológicas.

**ASOCIACIÓN DE SÍNDROME 5q- Y MIELOMA MÚLTIPLE CON IDÉNTICA EVOLUCIÓN CLONAL: ¿SINCRONISMO, TRANSFERENCIACIÓN O EFECTO SECUNDARIO? PO-288**

M. Ortega, M. Navarrete, C. Sánchez Morata, M. Gironella, N. Martínez Morgado, A. Plaja, M. Mallo, F. Solé, T. Vallespi  
*Servicio de Hematología. Program of Molecular and Genetics in Medicine. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Hospital del Mar. Barcelona*

**Introducción:** La asociación de síndrome 5q- y mieloma múltiple es poco frecuente. Recientemente, Feldman et al (Blood 2008, 111:543), han introducido el término de "transdiferenciación" para explicar el origen común de neoplasias hematológicas concomitantes y sin embargo, de estirpe celular distinta.

**Caso clínico:** Mujer de 76 años, diagnosticada en enero de 2004 de síndrome 5q- y mieloma múltiple quiescente en otro centro. En julio de 2006 acude a nuestro hospital por síndrome anémico. En la analítica destacaba: Hb 73g/L, VCM 99 fL, leucocitos 6,3 x 10<sup>9</sup>/L, plaquetas 159 x 10<sup>9</sup>/L, IgA 2508 mg/dL y Bence-Jones(+). El aspirado medular (AMO): compatible con síndrome 5q- e infiltración por células plasmáticas (12%). El cariotipo era: 46,XX,del(5)(q13q33), confirmado por técnicas de FISH (50% de los núcleos presentaban la delección). Recibió 4 ciclos de lenalidomida 10 mg x kg x día. En el AMO de control, los megacariocitos eran normales y persistía la infiltración por células plasmáticas (16%). No se detectó la del(5)(q13q33), ni por citogenética convencional ni por FISH. Recayó 14 meses después: Hb 80 g/L VCM 117 fL. El cariotipo evidenció una evolución clonal: 46,XX,del(5)(q13q33),del(13)(q12q14)[20]; por técnicas de FISH se confirmó la del(5q31) en un 62,5%, una trisomía 5 en un 9% (que correspondían a plasmáticas por May-Grünwald-Giemsa-FISH) y la del(13q14) en un 79,5% (en ambas líneas celulares). Se reinició lenalidomida a dosis de 5 mg x kg x 4 ciclos que se aumentó a 15 mg x kg y se añadió dexametasona (40 mg/semana) al mostrar actividad su mieloma: creatinina 2,97 mg/dL, calcio 11,6 mg/dL, b2microglobulina 13,6 mg/dL, IgA 1631. Tras cuatro ciclos: Hb 122 g/L, VCM 109,5 fL, leucocitos 4,1 x 10<sup>9</sup>/L, plaquetas 105 x 10<sup>9</sup>/L, IgA 341 mg/dL, creatinina 1,09 mg/dL y la b2microglobulina 3,4 mg/L.

**Comentarios:** La lenalidomida es un nuevo inmunomodulador eficaz en el tratamiento del síndrome 5q- y del MM. En nuestro paciente se observó una evolución clonal (del13q) en ambas enfermedades. Esta evolución puede deberse a un sincronismo al azar, a transdiferenciación o a un efecto secundario del tratamiento.

*Proyecto financiado por Celgene: PR(AG)28/2008.*

**RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS (CITOGENÉTICA Y FISH) EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS PO-287**

M.T. Vargas<sup>1</sup>, A. Rodríguez, A. Figueredo, J. Falantes<sup>2</sup>, M.A. Portero<sup>1</sup>, I. Trigo<sup>1</sup>, Glez. Cámpora<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Unidad de Genética. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla  
<sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo de trastornos clonales caracterizados por citopenias progresivas y dishematopoyesis. Las anomalías citogenéticas clonales aparecen entre el 30-50% de los SMD *de novo* y en el 80% de los SMD secundarios. Las alteraciones citogenéticas características de los SMD son: -5/del(5q), -7/del(7q), +8, siendo muy poco frecuentes las traslocaciones (<1%). Presentamos los resultados obtenidos en una serie de pacientes con sospecha clínica de SMD a los cuales se les ha realizado estudio citogenético y FISH, con los siguientes objetivos: reforzar la importancia de la realización de los estudios citogenéticos en los SMD; evaluar las limitaciones de la citogenética convencional versus FISH y por último las implicaciones de estos resultados genéticos en la elección del tratamiento de estos pacientes.

**Material y método:** Se han estudiado hasta ahora un total de 70 pacientes, procedentes del servicio de Hematología del HUV Macarena y HUV del Rocío de Sevilla, con sospecha de SMD, a los que se les realizó estudios Citogenético y FISH en aspirados de médula ósea.

**Estudios Citogenéticos:** Se realizó cultivo de 24 horas de médula ósea en todos los pacientes, se aplicaron técnicas de bandas GTG. Los cromosomas fueron evaluados y clasificados de acuerdo a la nomenclatura ISCN (2005) en al menos 20 metafases por paciente. Técnicas de FISH: se llevaron a cabo con las sondas LSI DSS23/LSI EGFR1 (5q), LSI 7q31/ CEP 7, LSI 20q34/ CEP 20 y CEP 8. Se examinan una media de 120 células en interfase y metafase por sonda a estudiar.

**Resultados:** De los 70 pacientes, 37 pacientes no presentaron alteraciones; 24 tuvieron alguna alteración genética característica de los SMD o bien varias de ellas, así como reordenamientos y fragilidad cromosómica diferentes a las descritas en SMD y por último en 10 pacientes no se obtuvieron resultados.

**Conclusiones:** La correlación de los dos métodos es preferencial. Ya que el FISH es tan efectivo como las bandas GTG en la detección del 5q-5, trisomía 8 y monosomía 7. Así, en los casos en los que no se hayan podido obtener metafases, el FISH es imprescindible, sin embargo en los casos en los que están implicados otros cromosomas o en casos de traslocaciones solo es útil el cariotipo. Por tanto cada método tiene sus ventajas y limitaciones y su combinación es lo ideal para realizar un buen diagnóstico.

**CARIOTIPO COMPLEJO EN TRES CASOS DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: UTILIDAD DEL M-FISH PO-289**

M.D. Merino, J.M. Álamo, A. García, M.S. Aguilar, A. Murtula, P. Fernández<sup>1</sup>, G. Ibáñez<sup>2</sup>, M.C. García<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética. Centro Inmunológico. Alicante.  
<sup>2</sup>Hospital General Universitario de Alicante. <sup>3</sup>Hospital Santa M.ª del Rosell. Cartagena (Murcia)

**Introducción:** La LPA está caracterizada por la traslocación recíproca t(15;17)(q22;q21) que forma el gen de fusión PML/RARA. La alta tasa de curación de estos pacientes con ATRA hace indispensable su caracterización. En el 87% de los PML/RARA (+), la citogenética es capaz de detectar la traslocación. El 13% de falsos negativos citogenéticos es causado por análisis de células de un clon no neoplásico, casos con bajo índice mitótico y/o cromosomas de baja calidad, presencia de traslocaciones cripticas, o presencia de microinserciones. Existe un 4-5% de casos donde el gen de fusión es el resultado de una traslocación entre tres cromosomas (15q22, 17q21 y un tercero), entre dos cromosomas (15q22 o 17q21 y un segundo), o bien, resultado de un cariotipo complejo con múltiples traslocaciones. Se pueden detectar genes de fusión PLZF/RARA, Numa/RARA y NPM/RARA con escasa respuesta al ATRA. Las principales alteraciones citogenéticas adicionales en la LPA son +8 (17-47%), i(17q) (5-35%), del(9q) (5%) y cariotipos complejos con reordenamientos adicionales a t(15;17) (3-4%). En este último caso si la alteración es al diagnóstico, no se altera el pronóstico, si bien si que parece empeorarlo cuando aparece en seguimiento y/o recaída.

**Objetivo:** valorar la utilidad de la M-FISH en LPA con cariotipo complejo.  
**Pacientes y métodos:** 3 casos de Leucemia Promielocítica PML/RARA (+) (RT-PCR y/o FISH). Se realizaron técnicas citológicas, citoquímicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y M-FISH que corroboraron el diagnóstico.  
**Resultados:** 1) 46,XX,der(5)(pter->5q31::8q13->8qter), t(15;17)(q22;q21), -5,-2) 46,XX,der(5)t(5;16)(16qter-->16q13::5p11?->5qter),del(6)(q11->qter), del(7) (pter-> p15), del(12) (q13-->qter), t(15;17) (q22;q21), der(16)t(12;16)(16pter-->16q13::12q13-->12qter)[8] / 46,XX [2]. 3) 46,XX, der(16)t(8;16)(q13;q12), t(15;17)(q22;q21). Los tres pacientes se encuentran en remisión completa tras tratamiento con ATRA.

**Conclusiones:** La herramienta diagnóstica que permitió resolver estos cariotipos complejos fue la M-FISH. Las alteraciones citogenéticas adicionales fueron todas al diagnóstico y no parecen variar el pronóstico, si bien la serie de pacientes es muy corta.

**UTILIDAD DEL EMPLEO DE OTRAS TÉCNICAS CITOGENÉTICAS EN LOS CASOS DE MIELOMA CON CARIOTIPO COMPLEJO DE DIFÍCIL CARACTERIZACIÓN**
**PO-290**

P. Catalina<sup>1</sup>, C. Palma<sup>1</sup>, C. Elosua<sup>1</sup>, A. Marín<sup>2</sup>, A. Urbano<sup>3</sup>, P.E. Leone<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Grupo de Citogenética y Biología Molecular en Hemopatías Malignas.  
 Banco Andaluz de Células Madre. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es una patología con una amplia variedad clínica, morfológica, inmunológica y citogenética. Desde el punto de vista genético, el MM se caracteriza por diversas ganancias y pérdidas cromosómicas, además de traslocaciones que involucran a la cadena pesada de las inmunoglobulinas. Los pacientes se han identificado clásicamente con el estudio de citogenética convencional.

**Materiales y Métodos:** Del grupo de pacientes diagnosticados de MM entre septiembre de 2008 y junio de 2009 en el Hospital Virgen del Rocío, se extrajeron muestras de médula ósea y sangre periférica que fueron remitidas para su estudio al Banco Andaluz de Células Madre. A todos los casos se les realizó el estudio de citogenética convencional con un análisis de 20 metafases como mínimo. En los casos con cariotipo de difícil identificación se emplearon otras técnicas citogenéticas.

**Resultados:** De todos los casos diagnosticados como MM, destacamos tres en los cuales no se pudieron identificar todas las aberraciones cromosómicas por bandas G y hubo que emplear otras técnicas. El primer paciente presentó, además de alteraciones numéricas, un cromosoma marcador que fue identificado por SKY, resultando el cariotipo 47,XX,+3,-13,+18,t(10;13). El segundo caso mostró una deleción terminal del brazo largo del cromosoma 1, que se confirmó con una sonda FISH telomérica. Por último, describimos un caso con ganancias, pérdidas y una traslocación que fue confirmada por SKY, los cromosomas implicados en la aberración, pudieron ser caracterizados por FISH, definiéndose el cariotipo como 45,X,+1,+1,-8,-13,t(1;8)x2.

**Conclusiones:** Con la aplicación de otras técnicas citogenéticas se pudieron resolver casos con alteraciones cromosómicas inidentificables por Bandas G. Esto nos facilita la descripción de aberraciones como traslocaciones, que permiten mantener diferentes alteraciones cromosómicas con sus correspondientes implicaciones biológicas, como la pérdida de 8p, que contiene importantes genes supresores de tumor o alteraciones en cromosomas importantes como factor pronóstico como las pérdidas del cromosoma 13 y alteraciones en el número de copias cromosómicas de 1. La identificación precisa de las aberraciones presentes en cada paciente nos permitirá definir regiones cromosómicas mínimas alteradas responsables de la patogénesis y progresión del mieloma.

**UTILIDAD DEL ESTUDIO CITÓLOGICO DEL BAL EN LAS INFECCIONES PULMONARES OPORTUNISTAS**
**PO-291**

N. Lloveras<sup>1</sup>, I. Duran<sup>1</sup>, M. Raya<sup>1</sup>, A. Castilló<sup>1</sup>, E. Orma<sup>1</sup>, J. Grau<sup>1</sup>, O. Salameo<sup>1</sup>, E. Castellá<sup>2</sup>, C. Prat<sup>2</sup>, F. Millá<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Laboratorio de Hematología ICO/Hospital Germans Trias i Pujol.  
 Servicios de <sup>2</sup>Anatomía Patológica y <sup>3</sup>Microbiología.  
 Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

**Introducción:** el estudio citológico del lavado broncoalveolar (BAL) y el recuento diferencial leucocitario es una técnica básica del estudio de las enfermedades intersticiales del pulmón. Es de gran utilidad en el diagnóstico de las infecciones oportunistas, especialmente pneumocystis jiroveci que no crece en medios de cultivo y las técnicas de PCR son controvertidas.

**Objetivo:** describir la frecuencia del hallazgo de microorganismos en la revisión citológica con May-Gründwald Giemsa (MGG) en el BAL. Correlacionar estos resultados con el estudio microbiológico y la actitud terapéutica que se derivó.

**Materiales y métodos:** Se evaluaron 179 muestras de 171 pacientes (108 varones / 63 mujeres), de 3 centros hospitalarios de nuestra zona y 2 áreas básicas de salud. De todas las muestras se realizó un recuento automatizado de leucocitos mediante el analizador coulter LH750 o LH780. Se concentró la muestra por citocentrifugación (citospin) y se realizó una tinción panóptica de May-Gründwald Giemsa. Se realizó el recuento celular de todas las extensiones y se realizó una búsqueda exhaustiva de microorganismos. De forma paralela las muestras fueron analizadas por el servicio de anatomía patológica, que realizó una tinción de papanicolaou y metenamina de plata en los casos con sospecha de pneumocystis. Los estudios microbiológicos se realizaron según la sospecha clínica (cultivos bacterianos, micobacterias, hongos o virus).

**Resultados:** La mediana de leucocitos fue de 300/mL (100-15200). El recuento diferencial mostró una mediana de 69% macrófagos (2-98), 8% de linfocitos (0-69), 7% segmentados (0-97). Por encima de 85% de macrófagos no se detectaron infecciones oportunistas por ningún método, salvo dos casos de tuberculosis. Se detectaron 8 casos de pneumocystis jiroveci (4,5%), uno de leishmania (0,6%) y un histoplasma (0,6%). Todos los casos de pneumocystis tenían clínica compatible y fueron tratados con cotrimoxazol. En 7 de los 8 casos, el diagnóstico se confirmó con la tinción de metenamina-plata. En tres casos diagnosticados por la técnica de la plata, la tinción por MGG fue negativa. Las infecciones por leishmania e histoplasma se dieron en pacientes VIH positivos severamente inmunodeprimidos y el microorganismo sólo se detectó en la muestra teñida en Giemsa. En esta serie, el hallazgo de microorganismos de pequeño tamaño (n=11) e hifas (n=3), no tuvo valor diagnóstico.

**Conclusiones:** La tinción de MGG del BAL, es una técnica útil y rápida en el diagnóstico de infecciones oportunistas de pulmón. Como se ha visto en nuestra serie, el examen citológico en MGG realizado por personal experimentado, puede detectar casos de infección no diagnosticados por otras técnicas.

**CITOLOGÍA Y CITOMETRÍA**
**SISTEMA DE IMAGEN DIGITAL PARA LA VALORACIÓN DIAGNÓSTICA Y EDUCACIONAL DE LA MORFOLOGÍA SANGUÍNEA Y DE LÍQUIDOS BIOLÓGICOS**
**PO-292**

A. Merino, G. Gutiérrez, R. García, R. Brugués, G. Escolar  
 Hospital Clínic. Barcelona

**Objetivos:** Evaluar una nueva tecnología de digitalización de imágenes en sangre periférica (SP), médula ósea (MO) y líquidos biológicos (LB) para valorar sus posibles aplicaciones diagnósticas y educacionales.

**Métodos:** Se digitalizaron un total de 59 preparaciones (34 SP, 8 MO y 17 LB), utilizando un objetivo de 40 aumentos, mediante un Sistema de Imagen Digital (NDP Hamamatsu System, Japón). Las extensiones de SP correspondieron a pacientes con los siguientes diagnósticos: LAM: 8, LAL: 1, SLPC: 8, SMPC: 2, Parásitos: 9 (Plasmodium falciparum, vivax, tripanosomas y microfilarias), Anemias congénitas: 5 (esferocitosis, drepanocitosis, déficit G6PD, anemia sideroblástica congénita o ASC, y porfiria eritropoyética congénita o PEC) y enfermedad de Chédiak-Higashi: 1. Los diagnósticos en las preparaciones de MO fueron los siguientes: LAM: 3, LAL:1, MM: 1, Leishmanias:1, Parvovirus:1 y anemia megaloblástica: 1. Finalmente, las imágenes de líquidos biológicos (LCR, ascítico o pleural) correspondieron a preparaciones obtenidas mediante citocentrífuga en pacientes con enfermedades hematológicas: 8, neoplasia sólida: 5 y otros diagnósticos: 4. Para el análisis morfológico de las imágenes digitales se utilizó el software NDP. Las imágenes fueron utilizadas en cursos de post-grado en citología de sangre periférica y líquidos biológicos para analizar su valor educacional.

**Resultados:** La evaluación morfológica (a 60X y 100X) de las células blásticas en las imágenes digitales de SP y MO permitió la identificación de nucleolos aparentes, inclusiones citoplasmáticas, granulación primaria o vacuolas prominentes. La presencia de granulación citoplasmática atípica, u otras inclusiones cristalinas, fue claramente visible en diferentes casos de proliferaciones de células linfoides B. Las características prolongaciones del citoplasma fueron evidentes en los casos de tricoleucemia o linfoma esplénico. Las imágenes digitales permitieron observar con claridad las alteraciones morfológicas eritrocitarias características de las anemias congénitas analizadas, e inclusiones diversas, tanto en los hematíes (Cueros de Pappenheimer en la ASC, o inclusiones en aguja en la PEC), como en los leucocitos (Chédiak-Higashi). Mediante las imágenes virtuales se identificaron con facilidad las especies de Plasmodium, así como los tripanosomas, leishmanias (SP y MO) y microfilarias. Respecto al resto de imágenes digitales de MO y líquidos biológicos analizadas, su evaluación permitió el diagnóstico en todos los casos. Las opiniones de los profesionales que asistieron a los cursos de citología fueron entusiastas con respecto al valor educacional de las imágenes digitales obtenidas con este nuevo método.

**Conclusiones:** La utilización de un sistema de imagen digital como el que aquí se describe abre nuevas fronteras en telepatología, ya que las preparaciones digitales para diagnóstico no requieren que el especialista tenga que estar físicamente en el lugar de observación de las muestras. Esta nueva tecnología puede ser de gran utilidad para compartir imágenes en la red con otros especialistas con finalidades diagnósticas o docentes, y ofrece la posibilidad de preservación de las preparaciones virtuales por tiempo ilimitado.

**MODULACIÓN INMUNOFENOTÍPICA EN LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL POSITIVA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN** **PO-293**

P. Barba, A. Aventin, J. Úbeda, M. Carricondo, R. Martino, I. Badell, A. Parente, E. Bussaglia, C. Estivill, J. Sierra, J. Nomdedéu  
*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*

**Introducción:** Es conocida la presencia de modulaciones antigénicas en células blásticas viables después del tratamiento de inducción (TI) en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Sin embargo, la modulación en situaciones específicas (como en la LLA Bcr-Abl1+ o la LLA del adulto) sigue bajo investigación.

**Objetivos:** Describir las características inmunofenotípicas, genéticas y moleculares de la LLA con EMR positiva después del TI e investigar la modulación antigénica en los distintos grupos moleculares y de edad.

**Métodos:** Se estudiaron muestras de médula ósea de 45 pacientes adultos (n=32) y pediátricos (n=13) diagnosticados de LLA con EMR>0.1% en el día +14 o +35 del inicio del TI. Los pacientes recibieron regímenes de inducción con daunorubicina, vincristina y prednisona. Se realizaron análisis de citometría de flujo multiparamétrica al diagnóstico, día +14 y día +35. Se midió la intensidad media de fluorescencia (IMF) para CD10, CD19, CD20 y CD34. Fueron considerados sobreexpresiones e infraexpresiones aquellos cambios > 100 unidades de IMF. Se usó el coeficiente de correlación de Pearson para comparar los valores de IMF en los distintos momentos y el test de Wilcoxon para determinar la significación de las diferencias entre cohortes.

**Resultados:** La edad mediana fue de 29 años (intervalo 2-79). La positividad para CD10, CD19, CD20 y CD34 fue de 80%, 96%, 62% y 91%, respectivamente. Las aberraciones inmunofenotípicas más frecuentes fueron infraexpresión de CD45 (n=13), expresión de CD33 (n=11) y sobreexpresión de CD34 (n=10). Las presentaciones citogenéticas más frecuentes fueron la t (9;22) (n=8), el cariotipo normal (n=8) y alteraciones del MLL (n=3). Diez pacientes (22%) presentaron reordenamiento Bcr-Abl1 y un paciente el TEL/AML1. Para el conjunto de pacientes, se observó una sobreexpresión de CD10 y una infraexpresión de CD19 en el día +14 comparado con el diagnóstico (IMF mediana CD10, 140 vs 129 [p=0.02]; CD19, 145 vs 216 [p=0.04]). Las diferencias persistieron en el día +35 para CD10 (140 vs 48 [p=0.007]) pero no para el CD19. No se identificaron diferencias en la expresión de CD20 y CD34. En el análisis de subgrupos, los pacientes Bcr/Abl1- presentaron sobreexpresión de CD19 y CD20 en el día +14, comprada con infraexpresión en los pacientes Bcr/Abl1+ (p=0.006 y p=0.03, respectivamente). No se encontraron diferencias entre pacientes adultos y pediátricos, alta y baja (> o < 5%) EMR en el día +14, ni entre pacientes con cariotipo normal y anormal.

**Conclusiones:** La modulación antigénica existe durante el TI en la LLA, siendo la infraexpresión de CD10 el patrón más regular. Los pacientes con Bcr/Abl1+ parecen tener un patrón diferente a los Bcr/Abl1-.

**ESTUDIO DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DE LÍNEA T POR CITOMETRÍA DE FLUJO** **PO-295**

A. Lemes, T. Molero, S. Fumero, A. Suárez, M.T. Gómez Casares  
*Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria*

La detección de EMR por citometría de flujo (CF) está basada en la identificación inmunofenotipos aberrantes (IFA) al diagnóstico. Es conocido que casi el 100% de las LAL-T expresan al menos 1 IFA, y algunos autores aseguran que su detección en la sangre periférica (SP) es tan sensible como la determinada en médula ósea (MO).

**Objetivo:** 1. Valorar la eficacia de la EMR por CF en la predicción de recaída hematológica. 2. Determinar la utilidad del análisis de la sangre periférica en el seguimiento de la EMR por CF.

**Métodos:** Se estudiaron los IFA en 10 pacientes al diagnóstico de LAL-T (6 Pre-T y 4 T- cortical). Ocho de los pacientes fueron evaluados para el seguimiento de EMR en el día +14 post inducción, en la post-inducción, pre-consolidación precoz, pre-consolidación tardía, dos veces al año en el mantenimiento, fin de tratamiento y en las reevaluaciones posteriores. Los casos fueron estudiados al diagnóstico con un panel de 3 fluorocromos (FITC/PE/PerCP): CD7/CD34/CD3; CD7/CD5/CD3; CD2/CD7/CD3; CD8/CD7/CD4; TdT/CD7/CD3; CD38/CD1a/CD3; 6 colores (FITC/PE/PerCP/APC): CD3/CD13/CD45/CD33. Para el screening de T maduro se añadió: TCR ab/CD3; TCR dg/CD3. Las muestras fueron procesadas y adquiridas en un FacSort de B-D, según el procedimiento BIOMED para las LAL-T. El análisis se realizó con el programa Paint-a-gate de B-D. Todos los pacientes fueron estudiados al diagnóstico para el reordenamiento SIL-TAL.

**Resultados:** El 100% de los casos presentó al menos 1 IFA al diagnóstico, no encontrando marcador molecular en ninguno de ellos. El 64% presentó un IFA relacionado con la expresión CD4/CD8, seguido por la expresión del TdT/CD3 en un 54%. Sólo en uno de los casos se encontró la expresión de CD13, un marcador aberrante a la línea celular T. El dato que más sensibilidad y especificidad presentó en la predicción de recaída fue la persistencia de un nivel de cut-off de EMR > 0.01% tanto en sangre periférica como en médula ósea, determinado por curva ROC.

**Conclusión:** En nuestra serie la CF se presenta como una herramienta eficaz en la monitorización de la EMR en las LAL-T, aumentando el número de casos susceptibles de seguimiento con respecto a la PCR y pudiendo predecir recaídas tanto en SP como en MO, facilitando con ello su seguimiento. Se necesita aumentar nuestra serie para poder confirmar estos resultados con mayor valor estadístico.

**CUADRO LEUCOERITROBLÁSTICO: DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES EN EL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL** **PO-294**

E. Martín, I. Delgado, R. Núñez, J.L. Velasco, P. Villafuerte, J. Villarrubia  
*Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

**Introducción:** El cuadro leucoeritroblástico se define como la presencia en sangre periférica de serie erioide nucleada y granulocitos inmaduros. Este patrón aparece bien por aumento de la demanda de producción hematopoyética, bien por infiltración medular por múltiples procesos: hematológicos, no hematológicos, neoplásicos y no neoplásicos.

**Objetivos:** Determinar que diagnósticos son los más frecuentes en nuestro medio en pacientes con cuadro leucoeritroblástico.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de todos los pacientes a los que se les realizó un estudio de médula ósea en nuestro hospital por el hallazgo de cuadro leucoeritroblástico en sangre periférica, desde enero 2007 a mayo de 2009. Análisis descriptivo de los casos. Revisión de los frotis de sangre periférica y las citologías de aspirados de médula ósea de todos los casos. Tinciones: May-Grünwald-Giemsa.

**Resultados:** Se han recogido los datos de 96 pacientes (51 mujeres y 46 hombres) con edades comprendidas de 17 a 85 años (mediana: 62 años). El número de médulas óseas revisadas ha sido de 97 y de frotis de sangre periférica: 97. Los diagnósticos finales más frecuentes fueron: neoplasia hematológica (74%) y metástasis (15%). Tan sólo en 5 casos (5.1%) el diagnóstico final no fue de neoplasia. En el 21.5% de las mujeres, el diagnóstico fue de metástasis frente al 10.8% de los hombres. El porcentaje de blastos en sangre periférica (0-82%) y de eritroblastos (0.3-50%) fue muy variable. Las hemopatías más frecuentes fueron: Leucemia aguda: 17 casos-13 mieloblásticas y 4 linfoblásticas-(24%), Síndrome mielodisplásico: 16 casos (22%), Leucemia Mieloides Crónica: 11 casos (15%), Mielofibrosis idiopática (MF): 11 casos (15%), Linfoma no Hodgkin: 11 casos (15%) y Mieloma Múltiple: 7 casos (9%). Dentro de las infiltradas por metástasis, destacan 7 casos de carcinoma mama (50%) seguidas de 2 casos (14%) de estómago, 2 (14%) de pulmón, 1(7%) uterino, 1(7%) adenoides y 1 (7%) melanoma. Se obtuvo aspirado seco en 31 de las biopsias (32%): 10 fueron casos de metástasis (31%) y 8 MF (26%).

**Conclusiones:** En nuestro medio, la mayoría de los cuadros leucoeritroblásticos a los que se realiza biopsia de médula ósea son diagnosticados de hemopatías e infiltración por metástasis. En nuestra serie, el diagnóstico más probable en varones es de hemopatía. Sin embargo, en mujeres el diagnóstico más probable es infiltración por metástasis. Además, la presencia de más de un 3% de blastos en el frotis de sangre periférica se asocia en todos los casos a hemopatía, sin embargo el porcentaje de eritroblastos no diferencia entre hemopatía y metástasis.

**DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO ANTE LA SOSPECHA DE PALUDISMO: NUEVO ENFOQUE** **PO-296**

M.A. Molina Arrebola, M.T. Cabezas Fernández, M.J. Giménez López, R. Pérez Moyano, J.A. García Bautista, M.I. Cabeza Barrera, J. Vázquez Villegas, J. Salas Coronas, C. Avivar Oyonarte  
*Hospital de Poniente. Almería*

**Introducción:** La malaria o paludismo es una enfermedad parasitaria causada por Plasmodium (falciparum, vivax, ovale y malariae). Hasta mitad del siglo XIX era endémica del Mediterráneo. Actualmente, las zonas endémicas son África tropical, Asia y América Central y del Sur. Debido a los movimientos migratorios, la malaria es un problema reemergente a nivel mundial.

**Material y métodos:** Presentamos las características demográficas, clínicas y analíticas de los casos de paludismo diagnosticados en nuestro hospital (enero-1998 a mayo-2009). Diagnóstico: frotis de sangre periférica, test de inmunodiagnóstico rápido (Laboratorios Leti®) (desde 2002) y PCR (la mayoría). Desde 2008 se ha incluido cribado de paludismo en el perfil analítico a los pacientes que acuden por primera vez a la consulta de la Unidad de Medicina Tropical (UMT) y menos de 1 año viviendo en nuestro país.

**Resultados:** Se han diagnosticado 44 casos (40 varones y 4 mujeres), edad media 31 años (rango 3-71). Los países de origen más representados: Senegal (9 casos), Nigeria (7), Guinea-Bissau (7), Ghana (6) y Mauritania (3). De los 25 casos diagnosticados hasta 2007, se encontraron 2 P. vivax en pacientes que llevaban 385 y 180 días de residencia en España. El resto fueron P. falciparum y los pacientes habían viajado y vuelto de su país en un período inferior a 30 días. A partir de 2007, se han diagnosticado 19 casos más, a destacar: una parasitación doble por P. falciparum y ovale (Hb AS, 10 meses de residencia aquí), un P. malariae (déficit de G6PDH, 3 años de residencia), un P. ovale (PHf) y 16 P. falciparum. De estos últimos, destacamos 2 niños (3 y 4 años) y 2 mujeres, una de ellas embarazada (HbAS); además, otros 6 casos fueron pacientes que llevaban de 3 a 8 meses de residencia. Desde la instauración del cribado en el perfil analítico, se han detectado 5 casos exclusivamente por PCR (4 falciparum y 1 ovale, sin síntomas específicos. El resto presentaban fiebre, cefalea, afectación del estado general y molestias abdominales (dolor, vómitos o diarrea). Destacamos un paciente que requirió ingreso en UCI por paludismo cerebral. Entre las alteraciones hematológicas, destacamos dos grupos: pacientes sintomáticos presentaban trombopenia (26/31; 83,9%); pacientes asintomáticos, sólo en 4/13 casos (30,8%). Se ha detectado anemia en el 43,2% (19/44) sin diferencias entre ambos grupos.

**Conclusiones:** Los paludismos diagnosticados en nuestro hospital corresponden a inmigrantes a la vuelta de su país. En casos asintomáticos, no son esperables alteraciones hematemétricas destacables, aunque sí es manifiesta la trombopenia en los sintomáticos. Asistimos a un cambio demográfico: hasta 2007, todos fueron varones; posteriormente, se han diagnosticado en niños y mujeres. Es de destacar P. falciparum en pacientes que llevan hasta 10 meses de residencia. El cribado a pacientes de zonas endémicas ha llevado al diagnóstico de parasitaciones insospechadas.

**EFFECTO DEL DESFERASIROX EN EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA DISFUNCIÓN VASCULAR EN PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA Y TALASEMIA MEDIDO POR CITOMETRÍA DE FLUJO** **PO-297**

G. Sánchez Moreno, R. García Delgado, M.P. Queipo de Llano, A.I Rosell, A. Campos, G. Ramírez, S. de la Torre, S. del Castillo  
Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una alteración genética del metabolismo férrico que resulta en una excesiva sobrecarga de hierro en los tejidos. Es bien conocido que el hierro contribuye a cambios oxidativos en los tejidos mediante la reacción de Fenton, que genera radicales libres que reaccionan con los lípidos polinsaturados produciendo modificaciones oxidativas en las proteínas, peroxidación lipídica, apoptosis y daño en el DNA de las células circulantes incluyendo los polimorfonucleares, las plaquetas y los progenitores endoteliales, contribuyendo al desarrollo de arteriosclerosis, diabetes y en estos pacientes al daño hepático y la cirrosis.

**Objetivos:** Evaluar por citometría de flujo el efecto del desferasirox en el estrés oxidativo de 3 pacientes con hemocromatosis hereditaria, talasemia y sobrecarga férrica.

**Pacientes y métodos:** 5 controles sanos y 3 pacientes (2 hombres y 1 mujer) pertenecientes a la misma familia con hemocromatosis hereditaria y talasemia fueron incluidos en el estudio. Los dos varones presentaban cifras de ferritina superiores a 1000 y la mujer presentaba cifras de ferritina de 300. Ante la intolerancia a las flebotomías por anemia, se inició tratamiento quelante con desferasirox sin presentar efectos adversos. Se estudiaron a los 6 meses de iniciar el tratamiento biomarcadores de estrés oxidativo en las células mononucleadas (potencial de membrana mitocondrial, ROS y el glutatión intracelular), la expresión de las siguientes moléculas de adhesión en monocitos y neutrófilos: VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, P-selectina y  $\beta$ 1-integrina, la activación plaquetar mediante la expresión de P-selectina y anexina-5 y los progenitores endoteliales circulantes mediante citometría de flujo.

**Resultados:** Los pacientes sobrecarga férrica presentaron valores basales de stress, de expresión de moléculas de adhesión y de activación plaquetar superiores a los controles sanos con una disminución estadísticamente significativa de los progenitores endoteliales circulantes. Tras la administración de desferasirox se observó una reducción significativa de todos los parámetros relacionados con el daño celular y un aumento de los progenitores circulantes aunque todavía no se alcanzaron los valores que presentaban los controles sanos.

**Conclusiones:** Parece que una adecuada quelación del hierro en los pacientes con HH reduce la toxicidad celular y distintos parámetros de estrés que contribuirán al daño tisular. La citometría de flujo es una técnica eficaz para evaluar la severidad de la sobrecarga férrica y monitorizar la eficacia de la terapia quelante.

Marcador molecular	Pretratamiento MIF+/- SD	Posttratamiento MIF+/- SD	Control MIF+/- SD		
VCAM-1	P-1	198	175	132.3 +/- 3.8	
	P-2	236	193		
	P-3	151	137		
ICAM-1	P-1	213	185	122.87 +/-3.2	
	P-2	221	199		
	P-3	166	142		
E-SELECTINA	P-1	103	79.32	65.32 +/- 1.8	
	P-2	107	81.4		
	P-3	91	69.3		
P-SELECTINA	P-1	52.3	34.04	16.31 +/- 1.3	
	P-2	55.1	36.1		
	P-3	37.23	21.5		
$\beta$ 1-INTEGRINA	P-1	57.21	32.2	19.32 +/- 1.1	
	P-2	61.21	36.7		
	P-3	38.02	21.69		
ROS	H2O2	P-1	65.79	39.43	21.78 +/- 6.5
		P-2	71.12	41.33	
		P-3	39.43	24.59	
	O2	P-1	41.76	30.83	17.78 +/- 4.3
		P-2	43.78	34.21	
		P-3	25.81	19.44	
GLUTATIÓN INTRACELULAR	P-1	159.87	271.13	358.28 +/- 86	
	P-2	138.16	276.83		
	P-3	226.72	321.17		
POTENCIAL DE MEMBRANA MITOCONDRIAL	P-1	20.13	36.96	32.98 +/- 8.06	
	P-2	20.13	26.93		
	P-3	27.14	30.37		
EPC	P-1	0.01	0.02	0.059 +/- 0.016	
	P-2	0.01	0.02		
	P-3	0.02	0.03		

Abreviaturas: EPC: Progenitor Endotelial, ICAM: Intercelular adhesion molecule, MFI: intensidad media de fluorescencia, VCAM: Vascular cell adhesion molecule, P-1: paciente 1, P-2: paciente 2, P-3: paciente 3

**ANÁLISIS DE LA GRASA DEL ASPIRADO MEDULAR EN LOS ANALIZADORES ADVIA2. CORRELACIÓN CON SU ESTUDIO EN LA BIOPSIA MEDULAR** **PO-299**

L. García Alonso, I. Martín Rubio, F.I. Camacho, E. Bergón  
Servicio de Hematología. Servicio de Anatomía Patológica.  
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

La cuantificación de la grasa y de la celularidad en la médula ósea sirve para establecer la reserva medular, el grado de una aplasia y el pronóstico de algunos procesos. El *gold standard* es su medida en la biopsia medular (BM), procedimiento subjetivo que se ve afectado por múltiples factores. Se han propuesto métodos alternativos radiológicos e histomorfométricos a fin de mejorarla, pero no están disponibles en rutina. Los analizadores hematológicos (AH) muestran muestrosas de grasa en los citogramas del aspirado medular (AM).

**Objetivo:** Analizar en condiciones de rutina si el recuento de grasa del AM en el área de monocitos del equipo ADVIA2 (AHA2) presenta alguna correlación con su valoración semicuantitativa o cuantitativa en el AM y/o en la BM.

**Materiales y métodos:** Se analizaron 109 AM de rutina estudiados en el AHA2, en los que se disponía de una BM > 5 mm. El AM se pasó por aguja sin predilución y luego por el AHA2. La celularidad se midió con el parámetro LEUB. La grasa se calculó en el área de monocitos del AHA2 como MON a partir del ratio MON/LEUB. La valoración semicuantitativa de la grasa en el AM y de la celularidad (CEL) en la BM se valoró de 1-5 en los informes realizados de forma independiente. Se cuantificó la superficie grasa (SG) del cilindro completo de BM (aumento 5x) y de un área seleccionada por el patólogo (aumento 20x) con una herramienta informática. Se utilizó SPSS para el análisis estadístico.

**Resultados:** MON(%) Mediana Me=11 Rango R=1-37 Percentil p25=6.7 p75=18.1 LEUB(10<sup>9</sup>/L) Me=76,R=2-398 p25=40 p75=130 SG-BM-5x(%) Me=39 R=4-68 p25=26 p75=48 SG-BM-20x(%) Me=35 R=1-81 p25=19 p75=51 Grasa AM Me=3 R=1-4 CEL-BM Me=3,5 R=1-5 p25=2 p75=4. Tabla de coeficientes de correlación (r) de Pearson p<0.01.

r	MON	Grasa-AM	CEL-BM
	MON	0,410	-0,413
	LEUB	-0,378	0,268
	SG-BM-5x	0,460	-0,654
	SG-BM-20x	0,483	-0,755

**Conclusiones:** 1. El equipo ADVIA2 permite cuantificar el contenido de la grasa en un AM. 2. Se trata del primer método automatizado de rutina que demuestra correlación con la medición de la grasa en la BM del paciente. 3. La medición de la grasa en un AH es un método rápido y sencillo que puede aplicarse en pacientes en los que no se dispone de la BM. 4. La grasa muestra curvas características en los citogramas del AHA2 que posibilitan el desarrollo de un programa específico para esta aplicación.

**EL ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA EN EL ESTUDIO DEL PACIENTE CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO** **PO-298**

J. Do Nascimento, J. Cid, A. Soley, R. Aguinaco, A. Ugarriza, A. Llorente  
Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona.  
IISPV. Universitat Rovira i Virgili

**Fundamento y objetivo:** Un paciente presenta fiebre de origen desconocido (FOD) cuando persiste una temperatura > 38,3 °C durante más de 3 semanas y no se encuentra una causa después de una semana de investigación. No existe una recomendación basada en la evidencia en cuanto a las pruebas complementarias a realizar en el estudio de estos pacientes. Sin embargo, parece que el estudio del aspirado de médula ósea (AMO) estaría contraindicado por su escaso rendimiento. Nosotros revisamos de forma retrospectiva la utilidad diagnóstica de los AMO realizados en nuestro hospital en pacientes con FOD.

**Métodos y pacientes:** Recogimos los datos demográficos de los pacientes (sexo, edad, estado inmunológico y diagnóstico final), así como el resultado del estudio morfológico del AMO y las pruebas complementarias realizadas (cultivo microbiológico y estudio PCR para micobacterias y Leishmania del AMO practicado).

**Resultados:** Nuestra serie consta de 80 pacientes (51 hombres y 29 mujeres) con una edad mediana de 42 años (rango: 1-90) a los que se practicó una mediana de 1 AMO (rango: 1-3). Hubo 35 (44%) pacientes inmunocompetentes y 45 (56%) pacientes inmunodeprimidos. El estudio morfológico del AMO fue diagnóstico en 10 casos (12% de los pacientes y 10% de los AMO practicados). El cultivo microbiológico del AMO se realizó en 61 (76%) casos y fue positivo en 1 (2%) caso. El estudio PCR para micobacterias se realizó en 62 (77%) casos y fue positivo en 4 (6%) casos. El estudio PCR para Leishmania se realizó en 44 (55%) casos y fue positivo en 5 (11%) casos. El estudio morfológico del AMO fue diagnóstico en el 20% de los pacientes inmunodeprimidos y en el 3% de los pacientes inmunocompetentes (p=0.037; prueba exacta de Fisher). Se realizó un diagnóstico final del paciente con FOD en 47 (59%) casos.

**Conclusión:** La utilidad diagnóstica del estudio morfológico del AMO en un paciente con FOD es muy baja. Su utilidad aumenta cuando el paciente está inmunodeprimido. Los estudios complementarios del AMO aportan poca información, excepto el estudio PCR para Leishmania.

**MONITORIZACIÓN DE EMR EN LAL-B MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO** **PO-300**

A. Lemes, T. Molero, S. Fumero, M.T. Gómez Casares, A. Suárez,  
H. Luzardo, S. Jiménez, C. Campo  
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

**Objetivo:** 1.º Comparar la técnica de CF con la técnica de PCR en la detección de EMR de LAL-B. 2.º Determinar la utilidad de la monitorización de la EMR por CF en la anticipación de la recaída.

**Métodos:** Se estudiaron los IFA de 26 pacientes al diagnóstico de LAL-B (6 Pro-B; 19 B-común; 1 Pre-B). 11 pacientes fueron monitorizados para EMR en el día +14, en la post-inducción, pre-consolidación precoz, pre-consolidación tardía, dos veces al año en el mantenimiento, fin de tratamiento y en las reevaluaciones posteriores. Los casos fueron estudiados al diagnóstico con un panel de 4 colores (FITC/PE/PECy5/APC), CD34/CD38/CD19/CD45; CD34/CD22/CD19/CD45; CD10/CD20/CD19/CD47; CD66/CD33/CD19/CD34; CD15/CD13/CD19/CD34;KORSA/NG2/CD19/CD45; TdT/CD10/CD19/CD45; CD45/muCi/CD19/CD34. Las muestras fueron procesadas y adquiridas en un FacSort (BD) según el procedimiento BIOMED para las LAL-B. El análisis se realizó con el programa Paint-a-gate (BD). Todos los pacientes fueron estudiados al diagnóstico para los reordenamientos: bcr-abl; TEL-AML1; E2A-PBX; MLL-AF4.

**Resultados:** El 96% de los pacientes presentó al menos 1 IFA al diagnóstico y en el 27% se observó el reordenamiento bcr-abl como única anomalía molecular. El porcentaje de acuerdo entre las dos técnicas fue del 64%. En los 3 casos que la CF fue negativa con PCR positiva, la reducción de la EMR resultó > 4 log. Otros 3 casos mostraron CF positiva con PCR negativa, y, al menos en uno de ellos la PCR no fue capaz de detectar la presencia de enfermedad en el día +14 del tratamiento en una paciente con 2% de blastos que presentaban un IFA idéntico al diagnóstico. Todos los pacientes con reordenamiento bcr-abl presentaban una LAL común y el IFA más prevalente fue la expresión del Ag CD66, en 3 de 7 casos, aunque este hecho no marcó diferencia con el resto de las LAL las cuales expresaban el CD66 en 13 de 19 casos. La expresión de NG2 se observó en sólo 3 de los 26 casos dos de los cuales eran LAL pro-B y ninguna fue bcr-abl. El *cut-off* que mostró mayor sensibilidad y especificidad en predecir la recaída se mantuvo en 0.02%.

**Conclusión:** La CF es eficaz en la monitorización de la EMR en las LAL-B, aumentando el número de casos susceptibles de seguimiento con respecto a la PCR y pudiendo predecir recaídas.

**PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA/MIELOMA VIH+ Y VIH- MUESTRAN UNA RECONSTITUCIÓN INMUNE SIMILAR TRAS RECIBIR UN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE SANGRE PERIFÉRICA (TASPE)** **PO-301**

J.M. Sánchez Ramírez, A. Pérez-Corral, J. Anguita, C. Muñoz Novas, D. Serrano, G. Rodríguez Macías, I. Buño, P. Balsalobre, E. Sarmiento<sup>1</sup>, A. Gómez Pineda, J.L. Díez *Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

**Introducción:** De corto a medio plazo, la RI tras un TASPE en paciente VIH+ con linfoma y mieloma (VIH+pt.) permanece poco conocida debido a la baja frecuencia de este procedimiento en estas condiciones. No obstante, su conocimiento puede constituir un factor importante a la hora de prevenir infecciones y recaídas de la enfermedad.

**Objetivos:** Analizar y comparar, prospectivamente, la RI de pacientes VIH+ y VIH- con linfoma o mieloma tras un TASPE y su influencia en la evolución clínica.

**Métodos:** RI se analizó mediante la cuantificación por citometría de flujo de las poblaciones linfocitarias naive, memoria, memoria-activadas, activadas y efectoras tanto al momento del trasplante como a los 3 y 6 meses posteriores. El injerto de neutrófilos y plaquetas ( $> 0.5 \times 10^9/L$  y  $> 20 \times 10^9/L$  respectivamente) y las complicaciones infecciosas fueron recogidas. Los pacientes de ambos grupos recibieron una mediana de 3 (1-3) líneas de tratamiento previas al trasplante incluyendo la radioterapia local a campo afecto en dos casos. Todos recibieron el trasplante en situación de remisión completa de su enfermedad. Cohorte VIH+pt.: 3 pacientes (4 TASPE) con una mediana de edad de 44 años (42-47) (1 linfoma no Hodgkin-LNH; 1 linfoma de Hodgkin-LH; 1 mieloma-MM). Todos los pacientes recibieron acondicionamiento tipo BEAM, excepto Melfalan 200 en el caso del MM. El caso LH recibió un Segundo TASPE como tratamiento de consolidación acondicionándose con régimen tipo BuxCy. Todos los pacientes fueron al TASPE con una mediana de células CD34+ de  $3.75 \times 10^9/kg$  ( $2.45 \times 10^6-5.8 \times 10^6$ ) infundidas. Todos tomaron la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) durante el trasplante, excepto en el paciente LNH que fue interrumpido temporalmente (día+9 al día+19) debido a toxicidad hepática. Ellos presentaron una carga viral indetectable, excepto el LNH, el cual presentó  $> 50$  copias debido a un mal cumplimiento del tratamiento. Todos tenían más de 400 células CD4+/mm<sup>3</sup>. Cohorte VIH-pt.: 4 pacientes (3 LNH; 1 LH) con una mediana de edad de 29 años (22-57). Todos recibieron régimen de acondicionamiento tipo BEAM y un TASPE con una mediana de células CD34+ infundidas de  $4.3 \times 10^9/kg$  ( $4 \times 10^6-6.4 \times 10^6$ ).

**Resultados:** La cuantificación de las diferentes subpoblaciones linfocitarias en las dos cohortes estudiadas se muestra en la tabla 1. Ambas cohortes alcanzaron injerto de neutrófilos con una mediana de tiempo de 13 días (11-15). El injerto plaquetar se alcanzó con una mediana de 36 días (20-78) y 15 días (13-27) en VIH+pt. y VIH-pt., respectivamente. En VIH+pt., el paciente MM sufrió una aspergilosis pulmonar a los 36 días posterior al TASPE tratado con amphotericina B y hubo 2 pruebas de antigenemia + para citomegalovirus en los pacientes LNH y MM. Ambos fueron tratados satisfactoriamente. A los 3 meses, la cohorte VIH+ había alcanzado ya los niveles pre-TASPE de las subpoblaciones linfocitarias analizadas. El conteo de linfocitos de los VIH- en ese mismo momento fueron mejor que los presentes en el pre-TASPE. Un incremento en los linfocitos activados ha sido descrito en la literatura en los pacientes VIH+ asociándolo con un peor pronóstico. Por el contrario, en el presente estudio, ambas cohortes muestran similares valores de linfocitos activados.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, no hemos observado ninguna diferencia significativa en la RI tras el TASPE entre paciente VIH+ y VIH-, aunque los únicos pacientes que han presentado complicaciones infecciosas serias pertenecían al grupo VIH+. No obstante, es preciso reunir un mayor número de casos para obtener resultados significativos.

**TÉCNICA RÁPIDA DE CMF PARA ESTUDIO DE ROE. NUESTRA EXPERIENCIA** **PO-303**

J. Díaz Arias, C. Maceira Quintás, S. Suárez Ordóñez, C. Font Gonzalo, N. Alonso Vence, D. Vilarinho López, J.L. Bello López *Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela (La Coruña)*

El diagnóstico de esferocitosis hereditaria (EH) se ha basado históricamente en el estudio de la resistencia osmótica eritrocitaria (ROE), generalmente mediante una técnica relativamente laboriosa con gran consumo de tiempo y personal entrenado. Últimamente se han añadido nuevas técnicas mediante citometría de flujo (CMF) usando el compuesto eosin-5-maleimide (EMA). Recientemente (marzo-09) se ha publicado un método rápido de estudio, también mediante CMF, de la ROE.

**Objetivos:** Intentamos con este póster exponer nuestra experiencia con la mencionada técnica, así como contrastar su uso con diversas patologías hematológicas evaluando posibles falsos positivos.

**Métodos y/o pacientes:** Se han realizado hasta el momento más de 20 muestras tanto de pacientes control como de diversas patologías hematológicas (anemias hemolíticas, anemias ferropénicas, sd. mieloproliferativos, sd. mielodisplásicos, etc.) así como muestras de pacientes diagnosticados previamente de EH con las técnicas tradicionales.

**Resultado:** En nuestra corta experiencia con la técnica, no hemos detectado hasta el momento falsos positivos, únicamente una discreta disminución de la ROE en pacientes con anemia hemolítica autoinmune.

**Conclusión:** Dada la rapidez y la facilidad de su desarrollo puede ser usada como screening de EH, previo a la realización de la técnica clásica si existen dudas, o como complementario al estudio por CMF con eosin-5-maleimide. Realizado este primer acercamiento, se precisa de una mayor cantidad de muestras procesadas para evaluar correctamente la técnica, así como determinar su sensibilidad y especificidad.

**DETECCIÓN DE INFILTRACIÓN DEL LCR EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO** **PO-302**

B. Moreno, R. Jiménez, J. Calavia, V. Roldán, A. Campeny, J. Feliu, M.J. Nájera, M.P. Herrera, R. García *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro. Logroño*

**Fundamentos y objetivos:** La afectación del SNC es común en grupos de riesgo en determinadas neoplasias hematológicas, y tanto en el abordaje inicial de estos pacientes como en los que presentan sintomatología neurológica central en la evolución, es imprescindible el análisis celular del LCR. La meningitis tumoral es una complicación con pronóstico infausto, que condiciona un tratamiento intensivo específico. El examen citológico postcentrifugación, a pesar de sus limitaciones de sensibilidad (normal  $< 5$  células linfoides/mL), constituye el método habitual de estudio, aunque recientemente la CMF se está utilizando como procedimiento recíproco.

**Material y métodos:** Entre marzo-2007 y mayo-2009 se han analizado mediante CMF (1 o 2 tubos con cuádruple marcaje en cada uno tras concentración por centrifugación), 48 muestras de LCR correspondientes a 28 pacientes: en 22 sujetos como parte del estudio inicial (3 LLA, 7 LMA/sarcoma granulocítico, 7 LDCCG-B, 3 L. Manto y 2 LNHT), y en 6 por sintomatología de SNC (1 LLA, 1 LMA, 3 LNHT de bajo grado y 1 mieloma múltiple). La combinación de anticuerpos monoclonales se planeaba dirigida específicamente al perfil fenotípico conocido de la enfermedad neoplásica del paciente. Se constató afectación tumoral en 7 pacientes (en total 14 muestras positivas): 4 en el estudio inicial (1 LLA, 1 LMA, 1 LDCCG-B y 1 LNHT) y 3 en los pacientes sintomáticos (1 LLA, 1 LMA y 1 LNHT de bajo grado). En otras 8 muestras además se detectó una pequeña celularidad linfóide no tumoral. Por citología convencional (realizada paralelamente en todas las muestras), solo se obtuvieron resultados positivos en 2 ocasiones (ambas correspondientes al mismo paciente, una LLA en recaída con intensa pleocitosis), normalizándose antes que la CMF en la evolución. En el resto de los casos la CMF resultó más sensible, detectando enfermedad mínima residual (EMR) y condicionando el tratamiento hasta su desaparición.

**Conclusiones:** La CMF es una técnica de considerable mayor sensibilidad y especificidad que el estudio citológico convencional para la evaluación de la afectación del LCR en neoplasias hematológicas, tanto en la valoración inicial como en el seguimiento del tratamiento de los pacientes con enfermedad en SNC. De forma análoga a lo que sucede en el estudio de la EMR por CMF en muestras de MO y SP, su uso puede permitir ajustar el tratamiento tanto profiláctico como curativo, intensificando la terapia en pacientes con detección inicial o persistencia posterior de mínima enfermedad tumoral, y evitando sobretreatmento con toxicidad innecesaria en el resto. Bajo nuestro punto de vista, sería necesario un nuevo protocolo de actuación terapéutica en afectación del SNC basado en la detección por CMF.

**NECROSIS MEDULAR EN DOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA MALIGNA** **PO-304**

EJ. Díaz Gálvez, L. Medina Marrero, M. Bourgeois García, J. Fernández Calvo, D. Borrego Barquero *Hospital Clínico Universitario. Valladolid*

La necrosis medular es un hallazgo poco frecuente en la práctica clínica; se define como necrosis del tejido mielóide y del tejido conectivo medular en áreas extensas de hueso. Su diagnóstico es histológico y su complicación hematológica más frecuente es la pancitopenia. A continuación se describen dos pacientes con enfermedades hematológicas diferentes y un mismo patrón en biopsia ósea:

**Caso 1:** Varón de 71 años, enfermedad del broncopulmonar obstructiva crónica y diagnosticado de linfoma folicular B tratado con RCOP (1º: 26-12-07 y 6º: 25-4-08) en mantenimiento con Rituximab (4 ciclos), consulta por disnea, hiporexia, pérdida de peso, fiebre, y afonía. Exploración: hipoventilación pulmonar. Hemograma: Hb 17 gr/dl, leucocitos  $2.48 \times 10^9/L$  (E1, B 1, S 27, 59 L, 12 M) plaquetas  $154000 \times 10^9/L$ . Bioquímica: fosfatasa alcalina 174 LDH 2024,  $\beta_2$ -microglobulina 2.1, ferritina 2153, resto normal. TAC: conglomerados adenopáticos subcarinales de  $5 \times 6$  cm, múltiples adenopatías retroperitoneales e iliaca distal izquierda de 1.5 cm. Aspirado medular: magma amorfo con fondo eosinofílico, cuya celularidad no es posible de identificar. Laringoscopia: parálisis de cuerdas vocales que precisa traqueotomía urgente. Exitus.

**Caso 2:** Mujer de 56 años diagnosticada de LMC con mínima respuesta citogenética, que consulta por impotencia funcional en EEII. Hemograma: Hb 12 gr/dl, leucocitos  $34 \times 10^9/L$  (S 56, E 2, B 4, L 6, M 9, mielocitos 1, metamielocitos 19, blastos 3), plaquetas  $541 \times 10^9/L$ . Bioquímica: GGT 218, FA 740, LDH 960, ferritina 2500,  $\beta_2$  microglobulina 6, resto normal. Aspirado medular sin grumos. Material amorfo que rodea a las células, que están desintegradas, no siendo posible su diferenciación citológica; se observan numerosas vacuolas de grasa. Celularidad disminuida con presencia de las 3 series hematopoyéticas; se detectan 9% de blastos, con aumento de basófilos (24%) y eosinófilos (14%). Biopsia ósea: Amplia necrosis de tipo isquémico, observándose un sombreado celular y algunos vasos de pequeño calibre con trombos en su luz. RM pelvis: Áreas focales de hiperintensidad de señal ósea en pelvis coincidiendo con zonas residuales de médula ósea roja, en articulación sacroiliaca la destrucción ósea se acompaña de una masa de partes blandas que infiltra músculo piramidal y glúteo menor de  $6 \times 5$  cm. DX: necrosis de médula ósea. Masa pélvica (posible sarcoma granulocítico). La alta asociación con neoplasias (90%), principalmente hematológicas (60%), y la reversibilidad con tratamiento intensivo, justifican una búsqueda exhaustiva de la causa subyacente siempre que se diagnostique esta rara afección. La RNM es un método no invasivo que puede demostrar el grado de la necrosis y orienta las zonas viables de médula ósea para biopsiar.



### RELACIÓN ENTRE LA CLONALIDAD KAPPA O LAMBDA Y FACTORES PRONÓSTICOS EN 122 PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

**PO-305**

B. Cidoncha Morcillo, A. Rodríguez Fernández, J. Reyes Rodríguez, M. García Díez, E. Arbelo, M. Constantino Bermejo  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

**Introducción:** Los factores pronósticos clásicos en la leucemia linfática crónica incluyen el estadiaje clínico, la morfología linfocitaria en sangre periférica y el tiempo de duplicación linfocitaria. También se describen factores de tipo biológico entre los que se encuentran marcadores séricos como la beta 2 microglobulina, el CD23 soluble, la expresión de CD38, el ZAP 70 y la timidín kinasas. Dentro de este grupo se han incorporado recientemente factores pronósticos de tipo genético y molecular (13q-, 11q-, 17p- y trisomía 12). No hemos encontrado en la literatura relación entre la clonalidad kappa o lambda y la evolución de la enfermedad.

**Material y método:** Hemos revisado un total de 122 leucemias linfáticas crónicas con el objetivo de establecer relación pronóstica en función de la clonalidad kappa o lambda del proceso, para ello hemos valorado la relación entre estos parámetros y factores pronósticos reconocidos como estadio de Binet, expresión de CD38, de ZAP 70, y valores de beta 2 microglobulina. Los resultados se expresan en la siguiente tabla. Del total de casos (122) 89 expresaban clonalidad kappa o lambda. El resto 33 casos, no expresaban inmunoglobulinas de superficie.

**Resultados:** Ver tabla adjunta.

**Conclusiones:** No existen diferencias significativas en el Estadiaje Clínico, nivel de

	ESTADIAJE CLÍNICO (BINET)	B2 Microglobulina Valores Séricos Elevados	EXPRESIÓN CD38	POSITIVIDAD ZAP70	Necesidad Tratamiento Paciente Progresión
Monoclonalidad Kappa 64/89 (72%)	A-49(77%) B-6(4%) C-9(19%)	18(28%)	14(22%) >30%	2 casos	23(36%)
Monoclonalidad Lambda 25/89 (28%)	A-19(78%) B-2(9%) C-4(12%)	9(34%)	14(57%) >30%	1 caso	9(37%)
Resultados Estadísticos	P no significativa (chi cuadrado)	P no significativa (chi cuadrado)	P=0,004 (test exacto de Fisher)		

B2Microglobulina o Positividad del ZAP70 entre ambos grupos. En leucemia linfática crónica con clonalidad lambda (n=25) encontramos un aumento significativo en el número de pacientes (14 (57%)) con expresión de CD38 > 30% comparadas con las de clonalidad kappa. No existen diferencias entre los 2 grupos en cuanto a progresividad traducida en necesidad de tratamiento. Se podría analizar la relación entre la clonalidad kappa o lambda y otros factores pronósticos como los genéticos, no realizados en este trabajo por la antigüedad de algunos casos.

### LINFOMA T PANICULÍTICO EN GESTANTE

G. García Donas, A.M. Benito, V. Parra, A. Menchero, I. Suárez  
Hospital Infanta Elena. Madrid

**PO-307**

**Introducción:** El Linfoma de células T paniculítico subcutáneo (SPCTL) es una variedad de linfoma T periférico de baja incidencia y los casos descritos en gestantes son excepcionales. 1 Se distinguen dos entidades, 2 el SPCTL-AB con fenotipo de célula T alfa/beta, CD4-, CD8+, CD56-, de pronóstico favorable, sobre todo si no se asocia a sd. hemofagocítico (SHF), con localización en la mayoría de casos sólo cutánea y el SPCTL-GD o CGD-TCL con fenotipo de célula T gamma/delta, CD4-, CD8-, CD56+, de mal pronóstico, frecuente SHF acompañante y afectación de otros territorios. El tratamiento en los SPCTL-AB no es estándar y varía desde regímenes poliquimioterápicos tipo CHOP a inmunosupresores como Prednisona u otros (CyA, Clorambucil, MTX) consiguiendo tasas similares de respuesta, según una revisión reciente de 63 casos, 3 por lo que en los casos sin SHF es cuestionable la indicación de CHOP como primera línea de tratamiento.

**Caso clínico:** Paciente de 24 años primigesta de 16 sem. que consulta por inflamación MSD siendo diagnosticada de celulitis y tratada con Cloxacilina. Reingresa dada persistencia de sintomatología con empastamiento y aumento de temperatura brazo dcho. desde codo hasta raíz de brazo, edema en antebrazo y aparición de fiebre.

**Exámenes complementarios:** • Hemograma: Hb 9.2 gr/dL, leucocitos 2,3 x 10<sup>9</sup>/L (N: 1.4 L: 0,6), Plaquetas normales. • Bioquímica y proteinograma: normal salvo leve aumento transaminasas (GOT 150 U/L, GPT 154 U/L), LDH 701 U/L y B2-microglobulina: 3,2 mcg/mL. • Serología virus negativa. • Biopsia cutánea MSD: Linfoma T paniculítico (positividad CD3, CD5, CD8, índice de proliferación Ki67 > 25%, presencia de granzima B y monoclonalidad para RCT). • El estudio de extensión con Rx tórax, Eco abdomen y biopsia-aspirado MO no mostró afectación extracutánea.

**Tratamiento:** Se inició corticoterapia a bajas dosis hasta confirmar diagnóstico consiguiendo mejoría parcial, desaparición de fiebre y normalización de bioquímica hepática y hemograma. Actualmente se ha aumentado dosis de Prednisona (2 mg/kg/d) en bolo x 5 días cada 2 semanas.

**Conclusiones:** I) Se confirma la localización exclusivamente cutánea como en la mayoría de los SPCTL-AB. II) Teniendo en cuenta el tipo de linfoma sin SHF y el estado gestacional, consideramos de elección como primera línea de tratamiento la corticoterapia, aunque la evolución determinará la necesidad de un aumento de dosis o una terapia más agresiva. III) Es necesario registrar estos casos para facilitar un mejor análisis y optimizar el tratamiento.

### HALLAZGO DE CRISTALES BIRREFRINGENTES EN BIOPSIA-ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA: HIPOXALURIA PRIMARIA. A PROPOSITO DE UN CASO

**PO-306**

M.S. Díaz Gallardo, M.R. Prieto Bonilla, M.L. Pérez Vaca, M. Martín Velázquez<sup>1</sup>, I. García<sup>2</sup>, A.I. Heiniger Maza  
Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Servicio de Nefrología. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Introducción:** La hiperoxaluria primaria (HP) es un desorden metabólico de herencia autosómica recesiva. Tiene una incidencia anual de 0.11-0.26/100000 niños nacidos. Se trata de un defecto enzimático que aumenta la conversión de Glicoxilato en Oxalato poco soluble. Éste se deposita en el riñón causando nefrocalcinosis, urolitiasis, fracaso renal agudo o crónico y finalmente enfermedad renal terminal. También afecta a otros órganos como corazón, paredes vasculares, sistema músculo-esquelético y ojo.

**Caso clínico:** Varón de 24 años en programa de hemodiálisis por insuficiencia renal crónica secundaria a cálculos coraliformes bilaterales. En febrero de 2007 ingresa en el Hospital Comarcal de Melilla por deterioro del estado general, cuadros febriles recurrentes y episodios reincentes de artritis. Durante su ingreso presentó nuevos episodios de artritis por Staphylococcus epidermidis y enterococcus, osteonecrosis, hemorragia digestiva alta, pericarditis urémica, neumonía, hipercalcemia, anemia de procesos crónicos y sospecha de espondilodiscitis secundaria a nueva bacteriemia, motivo por el cual se traslada a nuestro centro. A su llegada se encontraba con muy mal estado general, caquético y febril. A la exploración destacaba sople pansistólico, hepatoesplenomegalia, edemas distales y atrofia muscular. Analíticamente presentaba Hb 8.3 gr/dl, leucocitos 18.9 x 10<sup>9</sup>/L (47.8% neutrófilos), Cr 5.3 mg/dl, GGT 544 U/L, FA 531 U/L, ferritina 5939 ng/ml. En el mapa óseo existían múltiples deformidades así como osteopenia e imágenes líticas alternando con otras blásticas. Los diferentes cultivos microbiológicos fueron negativos. Ante estos hallazgos que sugerían la existencia de una alteración metabólica, se solicita Biopsia-aspirado de médula ósea (BAMO). Al realizar la punción se aprecia un hueso muy blando con aspirado fácil. En el aspirado de médula ósea se observan células gigantes multinucleadas de serie macrófago-monocítica englobando unos cristales que refringen bajo luz polarizada. En la biopsia se puede ver una amplia sustitución del espacio medular por depósitos de cristales dispuestos concéntricamente que refringen bajo luz polarizada, con reacción periférica de células gigantes y destrucción de trabéculas óseas. Ante estos resultados es diagnosticado de HP. Sin embargo, el paciente continúa con un deterioro clínico progresivo y fallece un mes después de su ingreso.

**Conclusiones:** La HP es una enfermedad rara y grave, cuyo único tratamiento curativo es el trasplante de hígado o hígado-riñón. Su diagnóstico suele demorarse incluso años, lo que conlleva un deterioro importante del paciente y condiciona la posibilidad de recibir un tratamiento adecuado. Aunque el diagnóstico definitivo se obtiene mediante técnicas de biología molecular en la biopsia hepática, un gran número de casos se diagnostican de manera fortuita por los hallazgos morfológicos en la BAMO.

### VARIANTE APLÁSICA DE TRICOLEUCEMIA. A PROPOSITO DE UN CASO

**PO-308**

V. Peri, S. Guedes Mesa, M.T. Marrero Quintana, J.M. Bosch Benítez, J.L. Afonso Martín, S. Soler Martínez, J.A. Ruano León, I. Nieves Plá, M. Tapia Martín, F. Fernández Fuertes, J.M. Díaz Cremades  
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

La tricoleucemia es una neoplasia indolente de linfocitos B poco frecuente y que se caracteriza por la presencia de pancitopenia, esplenomegalia y fibrosis medular. Sin embargo existe una forma de presentación infrecuente con aplasia medular que puede conllevar a errores diagnósticos. Presentamos el caso de un paciente con Tricoleucemia y aplasia medular.

**Caso clínico:** paciente varón de 63 años que ingresa por neumonía del LMD observando bicitopenia en el hemograma con hemoglobina de 91 gr/L, Leucocitos: 2,1 x 10<sup>9</sup>/L (Segmentados 68%, Linfocitos 30%, Monocitos 0% y Eosinófilos 2%) Plaquetas de 327 x 10<sup>9</sup>/L y Reticulocitos: 1,94%. En la bioquímica destacaba una hipalbuminemia así como una LDH: 322 U/L (Normal < 247). Se decide realizar una biopsia de médula ósea siendo el aspirado de la misma intensamente hipocelular, con presencia de abundantes mastocitos, células del estroma y escasa representación de células hematopoyéticas compatible con aplasia medular. Dada la monocitopenia absoluta se decide realizar por citometría de flujo un panel-B para descartar un síndrome linfoproliferativo crónico. El 91% de los linfocitos eran CD19 positivo así como CD11c, CD25, FMC7, CD20, CD103 y Kappa; siendo negativos para CD5, CD10, CD23 y lambda. Por histología el cilindro óseo mostraba espacios medulares hipocelulares con escasa celularidad hematopoyética y presencia de un infiltrado intersticial linfocítico de talla pequeña con citoplasma amplio y claro. Por inmunohistoquímica CD20 y CD79a positivo, CD5 y CD23 negativos. Fibrosis reticulínica moderada y abundantes depósitos de hierro. El reordenamiento de IgH era monoclonal. En las pruebas de imagen destacaba una condensación pulmonar con broncograma aéreo y derrame pleural derecho, así como una discreta esplenomegalia. Siendo diagnosticado de tricoleucemia variante aplásica recibió tratamiento con Cladribina subcutánea alcanzando la remisión hasta la fecha (7 meses).

**Discusión:** la forma aplásica de la tricoleucemia es muy poco frecuente, esquelándose que pudiera estar mediada al igual que la monocitopenia por citoquinas liberadas por el tricoleucocito ya que el mismo es un linfocito B activado. Existe en la literatura pacientes con tricoleucemia erróneamente diagnosticados de anemia aplásica y tratados con inmunosupresión (ATG + Ciclosporina) con buena respuesta. Se piensa que ATG actúa no solo eliminando las células T que pueden producir inhibición de la hematopoyesis si no también las células B, aunque el mecanismo de acción aún no está claro. Es recomendable frente a una médula aplásica realizar no solo por citometría de flujo un Panel para descartar HPN si no también para Síndromes Linfoproliferativos B, sobre todo en los casos que se aprecia monocitopenia en sangre periférica.

## BANCO DE SANGRE Y HEMOTERAPIA

### EXPERIENCIA DE CUATRO AÑOS DEL CENTRO DE HEMODONACIÓN DE MURCIA EN LA APLICACIÓN DE LAS TÉCNICAS NAT PARA LA DETECCIÓN VHC, VHB Y VIH

PO-310

A. Cascales, M.J. Candela, M.J. Moreno, M.L. Lozano, J. Franco, J. Rivera, V. Vicente  
 Centro Regional de Hemodonación de Murcia

Desde el RD 1088/2005 es obligatorio la realización de técnicas de ampli-ficación genómica del ácido nucleico (NAT) para el VHC en donaciones de sangre. En nuestro Centro se decidió iniciar al mismo tiempo el cribado para VIH y VHB por NAT.

**Objetivo:** analizar la aportación de las técnicas NAT al screening de agentes infecciosos del VHB, VHC, VIH en nuestro centro tras 4 años de implanta-ción.

**Material y métodos:** Entre el 8 de noviembre de 2005 y el 31 de abril de 2009 se cribaron 180.840 donaciones de sangre. Todas las unidades de san-gre fueron testadas para VHB, VHC, VIH mediante técnicas ELISA y técnicas NAT. La determinación del NAT se realizó de forma automatizada mediante la técnica Procleix Trigris de Chiron en muestra individual. Ante una muestra reactiva por NAT, se repite el NAT tres veces y se realiza el discriminatorio. Cuando las repeticiones y discriminatorio son negativos se determina la sero-logía completa del VHB.

**Resultados:** 92 donaciones resultaron reactivas para VHC, VIH y/o VHB por técnicas de serología y/o NAT. 80 donaciones resultaron positivas por ambas técnicas y 12 por una sola (5 por serología y 7 por NAT). Los 6 donantes reactivos sólo por técnicas NAT resultaron ser: 1 VHB en periodo ventana, 2 VHB ocultas, y en los otros 3 casos el NAT fue repetidamente reactivo, con discriminatorio negativo y anti-HBc positivo (posibles hepatitis B ocultas). De los 5 casos con serología positiva y NAT negativo, en 4 de ellos detectamos anticuerpos anti-VHC (RIBA +), probablemente en relación con hepatitis C curadas; y un HbsAg positivo con NAT negativo y serología confirmada de VHB.

**Conclusiones:** La realización de la técnica NAT ha aumentado la sensibilidad en la detección del virus de la hepatitis B, y por tanto, ha disminuido su riesgo de transmisión. En nuestro Laboratorio, no hemos detectado una mejora en el rendimiento de las técnicas NAT frente a las serológicas en la detección de la infección por VIH y VHC. Las técnicas NAT no sustituyen a las serológicas sino que suponen un complemento al cribaje de agentes infecciosos.

### USO DE NOVOSEVEN EN EL HOSPITAL DEL MAR

PO-309

J. Tena, M. López, C. Besses, M. Carrasco  
 Servicio de Hematología y Medicina Transfusional. Hospital del Mar. Barcelona

**Fundamentos:** El factor VII recombinante activado (rFVIIa Novoseven, Novo-nordisk, Dinamarca) se desarrolló y aprobó para el tratamiento de episodios hemorrágicos y prevención de los mismos en pacientes con antecedentes de hemofilia congénita, hemofilia adquirida, déficit congénito de F-VII y tromboastenia de Glanzmann. Actualmente está muy extendida su utilización como medicamento de uso compasivo en casos de sangrado vital.

**Objetivos:** Analizar las indicaciones de administración del Factor VII recombinante activado en un único centro durante el período 2006-2009.

**Pacientes y métodos:** Se utilizó la base de datos del Servicio de Farmacia Hospitalaria para conocer a qué pacientes se había administrado rFVIIa en nuestro centro. Se incluyeron un total de 22 pacientes (16 hombres y 6 mu- jeres) con una edad media de 53,8 años. Se administró rFVIIa por diferentes motivos: profilaxis quirúrgica en un déficit congénito de FVII (n=1), leucemia aguda promielocítica con hemorragia pulmonar (n=1), trasplante renal en tra- tamiento con clopidogrel (n=1), politraumatizados (n=4), hemorragias digesti- vas altas (n=4), hemorragias internas (n=4), contusión renal (n=1), hematoma subdural (n=1), hematoma de ganglios basales (n=1), hemorragia subaracnoi- dea (n=1), hemorragia intraventricular (n=1), síndrome compartimental (n=1) y rotura de aneurisma abdominal (n=1). Se administraron un total de 48 dosis, y la dosis media recibida por paciente fue de 2,18 unidades. Estos pacientes recibieron de media 13,5 concentrados de hematies, 5,6 unidades de plasma fresco congelado y 3,14 pool de plaquetas.

**Resultados:** La media de TP previa a la administración del rFVIIa fue del 37,71% y la posterior del 105,54%. La media de INR previa a la administración del rFVIIa fue de 2,72 y la posterior de 1,21. De los 22 pacientes estudiados, 9 (41%) fallecieron (4 por shock hipovolémico y el resto por complicaciones secundarias a su patología de base), 1 (4,5%) fue trasladado a la UCI hepática de otro centro y 12 (55%) evolucionaron favorablemente. 2 pacientes (9%) presentaron fenómenos tromboembólicos tras la administración del rFVIIa (trombosis de una fístula arteriovenosa interna en paciente con insuficiencia renal crónica y AVC cardioembólico).

**Conclusiones:** Únicamente un paciente (4,5% del total) recibió Novoseven de acuerdo con las indicaciones autorizadas. Se necesitan estudios conclu- yentes que demuestren la utilidad del rFVIIa en fenómenos hemorrágicos sin indicación en ficha técnica, así como guías de utilización consensuadas a nivel hospitalario.

### ADECUACIÓN DE LA INDICACIÓN DE LA TRANSFUSIÓN DE PLASMA Y EFECTOS SOBRE LAS ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN

PO-311

J.M. Alonso Domínguez, E. Martín, A. Pardo, C. Zamora, D. Velasco, M. Jiménez  
 Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Objetivo:** Varios estudios muestran que el plasma se utiliza inadecuadamente en un alto porcentaje de casos. También se ha puesto en duda la capacidad del plasma para corregir las alteraciones de coagulación mínimas o moderadas. El objetivo de este estudio es valorar la adecuación de la transfusión de plasma en este hospital, basándose en los criterios estableci- dos por la SETS, y el efecto de la infusión de plasma sobre las pruebas de coagulación.

**Métodos:** Se han analizado las peticiones de transfusión de plasma durante un mes. Si la razón transfusional no venía indicada se ha contactado con el servicio solicitante para especificarla. El umbral de las alteraciones de las pruebas de coagulación establecido es: TP>1.6 INR>1.7, TTPA>1.5 veces el valor normal, y fibrinógeno <100mg/dl. Los valores de las pruebas de coagulación pre y posttransfusionales se han recogido utilizando el soporte informático del hospital.

**Resultados:** La muestra es de 130 transfusiones, con 541 unidades de PFC transfundi- das en 103 pacientes. La mediana de edad era de 68 años. En 126 transfusiones se pudo determinar la adecuación de la indicación. Se observó que en 78 casos la indicación era correcta (61,9%) con las siguientes razones transfusionales: 23% sangrados no quirúr- gicos, 17% reversion de ACO, 17% PTT, 16% hepatópatas y trasplante hepático, 12% sangrados intraoperatorios, 6% transfusión masiva y 5% profilácticas previas a cirugía o maniobra invasiva. En 48 episodios la indicación transfusional era incorrecta (38,1%), las razones eran: 77% sangrado con coagulopatía inferior al umbral establecido, 16% de los casos sin sangrado ni maniobra invasiva y el resto por diversas razones inadecuadas. En 103 transfusiones se pudo ver el efecto del plasma sobre la coagulación ya que tenían coagulación previa y posterior a la transfusión valorable. Se han analizado en 2 grupos dependiendo de si su INR era >2 ó ≤2 con los siguientes resultados:

	Número de transfusiones	Media (INR pre - INR post)	Media Unidades de PFC transfundidas	Media de edad
Global	103	0,57	3,54	64,7
Pacientes con INR ≤2	74	0,07	3,6	63,6
Pacientes con INR >2	29	1,8	3,34	70,27

**Conclusiones:** Como se puede apreciar en los resultados obtenidos un gran número de transfusiones de plasma se realizan inadecuadamente. La mayor parte de éstas se deben a sangrados con coagulopatías por debajo del umbral establecido por la SETS. También se observa el escaso efecto que tiene la transfusión de plasma en la corrección de los valores de coagulación mínima o moderadamente alterados.

### ANTICUERPOS DEL SISTEMA RH: EXPERIENCIA DE UN CENTRO EN LA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA ALOINMUNIZACIÓN EN LA GESTACIÓN

M. Bastos Oreiro, M. Gasior Kabat, E. Escribano, A. Viejo, A. Rodríguez de la Rúa  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

### PO-312

**Introducción:** La aloinmunización en embarazadas por antígenos pertenecientes al sistema Rh continúa siendo hoy en día un problema serio que requiere un especial seguimiento e intervención precoz.

**Objetivo:** Documentar la frecuencia y describir el comportamiento de anticuerpos frente a antígenos del sistema Rh en el embarazo, evaluar los tratamientos administrados a la embarazada inmunizada y analizar su repercusión en el recién nacido (RN).

**Métodos:** Se utilizó la base de datos informatizada y las historias clínicas de las gestantes aloinmunizadas y de los RN, desde el año 2003 hasta el 2008.

**Resultados:** Estudiamos un total de 289 embarazos, pertenecientes a 260 pacientes. La distribución de anticuerpos fue: anti-D, 180 (63%) (122 sólo anti-D y 58 asociado a otro anticuerpo); anti-E, 59 (20,5%); anti-c, 28 (8,7%); anti-C, 8 (2,8%); anti-e, 5 (1,7%); anti-D,C, 49 (17%); anti-E+c, 6 (2,1%); anti-D,C,E, 5 (1,7%); anti-D,E, 4 (1,4%); anti-C+G, 2 (0,6%), anti-C+e, 1 (0,3%). Diecinueve pacientes presentaban asociado un anticuerpo de otros sistemas, siendo más frecuente los del sistema Fy y JKa. El coeficiente de correlación entre el título por dilución y el título medido por ELAT (*enzyme linked antiglobulin test*) fue de 0,81. El 15% de las pacientes habían sido transfundidas previamente, 66% de las pacientes tenía el antecedente de una gestación previa (120 partos y 30 abortos). Dos de las pacientes con anti-D, habían recibido profilaxis adecuada considerada fallo de profilaxis, 15 la habían recibido en otro centro y 163 no la habían recibido. De las gestantes, cinco pacientes recibieron plasmáferesis. Cuatro recibieron gammaglobulinas. Trece fetos requirieron transfusión intrauterina (TIU), de los que 9 fueron anti-D, 3 anti-D, asociado a anti-E o C y 1 anti-c. Ingresaron en Neonatología de 70 RN, 20 de estos (22,2%) requirieron exanguinotransfusión: 19 (95%) por anti-D y 1 por anti-c, 41 (46,1%) recibieron gammaglobulinas y 52 (58,4%) fueron tratados con fototerapia, 17 (18,9%) requirieron transfusión tardía. Los pacientes que recibieron fototerapia o exanguinotransfusión, presentaban un título de anticuerpos y ELAT más elevado ( $p=0,013/0,018$  respectivamente). Ninguno de los pacientes ingresados en Neonatología con anticuerpo anti-D había recibido profilaxis correcta. Tres neonatos fallecieron como consecuencia de la aloinmunización.

**Conclusión:** El anti-D continúa siendo el anticuerpo de mayor impacto en la gestación y relacionado con mayor frecuencia con complicaciones neonatales. El Anti-E, tiene en general escasa relevancia, bajo título y con excepcionales repercusiones fetales. Anticuerpos muy infrecuentes como el anti-c, tienen importancia clínica requiriendo un estrecho seguimiento de la gestante.

### RECuento DE PLAQUETAS POR DISTINTAS TECNOLOGÍAS Y SU IMPLICACIÓN EN LA DECISIÓN DE TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA SEVERA

M. López Rubio, E. Magro, T. Pascual, J. García Suárez, J.J. Gil Fernández, M.A. Calero, Y. Martín Guerrero, H. Guillén, C. Burgaleta  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

### PO-314

**Introducción:** Aunque los analizadores hematológicos actuales proporcionan recuentos celulares fiables, no muestran la misma exactitud en el recuento de plaquetas en muestras con trombocitopenia severa. Los límites considerados para transfusión profiláctica de plaquetas están entre  $10 \times 10^9/L$  y  $20 \times 10^9/L$ . Los autoanalizadores utilizan métodos basados en la impedancia (PLTi) o dispersión óptica (PLTo) para el conteo de las plaquetas. Los analizadores Cell-Dyn incorporan la posibilidad de utilizar el anticuerpo monoclonal CD61 (InmunoPLT), dirigido contra la GPIIb, para mejorar la exactitud en el recuento de plaquetas. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la correlación de las tecnologías de impedancia, óptica e inmunológica para el recuento de plaquetas y su potencial impacto en la transfusión de plaquetas de pacientes con trombocitopenia severa.

**Material y métodos:** Evaluación comparativa entre los tres métodos de recuento de plaquetas del Cell-Dyn Sapphire (óptico, impedancia) y CD61-InmunoPLT y los dos métodos del Sysmex XE-2100 (impedancia y óptico). Realizamos el estudio en 300 muestras con plaquetas  $> 100 \times 10^9/L$  y en 66 muestras de pacientes con trombopenia post-quimioterapia y recuentos  $< 100 \times 10^9/L$ . Consideramos el método InmunoPLT con CD61 como el de referencia. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS (v15). Analizamos la correlación intraclase de los diferentes parámetros.

**Resultados:** los recuentos de plaquetas muestran una correlación intraclase excelente entre los métodos de impedancia y ópticos de los dos analizadores (correlación intraclase  $> 0,97$ ) cuando el recuento de plaquetas es  $> 100 \times 10^9/L$ . La correlación es buena ( $> 0,90$ ) en recuentos entre  $20-100 \times 10^9/L$ . Sin embargo, con cifras de plaquetas  $< 20 \times 10^9/L$ , la correlación entre InmunoPLT, PLTi y PLTo de ambos equipos es muy baja ( $< 0,44$ ). Las gráficas de Bland Altman demuestran que los valores con CD61 son más altos si plaquetas  $> 10 \times 10^9/L$ , pero más bajos que los otros métodos si plaquetas  $< 10 \times 10^9/L$ .

**Conclusión:** Los recuentos de plaquetas muestran buena correlación entre los métodos ópticos, impedancia e InmunoPLT mediante CD61 cuando la cifra de plaquetas es  $> 20 \times 10^9/L$  pero muy baja cuando la cifra es  $< 20 \times 10^9/L$ . Nuestros resultados sugieren que se debería emplear el método inmunológico para la determinación de plaquetas  $< 20 \times 10^9/L$  ya que los métodos ópticos y de impedancia no proporcionan recuentos fiables de plaquetas. Este método debería considerarse de elección a la hora de decidir la transfusión de plaquetas en pacientes con trombocitopenia severa.

### MONITORIZACIÓN DE LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL DEL HOSPITAL COSTA DEL SOL

A. Medina Pérez, I. Ballesteros Martín, M.E. Moreno Beltrán, M. Casanova Espinosa, M.I. Mata Vázquez, E. Pérez Trueba  
Unidad de Hematología. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

### PO-313

**Fundamento:** La monitorización de la práctica transfusional debe formar parte de los objetivos de las Comisiones de Transfusiones hospitalarias. De hecho aparece como uno de los estándares de calidad del CAT (comité de acreditación en transfusiones) y de la Joint Commission. Entre otros deben valorarse datos de actividad transfusional (consumo de unidades, caducidades, ratio transfusional...), así como idoneidad de la indicación de hemoderivados, datos de cumplimiento de consentimiento informado y hemovigilancia. Presentamos el análisis de la actividad transfusional del Hospital Costa del Sol durante 2008.

**Métodos:** • Obtener los datos de consumo de unidades a través del sistema informático del Servicio de Transfusión. • Cruzar y asociar las bases de datos del Sistema Informático del servicio de Transfusiones con el CMBD de nuestro centro para obtener la tasa de pacientes transfundidos por procedimiento quirúrgico. • Revisar la hemoglobina pretransfusional (a través de la aplicación de laboratorio) por procedimiento. • Contabilizar la tasa de consentimiento informado (C. Informado) mediante la revisión de historias clínicas.

**Resultados:** Ver tabla

Tipo de Cirugía	Pacientes	Transfundidos (%)	Hb pretransfusional	C. informado (%)
Colectomías	137	35	7,4 (6,4 - 8,8)	8,3
Gastrectomías	11	45,5	7,5 (6,6 - 8,0)	60,0
Prótesis caderas	163	30,1	7,2 (4,9 - 8,0)	16
Prótesis rodillas	90	22,2	7,6 (6,7 - 8,8)	44,4
Cirugía columna	18	55,6	7,2 (5,3 - 8,2)	60,0
Miomectomías	65	7,7	6,8 (6,3 - 7,6)	42,9
Histerectomías	180	14,5	7,5 (5,8-8,8)	42,9
Cesáreas	780	3,6	7,5 (6,1 - 10,8)	71,4
Nefrectomías	36	22,2	7,5 (5,9 - 8,8)	50,0
RTU	88	12,5	7,2 (6,0 - 8,9)	33,3
Prostatectomías	50	10	7,7 (7,5 - 8,0)	40,0

**Conclusiones:** Es importante monitorizar la actividad transfusional en los centros hospitalarios, para conocer la situación real en cuanto a los parámetros más relevantes. A partir de estos datos pueden formularse propuestas de mejora, guías clínicas, procedimientos específicos... que ayuden a mejorar la política transfusional y a controlar la adecuación de la práctica transfusional mediante la realización o supervisión de audito-

### BANCO DE TEJIDOS: VIABILIDAD DE LA MEMBRANA AMNIÓTICA. VALORACIÓN DE SU APLICACIÓN EN OFTALMOLOGÍA

C. Carmen Sánchez Ramos, A. Fernández Montoya  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.  
Centro Regional de Transfusión Sanguínea.  
Banco Sectorial de Tejidos de Granada-Almería

### PO-315

**Introducción:** La membrana amniótica (MA) es la capa más interna de la cavidad amniótica. Su principal característica biológica es su escasa antigenicidad, ya que prácticamente carece de HLA -A, -B, -C y DR, siendo por lo tanto improbable la existencia de un rechazo en el receptor. Además, sus células epiteliales poseen una gran cantidad de factores de crecimiento, lo cual favorece la regeneración tisular. Su utilidad es debida a que facilita la epitelización de los tejidos y reduce la inflamación, la neovascularización y la cicatrización residual.

**Objetivos:** Valorar la viabilidad y seguridad de la MA tras su procesamiento en el Banco Sectorial de Tejidos del Centro Regional de Transfusión Sanguínea Granada-Almería, a través de su aplicación y en patología ocular.

**Material, métodos y pacientes:** La placenta se recibe en su totalidad, procedente de cesárea electiva y programada, y en un tiempo no superior a 24 horas (refrigerada), se procesa en la máxima asepsia (condiciones de quirófano). Inicialmente se lava con suero salino, y por tracción mecánica se separa del resto de tejidos. Nuevamente se lava y se introduce en una solución antibiótica (anfotericina B en concentración de 5mg/ml, cotrimoxazol 2ml, tobramicina 5ml y vancomicina 2ml, además bicarbonato y agua estéril destilada) (a 4°C), en la que estará un mínimo 7 horas y un máximo 72 horas. Posteriormente se lava nuevamente y se corta en piezas de 3 x 3 cm que se introducen en la bolsa de congelación. Se añade entonces la solución de criopreservación, constituida por TC199 (como medio de cultivo, con L-glutamina y NaHCO<sub>3</sub>), albúmina al 20% (para nutrir las células) y dimetilsulfoxido (DMSO) (para preservar la estabilidad de la membrana). Se criopreserva a -80°C en congelador eléctrico donde puede permanecer hasta 5 años. Se implantó en patologías oculares en 6 pacientes (melanoma conjuntival, perforación de ampolla de filtración en trabeculectomía por hipertensión ocular (2 casos), causticación ocular (2 casos) y pterigium), de un hospital de Granada entre 2005-2007.

**Resultados:** A) Melanoma conjuntival: se evitó la enucleación (pérdida del ojo). B) Trabeculectomía-perforación de ampolla de filtración: uno de los casos evolucionó favorablemente, y en el otro el beneficio fue indudable ya que la paciente era ciega del ojo derecho y de no haberse podido recuperar el ojo izquierdo hubiera quedado ciega bilateral. C) Pterigium: al minimizar la reacción fibrovascular y la cicatriz residual el beneficio fue considerable. D) Causticación ocular: uno de los casos (un niño) hubiese quedado con visión "cuenta-dedos" de no ser por el implante, y gracias a él recuperó la visión. En el otro caso, la paciente evolucionó bien inicialmente, pero su falta de adherencia al tratamiento y a las revisiones llevó a la visceración del ojo.

**Conclusiones:** La membrana amniótica, tal y como se procesa en nuestro Banco de Tejidos, de acuerdo con los estándares y normativa vigente, tiene una muy buena viabilidad, preservando sus características y propiedades biológicas. Su empleo es útil, como demuestran estos resultados, y también seguro, como se confirma por la ausencia de reacciones durante la cirugía y en el postoperatorio inmediato, así como a largo plazo. En general el implante de membrana amniótica aporta un medio sobre el que los bordes limpios y sanos de la lesión ocular puedan crecer, permitiendo así la recuperación de la solución de continuidad. El estado previo de la lesión, su profundidad, extensión, patología concomitante, afectación de estructuras adyacentes, así como colaboración del paciente en los cuidados postquirúrgicos, intervienen en la efectividad del implante. Respecto al tamaño de las piezas, según se recoge en algunos de los informes de implantes cumplimentados por los oftalmólogos, es el idóneo para poder sustentarse en el ojo, ya que están sometidos a la fricción continua del parpadeo, y un mayor tamaño supondría, de un lado, un mayor peso de la pieza, y de otro, que al utilizarse en lesiones mayores el beneficio podría ser menor. El implante de MA resulta una opción terapéutica eficaz existiendo un beneficio objetivo para el paciente.

**DIEZ AÑOS DE TRANSFUSIONES DE PLAQUETAS DE DONANTES RH(D) POSITIVO A PACIENTES RH(D) NEGATIVO CON ENFERMEDAD HEMATOLOGICA**

**PO-316**

J. Cid, J. Do Nascimento, A. Soley, L. Escoda, A. Ugariza, A. Llorente  
Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona. IISPV. Universitat Rovira i Virgili

**Fundamento y objetivo:** Los antígenos del sistema Rh no están presentes en la membrana plaquetaria. Sin embargo, los escasos hematíes presentes en los concentrados de plaquetas (CP) pueden ser el origen de la aloimmunización anti-D. Desde 1999, nosotros analizamos de forma prospectiva la aparición de anticuerpos anti-D en pacientes Rh(D) negativo con enfermedad hematológica que reciben transfusiones de CP procedentes de donantes Rh(D) positivo.

**Métodos y pacientes:** Los criterios de inclusión fueron: pacientes con enfermedad hematológica que recibieron CP procedentes de donantes Rh(D) positivo, con anticuerpos anti-D no detectados antes de la primera transfusión y sin exposición previa a componentes sanguíneos. No se administró la inmunoglobulina anti-D después de la transfusión de CP procedentes de donantes Rh(D) positivo. Los CP transfundidos se obtuvieron de donaciones de sangre total fraccionada con el sistema de la capa leucoplaquetaria o de plaquetoféresis. La búsqueda de anticuerpos irregulares se realizó mediante la prueba de la antiglobulina indirecta en gel con un medio de baja fuerza iónica.

**Resultados:** La serie consta de 73 pacientes (43 hombres y 30 mujeres) con una edad mediana de 56 años (rango: 2-87). La enfermedad hematológica que padecían era: leucemia aguda (38 casos), linfoma no hodgkiniano (17 casos), síndrome mielodisplásico (7 casos), mieloma múltiple (6 casos), linfoma de Hodgkin (3 casos) y leucemia mieloide crónica (2 casos). Sesenta (90%) pacientes recibieron quimioterapia y 22 (30%) se sometieron a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes recibieron un total de 936 CP: 680 (73%) procedían de donantes Rh(D) positivo y 256 (27%) de donantes Rh(D) negativo. La mediana (rango) de CP totales transfundidos, CP Rh(D) incompatible y Rh(D) compatible fue 7 (1-70), 5 (1-55) y 1 (0-35), respectivamente. Ninguno de los 73 pacientes desarrolló anticuerpos anti-D tras un seguimiento mediano de 15 semanas (rango: 0-330). Hubo 59 (84%) pacientes con un seguimiento mínimo mayor de 4 semanas.

**Conclusión:** La incidencia de aloimmunización anti-D en pacientes Rh(D) negativo con enfermedad hematológica que reciben CP procedentes de donantes Rh(D) positivo es muy baja.

**FACTORES PREDICTORES DE TRANSFUSIÓN ALOGENICA EN UN PROGRAMA DE AUTODONACIÓN PREDEPÓSITO**

**PO-318**

C. Salvador Osuna, N. Fernández Mosteirín, M. Guillén, R. Rubio, M. Abio, A. Iborra, C. Sierra, J. Cuenca<sup>1</sup>, A. Serrablo<sup>2</sup>, D. Rubio Félix, J.A. García Erce  
Servicios de Hematología, <sup>1</sup>Traumatología y <sup>2</sup>Cirugía General.  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Introducción:** la autodonación predepósito (AP) se emplea en cirugía como un método de prevenir la transfusión de sangre alogénica (TSA). Si bien la utilidad de la misma es un hecho aún discutido, es cierto que la técnica, debe ser optimizada para resultar coste efectivo.

**Objetivos:** analizar los factores predictores de TSA en pacientes quirúrgicos en un programa de AP.

**Pacientes y métodos:** revisión de datos clínico analíticos y demográficos de pacientes remitidos a nuestro servicio para AP. Se valoran sexo, edad, peso, volemia, tipo de intervención, hemograma y metabolismo del hierro basales y previos a cada donación.

**Resultados:** desde 1993 hasta noviembre de 2008 se remiten para AP 3.415 pacientes, 1.904 varones y 1.511 mujeres (44,2%). Edad mediana: 62 años (DE: 16,3). Un 8% de los pacientes fueron excluidos por diversas causas o declinaron autodonar. En el estudio univariante, se relaciona con la TSA el sexo (mujer), peso (inferior a la mediana), hematocrito, hemoglobina (HB), RDW, ferritina (por debajo del límite) basales; la no utilización de EPO y la exclusión del programa de AP. En el estudio multivariante, se relacionan con la TSA el peso (p 0,009), la exclusión del programa de AP (p 0,029), la cirugía oncológica hepatobiliar (0,0001) y la cirugía de recambio protésico (0,0003). Llama la atención el hecho de que la HB basal no resulte factor predictor. Se valoró la posibilidad de que el empleo de EPO previa a las autodonaciones y al acto quirúrgico en los pacientes con cifras de HB inferiores a 13 g/dL podría influir, por lo que se efectúa un nuevo modelo de regresión excluyendo a los pacientes en los que se empleó EPO. En este caso, los factores predictivos fueron: la HB basal (por cada 10 g/dL de descenso de HB, el riesgo de TSA se incrementa un 8% (p 0,0068), la ferritina basal (p 0,03), la exclusión del programa de AP (p 0,03), la cirugía oncológica hepatobiliar (p 0,00009) y la de recambio de prótesis de cadera o rodilla (p 0,0015).

**Conclusiones:** la HB basal es un factor predictor de TSA, si bien el empleo de EPO ha limitado su importancia en nuestra serie. La inclusión del paciente quirúrgico en un programa de AP, ha demostrado, en nuestro centro, ser útil en la prevención de la TSA. Los predictores de TSA más importantes de nuestra serie fueron la cirugía oncológica hepática y los recambios protésicos, por lo que en este grupo debe mejorarse la estrategia de AP, posiblemente mediante el empleo de EPO.

**PROGRAMA INDIVIDUALIZADO DE AHORRO DE SANGRE EN PACIENTES CON CIRUGIA ELECTIVA DE ARTOPLASTIA DE CADERA Y RODILLA**

**PO-317**

T. Caballero Velázquez, L. López Corral, J. Alonso, E. Sebastián, J.R. González Porras, M. J. Nieto González, M. Corral  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** La exposición de pacientes a una transfusión alogénica en cirugía electiva de artroplastia de cadera y rodilla puede ser minimizada mediante diferentes estrategias que mejoran los niveles de hemoglobina y ferritina preoperatoria. El tratamiento farmacológico individualizado durante el preoperatorio de cirugía ortopédica electiva ha demostrado ser eficaz y beneficioso tanto para el paciente como para nuestra institución en el periodo 2004-2007 (González-Porras et al, Transfusión Medicine, 2009, 19, 35-42).

**Objetivo:** Evaluar los resultados de nuestro programa individualizado de ahorro de sangre en el periodo 2008-2009 y comparar los resultados obtenidos con los del periodo 2004-2007.

**Pacientes y Métodos:** Doscientos ocho pacientes (edad media: 72,3, mujeres 62,5%) con indicación establecida de prótesis de rodilla o cadera electiva fueron evaluados en el servicio de transfusión el mismo día de la consulta preanestésica, sin fecha asignada para la cirugía. En función de su situación médica y los niveles basales de Hb y ferritina se asignaron a una de las siguientes estrategias: a) no intervención, b) tratamiento con hierro (Fe) oral [Ferroglicina sulfato (Ferro Sanol®); hasta la intervención quirúrgica], c) tratamiento con Fe I.V. [Hierro sacarosa (Venofer®), d) eritropoyetina (rHuEPOα) más Fe I.V.

**Resultados:** 62/208 pacientes (29,8%) incluidos en nuestro programa no requieren ningún tratamiento farmacológico en el preoperatorio, se pautó hierro oral a 124 (59,6%) y se administró hierro intravenoso a 22 (10,6%). Ningún paciente se consideró candidato a recibir tratamiento con eritropoyetina + hierro intravenoso. El 26,5% de los pacientes recibieron transfusión alogénica (2,4 +/-1,3) sin diferencias estadísticamente significativas en los 3 grupos: no intervención 16/62 (22,6%), hierro oral 36/124 (29%) y hierro intravenoso 6/22 (27,3%). La media de hemoglobina al alta fue 10,8 +/-1,4 g/dl. Los pacientes que recibieron transfusión presentaron una Hb al alta significativamente inferior a los que no fueron transfundidos (10 vs 11,1, p<0,001). Los factores predictivos de transfusión fueron la Hb basal (p<0,001) el tipo de cirugía (PTC, p<0,001) y el peso (p=0,049). Comparado con el programa de ahorro de sangre durante 2004-2007 se objetivó un incremento significativo de la transfusión (18,8% vs 26,5% p<0,001).

**Conclusiones:** en el periodo 2008-2009, se ha producido un incremento significativo de la transfusión alogénica, que no se justifica en base a los datos de Hb y metabolismo del hierro preoperatorio. Analizaremos si el incremento de la transfusión en el último periodo analizado puede ser debido a la no aplicación de los criterios de uso de CS recomendados (con incremento de la tasa de la transfusión inapropiada). Nos planteamos una intervención educativa que incluya la difusión de los datos y reconsideración de los criterios transfusionales aplicados.

**ESTUDIO COMPARATIVO DE ERITROAFÉRESIS VERSUS SANGRÍAS TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON POLIGLOBULIAS**

**PO-319**

R. López Rodríguez, R. Garrido Ruiz, M.M. Romero González, R. Jiménez Bárcenas, J.A. Muñoz Muñoz  
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

**Objetivos:** En pacientes con poliglobulia, las sangrías terapéuticas han sido el tratamiento deplectivo estándar. Desde el año 2000 hemos realizado eritroaféresis terapéuticas como método alternativo. El objetivo de esta revisión, es evaluar los procedimientos de aféresis con vistas a comparar el rendimiento terapéutico de ambas técnicas.

**Material y métodos:** Revisamos los procedimientos de eritroaféresis realizados en nuestra sección, así como las historias clínicas de los pacientes con poliglobulia sometidos a sangrías terapéuticas, evaluando en ambos grupos diversas variables clínicas y analíticas.

**Los criterios utilizados para ambas técnicas fueron:** Hematocrito > 52% en varones y > 50% en mujeres y/o clínica asociada de hiperviscosidad.

**Resultados:** Hemos analizado 60 pacientes estratificados en dos grupos: aquellos sometidos a eritroaféresis y los tratados con sangrías. Los datos obtenidos se exponen en la tabla adjunta. Los efectos indeseables en eritroaféresis han sido leves, habiéndose detectado 3 incidentes con el acceso venoso, 3 episodios de hipocalcemia reversible con tratamiento oral y un caso de hipertensión arterial, no superando el 3.5% de los procedimientos. Una sangría terapéutica completa de 450ml consigue un descenso de 3 puntos en el valor del hematocrito, mientras que en las eritroaféresis, la extracción de una media de 195 ml es suficiente para este fin. Dado que de los 60 pacientes revisados, 14 han realizado tanto eritroaféresis como sangría, objetivando una media de 6,7 procedimientos por paciente y 1,84 procedimientos por paciente y año en eritroaféresis; en cuanto a las sangrías, se dan 5,6 procedimientos por paciente y 3 procedimientos por paciente y año.

**Conclusiones:** Las eritroaféresis son un procedimiento más eficaz que las sangrías terapéuticas, aumentando la rentabilidad y disminuyendo el número de procedimientos necesarios. En nuestra serie, la seguridad de la eritroaféresis es asumible, ya que los efectos secundarios son mínimos y bien tolerados.

**PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN DONANTE CON RESULTADO DE SEROLOGÍA FALSO POSITIVO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE TRANSFUSIÓN**

**PO-320**

M.J. Candela, A. Cascales, M.J. Moreno, M.L. Lozano, J. Rivera, V. Vicente  
Centro Regional de Hemodonación, Murcia

El manejo de las donaciones y donantes con resultado falso positivo (FP) es un problema en los Centros de Transfusiones (CT). Según la legislación española, estas donaciones deben ser desechadas y los donantes estudiados y en muchas ocasiones rechazados, esto supone una pérdida de donaciones y donantes que realmente no padecen ninguna patología. En el Real Decreto 1088/2005 se especifica que el donante con serología FP se puede readmitir sólo cuando todos los resultados son inequívocamente negativos, y se deja en manos de los CT la elaboración de un protocolo para la readmisión de estos donantes.

**Objetivo:** Comprobar la eficacia de nuestro protocolo de atención al donante con resultado FP.

**Métodos:** Ante una donación con resultado FP, se retiran los productos pero no se informa al donante. Si en las siguientes donaciones persiste el resultado FP, se le da una baja indefinida y se le envía una carta comunicándole el resultado, dándole la opción de volver a donar si transcurrido un tiempo todos los resultados pasan a ser negativos.

**Resultados:** Entre los años 2003 y 2008 detectamos 686 donaciones (de 478 donantes) con resultado FP de un total de 300.785 (0.22%) analizadas. De 478 donantes con resultado FP, se han conseguido recuperar 248 que supone > 50%. En ningún donante se ha producido una seroconversión. Tabla 1: Seguimiento de donantes con serología FP entre 2003-2008:

	VHC	VIH	HBsAg	Total
FP 1 vez donaciones posteriores negativas	14	52	133	199
FP >1 vez donaciones posteriores negativas	3	9	38	50
FP > 1 vez con baja del donante	58	25	26	109
FP 1 vez (2003-07) sin donaciones posteriores	16	24	40	80
FP 1 vez (2008) sin donaciones posteriores	10	19	11	40
Total donantes FP para cada serología	101	129	248	478

**Conclusiones:** El procedimiento utilizado en nuestro CT nos ha permitido recuperar más del 50% de los donantes con resultado FP, sin necesidad de ser citados en el CT, lo que ha supuesto una reducción en la carga de trabajo y disminución de la ansiedad generada en el donante.

**UTILIZACIÓN DE CRIOPRECIPITADO EN PACIENTES CRÍTICOS: VALORACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS**

**PO-322**

C. Gual, M. Díaz, A. Gutiérrez, J. Martínez Serra, L. Lo Riso, A. Bautista, B. Galmés, A. Forteza, J. Besalduch  
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

**Introducción y objetivos:** El crioprecipitado (CP) es un concentrado de proteínas plasmáticas de alto PM (Factor VIII, XIII, v. Willebrand, fibrinógeno y fibronectina) obtenidas por precipitación en frío de unidades de plasma procedentes de múltiples donantes. En nuestro hospital el CP está aprobado en hipofibrinogenemia (< 100 mg/dL), coagulopatía de consumo, hemorragia vital dependiente del tPA, transfusión masiva (> 10 CH/24h), sangrado urémico y enfermedad de von Willebrand. El objetivo primario fue evaluar el correcto uso de CP en nuestra institución, secundariamente analizar el impacto pronóstico de diferentes factores (epidemiológicos, analíticos y terapéuticos).

**Metodología:** Se recogieron de forma retrospectiva (1415 días: 16 mayo 2005-31 marzo 2009) los datos analíticos relevantes pre y posttrasfusionales tanto para determinar la correcta indicación de CP como para identificar posibles factores pronósticos evolutivos, de un total de 31 pacientes tratados con 259 CP. Se recogieron también datos de otros hemoderivados transfundidos concomitantemente (CH, plaquetas, PFC, complejo protrombínico, F.VII). El n.º de transfusiones de hemoderivados se contabilizó a partir de la fecha de inicio del proceso crítico y hasta el momento de la administración de CP. El análisis estadístico univariante se hizo mediante los test Xi 2 y U de Mann Whitney, el multivariante por regresión lineal.

**Resultados:** Los CP se utilizaron mayoritariamente en varones (65,4% de casos), siendo la mediana de edad similar por sexo (61 años en ambos). En el 93,5% de los casos se utilizó en contexto quirúrgico, siendo la cirugía cardiaca la predominante (42% de casos). La media de CP usados por paciente fue de 8,35. La indicación fue adecuada en 20 pacientes (67,71%), siendo la transfusión masiva la más frecuente (13 casos, 41,9%), seguida de hipofibrinogenemia (8 casos, 25,8%), sangrado urémico (6 casos, 19,4%) y CID (5 casos 19,4%). De las diferentes indicaciones (transfusión masiva, hipofibrinogenemia, sangrado urémico, coagulopatía de consumo), en 10 pacientes había una sola, en 8 concurren dos, y en 2 pacientes, tres indicaciones. Hasta en un 32,29% (10 pacientes) se hizo un uso indebido para tratar el deterioro de la hemostasia en cirugía en ausencia de hipofibrinogenemia. La evolución de los pacientes fue positiva en 20 (67,75%) y fatal en 11 (32,25%). El mayor n.º de CP (6 vs. 10), CH (10 vs. 18), CH/día (5 vs. 7) y un APTT1 más alterado (37 vs 63 segundos) fueron factores predictores de éxito. El análisis multivariante demostró que sólo el n.º de CH transfundidos fue predictor de éxito. El sexo, edad, cifras previas de Hb, plaquetas, fibrinógeno y TP, así como las unidades de plasma y plaquetas transfundidas no fueron predictores evolutivos.

**Conclusiones:** Hubo un uso indebido de CP en el 32,29% de casos. El uso de CP fue preponderante en cirugía cardiaca (42% de los casos) donde hubo un uso inadecuado hasta en el 54% de casos vs. 20% de otras series publicadas. La utilización de CP fue predictor evolutivo en el análisis univariante, al igual que el APTT inicial y los CH transfundidos. En el análisis multivariante el n.º de CH transfundidos fue el único predictor independiente de evolución fatal, reflejando probablemente la situación más crítica de los pacientes más transfundidos.

**AUTOMATIZACIÓN DEL LAVADO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CRIOPRESERVADOS CON DIMETILSULFOXIDO UTILIZANDO EL SEPAX S-100**

**PO-321**

V. Cabañas Perianes, M. Blanquer, M.J. Majado, V. Sánchez Ibáñez, P. Menchón Sánchez, A. Sánchez Salinas, J. Monserrat, A. Morales, J.M. Moraleda  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

**Introducción:** La criopreservación de progenitores hematopoyéticos (PH) se realiza habitualmente con mezclas crioprotectoras que incluyen dimetilsulfoxido (DMSO). Esta sustancia es tóxica para las células a temperatura ambiente y puede producir reacciones no deseadas potencialmente graves en los pacientes durante su infusión, especialmente en los pediátricos. El lavado de los PH antes de su infusión puede solucionar estos problemas. Nuestro objetivo fue comprobar si el método automático de lavado (Sepax S-100) nos permite mantener la cifra de células CD34+ con una adecuada viabilidad celular.

**Material y métodos:** El estudio se realizó sobre aféresis de PH de sangre periférica criopreservadas con plasma autólogo y DMSO al 9%. Tras su descongelación en baño María, se realizó un lavado de los PH con el método automático Sepax S-100. Antes y después del lavado se recogieron alicuotas en las que se realizó un recuento hematimétrico y la determinación de células CD34+ y su viabilidad, mediante citometría de flujo y técnica de azul tripano respectivamente. Las comparaciones se realizaron con la prueba t de Student apareada y el coeficiente de correlación de Pearson.

**Resultados:** Analizamos un total de 40 procesos de lavado, obteniendo una media de recuperación post-lavado del 76,13% ±3,36 de células nucleadas totales (CNT) y del 93,38% ±4,91 de células CD34+. La viabilidad final fue del 75,85% ±1,62. A pesar de que la pérdida de CNT fue significativa (p<0,001), no existieron diferencias significativas entre las CD34+ totales pre y postlavado (p=0,14) ni en la viabilidad antes y después del lavado (p=0,13). La pérdida de CNT no se correlacionó con la cifra de plaquetas iniciales (p=0,10), finales (p=0,18) ni con la diferencia pre-post lavado (p=0,13). En contraste con las infusiones habituales de PH con DMSO, no observamos ninguna reacción adversa durante la infusión de los productos lavados.

**Conclusiones:** El lavado de PH criopreservados con el Sepax S-100 ofrece una buena recuperación de las células CD34+ sin afectar a la viabilidad celular, y elimina los efectos secundarios de la infusión debidos al DMSO. Además, constituye un método sencillo de realizar, automatizado y cerrado, lo que minimiza el riesgo de contaminación infecciosa.

**ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNE INDUCIDA POR MINOCICLINA**

**PO-323**

E. Navas, M.P. Garrastazul, A. Casaus, M.J. Berrueto, A. Diosdado, R. Franco  
Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz)

**Fundamento:** La incidencia actual de anemia hemolítica inmune inducida por droga (AHIID) se estima sobre 1 caso por millón de persona. Las AHIID, droga-dependientes, suponen el 3% de las AH y las droga-independientes, el 10%. Informamos de un caso AHIID secundario a Minociclina demostrado serológicamente, solo hay un caso previo referido en la literatura.

**Paciente:** Mujer de 35 años que consulta por intensos escalofríos, sensación febril, deterioro del estado general e ictericia subconjuntival de 3 días de evolución. Antecedentes: 3 embarazos, 3 partos a término, no antecedentes transfusionales. La noche previa escalofríos nocturnos, orinas colúricas y dolor lumbar. Ha tomado minociclina por acné durante 8 días, finalizando hace 3 días. No otra medicación. A su ingreso destaca a la exploración física únicamente ictericia conjuntival y en las pruebas complementarias: Leucocitos 28 x 10<sup>9</sup> /L (con desviación izquierda), Hb 9,3 g/dl, Reticulocitos 3,8%/Absolutos:113,3 x 10<sup>9</sup>. Frotis: aglutinación eritrocitaria y esferocitos. Haptoglobina: < 5,83 mg/dl. VSG: 110 mm/h. PCR: 2,2 mg/dl. PAD positivo (3+). Bilirrubina total 3,82 mg/dl, Bil Indirecta 3,49 mg/dl, LDH 2051 U/L. Resto: normales/negativas. Al día siguiente a su ingreso Hb: 6,8 gr/dl, se inician medidas generales y esteroides a 1mg/kg día.

**Resultados del estudio inmuno-hematológico:** Grupo: O+, PAD (gel): Positivo 3+. Monoespecífico: IgG 2+, IgA -, IgM -, C3d: 3+. Monoclonal (gel): IgG 1 -, IgG 3 -. Título de anti-IgG de conejo (gel): negativo a 1:10. Escrutinio de anticuerpos irregulares (gel): negativo a T.A., LISS/Coombs 37°C y a 4°C. Pruebas cruzadas: negativas a T.A., LISS/Coombs 37°C y a 4°C. P. Antiglobulina Indirecta (Auto): 3 +. Estudio del Eluido (Elukit): no reactivo. Ante estos hallazgos se sospecha AHIID, 2ª minociclina. Se realiza técnica de detección de inmuno-complejos inducidos por fármacos (Garraty. AAB8):

Hemáticos reactivos de grupo O.	Hemáticos no tratados con enzimas	Hemáticos tratados con papaina
Suero del paciente (SP) + Fármaco (F)	Agglutinación 1+	Agglutinación 2+
SP + Complemento (C) + F	Agglutinación +/-	Agglutinación 1+
SP + C + PBS	Negativo	Negativo
Suero normal (SN) + F	Negativo	Negativo
SN + PBS	Negativo	Negativo

La aglutinación de las pruebas que contienen suero del paciente y el fármaco y la ausencia de reactividad en la prueba de control (PBS) indican la interacción fármaco/anti-fármaco.

**Conclusiones:** 1. Existen menos de 10 casos recogidos en la literatura de AHIID secundarios a tetraciclina y solo uno 2º a minociclina. 2. Es importante sospechar este tipo de AH y que si no se retira la droga la anemia persiste. 3. Sospechar una AHIID en casos de anemias hemolíticas PAD positiva, con suero y eluido no reactivos con hematies comerciales, ya que para su demostración ha de estar presente el fármaco en las pruebas in vitro. Recordar que la forma típica de presentación de una AHIID por el mecanismo de inmunocomplejos, es el de una anemia aguda intravascular, con participación del complemento, y que el AC puede ser tanto IgG como IgM, en nuestro caso: IgG+C. La paciente había consumido minociclina en la adolescencia también por acné.

**EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE AHORRO DE SANGRE BASADO EN EPO EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA PROGRAMADA**

**PO-324**

R. López<sup>1</sup>, M. Subirá<sup>1</sup>, F. Reguant<sup>2</sup>, P. Esquiús<sup>2</sup>, M. Riera<sup>3</sup>, J. Camí<sup>4</sup>, A.M. Vilaseca<sup>4</sup>, A. Altés<sup>1</sup>  
 Servicios de <sup>1</sup>Hematología, <sup>2</sup>Anestesia, <sup>3</sup>Traumatología y <sup>4</sup>Farmacia.  
 Althaia Red Asistencial de Manresa

**Introducción:** En la actualidad resulta imprescindible implementar y evaluar protocolos de ahorro de sangre en diversos ámbitos. Esto es especialmente cierto en las intervenciones de COT programadas.

**Material y métodos:** Se evalúan los resultados del protocolo de ahorro de sangre implementado en la Fundación Althaia en junio de 2006 a los 2 años de funcionamiento. En dicho protocolo se incluyen pacientes con cirugía protésica programada de cadera o rodilla y con niveles de Hb entre 10 y 13 g/dl. Dichos pacientes se trataron con un total de 4 dosis semanales de epoetin alfa 40.000 U.I. sbc (días -21, -14, -7, 0). En este estudio se evaluaron los pacientes que pudieron finalmente llevar el tratamiento, el porcentaje de pacientes transfundidos y los efectos secundarios observados. Finalmente se compara con una serie histórica de pacientes.

**Resultados:** Se remitieron al programa 132 pacientes. Doce fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión (5), o por presentar contraindicación al uso de EPO (7). 16 pacientes no finalizaron el protocolo. Finalmente 104 pacientes resultaron evaluables. La mediana de edad de estos 104 pacientes fue de 75 años (rango 50-88), 92 fueron mujeres y 12 hombres. 24 fueron intervenidos por prótesis de cadera y 80 de rodilla. Como toxicidad atribuible al tratamiento se produjo un caso de TVP-TEP, un paciente que sufrió diarrea grado III, un caso de dolor torácico inespecífico SPECT negativo y un caso de muerte por isquemia mesentérica tras tres dosis de EPO en una paciente de 95 años. La Hb media inicial fue de 12.07 (rango 10-13). La Hb media tras dos dosis de EPO fue de 13.17 (p<0.001) y la Hb media final tras el tratamiento completo fue de 13.77 (p<0.001). El 65.4% de los pacientes obtuvieron una Hb > 13 tras 2 dosis y el 78% el día de la intervención. El 17.3% de los pacientes fueron transfundidos (8.8% en rodilla y 45.8% en cadera), con una mediana de dos concentrados por paciente transfundido. El 45.5% de los pacientes con Hb < 13 al final del tratamiento se transfundieron, mientras que sólo lo hizo el 10.3% de aquellos con Hb ≥ 13 (p=0.001). En estos datos se demuestra una mejora apreciable en el porcentaje de pacientes transfundidos en cirugía de rodilla antes de implementar el protocolo (8.8% vs 15.6%) pero no se demuestran diferencias en el caso de la cadera (45.8% vs 42%).

**Conclusiones:** El análisis del protocolo demuestra una baja tasa de efectos secundarios debidos al mismo con importante ahorro de sangre en la cirugía protésica de rodilla. Sin embargo, no aporta mejoras en la cirugía de cadera y deberían en este caso tomarse medidas adicionales.

**EFICACIA Y CUMPLIMIENTO DE UN PROTOCOLO DE AHORRO DE SANGRE EN PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA**

**PO-326**

J. Cuenca<sup>1</sup>, J.A. García Erce<sup>2</sup>, S. Haman Alcober<sup>1</sup>, A.A. Martínez<sup>1</sup>, A. Herrera<sup>1</sup>, M. Muñoz<sup>3</sup>  
 Servicios de <sup>1</sup>Cirugía Ortopédica y Traumatología, <sup>2</sup>Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Transfusional. Facultad de Medicina. Málaga. <sup>4</sup>IACS

**Objetivo:** En este trabajo evaluamos el grado de implementación y la eficacia de un protocolo de ahorro de sangre (PAS) en los pacientes >65 años con fractura de cadera peritrocantérica (FPC) o subcapital (FSC) intervenidos en 2007. Se excluyeron del análisis los pacientes con fractura subtrocantérica (n=17, transfusión=87%) y los pacientes con Hb al ingreso <100 g/L (n=16; transfusión=100%).

**Pacientes y métodos:** El PAS consistía en la administración perioperatoria de 600 mg de hierro sacarosa IV (200 mg/48 h; n=399), más eritropoyetina preoperatoria (EPO, 40000 IU, si Hb ingreso <130 g/L; n=192), y un criterio restrictivo de transfusión (Hb <80 g/L y/o síntomas de anemia aguda). Definimos como violación del protocolo la administración de menos de 600 mg de hierro IV (n=65), EPO si Hb ≥130 g/L (n=5), no EPO si Hb <130 g/L (n=100), o transfusión con Hb >90 g/dL (violaciones=39.6%). Evaluamos el impacto del protocolo sobre la incidencia transfusión, infecciones y mortalidad, así como sobre la duración de la estancia hospitalaria. \*P<0.05 PAS si vs. PAS no.

**Resultados:** No hubo diferencia entre los grupos respecto a la edad, distribución por sexo o tipo de fractura. Los pacientes con PAS presentaban una Hb al ingreso más alta, al producirse más violaciones de protocolo en aquellos con Hb al ingreso <130 g/L. La implementación del PAS redujo la tasa de transfusión, sin diferencias en la Hb pre-transfusión y sin que aumentasen la incidencia de infecciones o mortalidad, ni la estancia hospitalaria (Tabla 1). No se registraron efectos adversos graves a la administración de EPO o hierro IV.

**Conclusiones:** Encontramos que el PAS es fácil de implementar, bien tolerado y eficaz para reducir la transfusión en FPC y FSC. Sin embargo, el PAS no se implementó en un tercio de los pacientes, por lo que parece crucial mantener la alerta del personal médico y de enfermería para evitar violaciones del protocolo y disminuir aún más la tasa de transfusión en estos pacientes.

Tabla 1	Total	PAS NO	PAS SI
Pacientes	399	158	241
Edad (años)	85 ± 6	85 ± 7	84 ± 8
Sexo (V/M)	68/331	27/131	41/200
Hb ingreso (g/L)	131 ± 15	124 ± 13	135 ± 14*
FPC/FSC (%)	221/178	89/69	128/113
Transfusión (%)	35,1	50,0	25,3*
Unidades/paciente	0,7 ± 1,1	1,1 ± 1,3	0,5 ± 0,9*
Hb pre-transfusión (g/L)	79 ± 10	81 ± 11	76 ± 8*
Infección (%)	9,0	8,2	9,5
Mortalidad 30d (%)	4,5	3,2	5,4
Estancia postoperatoria (días)	11 ± 6	11 ± 6	11 ± 6

**EVALUACIÓN DE LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL DE PLASMA FRESCO CONGELADO DURANTE EL AÑO 2008**

**PO-325**

R. Coll<sup>1</sup>, A. Millán<sup>2</sup>, E. Venini<sup>2</sup>, C. Muñoz<sup>2</sup>, R. Muñoz<sup>2</sup>, A. González<sup>2</sup>, D. Gallardo<sup>1</sup>, J. Profitós<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Josep Trueta. Girona.  
<sup>2</sup>Banco de Sangre y Tejidos

**Materiales y métodos:** Se recogieron todos los episodios transfusionales de PFC (excluyendo las PTT y las exsangüinotransfusiones de pediatría) en el hospital Dr. Josep Trueta entre los meses de enero y diciembre del 2008. Se recogieron los datos demográficos y el número de bolsas de la base de datos del servicio transfusional del Banco de Sangre y tejidos (BST), junto a la información clínica de la estación Echos. Se recogieron también los datos analíticos de los pacientes: tiempo de protrombina (TP), INR, ratió de cefalina y cifras totales de plaquetas, en el momento de la transfusión, a las 24 horas y a los 5 días de la transfusión del plasma.

**Resultados:** Durante el año 2008 se transfundieron un total de 1066 bolsas de PFC a un total de 382 pacientes, con una media de 2.79 bolsas [1-19]. La media de edad de los receptores era de 59 años, con un claro predominio en el sexo masculino (64%) frente al 36% de sexo femenino. Un 45% del PFC se transfundió a pacientes de ámbito médico, predominante cuadros sépticos (22%) y hemorragias digestivas (18%). Mientras que el 55% del PFC fue para pacientes quirúrgicos, sobretodo durante el propio acto quirúrgico. En los servicios con enfermos críticos solicitaron más del 50% del PFC. Un 8% del PFC fue para los pacientes politraumatizados, y más del 20% para pacientes oncohematológicos. Observamos que muchos receptores padecían alteraciones crónicas de la coagulación un 21% eran pacientes hepatopatas descompensados, 25% tomaban dicumarínicos, 15% estaban antiagregados. Un 14% de los pacientes a pesar de la transfusión de PFC recibieron además tratamiento procoagulantes como novoseven® (fcVII recombinant) o protomplex® (asociación de diferents fc coagulació recombinants), eran pacientes con choc sépticos o hemorrágicos con riesgo vital. De todas las transfusiones de PFC un 12% se hicieron con una coagulación pretransfusional estrictamente normal (T. protrombina > 70), incluso en dos casos sin coagulación inicial. Un 47% de los pacientes no tenían prueba post-transfusional a las horas y/o días previos a la transfusión.

**Conclusiones:** Podemos concluir que el uso de PFC en nuestro hospital es importante (1.066 bolsas), observando que se transfunde más de una bolsa por paciente. Con una diferencia no estadísticamente significativa entre servicios médicos y quirúrgicos. Los servicios con enfermos más críticos son los que consumen más plasma. Hace falta más educación en el uso y seguimiento de las transfusiones de PFC, ya que un 12% de las transfusiones se hacen con coagulaciones estrictamente normales.

**DOS CASOS DE PACIENTES CON ANEMIA FALCIFORME EN PROGRAMA DE RECAMBIO HEMÁTICO**

**PO-327**

K. Quiroz, L. Guerra, S. de la Iglesia, S. Fumero, J. López, H. Luzardo, C. Rodríguez, L. Beltrame, T. Molero  
 Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

La utilidad del recambio hemático ha sido probada en patologías como la anemia falciforme y en la malaria. En la drepanocitosis, en pacientes adultos, se ha utilizado en el tratamiento del síndrome torácico agudo, priapismo, osteonecrosis, úlceras en miembros inferiores, crisis dolorosas de difícil control y en la prevención de los accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, existen pocos datos de su utilización en pacientes con drepanocitosis y patología renal o cardíaca.

**Pacientes y métodos:** Describimos dos casos de pacientes incluidos en el programa de recambio hemático del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.

**Caso 1:** Varón de 17 años con diagnóstico de drepanocitosis, trasplantado renal con buena función del órgano trasplantado, en tratamiento inmunosupresor con FK-506 y micofenolato y tratamiento quelante con Exjade a 20 mg/kg/d, con múltiples ingresos hospitalarios por crisis dolorosas. Se incluyó en el programa de recambio hemático mensual, para prevenir el deterioro de la función renal en el contexto de las crisis vaso-oclusivas. Hasta el momento, se ha realizado 13 sesiones de recambio hemático mediante el sistema Cobe Spectra. El procedimiento se ha llevado a cabo a través de fístula arterio-venosa de hemodialisis, utilizando hematies frescos, fenotipados y leucodeplecionados. Como anticoagulante se emplea ACD y heparina (5000 UI Heparina / 500 ACD). El promedio de descenso de Hemoglobina S en cada procedimiento ha sido de un 50% aproximadamente manteniendo el mismo nivel de hemoglobina preproceso. La media de los volúmenes utilizados fue: volumen procesado 2578 cc, volumen de reposición (concentrado de hematies) 991 cc, volumen de desecho 1052 cc y volumen de anticoagulante 109,8 cc.

**Caso 2:** Varón de 37 años, doble heterocigoto para hemoglobina S y beta talasemia, con antecedentes de recambio valvular mitral y prótesis de aorta ascendente por valvulopatía congénita en tratamiento con anticoagulación oral, hidroxiurea y quelación con deferasirox (20 mg/kg/d). Asimismo, ha tenido múltiples ingresos hospitalarios por crisis dolorosas de difícil control analgésico que le ocasionaban una pésima calidad de vida. Por dicho motivo se decidió incluirlo en el programa de recambio hemático mensual programado. Por el momento, se han llevado a cabo 5 sesiones mediante el sistema Cobe Spectra, sin complicaciones. Los procesos se iniciaron a través de vías periféricas, posteriormente al considerarse éstas no aptas se realizó a través de un CVC femoral. Para ello se retiró la anticoagulación oral sustituyéndola por heparina de bajo peso molecular. El promedio de descenso de Hemoglobina S ha sido de aproximadamente un 50% en cada proceso, manteniendo una Hb en torno a 10 g/dl. La media de los volúmenes utilizados fue: volumen de acceso 2284 cc, volumen de reposición 938 cc, volumen de desecho 1029 cc y volumen de anticoagulante 95 cc.

**Conclusión:** El recambio hemático es un procedimiento seguro, aún en pacientes con patología renal y cardíaca, en los que es importante un adecuado manejo de los volúmenes. Se disminuye los niveles de hemoglobina S por debajo del 30% y se mantiene los niveles de hemoglobina en torno a 9 g/dl, lo cual según la literatura existente previene el desarrollo de accidentes vasculares cerebrales en pacientes que padecen drepanocitosis. Se ha observado una protección del injerto renal en el caso 1 manteniendo la función renal en cifras normales y una clara mejoría clínica en el caso 2, desapareciendo las crisis dolorosas, mejorando significativamente la calidad de vida del paciente independiente de medicación analgésica.

### ANÁLISIS DE GESTANTES CON ANTICUERPOS IRREGULARES Y POSIBLES COMPLICACIONES FETO-NEONATALES

PO-328

N. Uresandi, N. Argoitia, M.C. Montes, A. Alkorta, M. Lozano, N. Caminos, M. Sirvent, M. Araiz, M.C. Francisco, J.R. Furundarena  
Hospital Donostia. San Sebastián

**Introducción y objetivos:** La enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido por incompatibilidad materno fetal es una enfermedad poco frecuente hoy en día, pero conlleva un alto riesgo de complicación si no es controlada. Por ello, se ha realizado un análisis de la incidencia, del control y evolución de gestantes con aloimmunización por anticuerpos clínicamente significativos en nuestro centro en los últimos cuatro años.

**Material y métodos:** Se recogen las gestantes aloimmunizadas cuyo control y parto es llevado a cabo en el Hospital Donostia desde 2005 al 2009, obteniendo una muestra de 52 gestantes y 52 recién nacidos. Se realiza el seguimiento durante el embarazo y se recogen las complicaciones del feto y/o neonato.

**Variables:** Datos de la madre: Grupo ABO y Rh(D), anticuerpos irregulares, causa de sensibilización, determinación del título de anticuerpo. Datos del recién nacido: Grupo ABO y Rh (D), Coombs directo (+/-), presencia o no de enfermedad definida por datos objetivos de afectación fetal (hemoglobina y bilirrubina indirecta), tratamiento recibido (ninguno, transfusión de concentrado de hematies, exanguinotransfusión).

**Resultados:** De las gestantes sensibilizadas, 31/52 (59,6%) presentaron anticuerpos no clínicamente significativos (20 anti-Lewis, 6 anti-M, 1 anti-P1, 1 anti-I, 1 anti-Chido, 1 anti-Lewis + anti-P1, 1 anti-Lewis + anti-I) y 21/52 (40,3%) presentaron anticuerpos clínicamente significativos: En 4/52 (7,6%) pacientes se detectó un anti-D, en 2/52 (3,8%) un anti-D + anti-C, en 2/52 (3,8%) un anti-E, en 2/52 (3,8%) un anti-Cw, en 2/52 (3,8%) un anti-Jka, en 2/53 (3,8%) un anti-S, en 1/52 (1,9%) un anti-Fya, en 1/52 (1,9%) un anti-Wr, en 1/52 (1,9%) un anti-Kell, en 1/52 (1,9%) un anti-C, en 1/52 (1,9%) anti-c, en 1/52 (1,9%) anti-E + anti-Jka, en 1/52 (1,9%) anti-E + anti-Kell. Entre las gestantes inmunizadas con anticuerpos clínicamente significativos la mayoría de las mujeres se sensibilizaron en embarazos anteriores. Sólo una de ellas se sensibilizó a un anti-Kell en transfusiones sanguíneas recibidas previamente. De las 21 gestantes sensibilizadas a anticuerpos clínicamente significativos, 4/21 (19%) neonatos presentaron Coombs directo negativo. En los 17 neonatos restantes (80,9%) se identificó Coombs directo positivo. De ellos, 11 (64,7%) presentaron una titulación de Ac < 128 sin evidencia de complicaciones. Los 6 restantes (35,2%) presentaron una titulación > 128, siendo estas sensibilizaciones por anticuerpo anti-D. Tres neonatos precisaron exanguinotransfusión y 2 requirieron transfusión de hematies en los primeros días de vida con evolución favorable tras recibir dichos tratamientos. Uno de ellos requirió fototerapia. En tres de ellas la causa fue por no administrarse de forma correcta la gammaglobulina D. El corte del título de Ac en 128 discrimina de manera aceptable el enfermo del individuo sano, siendo esta técnica útil y necesaria para complementar la sospecha de afectación fetal por hemólisis.

**Conclusiones:** Los casos de aloimmunización anti-D siguen representando un reto en el manejo del feto y neonato. El seguimiento estrecho de la gestante inmunizada y la colaboración entre servicios de Obstetricia y Hemoterapia es fundamental para el desarrollo del plan terapéutico.

### EFICACIA DE LAS ACCIONES DE MEJORA PARA CORREGIR CARENCIAS EN LA INFORMACIÓN PRETRANSFUSIONAL EN UN HOSPITAL TERCIARIO

PO-330

A. Pereda Vicandi, M.I. Pujana Zaldegi, G. Alcalde Bezhold, M.A. Achaerandio López, M.N. Álvarez Morezuelas  
Hospital de Santiago de Vitoria. Vitoria-Gasteiz

**Objetivos:** nuestro Servicio de Transfusión, certificado por norma ISO 9001:2000, mide de forma periódica la satisfacción de los receptores mediante encuestas en las que se han incluido progresivamente preguntas dirigidas a medir la calidad y satisfacción de la información recibida. En 2007 se realizó una encuesta que detectó como área de mejora la escasa implantación del consentimiento informado (CI) y la mala información de los riesgos. Nos planteamos como objetivo valorar la eficacia de las acciones que se desarrollaron y comparar el grado de cumplimentación del CI para transfusión en relación con otros procedimientos.

**Material y métodos:** se diseñó un cuestionario destinado a medir el proceso de información pretransfusional. Se realizaron encuestas a 62 pacientes ingresados seleccionados al azar, transfundidos durante 2.008 y primer trimestre de 2.009. Se excluyeron los incapaces de responder y aquellos cuyo acompañante en el momento de realizar la encuesta no había recibido la información pretransfusional. Se valoró la satisfacción global con la información recibida, el grado de conocimiento del motivo de la transfusión, la información sobre los riesgos transfusionales, la principal fuente de información y la presencia del CI. Para comparar el grado de cumplimentación del CI respecto a otros procedimientos se compararon los datos obtenidos con los aportados por la Unidad de Gestión Sanitaria sobre la presencia del CI en procedimientos anestésicos y quirúrgicos.

**Resultados:** el 82% de los receptores conocía el motivo de la transfusión. El 90% sabía la actitud a seguir ante la aparición de síntomas de reacción transfusional pero sólo el 45% se consideró suficientemente informado sobre los riesgos. El 51% reconocía como principal fuente de información al médico, el 25% a la enfermera, un 10% a ambos y un 14% no lo recordaba. El CI aparecía en el 50% de las historias revisadas (33% en 2007). La valoración global de satisfacción obtuvo una puntuación de 2.45/5 siendo mejor en los pacientes con CI (3.07 vs 1.6). Al comparar la cumplimentación del CI (50%) era claramente inferior respecto a los procesos quirúrgicos (70%) y anestésicos (90%).

**Conclusiones:** se ha mejorado el porcentaje de CI presentes en la historia pero los niveles de satisfacción son similares a los históricos. Hemos evidenciado que el personal sanitario sigue con una insuficiente concienciación de la necesidad de una correcta información de los riesgos de las transfusiones, sobre todo si lo comparamos con la información aportada cuando el proceso para el que se solicita el CI es realizado directamente por el solicitante. Aunque los receptores que reciben CI están más satisfechos con la información recibida, persiste nuestra preocupación por su insuficiente cumplimentación.

### USO DEL COLIRIO DE SUERO AUTÓLOGO PARA EL TRATAMIENTO DEL OJO SECO SEVERO

PO-329

M.M. Trujillo Pérez, P. Luque Ortega, P. González Sierra, A. Carrero González  
Centro de Transfusión Sanguínea de Jaén

**Introducción:** El ojo seco es un problema común. Estudios epidemiológicos señalan que lo padece el 6% de los menores de 40 años, aumentando al 15% hacia los 65 años. Consiste en la alteración en la cantidad y/o calidad de lágrimas, lo que implica defectos en la epitelización corneal, causando irritación, escozor, enrojecimiento e incomodidad. Es de etiología multifactorial. El tratamiento convencional consiste en la combinación de lágrimas artificiales y "oclusores puntuales". Los preparados comerciales no contienen componentes esenciales de la lágrima: factor de crecimiento epidérmico, fibronectina, factor de crecimiento neurotrófico y vitamina A, que juegan un papel fundamental en su fisiopatología. Los colirios de suero autólogo (CSA) aportan estos factores y son una nueva opción terapéutica para defectos en la superficie ocular. Nuestros objetivos son: evaluar la efectividad del uso del CSA en el tratamiento del Síndrome de Ojo Seco y clarificar los beneficios y riesgos en su aplicación prolongada a diferentes concentraciones, en nuestro ámbito.

**Métodos:** 65 pacientes, que en el periodo 2005-2009, han recibido al menos durante 3 meses CSA. Mediana de edad: 58 años (19-85), media de 56.18 años. Proporción hombre:mujer es 1:3. La etiología principal es el Síndrome de Ojo Seco (23 casos) y la úlcera corneal uni o bilateral (19 casos). En menor proporción: queratitis (10), conjuntivitis (6), herpes zoster ocular (4), irritación por agentes químicos (2) y complicación quirúrgica por vitrectomía (1). La preparación del colirio se realiza según Técnica de Geerling, a partir de 100 ml de sangre total del paciente. Los pacientes son instruidos en las normas de conservación en su domicilio. La evolución subjetiva se valora a través de la encuesta de confort y la evolución objetiva se realiza a través del test verde de lisamina, que revela la mejora en la superficie corneal antes y después de la aplicación del colirio.

**Resultados:** La media de seguimiento es de 13.54 meses con un rango (3-49 meses). Los pacientes muestran mejoría sintomática subjetiva de modo precoz en proporción elevada (82%) con mejora de su calidad de vida. La seguridad del producto es muy alta, no existiendo complicaciones infecciosas. La adherencia al tratamiento óptima gracias a la mejoría. No existen abandonos por intolerancia ni aparición de efectos secundarios.

**Conclusiones:** El tratamiento convencional del Síndrome de Ojo Seco no consigue la desaparición o la mejora de los síntomas. El CSA puede considerarse una opción terapéutica estandarizada que facilita el rescate de pacientes refractarios al tratamiento convencional. Los resultados son prometedores por la mejoría de los síntomas, la buena tolerancia y la ausencia de acontecimientos adversos.

### EXPERIENCIA PRELIMINAR EN LA RECOLECCIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFÉRICA CON EL SISTEMA SPECTRA OPTIA DE COBE

PO-331

A.M. Palomo, E. Lavilla, A. de Andrés, A. Fontela, B. Amenado, M. Varela, H. García Quiroga, A. Cobas, J. Arias, N. Díaz Varela, O. Arijá, M.A. González  
Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Xeral Calde de Lugo

**Introducción:** Recientemente se ha puesto en funcionamiento el sistema Spectra Optia de Cobe para aféresis terapéutica. Comunicamos el análisis retrospectivo de nuestra primera experiencia en la recolección de células progenitoras de sangre periférica (CPSF) en 8 pacientes, entre Enero y Abril de 2009.

**Material y métodos:** Pacientes (pac): La mediana de edad es de 56 años (43-62), 3 varones y 5 mujeres. Diagnóstico: mieloma múltiple, 5 pac; Linfoma no Hodgkin folicular, 2 pac; y leucemia aguda mieloblástica (LAM), 1 pac. La recogida de CPSF se realizó tras 1ª línea de tratamiento en 6 pac, tras 2ª línea en 1 pac, y tras la quimioterapia de intensificación en LAM. Esquema de movilización: G-CSF 10 mcg/kg/12h en 7 pac, iniciándose las aféresis al 4º - 5º día; y quimioterapia seguida de G-CSF 10 mcg/kg/24h en 1 pac (LAM). Características del procedimiento: Todas las aféresis se han realizado a través de catéter venoso central, a un flujo de 50 ml/min (40-60) y con una relación ACD-A / sangre de 1/11 (1/10-1/12).

**Resultados:** No ha habido ninguna movilización fallida, realizándose una mediana de 2.5 aféresis/pac (1-4) para obtener 3.54 (2.37-5.94) x 10e6/kg células CD34+. El número total de aféresis realizadas ha sido 21, procesándose 3.1 (2-4) volémias/aféresis, correspondientes a un volumen total/aféresis de 13.447 L (10.024-18.570). El producto de aféresis se recogió en 240 (140-520) ml, con la siguiente riqueza celular: células nucleadas (CNT) 287.12 (150.22-558.6) x 10e8/ml; células mononucleares (CMN) 177.66 (96.89-343.5) x 10e8/ml; células CD34+ 63.65 (28.81-317.3) x 10e6/ml. El rendimiento obtenido respecto a CNT ha sido del 30% (6.7-55.5), con un porcentaje de CMN en el producto de 70.3% (56.29-89.3), y un porcentaje de células CD34+ de 0.23% (0.10-0.86). Pérdida de plaquetas: El recuento de plaquetas pre y post-aféresis ha sido de 117 (19-383) x 10e9/L y 89 (15-296) x 10e9/L, respectivamente; esto se corresponde con una mediana de plaquetas perdidas en el procedimiento de 24.41% (0-48,69). Reacciones adversas: En 3 de los 8 pac (37.5%) y 5/21 aféresis (23.8%) han aparecido parestesias periorales y en extremidades, a pesar del aporte de suplementos de calcio (mediana de 4 (2-6) comprimidos/ampollas a 6 pac y en 9 aféresis). Además, 1 pac presentó dolor óseo en relación con G-CSF, y otro pac desarrolló trombosis axilar secundaria a catéter venoso central.

**Conclusiones:** Nuestra experiencia inicial en la recogida de CPSF con el sistema de aféresis Spectra Optia de Cobe es satisfactoria, obteniéndose un producto de calidad adecuada, con buen rendimiento, y una muy escasa incidencia de reacciones adversas, apareciendo parestesias en tan solo una cuarta parte de los procedimientos.

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD EN EL USO DEL RECUPERADO POSTOPERATORIO EN LA CIRUGÍA DE CADERA**

**PO-332**

M. Guillén, J.A. García Erce, D. Iglesias, J. Cuenca, M. Muñoz, A. Herrera D. Rubio  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Introducción:** El reciente "Documento de Sevilla" reconoce a los recuperadores de sangre autóloga (RSA) perioperatoria un nivel de evidencia B para reducir la transfusión sanguínea con una gran seguridad. La mayoría de la experiencia publicada es en cirugía de rodilla, siendo escasa en cadera.

**Objetivo:** Analizar la Efectividad y Seguridad del uso del recuperador postoperatorio en la cirugía de cadera. Estudiar las Alteraciones de la Inmunidad en los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas y la influencia de la transfusión alogénica vs autóloga.

**Pacientes y métodos:** Se ha iniciado un estudio observacional, de tipo descriptivo, en todos los pacientes sometidos a artrodesis de Prótesis Parcial de Cadera (PPC) por fractura subcapital de cadera. Las principales características demográficas recogidas han sido: Edad, Sexo, tipo de intervención, tratamiento con Hierro iv y/o EPO. Eficacia: Volumen del recuperador (cc), Nº concentrados de hematies transfundidos, Hb y Hto pre /post transfusión. Seguridad: infección de la herida quirúrgica, trombosis, aparición de hematomas, hemorragias. Para ello, se han recogido las constantes pre/post intervención y a la transfusión: Temperatura (°C), TA, FC (lpm), Saturación de O2. Cirugía: Intervenido mediante anestesia regional, bajo profilaxis antibiótica, profilaxis antitrombótica y analgesia, seguida de estancia en observación en REA entre 4-6 horas. Protocolo de Transfusión. Cantidad mínima necesaria debe ser de 250 cc en las primeras 6 horas. Poblaciones linfocitarias: linfocitos, linfocitos B (CD19), linfocitos T(CD3), linfocitos NK(CD 56), linfocitos helper (CD4), linfocitos citotóxicos/supresores (CD8). Inmunoproteínas Otro de los apartados analizados son las Inmunoproteínas: Ig G, Ig A, Ig M y b2-microglobulina y proteinograma.

**Resultados:** Hasta el momento se han intervenido 42 pacientes requiriendo transfusión sanguínea alogénica sólo 3 (7%), cifra muy inferior a la publicada y experiencia previa.

**Comentarios:** Parece que la RSA pudiera ser útil y segura también en cirugía de cadera.

**SERIE ROJA**

**PRESENCIA DE PATRONES ATÍPICOS EN EL ANÁLISIS GENÉTICO DEL GRUPO ABO SANGUÍNEO**

**PO-333**

I. Coll, I. Tirado, B. Cuevas, J. Mateo, E. Martí, J.C. Souto, A. Santamaría, J. Fontcuberta  
Dept. Hematología. Unitat d'Hemostasia i Trombosi. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** El genotipo del grupo sanguíneo ABO (en concreto el grupo tipo no-O, probablemente aquellos portadores del alelo A1) ha sido relacionado en varios estudios de asociación con el tromboembolismo venoso.

**Objetivo:** En este trabajo describimos los resultados de patrones atípicos obtenidos en los análisis genéticos del grupo ABO en nuestro laboratorio.

**Métodos:** En el estudio biológico de trombosis incluye varios factores de riesgo tromboembólico, entre ellos el genotipo del grupo ABO sanguíneo. El análisis genético del grupo ABO se llevó a cabo mediante amplificación por PCR de dos fragmentos: uno de 252 pares de bases del exón 6 y otro de 843 pares de bases del exón 7 (del locus genético en el cromosoma 9) y la posterior digestión con los enzimas de restricción KpnI y MspI con ligeras modificaciones (1, 2).

**Resultados:** El análisis de los productos de digestión en geles de electroforesis se basa en la presencia de los posibles patrones de digestión esperados. Los patrones muestran los 15 posibles genotipos al combinar los alelos A1, A2, B, O1 y O2. En las muestras analizadas en 2 años en nuestro laboratorio obtuvimos 2 patrones que muestran un patrón atípico.

**Conclusiones:** La prevalencia de estos patrones atípicos es muy baja, pero su presencia podría enmascarar la identificación del genotipo del grupo ABO, dificultando su diagnóstico. Para la valoración de la posible implicación clínica de estos nuevos patrones sería importante descartar que se tratara de algún patrón portador del alelo A1 mediante otros métodos complementarios.

**FACTORES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO**

**PO-334**

J.A. Hernández<sup>1</sup>, A. Mora<sup>2</sup>, M. Polo<sup>3</sup>, M. Callejas<sup>4</sup>, M.T. Cedena<sup>5</sup>, M. Ruiz<sup>1</sup>, P. Font<sup>6</sup>, S. Osorio<sup>7</sup>, C. Soto<sup>7</sup>, C. Burgaleta<sup>1</sup>, A. Villegas<sup>8</sup>

Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Hospital Infanta Leonor. <sup>2</sup>Hospital Infanta Sofía. <sup>3</sup>Hospital Clínico San Carlos. <sup>4</sup>Hospital Príncipe de Asturias. <sup>5</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre. <sup>6</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. <sup>7</sup>Fundación Jiménez Díaz. Madrid; en nombre del Grupo de Estudio de los Síndromes Mielodisplásicos de la AMHH

**Fundamento y objetivo:** Los SMD con sideroblastos en anillo (SA) presentan una importante alteración de la eritropoyesis con sobrecarga del hierro mitocondrial. La anemia refractaria sideroblástica (ARS) responde aparentemente peor a factores estimulantes de la eritropoyesis (FEE) que otros SMD de bajo riesgo, sobre todo, si no se asocia el uso de G-CSF. Se analiza retrospectivamente la respuesta al uso de FEE en una serie de pacientes con diversos SMD con SA pertenecientes a 7 centros hospitalarios.

**Pacientes y métodos:** Estudio de 30 pacientes (16 varones) diagnosticados de ARS (23 casos), citopenia refractaria con displasia multilineal y SA (CRDM-SA) (5 pacientes) o ARS con trombocitosis (2 enfermos) en los que se analizaron las principales características clínicas y biológicas y la reducción de los requerimientos transfusionales a las 4, 8 y 12 semanas, 6, 12 y 24 meses y en la última visita realizada. Para la evaluación de la respuesta se siguieron los criterios de 2006 del IWG.

**Resultados:** Edad: 76 años (extremos: 40-88). Hemoglobina al diagnóstico: 107 g/L (71-113), neutrófilos  $2,87 \times 10^9/L$  (0,72-1,6), plaquetas:  $260 \times 10^9/L$  (86-666). Ferritina 350 ng/mL (69-8083). Niveles de eritropoyetina sérica: 71 mU/mL (11-412). Citogenética: normal, excepto dos casos con +8, uno con -Y y uno con t(3;5). IPSS: 0: 25 pacientes; 0,5: 4; 1: 1 caso; WPSS: 0: 21 enfermos; 1: 6; 2: 3 casos. Dos casos presentaban la mutación de JAK2V617F. Mediana desde diagnóstico del SMD a inicio de FEE: 27 meses (1-88). Mediana de seguimiento desde inicio FEE al momento actual: 24 meses (1-89 meses).

	Basal	4 sem.	8 sem.	12 sem.	6 meses	12 meses	24 meses
Hemoglobina (g/L)	90	96	98	103	106	97	94
Pacientes con dependencia transfusional	11	9	8	4	5	7	9
Respuesta**							
RC		20	32	37,5	36,4	26,3	36,4
RP		32	24	25	27,3	36,8	9,1
NR		48	44	37,5	36,4	36,8	45,4

\*\* RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; NR: no respuesta (en%). A los 24 meses, tasa global de respuestas del 15%. En la actualidad el 67% de los pacientes son dependientes de transfusiones.

La duración mediana de la respuesta a los FEE fue de 7 meses (0-89), con 5 pacientes con respuesta sostenida de más de 24 meses. Se observó una mejor respuesta en los pacientes con niveles de Epo < 100 (p = 0,047), y en los que presentaban niveles bajos de Epo y requerimientos transfusionales < 2 concentrados de hematies/mes (p = 0,05). El uso de FEE a dosis estándar vs dosis altas (5 pacientes) ni de G-CSF (5 casos) no influyó en la respuesta, aunque se observó una tendencia. La mediana de supervivencia de los pacientes con dependencia transfusional fue de 42 meses vs no alcanzada en los que no eran transfusión-dependientes (p = 0,005). En el momento del cierre del estudio habían fallecido 6 pacientes: 4 por procesos infecciosos, uno por cáncer de vejiga y uno por transformación a leucemia aguda. Un paciente ha desarrollado un mieloma múltiple durante la evolución.

**Conclusiones:** El uso de FEE en la ARS mejora los niveles de Hb en dos tercios de los pacientes, aunque con una duración de la respuesta inferior a un año en la mayoría de los casos. Nuestros datos confirman estudios previos e indican la conveniencia de adaptar el tratamiento en función de los requerimientos transfusionales y el nivel de Epo.



**ANEMIA SIDEROPÉNICA ATÍPICA-ASOCIACIÓN DE DOS NUEVAS MUTACIONES EN LOS GENES DE FERROPORTIN Y TMRSS6**

G. Caetano, L. Relvas, C. Bento, M.L. Ribeiro

Servicio de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. Portugal

PO-335

**Fundamentos:** Las enfermedades de Ferroportin (EF) e IRIDA (*Iron Deficiency Iron Refractory Anemia*) son enfermedades del metabolismo del hierro recientemente descubiertas. La EF de transmisión autosómica dominante, cursa con sobrecarga de hierro en el sistema retículo-endotelial por deficiente transporte por la Ferroportin. Está asociada a mutaciones en el gen SLC40A1. La clínica es heterogénea, generalmente con anemia hipocrómica y microcítica ligera, ferritina elevada y baja saturación de transferrina. IRIDA es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por anemia sideropénica, refractaria al hierro oral, con respuesta parcial al hierro intravenoso (iv). Está asociada a mutaciones en el gen TMRSS6, que codifica la proteína Matriptasa. Cursa con hepcidin inapropiadamente elevada, que aumenta la degradación de Ferroportin, disminuyendo la salida de hierro celular.

**Objetivos:** Describir y discutir los hallazgos moleculares en una madre y su hija con una larga historia de anemia sideropénica, refractaria al tratamiento con hierro oral.

**Métodos:** Datos hematológicos de acuerdo con Dacie & Lewis Practical Haematology. Estudios de los genes HBA, HFE, TMRSS6, DMT1 y SLC40A1 por procedimientos estándar.

**Casos clínicos:** Mujer con 56 años, larga historia de anemia sideropénica (Hb 7-8g/dL), menorragia moderada, con pobre respuesta al tratamiento con hierro oral. Pos menopausia ha mantenido ligera anemia. Su hija de 32 años, refiere astenia, fatiga y larga historia de anemia sideropénica ligera con pobre respuesta al tratamiento con hierro oral. Sin hepato-esplenomegalia u otros hallazgos relevantes.

	Hb g/dL	MCV fl.	MCH g/dL	RDW %	Retic %	Leuc x10 <sup>9</sup> /L	Plt x10 <sup>9</sup> /L	Ferritina ng/mL	Sat Trans %
Madre	12,2	79,8	26,8	18	1,36	8,52	353	65	5,6
Hija	12,1	77,5	25,4	18	1,19	11,9	546	31,4	8,5
Estudio digestivo	Sin lesiones sangrantes o Enf. Celíaca. H Pylori: negativo - hija: positiva - madre <sup>1</sup>								
Rastreo de Hemoglobinopatías	Estudio de hemoglobina (HPLC): normal.								
Hierro hepático	Pesquisa de $\alpha$ -talasemia (delecciones - $\alpha$ 4.2 y - $\alpha$ 3.7): negativa								
Estudio molecular	Madre 80 $\pm$ 30. Hija: 70 $\pm$ 30 (N <36 $\mu$ mol/g, RM).								
	HFE <sup>2</sup> y DMT1: madre sin mutaciones, hija con mutación H63D en heterocigotía								
	TMRSS6: ambas con heterocigotía IVS 11+4 (aa <sup>2</sup> )								
	SLC40A1: ambas con heterocigotía CD232 GCTaGAT (Ala <sup>2</sup> Asp)								

<sup>1</sup> La erradicación de H pylori en la madre no tuvo influencia en los parámetros hematológicos. <sup>2</sup> HFE: C282Y, H63D, S65C

**Conclusiones:** Presentamos dos casos de anemia sideropénica hereditaria, refractaria al tratamiento con hierro oral, en una madre y su hija. Tienen niveles de ferritina normales, saturaciones de transferrina bajas y ligera sobrecarga de hierro hepático. Ambas son doble heterocigotas para dos nuevas mutaciones: mutación de splicing TMRSS6 IVS 11+4 (a-t) y mutación missense SLC40A1 CD232 GCT-GAT (Ala-Asp). La mutación en SLC40A1 probablemente resulta en un defecto de localización de Ferroportin provocando una disminución de exportación de hierro. La mutación en TMRSS6 se encuentra en una región de consenso splicing y es previsible que disminuya la eficiencia del splicing normal. Estudios de mRNA son necesarios para confirmar esta hipótesis. El fenotipo clínico poco severo, con ferritina normal, probablemente resulta de la asociación de los dos genes mutados.

**ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE HELICOBACTER PYLORI, DÉFICIT DE VITAMINA B<sub>12</sub> Y FERROPENIA**
A.F. Remacha<sup>1</sup>, M.P. Sardá<sup>2</sup>, M.T. Royo<sup>2</sup>, C. Carrascosa<sup>3</sup>,J.M. Queraltó<sup>3</sup><sup>1</sup>Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Toledo.<sup>2</sup>Servicio de Hematología y <sup>3</sup>Bioquímica. Hospital de Sant Pau. Barcelona

PO-336

Se ha relacionado el *Helicobacter pylori* (HP) con la presencia de anemia ferropénica que responde mal al hierro oral. Además, se observó en algunos pacientes anticuerpos anti-célula parietal gástrica y disminución de la vitamina B<sub>12</sub>. Es decir, se sugiere una relación entre HP, ferropenia e hipovitaminemia B<sub>12</sub>.

**Objetivo:** Se ha valorado en una población con hipovitaminemia B<sub>12</sub>, la presencia de ferropenia y la presencia de HP.

**Materiales y Métodos:** En un total de 198 casos con hipovitaminemia B<sub>12</sub> (vitamina B<sub>12</sub> sérica < 201 pmol/l) seguidos clínicamente en la unidad de Eritropatología del H. de Sant Pau, se evaluó la causa de la vitamina B<sub>12</sub>, mediante la historia clínica, estudios de laboratorio y estudios digestivos, incluyendo el test del aliento en los casos en que no existía una anemia perniciosa. También se la presencia de una ferropenia mediante el estudio del metabolismo férrico (sideremia, capacidad total de transporte, saturación de la transferrina, ferritina sérica y receptor soluble de la transferrina. observó que en 57 (29,8%) existía una ferropenia concomitante. Se estudiaron las características de los pacientes con ferropenia e hipovitaminemia B<sub>12</sub>; así como, los casos con presencia de HP.

**Resultados:** En 57 de los 198 (28,8%) existía hipovitaminemia B<sub>12</sub> y ferropenia. De ellos hubo una anemia perniciosa en 42 casos (73,7%) y en el resto, 15 casos, (26,5%) la causa fue otra. De los 57 casos sólo existía anemia macrocítica o macrocítica en 6 (10,5%), en 16 había anemia microcítica/macrocytosis (29%). De los 42 casos con anemia perniciosa se objetivó anemia macrocítica en 3 (7%), anemia microcítica en 11 (26%). Se observó anti-factor intrínseco (anti-IF) en el 57% y anti-célula parietal gástrica (anti-CPG) en el 90%. Una gastrina > 60 en el 100%. La homocisteína sérica (hcy) > 16,9 se observó en 20 de los 23 en que se efectuó. En los 3 restantes, en uno estaba elevado el ácido metilmalónico y en 2 la Hcy era de 16,5, pero eran dos mujeres con edades < 40 años. La biopsia gástrica demostró gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal en 25 casos (60%) y gastritis crónica atrófica en 14 (33,3%), en 3 no se pudo efectuar la biopsia gástrica. De los 15 casos con ferropenia, vitamina B<sub>12</sub> baja y sin anemia perniciosa se observó que en 8 casos (53%) existía HP, 3 tomaban omeprazol (20%) y 1 había sido sometido a una gastroplastia. En 2 no se encontró una causa, los dos tenían Hcy normales (Hcy 9,6 y 9,8). En los 8 casos con HP, la vitamina B<sub>12</sub> osciló entre 121 y 158. La Hcy elevada se encontró en 4 (50%) y en otro (una mujer de 31 años) era de 16. En 4 en que se hizo tratamiento y la Hcy disminuyó en los 4. El anti-IF fue negativo en los 8 casos, de hecho fue negativo en los 15 casos. Los anti-CPG fueron positivos en 4 de los 7 en que se determinó. Una gastrina > 60 se objetivó en 4 casos. Del resto de los 15 casos sólo 1 tuvo positivos los anti-CPG, la gastrina fue normal en todos. En otro sentido, en 14 casos con HP se observó hipovitaminemia B<sub>12</sub> sin ferropenia (vit B<sub>12</sub> entre 73 y 196). No se observó la presencia de anti-CPG. La gastrina > 60 fue observada en 2 casos (94 y 100 u/l). La Hcy elevada (17,5-35) se observó en 12 de los 14, en los 13 tratados la Hcy se normalizó. El ácido metilmalónico sérico elevado (> 0,4 mmol/l) se objetivó en 5 de los 5 en que se determinó.

**Conclusión:** En nuestra experiencia, en un 74% de los casos con ferropenia e hipovitaminemia B<sub>12</sub>, la causa es una anemia perniciosa. Del resto (26%) en la mitad está involucrado el *Helicobacter pylori*. Es decir, sería la segunda causa más prevalente. En ellos es frecuente la presencia de anti-CPG y de gastrina elevada. En otros casos sin ferropenia, también se observa la presencia de HP. En estos es frecuente encontrar una hiperHcy e incremento del ácido metilmalónico, confirmando la presencia de un verdadero déficit de vitamina B<sub>12</sub>.

**METAANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE HIERRO ENDOVENOSO EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA, EN PACIENTES ONCOLÓGICOS TRATADOS CON AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS**
J.A. García Erce<sup>1</sup>, M. Muñoz<sup>2</sup>, C. Fernández<sup>3</sup><sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. <sup>2</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>3</sup>Medicina Transfusional. Facultad de Medicina. Málaga. <sup>4</sup>Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

PO-337

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la administración de hierro intravenoso (FEIV) frente a práctica estándar (vía oral o no intervención) para el tratamiento de la anemia, en pacientes onco-hematológicos tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

**Métodos:** Revisión sistemática. Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) publicados que comparaban la administración de FEIV vs. terapia estándar (oral o no intervención) con intención de tratar con AEEs a pacientes con cáncer, tratados o no con quimioterapia. Las variables de eficacia fueron: necesidad de transfusión y respuesta hematológica (incremento de 2g/dL y/o alcanzar un nivel 12 g/dL de Hb). Las de seguridad fueron: efectos adversos graves (fenómenos tromboembólicos) y mortalidad. El efecto para cada estudio y conjunto fue la reducción absoluta del riesgo (RAR), riesgo relativo (RR) y número de pacientes a tratar para evitar un evento (NNT) con intervalos de confianza del 95% (IC95%), según el método de efectos aleatorios de Der Simonian and Laird. La existencia de heterogeneidad, se evaluó con la prueba Q de Cochran y el cálculo del I<sup>2</sup>. Se realizó un análisis de sensibilidad. Se utilizó el programa Review Manager ver5.0.

**Resultados:** Los ECAs incluidos fueron 5. Respecto a la necesidad de transfusión se encontró una reducción relativa del riesgo conjunto del 52% (RR conjunto 0,48; IC95%: 0,39-0,59; p < 0,001) y un NNT de 17, sin detectar heterogeneidad entre los estudios (p=0,70). Se encontró un 47% de incremento relativo de la respuesta hematológica (RR conjunto 0,53; IC95%: 0,35-0,79; p<0,001). En cuanto a seguridad no se observaron diferencias significativas en efectos adversos graves (RRconjunto 1,09; IC95%: 0,66-1,82; p=0,74) ni mortalidad (RRconjunto 1,30; IC95%: 0,77-2,20; p=0,32).

**Conclusiones:** El meta-análisis muestra que la administración de FEIV concomitante a la administración de AEEs en pacientes onco-hematológicos es más eficaz que la práctica estándar (vía oral ó nada) (nivel de evidencia I), no detectando diferencias en seguridad.

**UTILIDAD DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO CON TINCIÓN DE EMA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ESFEROCITOSIS HEREDITARIAS**

N. Navarro, A. Lemes, S. de la Iglesia, S. Fumero, Y. Ramos, T. Molero

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

PO-338

**Introducción:** Los tests de primera línea para el screening de la esferocitosis hereditaria (EH) incluyen la fragilidad osmótica, la lisis en glicerol y el test de Pink. Sin embargo, estos tests carecen de especificidad y sensibilidad. El test de referencia es la electroforesis en gel de poliácridamida dodecil sulfato (SDS-PAGE), pero tiene el inconveniente de no estar al alcance de la mayoría de los laboratorios. La medida, mediante citometría de flujo, de la fluorescencia de los glóbulos rojos marcados con eosin-5'-maleimide (EMA), que se une covalentemente a la Lys-430 de la proteína banda 3, podría servir de ayuda para el diagnóstico de screening de EH. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de la citometría de flujo usando EMA en términos de sensibilidad y especificidad.

**Materiales y métodos:** Reclutamos 32 pacientes: 13 con EH confirmada, 4 sospechas de EH/anemia hemolítica, 4 controles normales, 2 anemias hemolíticas no autoinmunes, 1 poliglobulia, 1 anemia crónica y 7 familiares de pacientes con EH confirmada. En cada ensayo, las muestras de los pacientes fueron analizadas junto con un control normal. Los glóbulos rojos fueron separados y procesados para alcanzar un hematocrito de aproximadamente 50%. Se incubaron durante una hora en la oscuridad y a temperatura ambiente 5 ml del paquete de glóbulos rojos lavados y 25 ml de EMA (0.5mg/ml de PBS). Luego se centrifugaron durante 10s a alta velocidad, se retiró el sobrenadante, se lavaron 3 veces con PBS/BSA y se resuspendieron en 500 ml de PBS/BSA. Para el análisis citométrico, se diluyeron 100 ml de la suspensión de glóbulos rojos teñidos con EMA, con 1.4 ml de PBS/BSA. Se adquirieron 20000 eventos en el Citómetro FACSort de Becton Dickinson (BD) y el análisis de fluorescencia en el canal FL1 se hizo con el software CellQuest (BD).

**Resultados:** La intensidad de fluorescencia de los eritrocitos marcados con EMA es más baja en la EH que la observada en otras anemias hemolíticas o no. Consideramos el diagnóstico de EH cuando al menos dos tests de fragilidad osmótica son positivos. De esta forma, la sensibilidad y especificidad de la citometría de flujo fue del 93% y 95% respectivamente. Estos porcentajes podrían ser todavía mayores si se confirmara la enfermedad mediante los resultados de SDS-PAGE en pacientes que solo muestran un test de fragilidad osmótica positiva con CF positiva.

**Conclusiones:** El marcaje con EMA es un método rápido y fiable que muestra una alta sensibilidad y especificidad. Por esto, podría ser de utilidad como test de screening de primera línea en el diagnóstico de la EH. Por otro lado, la cantidad de muestra necesaria para este método es menor que la requerida en los métodos clásicos lo que aporta otra ventaja, especialmente en los pacientes pediátricos.

**ENERCA 3: EUROPEAN REFERENCE NETWORK OF EXPERT CENTERS IN RARE ANAEMIAS**

**PO-339**

M. Manú Pereira, L. Olaya Costa, J.L. Vives Corrons  
Unidad de Eritropatología. Hospital Clínic. Barcelona

**Introducción:** ENERCA "European Network for Rare and Congenital Anaemias" proyecto en tercera fase financiado por la Comisión Europea (Executive Agency for Health Consumers), se inicia en el año 2001 con la creación de la website [www.enerca.org](http://www.enerca.org). El objetivo principal de ENERCA 3 es la creación de una Red de Referencia Europea de Centros de Expertos en Anemias Raras. Esta red permitirá el acceso a información y servicios de alta calidad dirigidos a profesionales, pacientes, instituciones públicas y empresas farmacéuticas.

**Métodos:** ENERCA reúne 48 partners distribuidos por la mayoría de los Estados Miembro. El proyecto se divide en tres grupos de trabajo transversales (Work packages WPs): WP1 "Creación de la red de Centros de Expertos"; WP2 "Calidad en la atención del paciente" y WP3 "Educación y Formación" y tres grupos de trabajo específicos para cada grupo de anemia; WP4 "Síndromes falciformes"; WP5: "Síndromes talasémicos"; y WP6 "Anemias muy poco frecuentes". Tres grupos de trabajo adicionales garantizan el buen funcionamiento del proyecto: WP7 "Evaluación", WP8 "Difusión" y WP9 "Coordinación". La metodología se centra en la creación de una propuesta consensuada de los criterios que un centro de expertos debe cumplir para formar parte de la red, el análisis del marco legal en cuanto al traspaso de pacientes, muestras y/o información entre los diferentes Estados Miembro con el objetivo de superar las barreras actualmente existentes, la creación de un registro europeo de anemias raras, la elaboración de guías estandarizadas de diagnóstico y seguimiento clínico, el desarrollo de actividades de formación como cursos de laboratorio y/o médicos, sistemas e-learning y elaboración y distribución de material educativo dirigido a pacientes y al público en general.

**Resultados:** Los resultados incluyen; la consolidación de la Red Europea de Referencia de Centros de Expertos en Anemias Raras, la promoción de la armonización de los procedimientos de diagnóstico mediante la elaboración de un catálogo de programas de evaluación externa de la calidad y la producción de guías estandarizadas, la obtención de datos epidemiológicos comparables a nivel europeo y un incremento en el conocimiento y la conciencia de estas enfermedades por parte de los profesionales en salud, los pacientes y el público en general.

**Conclusiones:** La consecución de los objetivos del proyecto contribuirá a la mejora en la salud y calidad de vida de los pacientes afectados por alguna anemia rara gracias a la disminución del tiempo de diagnóstico y una mayor eficacia en el seguimiento de la enfermedad.

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES OPCIONES METODOLÓGICAS PARA EL CRIBADO NEONATAL DE LOS SÍNDROMES FALCIFORMES**

**PO-341**

J.L. Marín Soria<sup>1</sup>, J.M. Hernández Pérez<sup>1</sup>, M. Manú Pereira<sup>2</sup>, A. Ribes Rubió<sup>1</sup>, J.L. Vives Corrons<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. <sup>2</sup>Unidad Eritropatología. Hospital Clínic. Barcelona

**Introducción:** La prevalencia estimada en Cataluña de la anemia falciforme es de 2.1 por cada 1000 recién nacidos, constituyendo el mayor número de afectados en toda la geografía nacional. Con el objetivo de valorar la metodología más adecuada para el cribado neonatal de la anemia falciforme se ha realizado un análisis comparativo entre las plataformas automatizadas existentes para su detección.

**Métodos:** Se incluyen 695 muestras de sangre de talón, impregnadas en papel absorbente estandarizado, del programa de detección precoz neonatal de Cataluña. Estas muestras pertenecientes a recién nacidos de riesgo para la anemia falciforme fueron anonimizadas antes del ensayo. El análisis se realizó de manera paralela mediante cromatografía líquida de alta presión con intercambio iónico (HPLC-El) (BioRad-Variant I), electroforesis capilar (EC) (Sebia-Capillarys) e inmunoensayo fluorimétrico (DELFLIA) (Perkin Elmer-AutoDelfia). Mediante HPLC y EC se identifican las hemoglobinas HbF y HbA y las patológicas más prevalentes: HbS, HbC, HbD y HbE. La HPLC además realiza una cuantificación relativa de las fracciones presentes. DELFLIA detecta HbA y HbS y ofrece como resultados: normal, portador heterocigoto S, síndrome falciforme o fuera del rango normal.

**Resultados:** La coincidencia entre HPLC y EC ha sido del 100%; FAS 79 casos, FAC 11 casos, FS 2 casos, FSC 2 casos y FAD 1 caso; además mediante EC se ha detectado una variante compatible con Hb Hope. Mediante DELFLIA se identificaron 71 de los 79 fenotipos FAS como portador y 8 como fuera de rango, los casos con fenotipo FS y FSC fueron identificados como SCD, además detectó 11 casos como fuera de rango, uno correspondiente a un fenotipo FAC y el resto a fenotipos normales.

**Discusión:** HPLC y EC detectan todas las variantes de la hemoglobina más comunes en estado heterocigoto, homocigoto y doble heterocigoto, por lo que estas técnicas permiten además el diagnóstico de otros síndromes de la hemoglobina y la realización de programas de prevención. DELFLIA detectó como portador el 89.9% de los casos con fenotipo FAS y si consideramos los resultados fuera de rango como falsos positivos, representan el 1.6% del total, porcentaje que debe tender a disminuir con el análisis de una población mayor. Las HbD, HbC y HbE no son detectables mediante DELFLIA, por lo que no permite realizar programas de prevención, pero su presencia junto a la HbS produce una alarma de portador, siendo necesarios estudios posteriores para su diagnóstico. Sin embargo, la plataforma AutoDelfia es la más automatizada y rápida de las tres.

**HB UTRECHT [ALFA2 129(H12)LEU->PRO]. VARIANTE INESTABLE ASOCIADA A EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE ALFA TALASEMIA**

**PO-340**

F.A. González, P. Roperio, A. Hernández, E. Anguita, S. Redondo, E. Fontanes, C. Serí, B. Pérez, A. Villegas  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

**Introducción:** Las  $\alpha$ -talasemias constituyen las alteraciones monogénicas más comunes en la población mundial. Se caracteriza por una disminución (a+) o ausencia de síntesis (a0) de la cadena  $\alpha$  de globina. La mayoría de las  $\alpha$ -talasemias se producen por deleciones genéticas que afecta a uno o los dos genes  $\alpha$ . En menos del 5% la alteración molecular consiste en mutaciones puntuales o inserciones o deleciones de pocas pares de bases que afectan a la transcripción, al procesamiento del ARN o a su traducción, denominándose estos últimos casos como  $\alpha$ -talasemias no deleción. De forma excepcional son debidas a mutaciones que condicionan variantes hiperinestables en las que el déficit cuantitativo no esta relacionada con la disminución o ausencia síntesis de cadena, sino que es debida a la extremada inestabilidad de la variante de la cadena que precipita en los precursores eritroides, denominándose estos casos como talasemias post-transcripcionales.

**Objetivo:** En esta comunicación presentamos la caracterización de una de estas mutaciones post-transcripcionales que determinan la expresión fenotípica de una alfa talasemia.

**Material y métodos:** se estudian 4 miembros de una familia de raza blanca originarias de Madrid que comprenden 3 generaciones con microcitososis e hipocromía (VCM 59,8-77,7 fL, HCM 18,8-25,7 pg), Hb A y Hb F normales y cuerpos de inclusión de Hb H negativos. Se descartó la existencia de una talasemia deleción mediante Southern blot con las sondas  $\alpha$  y  $\beta$ , y las mutaciones en el codon de iniciación y en la zona donadora del 1º intrón mediante PCR con las enzimas Hph y Nco. El análisis molecular se completó con la secuenciación de los productos de amplificación por PCR del gen  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ . Ésta se realizó con el Kit de reacción en un secuenciador ABI PRISM 310.

**Resultados:** El estudio molecular demostró la mutación T→C en el codon 129 (CTG→CCG) del 3º exón del gen  $\alpha 2$  que determina un cambio de leucina por prolina. Esta variante de Hb había sido descrito previamente como Hb Utrecht[a2129(H12)Leu\*Pro] en una familia de origen alemán. Los parámetros de hemólisis fueron negativos; test del isopropanol, bilirrubina y haptoglobina. La proteína anormal no pudo ser detectada por ningún método electroforético ni cromatográfico.

**Discusión:** El aminoácido 129 se encuentra situado en la hélice H de la cadena  $\alpha$  de globina y es crítica para el contacto b1a1. El cambio de leucina por prolina impide la formación de la estructura secundaria de hélice de la cadena  $\alpha$  a este nivel lo que confiere una gran inestabilidad por lo que precipita en los precursores eritroides siendo rápidamente destruida por proteólisis. Esto determina que la expresión fenotípica sea indistinguible del rasgo  $\alpha^+$  talasemia sin que se detecte la cadena estructuralmente anormal por cromatografía ni electroforesis a nivel de proteína. Esta variante es la primera vez que se describe en España y la segunda en la literatura.

**HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA Y FALLO MEDULAR: EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

**PO-342**

M. Morado, E. Rodrigo, R. de Paz, M. Canales, A. Rodríguez de la Rúa  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida caracterizada por hemólisis intravascular, trombosis y fallo medular. Existe una relación etiopatogénica, posiblemente inmune, entre HPN y fallo medular, siendo la base de la clasificación actual de la HPN: clásica, asociada a fallo medular y subclínica. La presentación clínica es distinta pero las complicaciones parecen iguales. En este trabajo se recoge la experiencia del H.U. La Paz en el diagnóstico, evolución y tratamiento de los subtipos de HPN.

**Pacientes:** Desde 1995 a 2009 se han tratado a 10 pacientes con HPN (6 varones, 4 mujeres) con una edad media de 54 años (15-86). Seis pacientes (60%) debutaron con hemólisis crónica, sin fallo medular (grupo 1) y 4 pacientes se diagnosticaron de HPN asociada a fallo medular previo: tres casos de aplasia (tratados con inmunosupresión) y una anemia refractaria simple (grupo 2). En el grupo 1 se produjo un caso de trombosis (15%, S. Budd Chiari) y 3 pacientes (50%) fallecieron (66% el primer año), por trombosis, evolución a aplasia o infección. La mediana del clon al diagnóstico fue de 94%(82-98) en granulocitos y 32% (15-82) en hematías. Tres pacientes se trataron con Eculizumab, con mejora o independencia transfusional; dos recibieron esteroides y un paciente no requirió tratamiento. Dos pacientes (30%) evolucionaron a aplasia medular a los 10 y 77 m del diagnóstico. En el grupo 2, se produjo un caso de trombosis (25%, TVP) y un paciente falleció (25%) por complicaciones de la aplasia. La mediana del clon fue de 44% (7-82) en granulocitos y 4% (0-43) en hematías. En un caso el hallazgo de un clon HPN es simultáneo al diagnóstico de aplasia, en el resto de los casos (75%) el clon se detecta en la evolución, a los 104 m (72-168) del diagnóstico, una vez retirada la inmunosupresión.

**Conclusión:** 1. La mortalidad de la HPN clásica es elevada en nuestra serie (50%) especialmente en el primer año, mayor que en los casos asociados a fallo medular (25%), confirmado lo ya descrito. 2. El porcentaje de trombosis es similar en ambos grupos. 3. El 30% de pacientes con HPN clásica evolucionan a aplasia medular (sin leucemia o displasia) porcentaje superior al descrito en la literatura. 4. El tamaño clonal es mayor en la HPN clásica que en la asociada a fallo medular, especialmente en hematías, concordante con lo descrito. 5.- Los casos de HPN clásica precisan tratamiento con Eculizumab; en los casos de HPN con fallo medular es suficiente el tratamiento inmunosupresor.

**CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA Hb J-Paris-I[ALFA2 12(A10)ALA→ASP]**

P. Ropero, F.A. González, A. Hernández, E. Anguita, S. Redondo, E. Fontanes, C. Serí, B. Pérez, A. Villegas  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

**PO-343**

**Introducción:** Las hemoglobinopatías comunes son aquellas alteraciones genéticas de la Hb que presentan una prevalencia superior al 1% de la población en algunas regiones. Comprende la Hb S, la Hb C, la Hb E y las  $\alpha$  y  $\beta$  talasemias, y constituyen las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo y un importante problema de salud pública. Sin embargo existen también otro tipo de hemoglobinopatías, muchas de ellas silentes, que presentan muy baja prevalencia y se encuentran en estudios de despistaje de la denominada hemoglobinopatías comunes o en estudios de hemoglobina glicosilada en diabéticos.

**Objetivo:** En este trabajo presentamos la caracterización molecular de una hemoglobinopatía no común de cadena alfa.

**Material y métodos:** El propositus es un varón de 54 años de raza blanca. En los datos hematimétricos presentaba RBC 5,8x10<sup>12</sup>/L, Hb 16 g/dL, Hto 47,8%, VCM 82,3 fL, HCM 27,6 pg, CHCM 33,6 g/L, RDW 15,1% Reticulocitos 0,83%. La HbA2 (cromatografía de intercambio iónico en micro-columna) fue de 2,2% y la Hb F (método de Betke) de 2%. En el estudio de hemoglobinas mediante electroforesis en acetato de celulosa a pH alcalino (pH 8,6) e isoelectrofoque (IEF) en gel de poliacrilamida (pH 5,5-8,5) se separó una banda más tenue y con migración más rápida que la Hb A. En la electroforesis en agar citrato a pH ácido no se separó ninguna banda anormal. El test de estabilidad con isopropanol fue negativo. Por HPLC de intercambio iónico se eluyó una Hb anormal por delante de la Hb A que constituía 26% del total de Hb. Se descartó la existencia de una  $\alpha$  talasemia deleción por Southern blot, con las endonucleasas de restricción Bam HI y Bgl II y las sondas  $\alpha$  (1,5 Kb. Pst I) y  $\zeta$  (1,8 Kb. Sac I), y las mutaciones en el codón de iniciación y en la zona donadora del 1º intrón mediante PCR con las enzimas Hph y Nco. El análisis molecular se completó con la secuenciación automática de los productos de amplificación por PCR del gen  $\alpha 2$  y del gen  $\alpha 1$  con el Kit de reacción ABI Prism TM dRhodamine Terminator Cycle Sequencing Ready (PE Applied Biosystems, Foster City, AC) y la secuencia de reacción fue analizada en un secuenciador ABI Prism 310 Genetic Analyzer (PE Applied Biosystems).

**Resultados:** El estudio molecular demostró la mutación GCC→GAC en el codón 12 del 1º exón del gen  $\alpha 2$  en estado heterocigoto, que determina un cambio de una alanina por una arginina. Esta variante de Hb había sido descrito previamente como Hb J-Paris-I[a212(A10)Ala→Asp] en familias de origen iraní, portugués, yugoslavo e hindú.

**Discusión:** La mayoría de las hemoglobinopatías no comunes son silentes desde un punto de vista fenotípico. El cambio en este caso de un aminoácido apolar hidrofóbico como la alanina por uno polar básico como la arginina en la posición 10 de la Helix A, que se localiza en la superficie externa de la molécula, determina un cambio en la carga superficial de la Hb lo que permite su fácil identificación por métodos electroforéticos y cromatográficos sin que se afecten partes esenciales de la estructura de la molécula para su estabilidad y función. Esta en discusión el interés práctico de su identificación a nivel molecular, sin embargo la correcta caracterización de la cadena de globina alterada y su posible repercusión en la estructura molecular es esencial para realizar un correcto consejo genético en caso de una posible asociación con otras alteraciones estructurales o cuantitativas de la hemoglobina en la descendencia.

**HEMOGLOBINA DE HAMMERSMITH (BETA42 (CD1) PHE-> SER) EN UNA MUJER CON ANEMIA HEMOLÍTICA**

E. Botelho Moniz, J. Martins, L. Rêlvas, C. Bento, J. Guimarães, C. Ferreira Almeida  
Hospital de Sao Joao. Portugal

**PO-345**

La hemoglobina de Hammersmith es una variante de la hemoglobina muy rara e inestable, que se caracteriza por la sustitución de fenilalanina por serina en la posición 42 de la globulina  $\beta$  ( $\beta 42$  Phe-> Ser).

**Caso clínico:** Mujer, 50 años, con diagnóstico de anemia hemolítica desde los 4 años sin una clara etiología. Fue esplenectomizada en el momento, sin mejoría clínica o laboratorial. Sin terapia específica y en seguimiento desde entonces. Tiene la necesidad de transfusiones frecuentes de apoyo (1 unidad de glóbulos rojos mensual). Por lo general se tolera bien la hemoglobina de 8-8,5 g/dL. Tiene sobrecarga de hierro (ferritina 4000ng/mL) y hace regularmente el quelante de hierro desferroxamina y deferrirona. Tiene también hepatitis B póstansfusal. Medicada con Adefovir. ADN del virus no detectable por PCR. Otros antecedentes: diverticulitis del sigmoides, gastritis crónica, negativa para *H. pylori*, sin signos de actividad en la biopsia gástrica. En 2008, a los 48 años, hizo una revisión del caso y fue solicitado un nuevo estudio laboratorial de la hemoglobina. Una muestra de sangre periférica se analizó en el autoanalisador Sysmex® XE-2100 y se ha observado RBC-2, 43 x 10<sup>12</sup> / L, HGB-7, 9 g / dl, HCT-27%, VCM-111, 1 piso ; MCHC-29, 3 g / dl, WBC-19, 64 x 10<sup>9</sup> / L, PLT-528x 10<sup>9</sup> / L; NRBC-4,23 x 10<sup>9</sup> / L; RET-0,8189 x 10<sup>12</sup> / L, varias "flags", incluyendo distribución anormal de glóbulos rojos, blancos, reticulocitos y NRBC; resistencia a la lisis de los glóbulos rojos; población de glóbulos rojos dimorfa. En la observación microscópica del sangre se observó hypochromia moderada, policromatofilia y puntuado intenso basófilo, y salientes inclusiones citoplasmáticas. Se hizo la electroforesis de hemoglobina en gel de agarosa y en medio básico (pH-8, 6) Sebia®, sin ningún cambio. Luego fue hecha la cuantificación de HbA2, Hb F y identificación de las variantes utilizando el HPLC-variante II de BioRad® ( $\beta$ -Thal Short Program- BioRad®) que presento además de HbA, HbA2 y Hb F, un pico de 1,8% que eluía en la posición de la HbC, sugerente de una hemoglobina inestable. Se hizo la extracción de ADN con el Kit GE Healthcare® y la secuencia del gen de la  $\beta$ -globulina utilizando el ABI PRISM® 310 Genetic Analyser, que ha demostrado la presencia de la mutación  $\beta$  CD42 TTT -> TCT (Phe-Ser), correspondiente a la hemoglobina de Hammersmith, en heterocigotía.

**HEMOGLOBINOPATÍAS RECOGIDAS EN UN SOLO CENTRO DURANTE 10 AÑOS (1998-2008)**

C.F. Valvert Gamboa, D. Benitez Pastor, V. Pons Escoll, M. Salleras Escofet, D. Mora Ortiz, M.J. Llagostera, C. Armenter Ferrando, J.R. Durán Suárez  
Unidad de Eritropatología. Servicio de Hematología. Laboratorios Clínicos. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**PO-344**

En los últimos años el aumento de la inmigración en España, ha llevado consigo la aparición de las llamadas patologías emergentes, enfermedades conocidas pero que tenían una frecuencia muy baja. Entre estas patologías destacan las hemoglobinopatías estructurales con la anemia de células falciformes como principal patología. Su incidencia ha aumentado en distintas zonas de España según el movimiento migratorio de los últimos 10 años (fundamentalmente en Cataluña, Madrid, Andalucía, Valencia y Murcia). Nuestro centro siempre ha presentado cierto interés por las hemoglobinopatías estableciendo un registro ya desde el año 1998. Presentamos nuestra experiencia durante los 10 años de este registro con el número de Hemoglobinopatías halladas y sus principales características. Se han diagnosticado 1413 hemoglobinopatías en el periodo comprendido entre el año 1998-2009, de las cuales el 84% corresponden a hemoglobinopatías con repercusión clínica, que precisan de estudio familiar y consejo genético. Las muestras procedían tanto de un programa de cribaje en pacientes de nuestro hospital, como de peticiones externas y el diagnóstico se hizo por técnicas convencionales (electroforesis alcalina / ácida por Hydrasys Sebia, HPLC por Variant Bio-Rad) y datos del hemograma, disponiendo de secuenciación molecular en casos dudosos. El 86% de las Hb eran heterocigotas, el 7% dobles heterocigotas y el 5% homocigotas. No hay diferencias por sexo (M 49% y H 45%). El promedio de edad al diagnóstico es de 40 años. Se ha observado un aumento progresivo anual del número de Hb detectadas por electroforesis alcalina de 16 casos/1000 estudios en el año 2004 hasta 24/1000 estudios en el año 2008 coincidiendo con el aumento de inmigración de nuestro país. Siendo las más frecuentes la Hb S 48%, Hb C 13%, Hb E 8%, Hb Lepore 7% y Hb D 5%. Analizando en particular las Hb con repercusión clínica (homocigotas y dobles heterocigotas principalmente la Hb SS, Hb SC y Hb S-b) también se detecta un aumento observando los últimos 5 años (2004: 7 casos, 2005: 7, 2006: 11, 2007: 12, y 2008: 16). En cuanto a la procedencia, sólo se pudo concretar la nacionalidad en el 30% de los estudios realizados, en los que se observa que el 55.5% corresponden a extranjeros con una representación importante del continente africano (Guinea Ecuatorial, Marruecos y Nigeria) y de Latinoamérica principalmente República Dominicana (Africa 24.6%, Latinoamérica 23.3%, Asia 6.1%, Europa 45.8%).

**Conclusiones:** ha habido un aumento en la prevalencia de las hemoglobinopatías en los últimos 10 años, sobretudo en las Hb con repercusión clínica observadas en los últimos 5 años coincidiendo con el aumento de la inmigración, fundamentalmente de Africa y Latinoamérica, manteniéndose estable la procedente de Asia.

Agradecimientos al Centro de Laboratorio de Manso por su colaboración (Dra M J Llagostera y Dra C Armenter Ferrando).

**HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA: OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES REFRACTARIOS O INTOLERANTES A LA FLEBOTOMÍA**

G. Sánchez Moreno, R. García Delgado, M.P. Queipo de Llano, I. Caparrós, A. Campos, A.I. Rosell, G. Ramírez, S. del Castillo  
Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

**PO-346**

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una alteración genética del metabolismo férrico que resulta en una excesiva sobrecarga de hierro en los tejidos. Actualmente, la flebotomía es el tratamiento estándar que previene la progresión del daño tisular. El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de ferritina entre 20-50  $\mu$ g. En pacientes con sobrecargas de hierro superiores a 30 g, se requieren tratamientos intensivos de una media de una flebotomía semanal durante 2-3 años para conseguir este objetivo. Presentamos el caso de 3 pacientes pertenecientes a la misma familia (2 hombres y una mujer) con hemocromatosis hereditaria y talasemia. Los dos varones presentaban cifras de ferritina superiores a 1000 con acumulo importante de hierro en la resonancia magnética y uno de ellos sospecha de cirrosis, la mujer presentaba cifras de ferritina de 300 con aumento también de los depósitos hepáticos en la resonancia magnética. Ante la intolerancia a las flebotomías, por la cifra de hemoglobina en los 3 casos inferiores a 10.5 mg/dL, se inicio tratamiento quelante con desferasirox a 5mg/kg/día sin presentar afectos adversos y con balance negativo tras 3 meses de tratamiento en 2 pacientes, en el caso del paciente con las cifras de ferritina más altas se aumento el desferasirox a 10mg/kg/día con lo que se consiguió balance negativo sin ningún efecto adverso. Aunque la flebotomía es el gold Standard para el tratamiento de la hemocromatosis hereditaria, este procedimiento no es posible en aquellas situaciones en las que se asocia anemia. Con la introducción de los nuevos quelantes orales, se abren nuevas opciones para aquellos pacientes refractarios o con intolerancia a las flebotomías. Desferasirox potencialmente ofrece un método más eficiente de eliminar hierro en un periodo de tratamiento más corto. Aunque el coste comparado de una sesión sea mayor en el caso del desferasirox, el coste total del tratamiento probablemente sea similar o menor. Diferentes estudios prospectivos que comparen ambas terapias son necesarios para establecer el estándar en estos pacientes.

**DESPISTAJE DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN GESTANTES DE GRAN CANARIA**

**PO-347**

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

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. Actualmente está en debate la necesidad de realizar el screening de estas patologías de forma niversal o solamente en poblaciones de alta prevalencia.

**Pacientes, material y método:** Analizamos 240 muestras consecutivas de sangre periférica en EDTA-K3 de gestantes del área norte de la población de Gran Canaria. Se realizó cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para detección y cuantificación de hemoglobinas anómalas. Se consultaron los datos del hemograma y de la bioquímica de dichas pacientes.

**Resultados:** Encontramos un 19,16% de microcitos, de las cuales una era una  $\beta$ -talasemia conocida y dos presentaron aumento de Hb fetal. La prevalencia de heterocigotas para la hemoglobina S del 1.66%. No encontramos ninguna otra hemoglobinopatía estructural ni ninguna paciente afecta de anemia falciforme.

**Conclusiones:** Nuestros resultados demuestran una alta prevalencia de heterocigotas para la hemoglobina S en comparación con estudios previos realizados en probable relación con el aumento de la inmigración.

**DREPANOCITOSIS, ENFERMEDAD EMERGENTE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL TERCIARIO**

**PO-349**

M. Peinador, P. Berlanga, B. Argiles, M.C. Carreras, M.A. Dasi  
 Unidad de Hematología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Objetivo:** Analizar la incidencia de drepanocitosis en niños en nuestro hospital y describir las características de estos pacientes.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes menores de 14 años diagnosticados de drepanocitosis en el Hospital Universitario La Fe desde el primer caso del que hay constancia, en 1977, hasta Diciembre de 2008.

**Resultados:** Se registraron 32 pacientes, el 63% en los últimos 4 años. La edad media de diagnóstico fue 17 meses (4 meses-7 años), predominando el sexo femenino (63%). El 72% nació en España, aunque la mayoría de los progenitores procedían de Guinea Ecuatorial y Nigeria. Cuatro pacientes eran de raza blanca. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el momento del diagnóstico fueron las osteoarticulares (50%) y el síndrome anémico (22%). Una cuarta parte de los niños tuvo un diagnóstico erróneo inicial de su cuadro clínico, destacando tres pacientes con sospecha inicial de Artritis Idiopática Juvenil. La tasa media de Hb S al diagnóstico fue de 71.6% y de Hb F de 16%. El 60% presentó complicaciones secundarias, principalmente renales, osteoarticulares, cardiológicas, pulmonares y hepático-esplénicas. Dos pacientes presentaron accidentes cerebro-vasculares, sin secuelas neurológicas posteriores. Todos recibieron profilaxis con penicilina oral, suplementos de ácido fólico y vacunación contra gérmenes encapsulados. Dos pacientes precisaron tratamiento quelante de hierro por hemosiderosis secundaria a régimen transfusional por afectación neurológica. El 66% recibió al menos una transfusión de concentrado de hematies en nuestro hospital. Cuatro pacientes recibieron hidroxurea oral con buena respuesta. En diciembre de 2008, había 22 pacientes en seguimiento.

**Conclusiones:** Es enormemente llamativo el aumento de nuevos casos de la enfermedad en niños en los últimos años, fácilmente explicable por la creciente proporción de inmigrantes. Es de esperar que en los próximos años esta tendencia se mantenga, lo que plantea la necesidad de adecuarnos a la realidad existente y optimizar recursos de cara al futuro. Guinea Ecuatorial es el país más frecuente de procedencia de los padres de los niños con drepanocitosis en nuestro hospital. El hecho de ser de raza blanca no descarta la posibilidad de presentar anemia de células falciformes. No ha habido ningún fallecimiento ni secuela neurológica en los pacientes de nuestro estudio durante el seguimiento realizado.

**VALOR DEL RECEPTOR SOLUBLE DE TRANSFERRINA Y DEL COCIENTE (STFR)/LOG. FERRITINA EN LA SOBRECARGA FÉRRICA DE HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA TIPO I**

**PO-348**

D. Rey Zamora<sup>1</sup>, A. Santos Romero<sup>1</sup>, A. García Perea<sup>1</sup>, L.M. Cruz Díaz<sup>1</sup>, E. Buces González<sup>1</sup>, C. Gutiérrez Fernández<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica. <sup>2</sup>Servicio de Bioquímica Clínica.  
 Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Objetivo:** El receptor soluble de transferrina en suero (sTfR) es un marcador relacionado con los depósitos de hierro (Fe) intracelular. En anemias por deficiencia de Fe al disminuir los depósitos de Fe, aumenta la concentración del sTfR. El valor discriminante del sTfR mejora al combinarlo con la ferritina. El cociente sTfR / log.ferritina, es un buen índice para evaluar muchos trastornos del metabolismo del Fe. Está disminuido en la distribución incorrecta del Fe y en condiciones de sobrecarga y aumenta en casos de ferropenia. Es controvertido su valor como marcador en la sobrecarga férrica. Evaluamos el significado de estos parámetros en la sobrecarga de Fe debida a hemocromatosis hereditaria (HH) tipo I.

**Material y métodos:** Muestra de 87 pacientes de una consulta de genética para estudio de HH: 59 presentan hiperferritinemia y 28 son familiares sanos en estudio preventivo y con ferritina normal. Se ha determinado el RsTf, por nefelometría (reactivos y protocolo de Siemens), el ratio sTfR/log ferritina y las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE por RT-PCR (discriminación alélica) según protocolo de Applied. Los datos se han analizado por el programa SPSS 12. La correlación entre el valor del RsTf y los genotipos se ha hecho por el coeficiente de Spearman y para el sTfR/log.ferritina se calcula el promedio.

**Resultados:** El 34,5% no presentaban mutaciones. Del 65,5% que presentaron alguna mutación el 11,1% fueron dobles heterocigotos C282Y/H63D, el 16,7% heterocigotos C282Y, el 66,7% heterocigotos H63D y el 5,6% homocigotos H63D. Los coeficientes de correlación de Spearman entre el RsTf, la ferritina y los genotipos son: para los no mutados 0,157(p=0,878); para los mutados 0,022 (p=0,465) y dentro de éstos, para los dobles heterocigotos 0,143 (p=0,787), para los heterocigotos C282Y 0,214(p=0,610), para los heterocigotos H63D 0,138(p=0,468), y para los homocigotos H63D -0,5(p=0,667). En el caso de sTfR / log.ferritina : el promedio es: no mutados 0,45; Total Mutados 0,53, Dobles 0,41; Hetero CY 0,61; Hetero H63D 0,48 Homos H63D 0,3.

**Conclusiones:** Aunque nuestros resultados están condicionados por el bajo n.º de pacientes estudiados, no hay correlación estadísticamente significativa entre RsTf, ferritina y genotipos. El promedio sTfR/log ferritina es siempre < 1. Aun así es cierto que existe una tendencia a la disminución en caso de sobrecarga férrica (mejor significación en genotipos mutados y dentro de ellos en homocigotos H63D). Los resultados indican que aunque estos parámetros son una herramienta útil para evaluar el déficit de Fe, no parecen serlo para evaluar su exceso. En ningún algoritmo utilizado para el diagnóstico de la HH se ha propuesto su determinación.

**SÍNDROME TORÁCICO AGUDO EN NIÑOS CON DREPANOCITOSIS: EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO**

**PO-350**

P. Berlanga, M.A. Dasi, B. Argilés, M. Peinador, M.C. Carreras  
 Unidad de Hematología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Fundamentos:** El síndrome torácico agudo (STA) se define como un infiltrado pulmonar nuevo, con uno o más de los siguientes síntomas: dolor torácico, fiebre, síntomas respiratorios (taquipnea, tos, disnea), hipoxemia. Es la mayor causa de morbi-mortalidad en niños con drepanocitosis homocigota (SS). Se estima una mortalidad del 2% en niños. Revisamos los episodios de STA que precisaron ingreso en nuestro centro.

**Método:** Estudio descriptivo retrospectivo de los episodios de STA recogidos en nuestro Hospital en menores de 18 años, afectados de SS, desde 1977 hasta 2008.

**Resultados:** Se han recogido 26 ingresos por STA en los 32 niños controlados por SS. Cinco de ellos han presentado 3 o más episodios. Todos los pacientes en seguimiento más de 6 años (n=7) han ingresado al menos una vez por esta causa. La edad media de los pacientes es de 6.3 años (1-14.8 años). Los motivos de consulta más frecuentes fueron: síndrome febril (80%), síntomas catarrales (75%), dolor torácico (38%), dolor abdominal (27%), dificultad respiratoria (27%). En los cuatro casos inicialmente afebriles, tres presentaban dolor abdominal al ingreso como única sintomatología. En todos los casos se objetivó leucocitosis de 14700 a 56500 (mediana 27500/mm3) con PCR de 30 a 321 (mediana 110 mg/dL). En todos los casos se realizó radiografía de tórax en el momento del ingreso, con infiltrado pulmonar en un 74%, fundamentalmente en lóbulos inferiores. En el 26% restantes la radiografía fue positiva a las 24-48 horas posteriores. En dos casos (8%) se documentó bacteriemia (Streptococo pneumoniae y Salmonella) y en uno IgM positiva para Micoplasma pneumoniae. En todos los casos se empleó tratamiento antibiótico de amplio espectro, hidratación (88%), analgesia (56%), oxigenoterapia (41%). Un 68% recibió transfusión de concentrado de hematies durante el ingreso. En nuestra serie ningún paciente precisó ventilación mecánica, óxido nítrico, corticoides a altas dosis ni oxigenación por membrana extracorpórea, indicados en los casos más graves. No ha habido fallecimientos.

**Conclusiones:** El STA es una complicación frecuente en los niños con SS de nuestra serie ya que todos los de seguimiento superior a 6 años han presentado algún episodio. La presencia de dolor abdominal sin fiebre, debe alertar ante la posibilidad de evolución a un STA. La normalidad de la radiografía de tórax al ingreso (como sucede en una cuarta parte de los casos) puede enmascarar el diagnóstico y es importante porque el aporte de las medidas pertinentes puede evitar el rápido deterioro del estado clínico de estos pacientes y el STA severo.

**INCLUSIÓN DE SCREENING DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN EL PROTOCOLO ANALÍTICO INICIAL A PACIENTES INMIGRANTES ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE MEDICINA TROPICAL**

**PO-351**

M.A. Molina Arrebola, J. Salas Coronas, R. Pérez Moyano, J. Vázquez Villegas, J.A. García Bautista, M.J. Giménez López, C. Avivar Oyonarte  
E.P. Hospital de Poniente. Almería

**Introducción:** En 2008 el 19,67% de la población de Almería era extranjera. En 2004 se constituyó la Unidad de Medicina Tropical (UMT) de nuestro hospital, dentro de la Red Española de Unidades de Medicina Tropical coordinadas por el Instituto de Salud Carlos III. Es multidisciplinar y la única de Andalucía. Las hemoglobinopatías (Hbpatías) son frecuentes en la raza negra, debido, en parte, a la presión genética provocada por la malaria endémica.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad del screening de Hbpatías en el protocolo analítico inicial en pacientes de raza negra que acuden por primera vez a consulta de la UMT.

**Material y métodos:** Revisión de datos de pacientes atendidos en 2008. Muestras de sangre analizadas en ADVIA 2120 (Siemens®). Cribaje de variantes de hemoglobina, sistema HPLC Hi-AUTO A1c 8160 (Menarini®). Caracterización definitiva por electroforesis gel agarosa y en medio ácido. Si microcitosis e hipocromía sin ferropenia, dosificación de HbA2 y HbFetal por HPLC; si normales, estudio molecular de atalasemia.

**Resultados:** Durante el año 2008 fueron atendidos por primera vez 335 pacientes procedentes del África subsahariana; edad media 28,36 años (rango 15-55); 305 hombres (91%). Los países de procedencia más frecuentes fueron: Senegal (120 pacientes, 35,8%), Mali (60, 17,9%), Guinea-Bissau (55, 16,4%), Ghana (23, 6,9%), Mauritania (22, 6,6%) y Gambia (21, 6,3%). El resto procedían de Guinea-Konakry (13), Guinea Ecuatorial (7), Nigeria (7), Burkina-Faso (5), Sierra Leona (1) y Costa de Marfil (1). Hemoglobina media de 14,96 g/dL (rango 8,2-18,7 g/dL). Se han detectado 46 Hbpatías (13,7%): 26 (56,5%) HbAS, 10 (21,7%) HbAC, 3 (6,5%) α-talasemias homocigotas, 2 α-talasemias heterocigotas, 2 HbAS+btalasemia menor, 1 HbCC, 1 dbtalasemia y 1 PHHF. La HbAS se ha detectado en pacientes de todos los países, excepto Burkina-Faso, Sierra Leona y Costa de Marfil. La Hbpatía C se detectó en pacientes de Ghana (4 HbAC y 1 HbCC), Mali (4 HbAC) y Burkina-Faso (1 HbAC). La mayor presencia de Hbpatías se dio en pacientes de Nigeria (4/7, 57,1%), Guinea Ecuatorial (3/7, 42,8%) y Ghana 7/23 (30,4%). Entre los pacientes de Senegal, sólo se detectaron 13 casos (10,8%).

**Conclusiones:** El aumento progresivo de pacientes inmigrantes en nuestra zona hace necesarios programas de screening y detección de Hbpatías que den a conocer la prevalencia real, con el fin de definir grupos de riesgo (gestantes, recién nacidos) y detectar las formas severas para su manejo y tratamiento precoz. El sistema HPLC resulta de gran utilidad en el screening de Hbpatías estructurales, siendo un método rápido, sencillo y asequible.

**ESTUDIO DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN LA POBLACIÓN DE MALLORCA. EXPERIENCIA EN 6 AÑOS**

**PO-353**

A.M. Bautista, E. Maffiotte, J.M. Plazas, C. Ballester, M.A. Durán, C. Puget, J. Besalduch  
Servicio de Hematología. Servicio de Análisis Clínicos.  
Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca

**Introducción:** La prevalencia de la talasemia en el área del mediterráneo es conocida; además, se ha detectado un aumento en la detección de las hemoglobinopatías debido al crecimiento de la población inmigrante.

**Objetivos:** Analizar la prevalencia de la talasemia y de hemoglobinopatías estructurales en la población de Mallorca (846.210 habitantes) durante los 6 últimos años en pacientes estudiados por anemia y/o microcitosis no ferropénica.

**Material y métodos:** En el periodo de 2.002 a 2.008 recibimos en nuestro hospital muestras de sangre periférica en EDTA para estudio de anemia y/o microcitosis no ferropénica de 2.002 pacientes de diferentes centros de salud de toda la isla. Se realizó cuantificación de Hb A2, Hb F y hemoglobinopatías variantes por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (HbGold de Menarini) y caracterización de variantes anómalas mediante electroforesis de hemoglobina en pH alcalino y ácido.

**Resultados:** En el análisis retrospectivo durante el periodo de estos 6 años y 2.002 pacientes analizados se detectaron un total de 428 (21,38%) pacientes con hemoglobinopatías. Entre estas se detecta betatalasemia menor en 272 casos (63,5%), Hb S heterocigota en 115 (26,87%), Hb S homocigota en 18 (4,2%), Hb C heterocigota en 14 (3,2%), Hb S/C (doble heterocigota) en 5 (1,1%) y Hb E heterocigota en 4 (0,9%); ver gráfico 1. La mayoría de los casos con hemoglobinopatía S pertenecen a población inmigrante, con curva creciente en los últimos años.

**Conclusiones:** La betatalasemia continúa siendo la más frecuente de las hemoglobinopatías en nuestra área. La creciente inmigración implica una mayor detección de Hb S y otras hemoglobinopatías estructurales en nuestro medio en los últimos años, siendo la mayoría portadores asintomáticos. Es fundamental un programa de detección de portadores de hemoglobinopatías y el consiguiente estudio familiar y consejo genético.

**HALLAZGO DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA DEL ÁREA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SON DURETA**

**PO-352**

A.M. Bautista, E. Maffiotte, J.M. Plazas, M.A. Durán, G. Puget, I. Llompart, P. Sastre, J. Besalduch  
Servicio de Hematología. Servicio de Análisis Clínicos.  
Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca

**Introducción:** La determinación de la hemoglobina glicosilada es un método de control de los pacientes diabéticos. Esta determinación se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y permite poner en evidencia posibles variantes de hemoglobinas siendo las más frecuentes las que presentan una solubilidad disminuida: Hb S y Hb C. Las hemoglobinopatías ocasionan sintomatología en estado homocigoto o cuando se combinan con otras hemoglobinopatías. La mayor prevalencia se presenta en el litoral mediterráneo y en la población de color.

**Objetivo:** Determinar los tipos de hemoglobinopatías estructurales detectadas en la población diabética del área correspondiente al Hospital Universitari Son Dureta de Palma de Mallorca.

**Material y métodos:** En el periodo 2004-2008 se determinó la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en 160.070 muestras recogidas en sangre total en tubo de EDTA de pacientes diabéticos. La HbA1c se determinó por HPLC ADAMS HA-8160 (Menarini diagnostics) modo VP (monitorización diabetes) que a su vez es capaz de proporcionar el valor de la Hb fetal y de picos anómalos correspondientes a otras fracciones. En el modo VP no se detecta Hb A2, no siendo útil como screening de betatalasemia. Las muestras anómalas fueron analizadas en el Hospital Clínic de Barcelona por electroforesis de hemoglobinas en pH alcalino y pH ácido.

**Resultados:** En el total de 160.070 pacientes se detectaron 276 cromatogramas patológicos, observándose por subgrupos: 110 pacientes con aumento de Hb F (40%); 130 pacientes con Hb S heterocigota (47%); 28 pacientes con Hb C heterocigota (10%); 3 pacientes con HbD (1%); 2 casos de Hb E, 1 caso de Hb G y otro de Hb Lepore.

Tabla 1. Distribución de las hemoglobinopatías por años

	2004	2005	2006	2007	2008
HbS	8 (26%)	22 (55%)	15 (37%)	27 (47%)	58 (59%)
HbC	3 (10%)	7 (17%)	2 (5%)	6 (10%)	10 (10%)
HbF	20 (64%)	11 (28%)	23 (58%)	25 (43%)	31 (31%)

**Conclusiones:** 1) Sin tener en cuenta el rasgo betatalasémico, en el área estudiada la hemoglobinopatía con mayor incidencia es la Hb S heterocigota. 2) En los últimos años los cambios migratorios están produciendo incrementos en la prevalencia de hemoglobinopatías. 3) El diagnóstico es necesario dado la severidad de síntomas en homocigotos y dobles heterocigotos. 4) En la mayoría de los casos se presentan en estado heterocigoto siendo asintomáticos; el hallazgo casual en este grupo subgrupo de pacientes estudiados deberían remitirse a consultas de hematología para la realización del estudio familiar y consejo genético.

**USO DE LA HEMOGLOBINA RETICULOCITARIA PARA DETERMINAR LA RESPUESTA A LA ERITROPoyETINA (EPO)**

**PO-354**

A. Chacón, J.N. Rodríguez, A. Palma, K. Gómez, M. J. Romero, A. Fernández-Jurado  
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

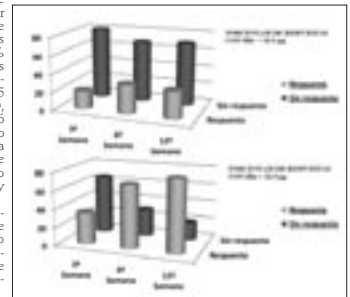
**Introducción:** La determinación de la Hbr como parámetro analítico para discriminar estados de ferropenia en casos de anemia se está comenzando a instaurar. Siendo la anemia un problema clínico frecuente en pacientes con hemopatías malignas, en los cuales una opción terapéutica es la utilización de EPO, ya que podría conseguir unos niveles de hemoglobina más estables de lo que conseguirían las transfusiones. Cuando se produce respuesta a este medicamento lo primero que se evidencia es un aumento de reticulocitos, los cuales presentan una alta concentración de Hbr que precede al incremento de la hemoglobina global.

**Objetivos:** Determinar el valor medio de Hbr en pacientes con hemopatías en las que están indicadas el uso de EPO para tratamiento de la anemia, valorando la respuesta a esta en diferentes momentos del tratamiento, verificando si es un parámetro predictor de respuesta a la EPO.

**Pacientes, material y método:** Pacientes del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva diagnosticados en nuestro servicio de hemopatías malignas que hubieran recibido tratamiento con EPO desde Marzo del 2007 hasta la actualidad, excluyéndose todos los que no tuvieran realizadas todas las determinaciones. Se han estudiado un total de 31 pacientes (16 mujeres y 15 hombres), con una media de edad de 64±14 años. Por patologías fueron: 17 SMD, 9 MNA, 1 LNH y 5 LLC. Se utilizó EPO 30000 UI/semana, solicitándose uso compasivo en los casos necesarios. Los puntos de control del tratamiento se realizaron en la 8ª, 6ª y 12ª semana, definiéndose las respuestas como precoz (3ª semana), intermedia (6ª semana) y global (12ª semana). Se consideró respuesta al incremento de al menos 1 g/dl respecto al valor basal de la hemoglobina. Para el análisis de la Hbr se utilizó el contador Sysmex 2100 de Roche según las instrucciones y software del fabricante junto a los estándares de calidad vigentes actualmente. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 14.0. La significación de las diferencias observadas entre medias se analizó con el test Mann Witney, se compararon las variables dicotómicas con Chi-cuadrado. El nivel de significación se estableció en un valor de p<0.05.

**Resultados:** Los pacientes con respuesta a EPO de forma precoz, intermedia y global tenían una Hbr superior a los que no respondieron. La respuesta por incremento del nivel de hemoglobina de los pacientes en tratamiento con EPO fue de 1,2 g/dl. Respondieron un total de 14 pacientes (43%) frente a 17 que no lo hicieron (57%). La media de Hbr basal de los pacientes del estudio fue de 32,5 pg. (Siendo la media en población sana en nuestro medio de 36,5 pg.). A la 8ª semana de tratamiento con EPO, los pacientes con una Hbr>32,5 pg., mostró una tasa de respuestas del 65% frente a un 35% en los no respondedores (p=0.05). Los pacientes con una Hbr<32,5 pg. Tuvieron 20% de respuestas frente al 80% de no respondedores (p=0.04). Teniendo una Hbr media en respondedores de 33 pg. y no respondedores de 26,5 pg. A la 6ª semana de tratamiento con EPO, los pacientes con una Hbr >32,5 pg., presentaron un 70% de respuestas frente a un 30% en los no respondedores (p=0.035). Los pacientes con una Hbr< 32,5 pg. Tuvieron 32% de respuestas frente al 68% de no respondedores (p=0.045). Teniendo una Hbr media en respondedores de 29,5 pg. y no respondedores de 29,5 pg. A la 12ª semana de tratamiento con EPO, los pacientes con una Hbr >32,5 pg., presentaron un 80% de respuestas frente a un 20% en los no respondedores (p=0.035). Los pacientes con una Hbr< 32,5 pg. Tuvieron 30% de respuestas frente al 70% de no respondedores (p=0.045). Teniendo una Hbr media en respondedores de 37,1 pg. y no respondedores de 31 pg.

**Conclusiones:** En este estudio hemos valorado a la Hbr como un parámetro precoz que se eleva en el momento de iniciar el tratamiento con EPO (no elevándose en los no respondedores), siendo por tanto un método sencillo de predicción de respuesta en pacientes con hemopatías malignas con dicho tratamiento.



## GESTIÓN Y CONTROL DE CALIDAD

### IMPLANTACIÓN DE LOS ESTÁNDARES JACIE-CAT EN UNA UNIDAD DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

PO-356

A. Forteza, F.M. Alberti, A. Galmés, A. Sampol, C. Truyols, M. March, M. Batle, C. Ballester, M. Díaz, J. Besalduch  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
 Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca

**Introducción:** La Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (UTCPH) del HU Son Dureta, inició su actividad en 1996, llevando a cabo en los últimos 3 años, un promedio de 30 trasplantes autólogos y 10 alogénicos. En los principales objetivos de las UTCPH, debiera estar la gestión eficaz y eficiente de la calidad en el ámbito de sus actividades. La implantación de un sistema de gestión de la calidad (SGC) puede alcanzarse por diferentes modelos de estructuras organizativas orientadas al aseguramiento de la calidad y la mejora continua. En nuestra UTCPH, hemos elegido el modelo específico basado en los Estándares JACIE-CAT, para la Extracción, Procesado y Trasplante de CPH. Implantado el SGC en nuestra Unidad, quisimos contrastarlo con los estándares exigidos por las entidades referidas, a tal fin, en julio 2008, solicitamos la acreditación al Comité Conjunto de Acreditación en Trasplante de CPH-ONT-JACIE-CAT (CCA).

**Metodología:** En octubre 2007, para la adecuación a los estándares JACIE, se informó a los miembros del staff médico y enfermería de la Unidad, Servicios colaboradores y a la Dirección y Gerencia de la Institución, del plan de implantación. Se realizaron encuestas, se identificaron problemas tanto a nivel local como institucional, se propusieron medidas y se hizo el reparto de tareas para la revisión de los estándares.

**Resultados:** 1) Las auditorías han supuesto la actualización de documentos y la creación de otros nuevos, acordes con los estándares, que han mejorado la calidad de la UTCPH al hacer más accesible la documentación. 2) Para el seguimiento de las incidencias/no conformidades y la implantación de medidas preventivas/correctivas, se desarrolló un programa de seminarios específicos. 3) La incorporación de equipamientos y la adecuación de espacios, acordes con los estándares actuales, ha facilitado la mejora de las medidas en la seguridad y prevención de riesgos. 4) A nivel institucional, se formalizó las colaboraciones existentes; ha tenido lugar el nombramiento formal de los responsables de área de la UTCPH y de los Servicios Colaboradores de la UTCPH. 5) Se ha detectado una mejora cualitativa de la colaboración institucional con la adscripción de recursos adicionales (dotación económica, recursos humanos) para implementar propuestas de mejora. 6) Finalmente, la motivación del staff de la Unidad y la aplicación de los estándares ha supuesto una mejoría en la actividad asistencial.

**Conclusiones:** Nuestra UTCPH ha sido auditada en diciembre 2008 por las entidades acreditadoras del CCA, detectándose 103 no conformidades de 2060 ítems propuestos. Una vez presentadas las propuestas correctivas en abril 2009, quedaron pendientes de revisión 11 no conformidades, originando nuevas propuestas en junio 2009. Queda pendiente la resolución final que nos acredite según los estándares citados.

### ESTUDIO Y SEGUIMIENTO DE LOS GRUPOS DE DIAGNÓSTICO RELACIONADO (GRDS) EN LA GESTIÓN CLÍNICA DE UNA UNIDAD DE HEMATOLOGÍA

PO-355

P. Colla, J. González Outon, P.M. Alba García, M. Monge Gil, C.A. Mendoza Campos  
 Hospital Clínico de Puerto Real. Cádiz

**Introducción:** En la década de los 90 se asistió a un profundo cambio en la gestión motivado básicamente por el incremento del presupuesto sanitario y la incapacidad de poder saber si lo realizado justificaba el gasto. En la última década, con la llegada de nuevas medidas de evaluación como los Grupos de Diagnóstico Relacionado (GDRs), se está midiendo la actividad de las Unidades con aplicación a los objetivos del Contrato Programa. Hemos evaluado y seguido estas medidas desde una Unidad de Hematología 2000-2008.

**Objetivo principal:** Conocer, evaluar e implementar mejoras en la gestión clínica.

**Objetivos secundarios:** • Búsqueda de puntos débiles en la gestión. • Implementar cambios para mejorar la gestión.

**Material y método:** Evaluación de la actividad de altas a partir de los GDRs asignados por el S.de Documentación e Información Sanitaria del Hospital, en base a los informes de alta de los pacientes. Periodo evaluado: 2000-2008. Se han evaluado las estancias medias (EM), las estancias medias del Sistema de Salud (EMS) y el impacto así como la complejidad (C). El estudio descriptivo de GDRs se ha realizado sobre 2008.

**Resultados:** Se adjunta tabla de resultados por años, EM, EMS e Impacto en días. Con inicio en 2000 se evidenciaba un impacto negativo de -595 días sobre el previsto por el Sistema. En 2008 se ha perdido el impacto quedando el impacto en +13 días. El total de altas se ha incrementado en los últimos 3 años en un 20.5%. La complejidad en 2000 era de 2.21 y en 2008 fue de 2.09 con una C acumulada de 2.07. Por GDRs, en 2008, los 402 (Linfoma & Leucemia no aguda con otros procesos) (7 pacientes) y 404 (Linfoma & Leucemia no aguda sin CC) (28 pacientes) han sido los de mayor impacto con 104 y 46 días de exceso, respectivamente. En impacto negativo se encuentran el 403 (Linfoma & Leucemia no aguda con CC) (28 pacientes) y 577 (Tras.Mieloproliferativo & neo. Mal diferén) (2 pacientes) con -137 y -23 días, ahorrados de estancias. Se han asociado las mayores estancias a ingresos con traslados intrahospitalarios (un Servicio de diagnóstico + el S.Hematología). Se han detectado errores de codificación por inclusión de diagnósticos sintomáticos al ingreso y no por la patología (Ej: Evnvenamiento en vez de Linfoma & Leucemia no aguda con CC...).

**Conclusiones:** En los últimos años, los diferentes Hospitales han homogeneizado sus GDRs por lo que las diferencias iniciales se han ido reduciendo. Las reducciones iniciales en los ingresos se debieron a un traslado de pacientes al Hospital

de Día. La adecuada asignación por Documentación requiere frecuentes puestas en común sobre protocolo de cumplimentación de datos de alta hospitalaria. Se requiere la negociación con la Dirección para modificar la asignación en los casos de traslados intrahospitalarios (acúmulo de días al alta asignados al último Servicio de asistencia).

Altas	Servicio	Estancias Observadas	Estancias Esperadas	IUE	Impactos en días	Año
176	Hematología	1695	1680	1,0092	15	2008
144	Hematología	2223	1551	1,4332	672	2007
129	Hematología	1258	1261	0,9972	-3	2006
107	Hematología	944	1171	0,8061	-227	2005
95	Hematología	881	1022	0,8623	-141	2004
123	Hematología	831	1173	0,7084	-342	2003
149	Hematología	1352	1300	1,0402	52	2002
123	Hematología	983	1301	0,7557	-318	2001
140	Hematología	867	1462	0,5930	-595	2000

### IMPACTO DE LA TROMBOFILIA EN LA ACTIVIDAD ANALÍTICA DE UNA UNIDAD DE HEMATOLOGÍA

PO-357

M. Monge Gil, A. Paz Colla, M. Gordillo Martín, P.M. Alba García, C.A. Mendoza Campos  
 Hospital Clínico Puerto Real. Cádiz

**Introducción:** En la búsqueda de la eficiencia en las diferentes áreas de la gestión, las áreas de laboratorio constituyen un importante consumo de recursos de difícil control y requiere un seguimiento estrecho para poder determinar áreas de mejora y aplicar correcciones. La trombofilia se ha convertido en un gran capítulo de consumo de recursos. Se analiza la actividad de un Servicio de Hematología.

**Objetivos principales:** Buscar la eficiencia en el laboratorio de Hematología.

**Objetivos secundarios:** • Evaluar el consumo de recursos por los estudios de trombofilia. • Determinar áreas de mejora.

**Material y método:** Se ha revisado la actividad correspondiente a los años 2006, 2007 y 2008 realizada en el sistema OMEGA (Roche) utilizando Pruebas por Servicios y Secciones con valores de Unidades Relativas de Valor (URVs), analizando las pruebas (ATIII, PC, PS...) realizadas y sus porcentajes de resultados patológicos. Para el estudio descriptivo se ha evaluado la actividad 2008.

**Resultados:** En 2006 se realizaron 811 pruebas de trombofilia (446470 URVs de un total de 2293267 URVs) (19.4%). En 2008: 15118 pruebas (46.35% más que en 2006) con 807.800 URVs de un total de 2637670 URVs (30.6%). Atención primaria (AP) solicitó 6059 pruebas (40.7% del total). Poróden de consumo siguieron: Medicina Interna (MI) (2206 pruebas), Ginecología/Obstetricia (GO) (2180 pruebas), Neurología (N) (1877 pruebas), Hematología (H) (1847 pruebas). El resto presentaba escasas reperusión particular. En el estudio de las pruebas, en AP 2717 eran ATIII (44.84% del total). El resto de Unidades presentaban estudios homogéneos (estudio global de trombofilia) salvo GO con 31% de pruebas aisladas de ATIII. En el estudio de resultados patológicos, el global fue de un 15.8% sobre el total. En AP había una importante dispersión. En MI destacaban% de resultados patológicos en la PC 42.4% y PS 39.3%. GO con PC 36.4% y PS 45.8%. N presentaba una PS 28.6% y PC 37.7%. En H la PS con 28.6% de patológicos y PS con 37.7%.

**Conclusiones:** • La trombofilia ha sufrido un fuerte incremento en los requerimientos y consume importantes recursos económicos. • Llama la atención el importante consumo de la AP que debería estar más controlada o protocolizada. • Sigue siendo la ATIII la prueba más solicitada en el área de AP y Obstetricia, presentando resultados patológicos de impacto a valorar. • Se sigue necesitando un importante trabajo de acuerdos y protocolos entre Unidades para optimizar el gasto y el consumo general en la búsqueda de la eficiencia.

**PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD EN HEMATOLOGÍA. EVALUACIÓN ANUAL DE RESULTADOS CORRESPONDIENTE A 2008. PROGRAMAS DE HEMOSTASIA**

**PO-358**

G. Gutiérrez<sup>1,2</sup>, J.C. Reverter<sup>1,2</sup>, J.M. Jou<sup>1,2</sup>, A. Pérez<sup>1</sup>, A. Domingo<sup>2</sup>, D. Tassies<sup>1,2</sup>, A. Remacha<sup>2</sup>, M. Vacas<sup>2</sup>, A. Merino<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Clínic, Barcelona. <sup>2</sup>Comité de Estandarización de la AEHH

**Tiempo de protrombina:** se enviaron controles de 3 niveles y se constituyeron 9 grupos de comparación de resultados. Los plasmas de nivel normal (ratio=1) obtuvieron valores de CV% que oscilaron entre 3,8 (grupo Roche Neoplastin) y 6,3 (grupo Siemens BCS, BCT, FT + Thromborel). Se observan importantes diferencias en los valores de media de los distintos grupos con los plasmas de nivel II y nivel III. El grupo constituido por ACL serie 1000 + Hemosil TP Fib HS obtiene los valores más bajos de media tanto para el nivel II (2,60) como para el nivel III (4,10); mientras que el grupo correspondiente a los ACL Top + Hemosil Recombiplastin obtuvo los valores más altos también para ambos niveles (3,92 y 7,0). Los CV% de las muestras patológicas oscilaron entre 5,7 (grupo Roche Neoplastin, nivel II) y 18,2% (grupo ACL serie 1000 + Hemosil TP Fib HS, nivel III).

**Tiempo de tromboplastina parcial:** Se constituyeron 10 grupos de comparación de resultados, 9 de los cuales incluían un único reactivo. Los valores de media mínimos, tanto para el control de nivel II (1,33) como para el de Nivel III (1,64) correspondieron al grupo (Hemosil Synthasil) y los máximos para el grupo Siemens Pathromtin (nivel II=1,95 y nivel III=2,64). Los CV% medios considerando la estadística por grupos, fueron de 6,9; 8,9 y 9,8 para cada uno de los niveles.

**Fibrinógeno:** 4 de los 9 grupos de comparación obtenían el fibrinógeno derivado. No hay diferencias importantes en la concentración de fibrinógeno entre los 3 niveles de plasma utilizados. El grupo Roche STA Fib obtiene la menor imprecisión, con un CV promedio de 8,1%.

**Factor VIII:** El porcentaje de participación medio de los 97 centros inscritos fue del 87%. Se enviaron 2 niveles (1: 25 a 30 UI/mL y 2: 86 a 90 UI/mL). La evaluación estadística se realiza globalmente, independientemente del método utilizado, aunque la valoración de los resultados individuales de los participantes se hace respecto del porcentaje de Factor VIII valorado frente a patrón internacional. El 67% de los laboratorios obtienen resultados correctos para los controles de nivel 1 y el 74% para los de nivel 2.

**Antitrombina:** Se inscribieron 165 laboratorios y la participación media fue del 88%. Los controles con valores inferiores a 50% de antitrombina obtienen CV de 12% mientras que los que presentaban valores cercanos al 100% obtuvieron CV% iguales a 8.

**Tratamiento anticoagulante oral:** la participación media de los 180 centros inscritos fue del 89%. Los controles con valores de INR inferiores a 3 obtienen una imprecisión inferior al 12%, en tanto que los que tienen valores de INR superiores a 3, el CV% medio fue de 18.

**EXPERIENCIA DEL PRIMER LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA DE ESPAÑA EN OBTENER LA ACREDITACIÓN UNE: EN ISO 15189**

**PO-360**

E. Salido, F. García Candel, E. Sanz, A. García Hernández, M. Berenguer, V. Cabañas, P. Azorin, M.ª. Majado, J.M.ª. Morales, A. Morales, E. Serrano<sup>1</sup>  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. <sup>1</sup>Dirección Médica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

**Fundamentos y objetivos:** La Acreditación de Laboratorios permite determinar sus competencias para realizar determinados tipos de ensayos, mediciones y calibraciones. La Acreditación es un reconocimiento formal de la competencia técnica del laboratorio y, como tal, brinda a los clientes un medio para acceder a sus servicios confiables. Se define acreditación como el "Procedimiento por el cual un organismo autorizado reconoce formalmente que otro organismo o persona es competente para efectuar tareas específicas" (Guía ISO/IEC 2:1996, IRAM 350:2000). En España, el organismo autorizado es ENAC (Entidad Nacional de Acreditación). Los Laboratorios Clínicos, debido a las diferencias con el resto en las fases preanalítica (obligaciones hacia los pacientes relacionadas con la preparación, identificación y transporte de muestras) y postanalítica (obligaciones hacia el personal sanitario en relación a la validación, información, interpretación y asesoramiento), han requerido la publicación de una Norma específica, la Norma ISO 15189:2003 "Laboratorios Clínicos-Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia" recientemente sustituida por la Norma ISO 15189:2007. La implantación de este sistema de gestión de la calidad permite obtener los siguientes beneficios: Permite al laboratorio determinar si está realizando su trabajo correctamente y de acuerdo a las normas apropiadas. Compromiso de todo el personal del laboratorio con el cumplimiento de los requisitos de los clientes. Evaluaciones periódicas del organismo de acreditación; nos proporcionan un punto de referencia para mantener la competencia. Mejora continua del sistema de gestión del laboratorio. Desarrollo continuo de las competencias del personal a través de planes de formación y evaluación de la eficacia de los mismos. Mejora de la imagen e incremento de la confianza y satisfacción de los clientes. Normas y documentación actualizada y accesible. Incremento de la productividad del laboratorio asociada a: Mejora continua de la calidad analítica a través del seguimiento de la imprecisión y error-total en cada parámetro para cumplir la especificación de calidad analítica establecida. Disminución de reclamaciones, etc.

**Métodos:** El Servicio de Hematología de nuestro Hospital ha incluido en su alcance las determinaciones de mayor impacto clínico (hematimetría, coagulación, eritropatología e inmunohematología); se diseñó el siguiente cronograma:

**Etapas del proyecto:** 1. Elaboración y planificación del proyecto. 2. Elaboración del manual de calidad. 3. Elaboración del manual de procedimientos. 4. Formación. 5. Implantación del sistema. 6. Auditoría interna. 7. Revisión por la Dirección. 8. Solicitud de Acreditación. 9. Auditoría ENAC. 10. Corrección de no conformidades y desviaciones. 11. Acreditación.

**Resultados y conclusiones:** El desarrollo del proyecto ha cumplido satisfactoriamente el cronograma planteado, si bien los plazos deben ser flexibles a la realidad de cada Hospital. Es fundamental el apoyo del personal técnico y facultativo implicados en el alcance, así como de la Dirección del laboratorio y del Hospital. Tras varios meses de implantación del sistema de calidad podemos concluir que los resultados son satisfactorios y beneficiosos para todas las partes implicadas. Consideramos que todos los laboratorios de Hematología deben tener implantado algún sistema de calidad.

**LA SESIÓN CLÍNICA COMO ELEMENTO FORMATIVO**

**PO-359**

J. Grau, J. Vrbjarová, A. Serrano, F. Vall Llovera, L. López, E. Sancho, M. Moreno, I. Rodríguez, J.M. Ribera, E. Feliu, F. Millá  
 Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ICO. Badalona (Barcelona)

**Objetivo:** Evaluar la capacidad docente de las sesiones clínicas en la formación de los médicos internos residentes.

**Metodología:** Durante un período de 4 meses (septiembre-diciembre) y con carácter quincenal el residente realizó una revisión y actualización de un tema de su elección. Para cada sesión se preparó un test, de 5 preguntas, con respuestas de elección múltiple (puntuación máxima: 5 puntos). Todos los residentes respondieron al test de forma anónima, excepto el residente que preparaba la sesión: previamente a la sesión, inmediatamente después y 1 mes después de la misma. Criterios de evaluación del trabajo. 1. Comparar los resultados de los tests entre el residente que preparaba la sesión y los que asistieron a la misma: antes, inmediatamente después y al mes de realizada la sesión. 2. Comparar los resultados de los tests antes y al mes de realizada la sesión. 3. Comparar los resultados de los tests de los meses de septiembre-octubre con los de los meses de noviembre-diciembre.

**Resultados:** Los resultados obtenidos en el test por el residente que prepara la sesión son mejores que los obtenidos por los asistentes a la misma, principalmente en el test realizado previamente a la exposición (mediana [extremos])(5 frente a 3 [0-5]). Cuando se comparan los resultados de los tests de los asistentes a la sesión antes, inmediatamente después y al mes de la misma, los peores resultados se obtienen previamente a la charla (3 [0-5]) y los mejores, inmediatamente después (5 [1-5]). Los resultados del test al mes de la exposición (4 [1-5]) son mejores que los obtenidos previamente a la misma. Se observa una discreta tendencia a la obtención de mejores resultados en los tests de las sesiones realizadas durante el mes de noviembre, frente a las realizadas durante los meses de septiembre y octubre. Esta tendencia se observa antes (2[0-4] frente a 3 [1-5]), inmediatamente después (5 [1-5] frente a 5 [3-5]) y al mes de realizada la sesión (3 [1-5] frente a 5 [3-5]).

**Conclusiones:** 1. La sesión clínica es una herramienta útil como elemento formativo para el residente que prepara la sesión y para los que asisten a la misma. 2. La organización y preparación de la sesión clínica es una herramienta útil en la motivación del residente.

**ESTUDIO Y EVALUACIÓN DEL PROCESO 6 SIGMA EN EL EQUIPO LH 750 DE HEMATOLOGÍA**

**PO-361**

M.ª.E. Redín Sarasola, R. Vega Gómez  
 C.S. Dr. San Martín

**Fundamento y objetivos:** La metodología 6 sigma ha sido ampliamente utilizada en la industria porque provee un factor cuantitativo para la evaluación del funcionamiento de los procesos y una gran evidencia objetiva de medida de mejora. Sigma = 1, significa que como mínimo el 68% de la producción cumple los requisitos de calidad, sigma = 3, significa que el porcentaje alcanza el 99,7% y sigma = 6 el 99,999%. Nuestro objetivo es evaluar si cumplimos criterios de calidad derivados de variabilidad biológica para las siguientes magnitudes: LEUCOCITOS, ERITROCITOS, HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, PLAQUETAS, RÉCUNTO DIFERENCIAL LEUCOCITARIO y RETICULOCITOS, para asegurar una mayor fiabilidad en el diagnóstico y seguimiento del paciente.

**Material y métodos:** Hemos calculado el estadístico sigma para la evaluación del funcionamiento analítico de las magnitudes arriba mencionadas a lo largo de los 12 meses del año 2008. Sigma = (ETa - ES) / CV. ETa = Error total admitido. Se ha elegido considerando los límites deseables establecidos para el Error total de la base de datos de variabilidad biológica. Estos criterios son muy estrictos, ya que la variabilidad biológica de los parámetros hematológicos es muy pequeña. ES = Se calculó el Error sistemático a partir de los datos obtenidos en el programa de evaluación externa de la AEHH (Asociación española de Hematología y Hemoterapia) a lo largo del año 2008 y en 2 niveles de control. CV = Se calculó a partir del Control de calidad interno (Control 5C) del Equipo a lo largo de los 12 meses del año 2008 y en base a 3 niveles de control.

	CV SEQC	ES SEQC	ET SEQC	CV(QC INTERNO)	ES(QC EXTERNO AEHH)	SIGMA
Leucocitos	5,5	5,6	14,6	0,36	2,13	9,14
Eritrocitos	1,6	1,7	4,4	0,89	0,75	4,09
Hemoglobina	1,4	1,8	4,1	0,65	0,43	5,62
Hematocrito	1,4	1,7	4,1	0,93	0,94	3,39
Plaquetas	4,6	5,9	13,4	1,92	3,83	4,98
Neutrófilos	8,1	9,1	22,4	1,57	1,71	13,19
Linfocitos	5,2	7,4	16	1,96	3,65	6,29
Monocitos	8,9	13,2	27,9	4,4	17,59	2,34
Eosinófilos	10,5	19,8	37,1	5,27	4,95	6,1
Basófilos	14	15,4	38,5	32,81	35,42	0,09
Reticulocitos	5,5	7,8	16,8	5,5	9,035	1,41

Las 3 primeras columnas corresponden a los límites deseables establecidos para el Coeficiente de variación (CV), Error sistemático(ES) y Error total (ET) en la base de datos de variabilidad biológica. **Conclusiones:** Todos las magnitudes, a excepción de% Monocitos,% Basófilos y Reticulocitos tienen sigmas > 3, considerado aceptable en la mayoría de las industrias, desde el punto de vista productivo. Si consideramos ETa más permisivos que los de variabilidad biológica, obtendríamos valores de sigma adecuados en aquellas magnitudes con sigmas < 3. En el laboratorio perseguimos no tanto ser un laboratorio productivo, sino que nuestro objetivo es obtener la calidad y fiabilidad necesaria para el uso destinado del informe analítico. El proceso Seis sigma cuantifica la calidad de nuestros resultados e identifica aquellas magnitudes en las que debemos utilizar un procedimiento de control más o menos estricto (número de controles, criterios de rechazo según reglas de Westgard, observación microscópica en nuestro caso), dependiendo del valor de sigma obtenido. Los resultados obtenidos son ligeramente mejores a los publicados por Recondo y cols en su trabajo realizado con el Equipo Sysmex xt-1800i en septiembre de 2008.

**PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD EN HEMATOLOGÍA. EVALUACIÓN ANUAL DE RESULTADOS CORRESPONDIENTE A 2008. PROGRAMAS HEMATIMETRÍA**

**PO-362**

G. Gutiérrez<sup>1,2</sup>, J.C. Reverter<sup>1,2</sup>, J.M. Jou<sup>1,2</sup>, A. Pérez<sup>1</sup>, A. Domingo<sup>3</sup>, D. Tassies<sup>1,2</sup>, A. Remacha<sup>3</sup>, M. Vacas<sup>3</sup>, A. Merino<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic, Barcelona. <sup>2</sup>Comité de Estandarización AEHH

**Programa Hematología General**

**Hematimetría:** Con los 836 analizadores de hematimetría se formaron 14 grupos de comparación de resultados. Se enviaron muestras con los siguientes valores mínimo y máximo: Leucocitos: 1 -13 x 10<sup>9</sup>/L; hematíes: 2-5 x 10<sup>12</sup>/L; hemoglobina: 64-146 g/L; hematocrito: 0,22-0,43 L/L; y plaquetas: 30-550 x 10<sup>9</sup>/L. Los valores de imprecisión más bajos correspondieron a leucocitos: 3,5% (grupo Coulter LH); hematíes: 1,3% (grupos Coulter LH y Sysmex XE 2100); Hemoglobina: 1,2% (grupos Coulter GenS, Coulter LH, Sysmex XE 2100 y Sysmex XT 1800); hematocrito: 2,0% (Coulter LH y Sysmex XE 2100); plaquetas: 4,7% (grupo Sysmex XE 2100).

**Morfología celular:** Los porcentajes de respuestas correctas para cada una de las patologías enviadas fue: esferocitosis: 36%; drepanocitosis: 57%; leucemia linfática crónica: 85% y leucemia aguda mieloblástica: 95%. La participación media de este programa es muy baja 64%, al igual que la del recuento manual de reticulocitos (58%).

**VSG:** En 2008 se inscribieron 177 centros, y se obtuvo una participación media de 77%. Los grupos de comparación de resultados fueron: Becton Dickinson, Menarini Vesmatic 30, Menarini Vesmatic 60 y un grupo miscelánea que incluía al resto de sistemas. Se enviaron 2 niveles de muestras: el nivel 1 obtuvo valores de media entre 12 y 16 mm/h y el nivel 2 entre 52 (grupo miscelánea) y 81 (grupo Menarini Vesmatic 30). La menor imprecisión para el nivel 1 la obtuvo el grupo Becton Dickinson (11,7%) y para el nivel 2, el grupo Menarini Vesmatic 60 (11,8%).

**Recuento diferencial leucocitario:** en este programa se utilizan diferentes matrices de muestras, de acuerdo con el fabricante de los analizadores, por lo que no es posible hacer una estadística global de resultados. Debido a diferencias entre los valores de recuentos de monocitos entre los distintos modelos de una misma matriz, en el caso de los analizadores Coulter y Sysmex, también se hace grupos por modelos de analizador para la evaluación de los resultados. Se inscribieron en 2008 un total de 234 centros y la participación media fue del 90%.

**Recuento automático de reticulocitos:** se enviaron controles de 3 niveles con valores de recuento entre 1 y 8% a los 212 participantes inscritos. Los CV% oscilaron entre 5,3 (grupo Coulter, nivel 2) y 21,2 (grupo Siemens Advia, nivel 1).

**Hemoglobinas A2 y fetal:** 80 laboratorios se inscribieron en este programa en 2008. La participación media fue del 81%. Tanto para la hemoglobina fetal como para la A2 los resultados se evalúan independientemente del método de determinación. Se enviaron 2 nivel de muestras de 2 y 9% de Hb F y de 2 a 6% de Hb A2. Los CV% medios fueron de 11% para ambas magnitudes.

**DIFERENCIA TOLERABLE ENTRE LOS RESULTADOS DE LA MISMA MAGNITUD EN DIFERENTES EQUIPOS DE UN MISMO LABORATORIO**

**PO-364**

M.ªE. Redin Sarasola, R. Vega Gómez  
C.S. Dr. San Martín

**Fundamentos y objetivos:** La nueva norma ISO 15189 específica para los laboratorios clínicos (punto 5.6.6) define que para asegurar la calidad de nuestros resultados, debe existir un mecanismo que evalúe las diferencias entre los resultados de diferentes equipos para una misma magnitud y establecer actividades que conlleven a minimizar dichas diferencias. Consideramos este punto de la norma muy apropiado, ya que en laboratorios con un número de muestras elevado, es muy frecuente tener varios equipos para la realización de las mismas pruebas. La realidad histórica de los laboratorios clínicos es que se van añadiendo equipos según aumentan las muestras, lo que hace que sean equipos de distinta antigüedad, y por tanto con diferentes especificaciones de Imprecisión e Inexactitud. En el año 1999 Fraser (1) describió los componentes de variabilidad biológica como uno de los mejores criterios para establecer las diferencias tolerables entre 2 procedimientos analíticos, formulándolas como: Diferencia tolerable (DT) < 1/3 CVi (Coficiente de variación intraindividual).

**Material y métodos:** Hemos realizado un estudio de comparación de 44 muestras en 3 Equipos analíticos (2 LH 750 y 1 GENS de BECKMAN COULTER), en las siguientes magnitudes: leucocitos, hematíes, hemoglobina, hematocrito y plaquetas para determinar si las diferencias entre los 3 equipos son tolerables y en caso contrario que actividades deberíamos realizar para minimizar lo más posible las diferencias de los resultados. CVi de las magnitudes (2).

**Bibliografía:**

1. Fraser. Variabilidad: de la teoría a la práctica. Libro traducido y editado por a SEQC (Sociedad Española de Química Clínica).
2. SEQC (Sociedad Española de Química Clínica): base de datos de variabilidad biológica.

**MODELO ORGANIZATIVO DE LA DESCENTRALIZACIÓN MIXTA E IMPLANTACIÓN UNIVERSAL DE LA PUNCIÓN CAPILAR EN EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL**

**PO-363**

E. Pardal de la Mano<sup>1</sup>, M.A. Fernández Galán<sup>1</sup>, R.M. López López<sup>1</sup>, C. Jerez<sup>2</sup>, B. Sánchez Montero<sup>2</sup>, J.M. Álvarez<sup>2</sup>, L. Peral<sup>3</sup>, G. Martín Núñez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Virgen del Puerto. Cádiz  
<sup>2</sup>Dirección de A. Primaria. Gerencia de Área de Salud de Plasencia. Cáceres

**Introducción:** El Área cubre una población de 118.000 personas con 2.100 pacientes anticoagulados a fecha febrero de 2009. Hasta enero de 2009 en nuestra Área se utilizaba la punción venosa descentralizada con dosificación centralizada en el Sº de Hematología Hospitalario. El Servicio Extremeño de Salud (SES) optó en 2007 por un modelo autonómico de descentralización mixta en la gestión del tratamiento anticoagulante oral al mismo tiempo que la implantación total de la punción capilar de control. Este modelo se ha implantando gradualmente en las diferentes Áreas de Salud de la Comunidad Autónoma.

**Objetivos:** Valoración inicial de la descentralización mixta del TAO con dosificación de pacientes desde A. Primaria e implantación universal del control con punción capilar en nuestra Área de Salud.

**Material y método:** *Material:* para la implantación del proceso se dotó a los C. Salud y consultorios locales de ordenadores, coagulómetros portátiles (Coagucheck®), conexión a Red Informática Local (Proyecto Integral JARA del SES) con programa de Gestión y Dosificación de TAO (TAOnet®) bidireccional. A. Primaria/Sº de Hematología en tiempo real y Material de formación. *Método:* Se estableció un Protocolo de Derivación de pacientes para ser dosificados en A. Primaria según riesgos de Trombosis/hemorragia. Se realizó Formación técnica en soporte informático y Médica a A. Primaria por parte del Sº de Hematología con refuerzo del programa in situ en Centros de Salud durante la primera semana de dosificación por parte de A. Primaria. Se reorganizó la Consulta de TAO en el Hospital con implantación de Protocolo de Actuación en Servicios Hospitalarios que utilizan este servicio. El Protocolo se inició el mismo día en el todo el Área habilitándose un teléfono de consulta directa con Hematología.

**Resultados:** Desde el primer día los 2.100 pacientes fueron controlados en A. Primaria con punción capilar y paulatinamente según Protocolo de Derivación, los pacientes de menor riesgo de Hemorragia/Trombosis fueron dosificados en A. Primaria. Tres meses después de la implantación del sistema el 40% de los pacientes son dosificados por A. Primaria con posibilidad en tiempo real de consulta informática con Hematología. El 19% de los pacientes que aún acudían a control al Hospital también son seguidos en A. P. con una optimización de la Consulta de TAO hospitalaria. A los pacientes ingresados se les realiza punción capilar por Enfermería de Hematología.

**Conclusiones:** La coordinación adecuada entre los distintos niveles asistenciales ha permitido la descentralización e implantación universal de punción capilar en el control TAO en un período breve de tiempo. La optimización de la Consulta de TAO ha permitido un mayor calidad asistencial a pacientes de riesgo. Será necesario una evaluación coste/efectividad de este modelo de gestión así como una valoración por parte de los pacientes en cuanto a atención en 6-12 meses tras la implantación para poder valorar el cambio.

**UTILIDAD DEL USO DEL SISTEMA INFORMÁTICO DEL LABORATORIO AL LADO DEL MICROSCOPIO EN CITOLOGÍA**

**PO-365**

N. Lloveras, E. Orma, O. Salamero, D. Esteban, C. Motllo, J.T. Navarro, J. Juncá, F. Millá  
Laboratorio de Hematología.  
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ICO

**Introducción:** la citología es la técnica básica del diagnóstico hematológico, es de gran utilidad como punto de partida otras técnicas más complejas como la citometría de flujo, la citogenética y la biología molecular. Por lo tanto, es crucial que se encuentre disponible en el momento de enfocar estas técnicas.

**Objetivo:** describir la experiencia de la utilización de un sistema informático de laboratorio de última generación como Modulab Gold (IZASA), como herramienta de mejora en la calidad en el diagnóstico hematológico.

**Material y Métodos:** se analizaron los resultados de tiempo de entrega y tiempo de trazabilidad de los mielogramas realizados en los últimos años en nuestro centro.

**Resultados:** El tiempo de entrega de un mielograma antes de la incorporación del sistema informático era de 8,7 días, en el momento de la incorporación del sistema pasó a 10 días, acusando los cambios de adaptación, y en los dos últimos trimestres con la incorporación de un contador en el mismo programa se ha pasado a 4,1 días. El primer resultado está disponible para el resto de secciones en menos de 12 horas en más del 95% de los casos. La trazabilidad se consigue desde el momento del registro, la recepción de la muestra, la realización de la técnica o tinción y los sucesivos recuentos. Se puede almacenar para documentar una imagen especialmente relevante para el diagnóstico. El resultado forma parte del histórico del paciente junto con el resto de analíticas.

**Conclusiones:** el uso del sistema informático integrado del laboratorio permite mejorar la calidad de los resultados así como el tiempo en que el resultado se encuentra disponible para el resto de secciones y el clínico.



**INFLUENCIA DEL MODELO ORGANIZATIVO EN LA EFICIENCIA DEL HOSPITAL DE DÍA. ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS HOSPITALES DE DÍA**
**PO-366**

 M. Subirà, R. López, M. Constans, M. Bosch, N. García, C. Ramón, R. Salinas  
*Althaia Xarxa Assistencial de Manresa*

**Introducción:** El hospital de día (HD) es una de las principales alternativas a la hospitalización convencional. Su correcta utilización mejora la gestión hospitalaria así como la evolución clínica de los pacientes.

**Objetivos:** Analizar la organización y funcionamiento de dos HD con diferente modelo organizativo, uno oncológico (HDO) y otro médico polivalente (HDMP), a través del cálculo y análisis de los indicadores de funcionamiento (IF).

**Materiales y métodos:** En el HDO se realiza la programación de forma centralizada y por personal administrativo con dedicación exclusiva, control y registro de los procedimientos programados y tiene un responsable médico único, características que no presenta el HDMP. Durante 3 meses consecutivos del año 2007 se han recogido los datos de todos los pacientes (Pc) atendidos y los procedimientos (Pcdm) realizados. Se ha recogido el tiempo de enfermería dedicado a cada Pcdm y el tiempo de ocupación de puesto de HD de cada Pcdm. Entre los indicadores de funcionamiento calculados destacan el índice de ocupación de enfermería (IOE) y el índice de ocupación de puesto (IOP).

**Resultados:** El análisis comparativo de los IF calculados muestra que en el HDO el IOE es estadísticamente superior al del HDMP (110% versus 78%,  $P < 0.001$ ) y el IOP es estadísticamente superior en el HDO (40% versus 24%,  $P < 0.001$ ). El IOE es  $< 85\%$  en el 21% de los días en el HDO y en el 70% de los días en el HDMP. El IOP es inferior al 35% en el 32% de los días en el HDO y en el 91% de los días en el HDMP.

**Conclusiones:** Nuestro estudio aporta una metodología de investigación no disponible hasta la fecha dada la ausencia de estudios previos publicados. Del análisis de los IF se desprende que el HDO que tiene un buen modelo organizativo es más eficaz y eficiente que el HDMP.

**PERFIL DE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS ÓSEAS EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I**
**PO-367**

 J. Gervas, L. Quintana, M. Pócovi, P. Giraldo  
*Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

**Objetivos:** Analizar un perfil de citoquinas proinflamatorias en pacientes afectados de enfermedad de Gaucher (GD) tipo I frente controles y posteriormente analizar un perfil de citoquinas específico para el metabolismo óseo en un subgrupo de pacientes homocigotos para la mutación N370S del gen GBA con y sin enfermedad ósea.

**Métodos y pacientes:** Las muestras de plasma se almacenaron a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  de acuerdo con la norma ISO-9001-2000 y fueron analizados dos paneles de citoquinas: a) IL2, IL4, IL13, IL17, EGF, Fractalkine, INF $\gamma$ , MCP1, MIP1b, TGF $\alpha$ ; b) IL4, IL6, IL7, IL10, IL13, MIP1a, MIP1b y TNF $\alpha$  con el Kit de citoquinas humanas Milliplex map mediante la plataforma Luminex<sup>®</sup>100. Fueron seleccionados un total de 36 pacientes con GD tipo I con diferentes grados de afectación ósea del registro español de enfermedad de Gaucher. Dos grupos han sido definidos en relación al genotipo. Grupo 1: 16 heterocigotos N370S (50% mujeres, edad media: 42 años; rango:14-83) y Grupo 2: 20 homocigotos N370S (60% mujeres; edad media: 43 años; rango 23-63). Se analizó un grupo control de 18 individuos sin enfermedad ósea (63% mujeres; edad media: 45 años; rango 23-63). La comparación de medias fue llevada a cabo por métodos paramétricos (T-test) y no paramétricos (U-test).

**Resultados:** Se observaron niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en plasmas de pacientes con GD tipo I frente controles. El análisis de las concentraciones de citoquinas usando el panel A en pacientes GD frente a los controles mostró diferencias significativas para IL2 ( $p=0.03$ ), MIP1 $\beta$  ( $p=0.001$ ), INF $\gamma$  ( $p=0.03$ ). El análisis de las concentraciones de citoquinas usando el panel B en Homocigotos N370S mostró diferencias significativas en IL13 entre pacientes con y sin enfermedad ósea ( $p=0.02$ ) No se encontraron diferencias significativas en los perfiles de citoquinas en relación a edad y sexo.

**Conclusiones:** Hemos observado diferencias en los niveles de citoquinas en plasma entre los pacientes de GD y los controles así como los Homocigotos N370S con y sin enfermedad ósea. Sin embargo IL2, IL4, IL6, IL7, IL13, IL17, TGF $\alpha$  no siguen una distribución normal. Se requiere un número mayor de muestras para confirmar nuestros resultados.

*Este estudio ha sido financiado por los proyectos 06/1253, 07/90737, 07/90938 del FIS y fondos de proyectos CIBERER.*

**LABORATORIO BÁSICO**
**UTILIDAD DE LA "FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS" (IPF) EN EL DIAGNÓSTICO DE PSEUDOTROMBOPENIAS DEBIDAS A AGREGADOS PLAQUETARIOS**
**PO-368**

 E. Carrillo Cruz, R. Cardesa Cabrera, O. Pérez López,  
 A. Herrera Díaz Aguado, A. Urbano Ispizua, J. de Blas  
*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

**Fundamentos:** El IPF (*immature platelet fraction*) y H-IPF (*high immature platelet fraction*) son parámetros útiles como medida de la trombopoyesis, de interés en el diagnóstico diferencial de trombopenias centrales y periféricas. Recientemente (P. Harrison y cols.) se ha demostrado que el fluorocromo utilizado (polimetinóxazina) por el analizador para la determinación de estos parámetros no marca RNA ni gránulos plaquetarios, como anteriormente se pensaba. Cuando tratan plasma rico en plaquetas (previa determinación de IPF que fue normal) con TRAP (*Thrombin Receptor Activating Peptide*) se produjo una agregación de las plaquetas que resultó en un incremento del IPF. No se ha descrito el comportamiento del IPF en pacientes con agregación plaquetaria. Objetivo: Analizar el comportamiento de los parámetros IPF y H-IPF, así como el cociente H-IPF/IPF, en casos de pseudotrombopenia inducida por agregados plaquetarios y compararlos a los de pacientes diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y los de individuos sanos.

**Materiales y métodos:** Se estudiaron los parámetros plaquetarios (Plaquetas, IPF, H-IPF y cociente H-IPF/IPF) en 27 pacientes con agregados plaquetarios y en 31 pacientes diagnosticados de PTI. Como grupo control se utilizó una muestra de sangre periférica de 126 donantes de sangre. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS v.15. La comparación entre grupos se realizó mediante la Prueba de Mann-Whitney.

**Resultados:** Los parámetros estudiados ( $X \pm 1DS$ ) en los distintos grupos fueron los indicados en la tabla adjunta: El analizador alertó de la presencia de agregados en el 96% de los casos. En el Grupo Agregados, se observó un aumento de IPF y de H-IPF con respecto al Grupo Control, parecido al observado en el Grupo PTI. El cociente H-IPF/IPF fue significativamente mayor ( $P < 0,01$ ) en el Grupo Agregados que en el Grupo PTI. En cambio, no se observaron diferencias cuando se compararon sus H-IPF ( $P > 0,7$ ).

**Conclusiones:** • Los agregados plaquetarios incrementan la cifra de IPF a expensas de plaquetas de muy alta fluorescencia. • Ante una trombopenia de nuevo diagnóstico con IPF elevado, es imperativo descartar la presencia de agregados en un frotis de sangre periférica, ya que no siempre el analizador alerta de su presencia.

	Grupo Agregados	Grupo PTI	Grupo Control
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	68,8 ( $\pm 35,2$ )	22 ( $\pm 22,1$ )	231,8 ( $\pm 52,4$ )
IPF%	18,7 ( $\pm 7,69$ )	28,1 ( $\pm 17,03$ )	3,1 ( $\pm 2,24$ )
H-IPF%	10,1 ( $\pm 5,56$ )	12,1 ( $\pm 9,50$ )	0,97 ( $\pm 0,82$ )
H-IPF/IPF	0,51 ( $\pm 0,120$ )	0,41 ( $\pm 0,129$ )	0,30 ( $\pm 0,070$ )

**EVALUACIÓN INICIAL DEL NUEVO ANALIZADOR HEMATOLOGICO DE HEMOGRAMA Y RECuento DIFERENCIAL LEUCOCITARIO AUTOMATIZADO MINDRAY BC 5500**
**PO-369**

J.M. Jou, S. Fumeral, R. García, J. Seuma, G. Escolar  
*Servei d'Hemoteràpia i Hemostàsia. Laboratori Core. Hospital Clínic. Barcelona*

**Introducción:** Los analizadores hematológicos son imprescindibles en cualquier laboratorio siendo la exactitud, precisión y robustez las características más exigidas. Se presenta la evaluación de un analizador nuevo en el mercado de gama media, compacto y fácil de utilizar.

**Material y métodos:** El Mindray BC 5500 es un sistema de gama media de 80 muestras/hora que proporciona hasta 27 resultados que incluyen las series roja y plaquetaria completas y el recuento diferencial leucocitario automatizado (RDLA) de cinco poblaciones. La tecnología utilizada para serie roja y plaquetaria es la impedancia con enfoque hidrodinámico y doble aceleración. Para el RDLA utiliza la tinción citoquímica celular que es leída mediante láser y un canal independiente para lectura de los basófilos. Puede utilizar lector de código de barras, muestreador automático (180 microl), manual (120 microl) y para muestras prediluidas (40 microl). La pantalla de ordenador es táctil. La exactitud se obtuvo comparando 222 muestras con un amplio rango con el analizador ADVIA 2120 para los 27 parámetros del hemograma y RDLA. La reproducibilidad se realizó procesando 10 consecutivas muestras con valores normales y patológicos. Se analizó el arrastre de los parámetros con posible contaminación. Se revisaron las alarmas del RDLA en comparación con el ADVIA 2120 y el RDL manual. Los métodos estadísticos utilizados han sido: coeficiente de variación (CV%), coeficiente de correlación (r), regresión lineal, regresión de Passing-Bablok y la prueba de Bland-Altman. Se valoró su practicabilidad.

**Resultados:** La r de correlación fue superior a 0.99 en leucocitos, hematíes, hemoglobina, hematocrito y plaquetas. Para el VCM fue de 0.97, para el HCM de 0.93 y para la CCMH de 0.71. Para valores altos y bajos de leucocitos fue > a 0.99 y para valores bajos de plaquetas fue de 0.95. Los neutrófilos y linfocitos mostraron una r > a 0.99, los monocitos de 0.95, los eosinófilos de 0.93 y los basófilos de 0.47. La imprecisión mostró unos CV% inferiores al 2% excepto para el VPM y el PCT. Para el RDLA los CV% fueron desde el 1.2% de los neutrófilos al 26% de los basófilos. El arrastre fue inferior al 1,5% en todos los parámetros. Las alarmas del RDLA fueron 14% de las muestras siendo el 60% verdaderos positivos. No se observaron falsos negativos. El analizador es amigable de utilizar y no tuvo averías durante la evaluación.

**Conclusiones:** Los valores obtenidos de correlación con el ADVIA 2120 fueron muy buenos excepto para el RDW y los basófilos. La reproducibilidad fue excelente y el arrastre estuvo dentro de los límites exigidos. La evaluación mostró que el nuevo analizador proporciona unos resultados muy aceptables para un sistema de gama media, compacto y muy fácil de utilizar.

**BIOLOGÍA PLAQUETARIA Y ENDOTELIAL**
**PREVALENCIA DE ANEMIA EN NUESTRA POBLACIÓN DE REFERENCIA (MÁLAGA OESTE)**
**PO-370**

A.I. Gallardo, A. García de la Torre<sup>1</sup>, G. Ramírez, A. Campos, I. Caparrós, R. García Sánchez, A. Rosell, S. del Castillo  
*Servicio de Hematología y Hemoterapia. <sup>1</sup>Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga*

**Introducción:** La anemia es una patología muy frecuente que a menudo cursa de forma silente, siendo diagnosticada en analíticas de rutina. Posee entidad propia, pudiendo cursar desde formas asintomáticas a situaciones que pueden comprometer la vida del paciente.

**Objetivo:** Obtener datos sobre la prevalencia de anemia en la población de referencia de nuestro hospital, y las características de la misma, sobre todo con relación a la implementación del proceso asistencial integrado "Anemias" promovido por la Consejería de Salud del Servicio Andaluz de Salud.

**Pacientes, material y métodos:** Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron aleatoriamente en el estudio análisis realizados a pacientes que acudieron a su centro de salud, sala de extracciones ambulatoria del hospital, servicio de urgencias y hospitalización durante el mes de enero de 2009. Para realizar la determinación de la hemoglobina se empleó un autoanalizador hematológico ABXPentra DF120 (HORIBA). La gestión de los datos se realizó con el sistema informático Servolab (SIEMENS).

**Resultados:** Del total de hemogramas realizados, un 56.16% (n= 5824) correspondían a mujeres frente a un 43.84% (n= 4546) de hombres. De todos los pacientes estudiados el 25% (n= 2547) cursó con anemia. Pese al mayor incremento de la realización de hemogramas en el sexo femenino, el porcentaje de anemia detectado en ambos sexos fue similar. Se detectó un mayor número de anemia microcítica en mujeres mientras que la anemia normocítica y la macrocítica fueron similares en ambos sexos. Las mujeres anémicas son más jóvenes que los hombres, comenzando a decrecer esa diferencia a partir de los 50 años, cuando finaliza la edad fértil. En cambio, en la población masculina, es una patología más frecuente de la edad adulta, con un pico de incidencia máxima alrededor de los 55 años. Sin embargo, estas diferencias de edad en la distribución de la anemia no se reproducen cuando los pacientes estudiados son los procedentes de los servicios de Urgencias o pacientes hospitalizados.

**Conclusiones:** Para implementar el proceso asistencial integrado "Anemias" en nuestra Área Sanitaria, es primordial conocer exhaustivamente el estado de la población a la que atendemos. Pretendemos contribuir con ello a una mejor gestión de los recursos existentes y un mejor manejo de estos pacientes.

**USO DE CONCENTRACIONES DE CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO COMO MARCADOR DE RESPUESTA EN MIELOMA MÚLTIPLE**
**PO-371**

T. Arrobas Velilla, C. Bermudo Guitarte, R. Duro Millán, K. Santos Rey, V. Sanchez Margalet, I. Arjona Rueda, R. Goberna Ortiz  
*Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

Las cadenas ligeras (LCs) de inmunoglobulina, tradicionalmente conocidas como proteínas de Bence Jones (BJ), son poblaciones homogéneas de moléculas de LC $\kappa$  o LC $\lambda$  producidas por clones malignos de células B. Estas son marcadores importantes para la identificación y monitorización de pacientes con mieloma múltiple (MM) y amiloidosis primaria. Un ratio  $k/\lambda$  alterado indica un exceso de un tipo de LC vs. la otra y ha demostrado ya su valor en el pronóstico de pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto, MM quiescente, plasmocitoma solitario, MM y amiloidosis primaria. Casi todos los pacientes con MM tienen un ratio  $k/\lambda$  en suero alterado y las cadenas ligeras libres en suero (sFLC) tienen varias propiedades que las hacen ideales como marcador tumoral: vida media corta, alta especificidad para el tumor y rapidez del ensayo.

**Caso clínico:** Varón, 66 años, se presenta con parestesias en la cara y brazo izquierdo sin otras complicaciones. El paciente tiene historia previa de hipertensión arterial, litiasis biliar y diabetes del tipo 2. Fue previamente diagnosticado de MM con plasmocitoma orbital y tratado con VAD y con dosis intermedias de DEXA. Presentaba hemograma, bioquímica, proteinograma y  $\beta_2$ -microglobulina normales después de la visita al neurólogo. Tras varias inmunofijaciones (IF) séricas negativas y ratios  $k/\lambda$  total normales durante el seguimiento del tratamiento para MM (octubre 2008), se procedió a una IF en orina. Se detectaron bandas muy tenues en orina en la zona de la LC $\lambda$ . Se consideró la posibilidad de un MM de BJ. Se determinó las sFLC ( $K/\lambda=0,027$ ) indicando patología. En consecuencia, se realizó una nueva IF sérica de LCs revelando la presencia de bandas monoclonales  $\lambda$  total y libre. En enero 2009 el paciente sigue con inmunoglobulinas bajas y la IF en suero/orina es ahora negativa. Sin embargo, aunque no exista una proteína monoclonal identificada por IF (paciente en respuesta completa), el ratio  $K/\lambda$  permanece alterada ( $K/\lambda=0,026$ ) indicando una enfermedad residual. El hecho del paciente presentar un dFLC >10 mg/L (diferencia entre la cadena monoclonal vs la otra) y  $K/\lambda$  alterado ( $K/\lambda=0,046$ ; dFLC = 42,68mg/L) indica una recaída que de otra manera no se podría detectar (febrero 2009). Tres meses después de la dFLC es de 600 mg/L,  $K/\lambda$  alterado y la IFE es ahora positiva (mayo 2009).

**Conclusión:** Este caso es un buen ejemplo de la utilización de las concentraciones de sFLC en la monitorización de pacientes con MM. La alta especificidad para LCs y la alta sensibilidad del ensayo han permitido detectar una enfermedad residual que de otra forma no podría ser detectada. El progresivo aumento de sFLC permitió detectar una recaída con una antelación de 3 meses en comparación con las técnicas tradicionalmente utilizadas para el seguimiento de pacientes con MM.

**FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

T.J. González López, J.R. González Porras, J. Alonso, J. Olazábal, F. Martín Herrero, P. Pabon, I. Alberca, J.F. San Miguel  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca

**PO-372**

**Fundamentos:** Las plaquetas jóvenes o "reticuladas" (PR), con alto contenido en ARN, son metabólicamente más activas que las plaquetas maduras y pueden jugar un papel importante en el síndrome coronario agudo (SCA). Mediante el autoanizador Sysmex XE-2100, mediante un software especial, es posible calcular la fracción de plaquetas con alto contenido en ARN conocida como IPF (*immature platelet fraction*).

**Objetivos:** Evaluar la relación entre el IPF, medido con el Sysmex XE-2100, y el SCA en un estudio caso-control apareado por edad y sexo.

**Pacientes:** Se analizaron un total de 404 individuos, 202 sujetos sanos y 202 pacientes con SCA, 129 pacientes con un primer episodio de SCA con elevación del ST (SCACEST) y 73 pacientes con un primer episodio de SCA sin elevación del ST (SCASEST). El IPF se determinó mediante el autoanizador Sysmex XE-2100 en las primeras 24 horas tras el SCA.

**Resultados:** Los pacientes con SCA mostraron niveles de IPF más altos que los sujetos sanos (6.1% vs 4.4%,  $P < 0.001$ ). El IPF se relacionó con la gravedad del SCA al presentar los pacientes con SCACEST un nivel de IPF más elevado que los pacientes con SCASEST (6.6% vs. 5.4%,  $P < 0.001$ ). Usando un punto de corte (*cut off*) de IPF superior al percentil 90 de los valores en la población control, la odds ratio (OR) para la asociación entre sujetos con niveles de IPF  $\geq$  percentil 90 y SCA fue 2.31 (95% CI 1.31- 4.19),  $p = 0.004$ . Tras ajustar por los factores de riesgo cardiovascular se mantuvo la asociación estadística entre IPF y SCA (OR = 2.24 [95% CI 1.21-4.15],  $p = 0.01$ ).

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que los niveles de IPF y SCA están asociados y este parámetro podría jugar un papel importante en la patología y en la estratificación de los SCA. Estos resultados son los antecedentes para evaluar el papel del IPF en la recurrencia de los SCA.

**CARACTERÍSTICAS DE LAS PLAQUETAS EN UNA ENFERMEDAD INFLAMATORIA: ENFERMEDAD DE CROHN**

N. Butta<sup>1</sup>, L. Menchén<sup>2</sup>, I. Marín Jiménez<sup>2</sup>, E.G. Arias Salgado<sup>3</sup>, T. Fontela<sup>3</sup>, P. Hernández Sampelayo<sup>2</sup>, M.C. García Rodríguez<sup>4</sup>  
Servicios de <sup>1</sup>Hematología e Investigación e <sup>4</sup>Inmunología.  
Hospital Universitario La Paz. <sup>2</sup>Aparato Digestivo.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>3</sup>CIB-CIBERER

**PO-373**

Las plaquetas al activarse liberan sustancias contenidas en sus gránulos y citoplasma que pueden participar en procesos inflamatorios. En este trabajo estudiamos las características de las plaquetas en una enfermedad inflamatoria, la enfermedad de Crohn (EC). Los pacientes con esta enfermedad inflamatoria intestinal tienen un riesgo incrementado de sufrir tromboembolia. Las plaquetas de los pacientes con EC son hiperactivas y poseen un contenido endógeno alto de CD40L, proteína de la familia del factor de necrosis tisular. En condiciones basales y tras estimulación, estas plaquetas expresan más CD40L en su superficie y, por un mecanismo que podría estar mediado por metaloproteinasas (MMPs), liberan más CD40L soluble (sCD40L).

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo fue estudiar: 1) si el aumento en la liberación de sCD40L respondía a cambios en el contenido de MMPs de las plaquetas y 2) si el aumento de sCD40L era responsable de la hiperactivación de las plaquetas de los pacientes con EC.

**Métodos:** Se estudiaron 28 pacientes con EC y 21 controles sanos de igual sexo y edad que los pacientes. El estado de activación de las plaquetas, el contenido de CD40L y MMP-9 se analizaron, respectivamente, por citometría de flujo, western blot y zimografía en gelatina.

**Resultados:** Los resultados obtenidos mostraron que la liberación aumentada de sCD40L por las plaquetas de los pacientes con EC podía causar la hiperactividad de estas plaquetas, ya que su bloqueo por un inhibidor de MMPs de amplio espectro (GM6001 30 micromol) redujo la capacidad de las plaquetas para unir fibrinógeno tras su estimulación. Además, experimentos in vitro mostraron que el sCD40L recombinante potenciaba el efecto estimulante de agonistas como el ADP y el TRAP. El análisis del contenido de MMPs de las plaquetas de los pacientes con EC mostraron un incremento exclusivamente en la actividad de MMP-9. La inhibición específica de MMP-9 disminuyó la liberación de sCD40L y de la unión de fibrinógeno por las plaquetas.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que las plaquetas de los pacientes con esta enfermedad inflamatoria liberan más sCD40L porque el contenido endógeno de CD40L es mayor y poseen una mayor actividad de MMP-9, metaloproteinasas responsable, al menos en parte, de la liberación de la forma soluble de CD40L. Los niveles aumentados de sCD40L circulantes en plasma podrían ser los responsables de la hiperactividad de las plaquetas de los pacientes con EC.

**ANÁLISIS DE LA HIPORREACTIVIDAD PLAQUETARIA A EPINEFRINA EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL: COMPARACIÓN DEL TEST DE VASP FRENTE A LA AGREGOMETRÍA Y EL PFA-100**

M.J. Moreno, C. Martínez, M.L. Lozano, P. Céspedes, M.L. Navarro Núñez, J.A. Guerrero, V. Pérez, V. Vicente, J. Rivera  
Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica.  
Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia

**PO-374**

**Introducción y objetivo:** La principal causa de morbimortalidad de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) son las complicaciones trombóticas y hemorrágicas. Las causas de disfunción plaquetaria en la TE no están completamente esclarecidas, habiéndose sugerido entre otros defectos la hiporeactividad a la epinefrina (EPI). Para conocer mejor este fenómeno, hemos analizado en detalle la función plaquetaria en un grupo de pacientes con TE.

**Métodos:** Incluimos 24 pacientes con TE (11H,13M; 57,2  $\pm$  19,7 años). Dieciocho (75%) tenían prescrita aspirina (ASA), con o sin hidroxiurea. Estudiamos 10 voluntarios sanos como grupo control. Realizamos los siguientes estudios: a) Agregación plaquetaria (AP) con ácido araquidónico (AA, 1,6mM), ADP (10uM), EPI (5uM) y TRAP (25uM); b) Tiempo de obturación (TO, s) PFA-100 con cartuchos COL-ADP y COL-EPI; c) ensayo de citometría de flujo de inhibición de la fosforilación de la proteína VASP con ADP (IRP-ADP,%) y EPI (IRP-EPI), insensible al efecto de ASA.

**Resultados:** Globalmente los pacientes (con y sin ASA) mostraron una AP máxima significativamente menor que los controles para todos los agonistas (AA, 41  $\pm$  41 vs 94  $\pm$  3; ADP, 70  $\pm$  20 vs 91  $\pm$  3; EPI, 25  $\pm$  23 vs 91  $\pm$  3; TRAP, 82  $\pm$  17 vs 95  $\pm$  2). Considerando AP-AA <25 como criterio de respuesta a ASA, solo 14 de los 24 pacientes estaban bajo el efecto del fármaco. Cinco de 18 (30%) enfermos con prescripción de ASA tenían una AP-AA normal, y 1 de los pacientes sin ASA mostró una AP-AA deficiente. Respecto de los controles, en el subgrupo de 10 pacientes con AP-AA >25, la AP-ADP (78  $\pm$  15) y la AP-TRAP (82  $\pm$  18) fue sólo discretamente menor ( $p = 0,023$  y  $p = 0,051$ , respectivamente), mientras que la AP-EPI estaba en promedio severamente disminuida (30  $\pm$  32,  $P = 0,0002$ ). Sólo 2 (20%) de estos pacientes respondían normalmente a EPI. Entre pacientes con AP-AA <25 o >25, no hubo diferencias significativas en la AP máxima con ADP, EPI y TRAP. Sin embargo los pacientes con AP-AA >25, mostraron TO de PFA-100 para COL-EPI (200  $\pm$  62) significativamente más largos que los controles (103  $\pm$  20,  $p = 0,001$ ) y más cortos que los pacientes con AP-AA <25 (258  $\pm$  58,  $p = 0,028$ ). Los TO COL-ADP fueron similares en los tres grupos (118  $\pm$  44, 85  $\pm$  20, y 98  $\pm$  27, respectivamente). Por último, en el test de VASP los valores de IRP-ADP y IRP-EPI de los pacientes, sin diferencia en función de AP-AA <25 o >25, fueron sólo moderadamente inferiores que en los controles (70  $\pm$  11 vs 81  $\pm$  8,  $P = 0,009$ ; 62  $\pm$  16 vs 77  $\pm$  9,  $P = 0,014$ ).

**Conclusión:** Este estudio desvela que un porcentaje alto de pacientes con TE se comporta como resistente a ASA, posiblemente por incumplimiento del tratamiento. Confirmamos un fallo sistémico de función plaquetaria en pacientes con TE. En ausencia de ASA, la hiporeactividad plaquetaria en respuestas complejas como AP o PFA-100 es mucho más frecuente y severa con EPI que con otros agonistas. Sin embargo, según el resultado del test de VASP; esta hiporeactividad a EPI es un fenómeno complejo no debido a la ausencia o disfunción drástica de los receptores de EPI ADRA2a.

**ESTUDIO DE LA GLICOPROTEÍNA PLAQUETARIA IBA EN LÍNEAS CELULARES TUMORALES**

J.A. Guerrero, C. Martínez, A.I. Antón, M.L. Lozano, Rivera  
Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia

**PO-375**

**Introducción y objetivo:** El papel de las plaquetas en trombosis y hemostasia ha sido ampliamente estudiado durante años mientras que la función que éstas pueden jugar en otros procesos fisiológicos y patológicos como inflamación, angiogénesis o cáncer es aun poco conocido. La glicoproteína (GP) Iba es una de las subunidades que forma el complejo plaquetario GPIb-IX-V y a través de su unión al factor von Willebrand facilita la adhesión de las plaquetas al endotelio dañado. Recientemente se ha sugerido a partir de estudios en modelos sintéticos experimentales de metástasis pulmonar en ratones deficientes en GPIba que esta molécula también puede jugar un papel importante en metástasis. Durante el crecimiento de un tumor, las células tumorales adquieren unos cambios fenotípicos determinados como pérdida de adherencia o ganancia de movilidad, entre otros, que van a promover la metastatización de dicha masa tumoral. En dos publicaciones se ha descrito que los tumores de mama y una gran variedad de líneas celulares tumorales de uso en investigación expresan la GPIba plaquetaria pero esto no ha sido confirmado en otros estudios. Considerando la potencial relevancia fisiopatológica de este proceso, en este estudio se pretende valorar la presencia de la GPIba plaquetaria en diversas líneas celulares derivadas de distintos tipos de tumores.

**Métodos y resultados:** Obtuvimos lisados celulares y RNA de las siguientes líneas celulares: KatollI (carcinoma gástrico), DMS79 (carcinoma pulmonar), U-937 (linfoma histiocítico), MCF-7 (cáncer de mama), Jurkat (leucemia linfoblástica), THP-1 (leucemia monocítica), HepG2 (hepatocarcinoma) y SK-Mel-28 (melanoma). Asimismo, incluimos plaquetas leucoreducidas por filtración. En todas las muestras, mediante RT-PCR e inmunoblotting valoramos los niveles de transcritos y de expresión proteica de esta GP plaquetaria. Los ensayos de Western blotting realizados con dos anticuerpos que reconocen distintos dominios en la GPIba, Ib10 y Iba1, mostraron expresión de GPIba en plaquetas pero no en las células tumorales investigadas. En los análisis de RT-PCR utilizamos un ensayo comercial específico de cDNA de GPIba (Applied Biosystems) y como control, amplificamos un fragmento de 74 pb exclusivo de cDNA de la isoforma 2c de la tubulina b por el método de SYBRgreen. Los resultados mostraron presencia de transcritos GPIba en plaquetas mientras que las líneas celulares mostraron ausencia total de mRNA de la GPIba.

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio no confirman la expresión de GPIba generalizada en las líneas celulares tumorales bajo las condiciones empleadas, aunque no podemos descartar que se produzca expresión específica de GPIba en algunos tipos de tumor. La discrepancia de nuestro estudio frente a otros podría estar en las condiciones experimentales de los métodos usados.

**INTERNALIZACIÓN DEL FACTOR VII ACTIVADO RECOMBINANTE EN LAS PLAQUETAS: IMPLICACIONES EN SU BIODISPONIBILIDAD Y EFICACIA HEMOSTÁTICA**

**PO-376**

I. López Vilchez<sup>1</sup>, A.M. Galán<sup>1</sup>, J. Tusell<sup>2</sup>, U. Hedner<sup>3</sup>, G. Escolar<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hemoterapia-Hemostasia. Hospital Clínic. CDB. IDIBAPS. Universidad de Barcelona.  
<sup>2</sup>Novo Nordisk, Spain. <sup>3</sup>R+D. Novo Nordisk A/S. Denmark and Univ. Lund. Sweden

**Introducción:** Datos clínicos sugieren que la acción hemostática del FVIIar cuando se utiliza en profilaxis, se extiende más allá de lo esperado por su perfil farmacocinético. En la actualidad se están postulando diferentes mecanismos que puedan dar una posible explicación. Nuestro grupo ha demostrado que las plaquetas internalizan preparaciones de factor tisular conteniendo pequeñas cantidades de FVII.

**Objetivo:** Hemos investigado la cinética de internalización del FVIIar y su redistribución en distintos compartimentos de las plaquetas. Igualmente hemos evaluado la capacidad de las plaquetas para exponer FVIIar tras su activación.

**Métodos:** Muestras de plasma rico en plaquetas (PRP) fueron incubadas con distintas concentraciones de FVIIar (2-60 µg/ml) durante distintos periodos de tiempo (0-2 horas). Se emplearon técnicas de citometría de flujo en plaquetas para detectar presencia de FVIIar en superficie o intraplaquetario. Técnicas de microscopía electrónica para la inmunolocalización de FVIIar en criosecciones de plaquetas. En estudios adicionales, tras la incubación de las plaquetas con FVIIar, las plaquetas fueron lavadas y posteriormente sometidas a activación con trombina (0.1 U/ml) para valorar la expresión de FVIIar.

**Resultados:** Los estudios de citometría de flujo revelaron que tras 15 minutos de incubación con FVIIar se produce un incremento significativo en la media de fluorescencia correspondiente al FVIIar intraplaquetario (17.7±2.9 vs. 6.5±0.8 en el tiempo 0; p<0.01) que también va acompañado por un incremento no significativo de la presencia de FVIIar en membrana plaquetaria. A partir de los 60 min de incubación los niveles de FVIIar intraplaquetarios se estabilizan y mantienen un aumento significativo con respecto al nivel basal (tiempo 0). Los estudios de inmunolocalización de rFVIIa en plaquetas sometidas a incubación con FVIIar confirmaron que el FVIIar es internalizado por las plaquetas y se redistribuye a través del sistema canalicular abierto quedando almacenado en el citoplasma y gránulos plaquetarios. Estudios de citometría de flujo demostraron que el FVIIar internalizado por las plaquetas se exponía en la superficie de las plaquetas activadas por trombina con incrementos significativos (p<0.05) en el primer minuto, mostrando una correlación lineal (r = 0.97) con la expresión en membrana del antígeno CD62-P.

**Conclusiones:** El FVIIar es internalizado por las plaquetas en las dos primeras horas de exposición donde quedaría protegido de los mecanismos plasmáticos de degradación. El FVIIar almacenado en las plaquetas puede ser liberado tras la activación plaquetaria junto con otros componentes de los gránulos plaquetarios. Estos hallazgos permitirían explicar una acción hemostática del FVIIar excediendo el tiempo esperado a través de su farmacocinética plasmática.

Financiación: SAF2006-0260, PETRI 2007-0169, SGR2005-0095, HERACLES RD06/00092.

**AUMENTO DE CÉLULAS ENDOTELIALES CIRCULANTES Y FACTOR VON WILLEBRAND EN PACIENTES CON PSORIASIS**

**PO-378**

V. Martínez Sales, V. Vila, J.M. Ricart, M.T. Contreras, A. Vayá, E. Régnan  
 Hospital Universitario La Fe. Valencia

Las células endoteliales circulantes (CECs) representan una población de células diferenciadas-maduras que provienen de la descamación del endotelio vascular. Las CECs se han identificado como marcadores de daño vascular. La psoriasis moderada-severa y la artritis psoriasica es una patología crónica que se caracteriza por un aumento de la inflamación que puede asociarse con cambios en el endotelio vascular.

**Objetivo:** Cuantificar las CECs en sangre periférica, en pacientes con psoriasis moderada severa y/o artritis psoriasica periférica, y estudiar su relacion con los niveles circulantes de marcadores establecidos de daño vascular e inflamación.

**Material y métodos:** Se han estudiado 20 pacientes y 20 sujetos sanos. El aislamiento y cuantificación de las CECs se ha realizado mediante técnica inmunomagnética, utilizando el anticuerpo CD146 y la lectina-1 de Ulex Europaeus conjugada con fluoresceína y microscopía. Como marcador de daño endotelial se valoran los niveles de factor von Willebrand antigénico (FvW) en un equipo ACL-TOP (3G) (Instrumentation Laboratory). Como marcadores de inflamación se valoran los niveles de E-selectina soluble e interleuquina 6 (IL-6) por ELISA.

**Resultados:** La distribución del número de CECs es normal en los dos grupos estudiados (Kolmogorov-Smirnov). En los pacientes el valor de la media del número de CECs está significativamente aumentados al compararlo con el grupo control (78±47 vs. 9±5 cel/ml, p<0,001). Las medias de FvW, sE-selectina e IL6, también están significativamente aumentadas (p<0,05). Considerando en el grupo control el valor del percentil 99 de las variables estudiadas (CECs, 16,0 células/ml; FvW, 149,0%; sE-selectina, 34,0 ng/ml y IL6, 1,8 pg/ml) y aplicando estos valores como puntos de corte de las variables en el grupo de pacientes, se observa que el 95% de los pacientes presentan un valor de CEC que excede al percentil 99 del grupo control. El 47%, 35% y 33% de los pacientes presentan un valor de FvW, sE-selectina e IL-6, respectivamente, que excede al percentil 99 del grupo control. En el grupo de pacientes, los valores de las CECs se correlacionan significativamente con los valores de FvW (Spearman, r=0,47; p=0,01).

**Conclusión:** La psoriasis moderada-severa y/o artritis psoriasica periférica se asocia con un alto número de CECs. La correlación obtenida entre el FvW con las CECs, y la ausencia de correlación de las CECs con la sE-selectina y con la IL6 en los pacientes, evidencia un daño endotelial que no está asociado al proceso inflamatorio presente en la psoriasis.

**EFFECTO DE DESFERASIROX EN LA ACTIVACIÓN PLAQUETAR Y LA ATEROTROMBOSIS EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y SOBRECARGA FÉRRICA**

**PO-377**

I. Caparrós, R. García Delgado, A.I. Rosell, S. de la Torre, A. Campos, M.P. Queipo de Llano, G. Ramírez, S. del Castillo  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

**Introducción:** La interacción de los leucocitos, las plaquetas y el endotelio vascular juega un papel fundamental en el desarrollo de las lesiones arterioescleróticas crónicas. Esta interacción está mediada por la P-selectina expresada en las plaquetas activadas y su receptor, el ligando 1 de la glicoproteína P-selectina (PSGL-1) de los monocitos y neutrófilos. En estas interacciones desempeñan un papel las micropartículas plaquetarias que inducen la adhesión de los monocitos y neutrófilos al endotelio y amplifican las señales que darán lugar a un aumento de las moléculas de adhesión, con la expresión del factor tisular y su transformación en una superficie protrombótica. El hierro contribuye a cambios oxidativos en los tejidos mediante la reacción de Fenton, que genera radicales libres que afectarían a la activación plaquetar mediante la reducción de especies derivadas del ácido nítrico.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de desferasirox en la activación plaquetar y el desarrollo de factores aterotrombóticos de los pacientes con SMD y SF secundaria a transfusiones.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 15 pacientes con SMD y SF secundaria a transfusión y 15 controles sanos. Se administró tratamiento quelante con 20 mg/kg/día de desferasirox a 8 pacientes, 30 mg/kg/día a 4 pacientes, 10 mg/kg/día a 2 (reducción de dosis por toxicidad) y se le retiró el tratamiento a 1 paciente por toxicidad ocular. Se estudiaron al inicio del tratamiento con desferasirox y después del tratamiento (ferritina < 1000), de activación plaquetar (expresión de anexina-V y P-selectina), la expresión de moléculas de adhesión en monocitos y neutrófilos (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, PSGL-1 y b1-integrina) y el% de interacciones monocitos-plaquetas.

**Resultados:** Los pacientes con SMD y SF presentaron valores basales de activación plaquetar y de expresión de moléculas de adhesión superiores a los controles sanos. Los pacientes tratados con desferasirox que consiguieron disminución de sus cifras de ferritina (10/16) presentaron reducciones estadísticamente significativas de los marcadores de activación plaquetar con la consecuente mejoría del daño de membrana en el endotelio vascular.

**Conclusiones:** Parece que una adecuada quelación del hierro en los pacientes con SMD y SF reduce la activación plaquetar y distintos parámetros de activación en monocitos y neutrófilos que contribuirían al daño tisular en el endotelio vascular. Otros estudios adicionales serán necesarios para correlacionar estos cambios con la morbilidad a largo plazo, la mortalidad y calidad de vida en esta población de pacientes.

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

**PO-379**

C. Caballo, M. Palomo, A. Cases, P. Molina, F. Navalón, G. Escolar, M. Díaz Ricart  
 Hospital Clínic. CDB. IDIBAPS. Universidad de Barcelona

**Introducción:** En la enfermedad renal crónica coexisten una alteración de la homeostasia primaria con una aceleración de la aterosclerosis. La alta incidencia de eventos aterotrombóticos en los pacientes urémicos se ha asociado con 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 de la terapia sustitutiva.

**Material y métodos:** Hemos analizado comparativamente la presencia de marcadores de disfunción endotelial en el plasma de tres grupos de pacientes con enfermedad renal crónica: a) bajo tratamiento conservativo (preD) (n=11), b) tras al menos un mes en hemodiálisis (HD) (n=12) y c) en tratamiento con diálisis peritoneal (DP) (n=8). Las mismas determinaciones fueron realizadas en un grupo de donantes sanos (n=15). Los marcadores de disfunción endotelial evaluados fueron los receptores de adhesión VCAM-1 e ICAM-1 solubles, el factor de von Willebrand (FvW), medidos por ELISA, la actividad ADAMTS-13 (ATS-13), a través del ensayo FRETTS, y células endoteliales circulantes (CEC), mediante citometría de flujo.

**Resultados:** Los valores plasmáticos en los pacientes preD, HD y PD fueron de 1010 ± 163.2, 1176.2 ± 171.6 y 2113.8 ± 496<sup>ng/ml</sup> para VCAM-1; 281.7 ± 15.6, 296.6 ± 20.4 y 376.2 ± 35.3<sup>ng/ml</sup> para ICAM-1; 153.4 ± 11.4, 210.8 ± 31.9 y 173.2 ± 15.7% para FvW; y 263.3 ± 75.3, 155.6 ± 52.2 y 471 ± 119.2 CEC/ml para la CEC (Media ± EEM, \*p < 0.05 vs. preD and HD). Los niveles plasmáticos de todos los marcadores evaluados, a excepción de ATS-13, estaban por encima de los valores control (474.7 ± 38.4 ng/ml VCAM-1, 130.8 ± 14.2ng/ml ICAM-1, 83.6 ± 11.3% FvW y <10 CEC/ml). Los valores de ATS-13 fueron muy similares en todos los pacientes estudiados y variaron entre 80% y 120% en los tres grupos.

**Conclusiones:** El análisis comparativo de los resultados obtenidos permite concluir que 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 que causan una menor activación sobre los elementos formes de la sangre. Sin embargo, la diálisis peritoneal parece ejercer un efecto proinflamatorio sobre el endotelio muy significativo que no debe menospreciarse.

Financiación: FIS PI060260, FIS PI050153 (Fondo de Investigaciones de la Seguridad Social), German José Carreras Leukaemia Foundation (R 07/41v), SGR2005-00952 (Generalitat de Catalunya), SAF2006-08003 (Ministerio de Ciencia y Tecnología), RD06/0009/1003 (Red HERACLES, Instituto de Salud Carlos III).

### REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE METALOPROTEINASA 9 EN LA LÍNEA CELULAR DE MEGACARIOBLÁSTICA MEG-01

M. Martín Salces, M.T. Álvarez Román, I. Fernández Bello, A. Rodríguez de la Rúa, V. Jiménez Yuste, N. Butta  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

### PO-380

Los pacientes con enfermedad de Crohn (EC), enfermedad inflamatoria intestinal, tienen un riesgo alto de sufrir tromboembolismo sistémico. Sus plaquetas son hiper-reactivas debido, al menos en parte, a su alto contenido endógeno de CD40L y al consecuente aumento en la liberación de su forma soluble (sCD40L) que se correlaciona con un incremento en la actividad de la metaloproteína 9 plaquetaria (MMP-9, Menchen et al, Gut 2009;8;920-928).

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo ha sido estudiar si el sCD40L puede regular la expresión de MMP-9 en las plaquetas. De existir esta regulación, ocurriría durante la megacariopoyesis, por lo que hemos utilizado como modelo experimental para este estudio la línea celular megacarioblástica MEG-01.

**Métodos:** El contenido endógeno de CD40L en las MEG-01, su expresión en la superficie celular y la liberación de sCD40L se determinaron, respectivamente, por western blot, citometría de flujo y ELISA. La actividad de MMP-9 se analizó por zimografía de gelatina.

**Resultados:** La expresión basal de CD40L en la superficie de las MEG-01 fue baja, aumentó a su nivel máximo 5 min después de estimularlas con PMA 10 nM o con TRAP 100 microM, y luego disminuyó a un valor similar al basal. Esta disminución se correlacionó con un aumento en la liberación de la forma soluble al medio extracelular debido a la escisión del dominio extracelular del CD40L. Este proceso se previno parcialmente con GM6001 (30 mM,  $p < 0,05$ ), inhibidor de MMPs de amplio espectro. Los experimentos de zimografía con lisados de células MEG-01 mostraron que estas células poseen una actividad de MMP-2 detectable mientras que la de MMP-9 es prácticamente imperceptible. Cuando las células MEG-01 se trataron durante 24, 48 y 72 horas con 10ng/ml de sCD40L recombinante hubo un aumento en la actividad de MMP-9 en función del tiempo, mientras que la actividad de MMP-2 se mantuvo constante. El efecto estimulante de sCD40L sobre la expresión de MMP-9 se previno con anticuerpos bloqueantes del CD40L (clon 24-31) o de su receptor (clon 82102).

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que los niveles de sCD40L podrían regular la expresión de MMP-9 durante la megacariopoyesis.

### VALOR DEL ÍNDICE DE PLAQUETAS INMADURAS COMO PREDICTOR DE LA RECUPERACIÓN MEDULAR TRAS QUIMIOTERAPIA

C. Ballester, A.M. Bautista, M.A. Durán, A. Ramis, A. Sampol, M. Morey, A. Novo, A. Gutiérrez, J. Besalduch  
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

### PO-380B

**Introducción:** Las plaquetas reticuladas son plaquetas inmaduras que se encuentran en la circulación sanguínea y son un reflejo de la actividad medular. Gracias a su mayor contenido en ARN son fácilmente diferenciables mediante citometría de flujo o tinciones específicas. El IPF, un método automatizado para cuantificar plaquetas inmaduras; podría predecir la regeneración medular tras la aplasia postquimioterapia y permitir una mejor personalización de la política transfusional.

**Objetivos:** 1. Evaluar el papel del IPF en la predicción de la recuperación plaquetar tras quimioterapia citotóxica, trasplante autólogo y trasplante alogénico. 2. Valorar si las transfusiones plaquetares tienen repercusión sobre el IPF.

**Material y métodos:** Entre noviembre de 2007 y mayo 2009 se recogieron muestras de 23 pacientes receptores de quimioterapia por enfermedades hematológicas malignas, tanto como parte de acondicionamiento pre-trasplante como parte de inducción o consolidación. Se extrajeron 3 ml de sangre periférica en tubos de EDTA que se analizaron con el contador Sysmex XE 2100. Para determinar los valores de referencia de IPF se utilizaron 50 muestras de personas sanas en el mismo rango de edad de los pacientes. Se realizó seguimiento del valor de IPF desde el ingreso hasta el alta hospitalaria con una mediana de seguimiento de 13 días.

**Resultados:** La mediana del IPF en los controles fue del 3% (1,2-6,8). Durante la aplasia postquimioterapia los valores de IPF se mantuvieron dentro de la normalidad. En la recuperación de la aplasia en los pacientes no trasplantados, se observa un aumento del IPF entre 1 y 4 días antes del incremento de plaquetas; en los pacientes trasplantados (autólogos y alogénicos), se observa un aumento del IPF entre 1 y 7 días antes del incremento de las cifras periféricas, con una mediana de 4 días antes de la recuperación. La existencia de fiebre causa aumento transitorio de las cifras de IPF sin aumento posterior de la cifra de plaquetas, en cambio su trasfusión disminuye temporalmente la cifra de IPF.

**Conclusiones:** El aumento de los valores de IPF permite predecir una recuperación de la cifra de plaquetas entre 1 y 7 días después de producirse este ascenso. La trasfusión de plaquetas disminuye temporalmente el IPF y la fiebre lo aumenta temporalmente sin relación con la cifra de plaquetas.

### ACTIVIDADES ANTITROMBÓTICA Y ANTIOXIDANTE, IN VITRO, DE EXTRACTOS DE FRUTAS Y HORTALIZAS QUE SE CONSUMEN EN LA REGIÓN CENTRAL DE CHILE

I. Palomo<sup>1</sup>, C. Torres<sup>1</sup>, L. Guzmán<sup>1</sup>, G. Schmeda<sup>2</sup>, R. Moore Carrasco<sup>1</sup>, M. Alarcón<sup>1</sup>, L. Astudillo<sup>2</sup>, M. Gutiérrez<sup>2</sup>, G. Carrasco<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Programa Investigación en Factores de Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares (PIFRECV). Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunohematología. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad de Talca. Chile. <sup>2</sup>Instituto Química de Recursos Naturales. <sup>3</sup>Departamento de Horticultura. Facultad Ciencias Agrarias. Universidad de Talca. Chile

### PO-380A

**Fundamentos y objetivos:** La dieta rica en frutas y hortalizas disminuye el riesgo cardiovascular. El propósito de este estudio fue determinar las actividades antitrombótica y antioxidante en extractos de frutas y hortalizas que se consumen en la región central de Chile.

**Materiales y métodos:** Este estudio incluyó extractos acuoso y metanólico de 9 especies de frutas (ciruela, frambuesa, frutilla, kiwi, manzana, membrillo, pera, pomelo y uva) y 19 de hortalizas (acelga, ajo, betarraga, berenjena, brócoli, cebolla, cebollino, coliflor, espinaca, melón, pepino, pepino dulce, pimentón, porotos, repollo, sandía, tomate y zanahoria). A estas especies se les evaluó las actividades antiagregante plaquetaria, anticoagulante (TP, dTP, TTPA, KCT y TT), fibrinolítica (tiempo lisis euglobulina) y antioxidante (DPPH, 2,2-difenil-1-picril hidrazilo hidratado), *in vitro*, concentración 1 mg/ml.

**Resultados:** Los extractos de porotos (verdes y granados) y tomates inhibieron la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico (70%) y ADP (40%), respectivamente, descontando el efecto de suero fisiológico; ácido acetilsalicílico inhibió 90%. Los extractos acuoso (46,4; rango 39,9-50,2 s) y metanólico (54,3; 52,6-54,7 s) de frambuesa alargaron el TTPA con respecto al control (38,0; 36,2-38,7 s) ( $p < 0,05$ ) y el extracto metanólico de porotos granados alargó el TTPA 69 65-75 s (control 35,6; 33-37 s) y KCT 213,0; 208-220 s (control 96; 91-100 s) ( $p < 0,05$ ). Tanto en frambuesa como en porotos granados el efecto fue dependiente de concentración, a partir de 0,1 mg/ml. Extractos de frambuesa presentaron leve actividad fibrinolítica. Las frutas que presentaron mayor actividad antioxidante fueron: frambuesa, frutilla y kiwi (~80%) y entre las hortalizas fueron: tomate, pepino dulce, betarraga, melón tuna, pimentón y sandía (75-80%). La actividad antioxidante fue dependiente de concentración. Los compuestos de referencia, catequina y quercetina, presentaron una actividad de 50% a la concentración 1,9 y mg/mL, respectivamente.

**Conclusiones:** La actividad antiagregante plaquetaria del tomate y porotos resulta ser el hallazgo más interesante. Otras investigaciones serán necesarias para avanzar en el conocimiento de los compuestos activos y de los mecanismos de acción, especialmente antitrombótica. Las actividades observadas podrían ser un argumento científico a dar a conocer en las campañas de promoción del consumo de hortalizas y en la preparación de alimentos funcionales.

## COAGULOPATÍAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS

**TROMBOCITOPENIA ALOINMUNE FETAL/NEONATAL. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO** **PO-381**

R. Pérez Montes, B. González Mesones, C. Sedano, J. Núñez, I. Romon, J.M. Pastor, A. Iriondo  
*Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*

**Introducción:** La trombocitopenia aloinmune fetal/neonatal (TFNA) es una de las causas más frecuente de trombopenia severa y hemorragia intracranial tanto en el feto como en recién nacidos. Su incidencia estimada es de 1 caso por cada 1.000-2.000 nacimientos. Es el resultado de la aloinmunización materna contra antígenos plaquetarios fetales, heredados vía paterna. En raza caucásica los anticuerpos de especificidad HPA-1a son responsables en más del 75% de los casos, seguido de los de especificidad HPA-5b. Aunque es un tema aun en discusión la presencia de anticuerpos anti-HLA puede ser causa de trombopenia neonatal.

**Método:** Revisión retrospectiva de los casos de TFNA acontecidos en nuestro centro en los últimos 10 años.

**Resultados:** Desde enero/1999 fueron diagnosticados en nuestro hospital 8 casos de TFNA. La mayoría de los casos fueron diagnosticados al nacimiento (7/8) y solo uno de ellos en la semana 28 de gestación (hemorragia intracranial). Cuatro de los casos (50%) en primera gestación y en 2 de los 8 casos antecedente de TFNA en gestación previa. La mediana de la cifra de plaquetas fue de 15.000/mm<sup>3</sup>, y las manifestaciones clínicas fueron púrpura petequeal (6/8), hemorragia intracranial (1/8) y cefalohematoma (1/8). El diagnóstico se estableció en base a discrepancia de genotipo plaquetario materno/fetal y presencia de aloanticuerpos antiplaqueta en suero materno (2/8) y anticuerpos anti-HLA (4/8). El antígeno plaquetario implicado fue el HPA-1a en un caso, HPA-15a en otro caso y resto indeterminado. El tratamiento postnatal incluyó transfusión de plaquetas compatibles (3/8), con gammaglobulina y esteroides adicionales en uno de ellos, gammaglobulina/esteroides solos en otro caso, y actitud expectante en el resto. Por antecedente de TFNA en gestación previa (1/8) y hemorragia intracranial fetal (1/8) 2 pacientes recibieron terapia antenatal con gammaglobulina semanal, esteroides y cesárea programada con excelente respuesta plaquetaria. No se realizó funiculocentesis en ningún caso.

**Conclusiones:** En nuestro trabajo tanto la incidencia global, como la incidencia en primera gestación coincide con la experiencia publicada. Tres pacientes (37%), precisaron transfusión de plaquetas, lo que acentúa la importancia del registro de donantes genotipados a fin de proveer plaquetas compatibles en el menos tiempo posible. Por tratarse de una entidad poco frecuente, la TFNA requerirá en el futuro más estudios para evaluar el manejo antenatal más adecuado, así como el efecto del cribado antenatal en su posterior evolución.

**EVOLUCIÓN DE PROTEÍNAS DE LA FIBRINOLISIS EN LA FASE AGUDA DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL ESPONTÁNEA. RELACION CON EL CRECIMIENTO DEL HEMATOMA** **PO-383**

V. Orantes, C. Vallvé, I. Tirado, M. Borrell, J. Martí Fàbregas, A. Oliver, Y. Silva, D. Llobet, R. Felices J. Fontcuberta  
*Unitat d'Homeostasia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*

**Introducción:** La hemorragia intracranial (HIC) es un proceso evolutivo durante las primeras horas. El crecimiento y evolución del hematoma condiciona el pronóstico y la morbimortalidad del paciente. El objetivo del presente estudio, es determinar la evolución de las proteínas implicadas en la formación y disolución del coágulo, con el fin de ver su posible valor predictivo en el riesgo del crecimiento del hematoma (CH).

**Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio prospectivo de pacientes con HIC hemisférica, espontánea y con menos de 6h de evolución. Se definió CH como el incremento del volumen de más de un 33% en la TC craneal a las 24-72 h respecto al ingreso. Se analizaron determinaciones basales y a las 24-72h de: Dímero D, TAT, y PAP por técnicas de ELISA, alfa2-antiplasmina y plasminógeno por técnicas de sustratos cromogénicos, fibrinógeno por el método de Clauss, TAFI por un método funcional y FXIII por el método de incorporación (Pefakit). Estadística: t-Student y ANOVA de dos factores [CH (sí/no) y tiempo (basal-24-72h)].

**Resultados:** Se incluyeron 69 pacientes, edad media  $\pm 70,1 \pm 11,3$ , 62% eran hombres. Se observó un CH en 26 pacientes (38%). Al analizar las muestras basales, no se observaron diferencias significativas entre grupos (CH vs no-CH). Se observó un descenso a las 24-72h en los niveles de TAFI (p=0.034), plasminógeno (p=0.012), TAT (p=0.013), PAP (p=0.044) y un incremento en los de fibrinógeno (p=0.0001) pero sin diferencia entre los grupos. Los niveles del FXIII aumentaron significativamente a las 24-72h en los grupos de CH y disminuyeron en los grupos no CH (p=0,003).

**Conclusiones:** Existe una asociación entre la variación de niveles de factor XIII dentro de las primeras 24-72h de evolución y el riesgo de crecimiento del hematoma.

**INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA PTI EN EL ÁREA SANITARIA IV DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS** **PO-382**

A. Fernández Rodríguez, A. Bernardo Fernández, I. Soto Ortega, J.R. Corte Buelga, M. Fernández Urgellés, M.C. Rodríguez Pinto  
*Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo*

Se considera que la PTI es la causa más frecuente de trombopenia aislada. En la bibliografía existen pocos estudios de incidencia de esta enfermedad y ninguno en nuestro medio. Los disponibles no siempre utilizan los mismos criterios y nomenclatura. Recientemente el grupo de trombopenias de la EHA ha publicado un consenso para la estandarización de la terminología en estos pacientes. Por todo ello y de acuerdo con la nomenclatura propuesta por el grupo de trombopenias de la EHA hemos planteado el estudio de los pacientes con trombopenia aislada que acuden a nuestra consulta con los siguientes objetivos: Principal. • Determinar la tasa de incidencia de trombopenia aislada como motivo de consulta y de PTI en la población Asturiana del área sanitaria IV. Secundarios: • Analizar qué diagnósticos se han derivado del estudio en estos pacientes. • Describir las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes con trombopenia aislada y PTI.

**Métodos y pacientes:** Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de todos los pacientes que acudieron por primera vez a la consulta ambulatoria por trombopenia aislada en un período de tres años excluyendo menores de 18 años. Los datos se recogieron en una base de datos excel y se analizaron con el paquete estadístico SPSS.

**Resultados:** Tasa de incidencia de nuevas consultas por trombopenia aislada: 138,6 /millón de personas/año. Tasa de incidencia de PTI: 66,3/millón de personas/año. Número de casos de trombopenia aislada: 138, media de edad 56,8 años, 73 varones/65 mujeres. Diagnósticos derivados: PTI primaria 48, PTI asociada a e. autoinmune 15, PTI inducida por drogas 3, Hepatopatía 19, Infección 8, e. hematológica 7, trombopenia transitoria no filiada 5, macrotrombocitopenia 2, toxicidad medular 2, secuestro esplénico 1, multifactorial 1. En proceso de diagnóstico 6. Total de casos de PTI: 66, media de edad 54,1 años. Distribución por sexo en función de edad: > 60 años 17 varones/ 10 mujeres, < 60 años 14 varones/25 mujeres, diferencia significativa (p= 0,02). Diagnóstico casual en un 28,78% de casos. La presencia de hemorragia al diagnóstico fue significativamente mayor en pacientes con <20. 10<sup>9</sup> plaquetas/L que en los de cifras mayores (púrpura 94,7%, otras 21,1%). Tratamiento con: corticoides 34,8%, gammaglobulina iv 7,9, esplenectomía 3%, transfusiones 4,5% y otros 12,1%. En la última visita se encontraban en respuesta completa 39,9%, respuesta 57,57%, corticoides dependientes 3,03%. Comparando PTI con otras trombopenias: presentan más hemorragia (púrpura), menor cifra de media de plaquetas al diagnóstico y mayor% de positividad para Anticuerpos antiplaquetas. La PTI primaria respecto de la asociada a e autoinmune presenta más púrpura y menor cifra de plaquetas al diagnóstico.

**Conclusiones:** En el área sanitaria IV del P. de Asturias la tasa de incidencia de trombopenia aislada es 138,6 /millón de personas/año y de PTI 66,3 /millón de personas/año, levemente superior a lo publicado. En nuestra serie la PTI es la principal causa de trombopenia aislada, en población joven es más frecuente en mujeres y en > 60 años en hombres. El 28,8% son diagnósticos casuales. Respecto a otras trombopenias la PTI tiene menos plaquetas al diagnóstico, más frecuencia de púrpura y mayor% de anticuerpos antiplaquetas positivos.

**DEFICIENCIA ADQUIRIDA DEL FACTOR X. TRES CASOS CLÍNICOS** **PO-384**

T. Seivas, D. Marques, E. Gonçalves, P. Martinho, C. Silva Pinto, T. Fidalgo, R. Salvado, N. Martins, M.L. Ribeiro  
*Departamento de Hematología del Centro Hospitalar de Coimbra. Coimbra (Portugal)*

El Factor X (FX), serina-proteasa dependiente de la vitamina K, es la primera enzima de la vía común en la formación del trombo. Su deficiencia es rara y puede ser congénita o adquirida (aqFX). La aqFX suele asociarse a hepatopatía (disminución de síntesis), deficiencia de vitamina K o anticoagulación (déficit de carboxilación), SAF, neoplasias o infecciones (inhibidores) y amiloidosis (absorción, glicosilación anómala e inactivación), causa más frecuente de aqFX. Clínicamente existe tendencia hemorrágica, de asintomática hasta catastrófica. Presentamos nuestra experiencia en 3 enfermos con aqFX.

**Caso 1:** hombre, 52 años, insuficiencia renal crónica. Hospitalizado por melenas y para biopsia por sospecha de amiloidosis. Sin antecedentes hemorrágicos. TP 38<sup>7</sup>/10<sup>7</sup>; TTPa 93<sup>7</sup>/24<sup>7</sup>; Fx 1%; prueba de inhibidores (PI) negativa (tabla). Confirmada amiloidosis primaria. Durante el ingreso hematomas múltiples y expectoración hemoptóica. Tratado con concentrado eritrocitario (CE), plasma fresco congelado (PFC) y Melfalan/Prednisonolona (MP), con control hemorrágico. Reingresó 2 meses después: melenas, hematomas y epistaxis (había interrumpido el MP). Tratado con CE y PFC sin éxito. Inestabilidad hemodinámica y muerte.

**Caso 2:** hombre, 68 años. Recurre a Urgencias por neumonía y expectoración hemoptóica. Sin antecedentes hemorrágicos. Ingresado en Neumología por opacidad nodular densa en el hilo derecho. TP 37<sup>7</sup>/12<sup>7</sup>; TTPa 54<sup>7</sup>/28<sup>7</sup>; Fx 5%; PI negativa (tabla). Fibrobroncoscopia con rFVlla previo: biopsias negativas. Control de la infección con antibióticos, sin efecto sobre FX (tabla). Hipótesis diagnóstica de amiloidosis no confirmada, fallecimiento antes de Consulta de Hematología. Estudiadas hija y nieta, FX normal.

**Caso 3:** mujer, 55 años, hemiparesia por absceso cerebral con necesidad de punción, drenaje y lavado. Screening de coagulación pre-operatorio normal. Por convulsiones inicia fenitoína, a la que se asocia valproato (VP) por deterioro clínico. 1 mes después del ingreso necesita nuevo drenaje del absceso. TP 16<sup>7</sup>/12<sup>7</sup>; TTPa 33<sup>7</sup>/30<sup>7</sup>; Fx 45%; PI negativa (tabla). Tratada con PFC previa cirugía. 2 días después suspendió VP con normalización del FX (tabla).

**Discusión:** La causa más frecuente de aqFX es la amiloidosis: confirmada en uno de los pacientes y sospechada en otro. La terapéutica con VP se ha descrito como causa transitoria de aqFX, una situación más rara que pudimos observar en un enfermo. En la aqFX el tratamiento de la patología de base o la interrupción del agente causal puede conducir a la normalización de los niveles de factor, como en los casos 1 y 3.

		TP (s) ctr12	TTPa (s) ctr29	TT (s) ctr14	pesq inhib	Hb (g/dl)	Pla (x10 <sup>9</sup> /L)	FX (%) 60-152	FI (%) 70-146	FV (%) 62-150	FVII (%) 50-143	FVIII (%) 49-149	FIX (%) 55-163	AL
Caso1	Julio 2004	76,2	104,5	20	neg	6,1	328	1	59	71	103	77	48	neg
Caso2	Nov 2005	38	54	19	neg	13,6	301	5	90	109	85	150	82	neg
	Enero 2005	27	41	-	-	14,4	259	7	-	-	-	-	-	-
Caso3	Junio 2008	16	33	-	neg	12,1	360	45	83	168	80	-	-	neg
	Agosto 2008	13	30	-	-	9,9	264	78	-	-	-	-	-	-

**EFICACIA DEL FACTOR VII ACTIVADO RECOMBINANTE EN PACIENTES NO SELECCIONADOS CON HEMORRAGIA INCONTROLABLE: EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO**
**PO-385**

M. Vega, S. Novelli, E. Martí, J. Mateo, J. Fontcuberta

*Hematología Clínica y Unidad de Hemostasia.*
*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona*

**Justificación y objetivos:** El factor VIIa recombinante (Novoseven) es efectivo y parece seguro en el manejo de hemorragias en hemofílicos con inhibidor y hemofilia adquirida. Adicionalmente, rFVIIa ha sido considerado como un agente hemostático universal y se ha utilizado en el manejo de sangrados quirúrgicos graves incontrolados en pacientes sin historia previa de coagulopatías.

**Pacientes y métodos:** Hemos analizado retrospectivamente todos los pacientes que recibieron rFVIIa recombinante en nuestro centro entre enero 2005 y marzo 2009 (n=26 pacientes (17 hombres y 9 mujeres)).

La indicación de Novoseven fue por sangrado incontrolable de diversos orígenes: hematoma intracraneal 3,8%, cirugía vascular 7,7%, cirugía cardíaca 15,4%, cirugía abdominal 7,7%, trasplante renal 3,8%, trasplante cardíaco 26,9%, hemoentero 3,8% y causas médicas 30,8%.

**Resultados:** La edad mediana de los pacientes era de 59 años (extremos 14-78). Se administraron 90 µg/kg de rFVIIa. La mediana de hemoglobina al ingreso fue de 123 g/l (rango= 63-154). Todos los pacientes recibieron transfusiones de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas si precisaban. La mediana de unidades de hematíes transfundidos antes de la administración de rFVIIa fue de 18 (rango= 2-51), plaquetas 3 (rango=0-8) y plasma fresco congelado 9 (rango=0-40). Tras la administración de rFVIIa la mediana de unidades de hematíes se redujo a 3 (rango=0-37) y las plaquetas a 1,5 (rango= 0-9) La mediana de INR antes de la administración de rFVIIa fue de 1,65 (rango= 1,02-6,6). 1h después de la administración de rFVIIa el INR era de 1,67 (rango= 0,98-3,24), a las 3 horas el INR era de 1,63 (rango=0,88-3,37), a las 6 horas 1,54 (0,98-3,29), a las 12h 1,34 (rango=1,05-4,35). La hemorragia cesó completamente en el 73,1% de los pacientes. Un 34,6% de pacientes recibió una dosis extra de novoseven. Un 42,3% (n=11) falleció durante el ingreso aunque en cuatro de los casos la muerte se debió a causas no relacionadas con el sangrado (2 por progresión de la enfermedad, 1 parada cardiorespiratoria y 1 fallo multiorgánico). Ningún paciente presentó complicaciones trombóticas atribuibles a la administración de rFVIIa. No se observaron otras complicaciones en el resto de pacientes.

**Conclusiones:** En este estudio retrospectivo, presentamos los resultados preliminares del uso de Factor VIIa recombinante en pacientes no hemofílicos con sangrado. La eficacia es aceptable, existe una elevada mortalidad probablemente por el estado crítico de los pacientes. Aunque puede recomendarse su uso en hemorragias críticas, hacen falta más estudios para establecer en qué pacientes debería utilizarse y con qué pautas.

**VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PRONÓSTICA PARA PREDECIR LA RESPUESTA AL FACTOR VII ACTIVADO RECOMBINANTE (rFVIIa)**
**PO-386**

E. Panizo, R. Lecumberri, J. Rifón, C. Panizo, J. Pérez Calvo, P. Rodríguez Otero, C. Pegenante, S. Varea, M. Hernández, J.A. Páramo  
*Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona*

**Introducción:** Las políticas de ahorro de sangre, contemplan el empleo de alternativas farmacológicas a la transfusión sanguínea (ATSA). El factor VII activado (rFVIIa, Novoseven®), agente hemostático aprobado para la prevención y el tratamiento de hemorragias en hemofílicos con inhibidor, deficiencia congénita de factor VII y trombastenia de Glanzmann, se está empleando con asiduidad en hemorragias incoercibles, y refractarias a medidas convencionales. Sin embargo, se han descrito efectos adversos, incluso letales, del rFVIIa que obligan a un uso racional, para lo cual el desarrollo de escalas pronósticas es fundamental.

**Material y métodos:** La población de estudio la constituyeron todos los pacientes que entre junio de 2001 y mayo de 2009 recibieron rFVIIa en el contexto de hemorragias críticas refractarias a tratamientos convencionales, en un único centro, la Clínica Universidad de Navarra. Se ha empleado la escala pronóstica propuesta por Biss et al (Vox Sanguinis 2006; 90: 45-52), en la que los pacientes se estratifican en tres grupos de riesgo: bajo ( $\leq 1$ ), intermedio ( $>1$  y  $<3$ ) y alto ( $\geq 3$ ), en función de las siguientes variables: coagulopatía, temperatura, insuficiencia renal, número de concentrados de hematíes transfundidos, edad e indicación obstétrica, que permite predecir la respuesta al rFVIIa, en función del grupo de riesgo.

**Resultados:** En el estudio se identificaron 62 pacientes que recibieron rFVIIa (edad media: 55,6 años; 38 hombres). El número de dosis administrada varió entre 1 a 5, con una mediana de dosis de 90 mcg/kg. Las principales indicaciones hemorrágicas para administrar rFVIIa fueron: intraoperatoria (35,5%), postoperatoria (12,9%), relacionada con procedimientos invasivos menores (11,3%), gastrointestinal en paciente cirrótico (24,2%), secundaria a aplasia post-quirúrgica (4,8%) y otras (11,3%). La supervivencia global a los 30 días fue de 48,4%. El porcentaje de pacientes que sobrevivieron tras la administración de rFVIIa, según los grupos de riesgo, fueron los siguientes: 58% en el grupo de riesgo bajo, 69% en el grupo de riesgo intermedio y 34% en el grupo de alto riesgo ( $p=0,06$ ), con diferencias significativas entre los grupos de riesgo alto en relación con el grupo de riesgo bajo e intermedio ( $p=0,02$ ).

**Conclusión:** Hemos validado la escala pronóstica propuesta para el rFVIIa, en una de las mayores series europeas descritas hasta la fecha. Consideramos que puede ser una herramienta útil para discriminar a aquellos pacientes de riesgo elevado en los que el empleo de rFVIIa no mejora la supervivencia.

## COAGULOPATÍAS HEMORRÁGICAS CONGÉNITAS

**VALORACIÓN INTEGRAL DE LA MUJER PORTADORA DE HEMOFILIA**
**PO-387**

L. Ponce Verdugo, M.E. Mingost Castellano, D. Díaz Canales, L. González Díaz, A. Palomo Bravo, A.I. Heiniger Mazo  
*Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga*

**Introducción:** La hemofilia A y B (HA, HB) son coagulopatías hereditarias ligadas al cromosoma X con patrón de herencia recesivo. En las mujeres portadoras los niveles de factor esperables serían normales al compensar el cromosoma X sano al afecto. Pese a ello, en la práctica diaria estos niveles son muy variables situándose entre 10-150%. Nos proponemos identificar en nuestra población diana mujeres portadoras y definir su perfil de hemostasia.

**Objetivos:** • Identificar portadoras sintomáticas. • Evaluar el riesgo real de padecer clínica hemorrágica en mujeres portadoras de hemofilia y gravedad y factores que lo condicionan. • Definir medidas de prevención que disminuyan la frecuencia y morbimortalidad.

**Metodología:** La población a estudio es el conjunto de portadoras obligadas y posibles portadoras de hemofilia en nuestro medio. Se han valorado los antecedentes personales y familiares y el perfil individual de hemostasia (sangrados, tipos y evolución y la influencia del sangrado menstrual en la calidad de vida), estudio genético, hemograma, bioquímica básica, serología y coagulación (TTPA, TP y pruebas de función plaquetaria, FIX, FVIIIc, FvWAg y FvWRCo). El análisis de datos se ha realizado por estadísticos descriptivos (SPSS 11.0.0.).

**Resultados:** Desde octubre-07 se ha identificado una población diana de 214 mujeres. Hasta diciembre-08, se han estudiado 92 de ellas con una media de edad de 32.7±7 años. 74 de ellas han confirmado su estado de portadora. De ellas, tenemos información de sus niveles de factor en 32 casos (media 65±15%). El 25% presentan tendencia hemorrágica básicamente definida por anemia ferropénica, sangrados anormales en extracciones dentarias e hipermenorrea/metrorragia (no asociada a trastorno ginecológico). En las 6 de las 8 mujeres con perfil de sangrado anormal los niveles de factor son 40- 60% y el resto de valores de la hemostasia normales. El ácido tranexámico y/o DDAVP inh ha resuelto la clínica en todos los casos. En el grupo de pacientes halladas no portadoras los niveles de factor superan el 70% y solo dos presentan un perfil de clínica hemorrágica evidente (12%).

**Conclusiones:** Con el siguiente proyecto creemos incluir en nuestra práctica asistencial un elemento de mejora permitiendo detectar sujetos a riesgo de futuros procesos hemorrágicos de mayor o menor entidad prevenibles y tratables.

**DIAGNÓSTICO PRENATAL EN PORTADORAS DE HEMOFILIA****PO-388**R. Fernández, A. Villar, M. Morado, A. De la Rúa  
*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

**Introducción:** La hemofilia A/B es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, con mutación del gen del factor VIII/IX. Mediante técnicas de amplificación y secueñación se detectan el 99% de las mutaciones en el paciente hemofílico. El estudio de las portadoras es imprescindible para un correcto consejo genético. El diagnóstico prenatal se hace mediante el estudio de v.coriales y l.amniótico. Presentamos la experiencia del Hospital Universitario La Paz en estudio prenatal a lo largo de 12 años.

**Material y método:** La extracción de la v. corial la lleva a cabo el Sº Ginecología de la semana 8-12 del embarazo. La muestra extraída se recoge en medio RPMI con Estreptomina 1% y Heparina 1%. Después se procede a la extracción del DNA. Se determina el sexo por PCR, mediante la amplificación de SRY e Y, y se realiza el estudio XY por PCR amelogénica que además de ver el perfil alélico de la vellosidad, se comprueba que la muestra no está contaminada con tejido de perfil alélico diferente. Si la madre es portadora de la inversión del intrón 22, se hace la técnica descrita para ello; y si es portadora de una sustitución, inserción o delección, se secuencia directamente el exón mutado.

**Resultado:** Desde el año 1997 hasta la actualidad se han estudiado un total de 521 posibles mujeres portadoras, de las que 239 resultaron ser portadoras, y el 65% estaban en edad fértil (12-45 años). El estudio prenatal se realizó en 28 portadoras en un total de 35 embarazos. En dos ocasiones el diagnóstico no se llevó a cabo con v.corial sino a partir de cultivo de amniocitos y de DNA de l. amniótico. Del total de estudios prenatales estudiados (35), 18 fueron varones (8 afectos y 10 sanos), y 17 mujeres (5 portadoras). En un caso se observó una discordancia en el sexo, por PCR era varón, mientras que en la inversión del intrón 22 se comportaba como una portadora. Tras estudiar el cariotipo, el resultado correspondía a una doble X, con cariotipo 47, siendo diagnosticado de Síndrome de Klinefelter (XXY). En otro caso, la madre era portadora de una delección completa del gen del FIX implicando a dos genes responsables de retraso mental (CDR1 y SOX3). Se amplificó dos exones del FVIII y todo el FIX, y el feto resultó ser sano.

**Conclusiones:** Hay una baja incidencia (231) que acuden a realizarse el diagnóstico prenatal (28). La utilidad de un estudio previo, y diagnóstico prenatal rápido y seguro. Se pueden presentar asociadas a otras alteraciones genéticas.

**HAEMOPHILIA A IN A PREMATURE INFANT****PO-390**S. Morais<sup>1</sup>, M.J. Oliveira<sup>2</sup>, E. Cruz<sup>2</sup>, M. Pereira<sup>1</sup>, R. Matos<sup>1</sup>,  
M. João Oliveira<sup>2</sup>, M. Campos<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Clinical Haematology Unit. <sup>2</sup>Neonatology Unit.  
*Hospital Santo António. Porto (Portugal)*

Premature infants with haemophilia are very rare. The combined prematurity and haemophilia could result in an increased risk of intraventricular hemorrhage, especially in the first week after delivery.

There are no guidelines for the treatment of haemophilia in premature newborns. The literature concerning the management of premature infants is limited to case reports, and treatment is based on experience with mature haemophiliacs babies.

We report a case of a male with haemophilia who was delivered prematurely at 31 weeks of gestation, weighing 1150g. The mother was a known carrier, and prenatal diagnosis of haemophilia A was performed. The reported family factor VIII level was 1.5%. Administration of recombinant factor VIII was started immediately after birth in a dose of 50 IU/kg once per day in the first ten days and in alternate days subsequently. During a sepsis period, FVIII suppletion was daily, due to a higher haemorrhagic risk. Invasive procedures were done only after replacement therapy. Cerebral ultrasounds showed no signs of intracranial haemorrhage. No bleeding complications occurred. The infant was discharged at 82 days of life. At age 18 months no FVIII inhibitors were demonstrated.

In this case, the early FVIII administration was safe and effective to prevent the occurrence of intraventricular hemorrhage and bleeding due to invasive procedures.

In Conclusion, unlike term newborns, in premature haemophiliacs who have increased bleeding risk, prophylactic factor suppletion can be recommended to minimize the risk of haemorrhage and cerebral lesions.

**PARTO EN HEMOFILIA Y DIAGNÓSTICO PRENATAL: COMPARACIÓN DEL CURSO CLÍNICO DE DOS HERMANOS****PO-389**C. Altisent<sup>1</sup>, M. Martorell<sup>1</sup>, F. Vidal<sup>2</sup>, J.M. Poch<sup>3</sup>, L. Ramírez<sup>2</sup>,  
M.A. Poca<sup>3</sup>, R. Parra<sup>1</sup><sup>1</sup>Unitat d' Hemofília. <sup>2</sup>Unitat de Diagnòstic i Teràpia Molecular. Banc de Sang i Teixits.<sup>3</sup>Servei de Neurocirurgia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**Fundamentos y objetivos:** La hemofilia A es una coagulopatía congénita ligada al cromosoma X; aproximadamente el 50% de los casos graves son esporádicos, sin antecedentes familiares de la enfermedad. Entre 1999-2008, 18 recién nacidos fueron diagnosticados de hemofilia A grave en la Unitat d' Hemofília del Hospital Vall d' Hebron: cinco (27,7%) tenían antecedentes familiares y trece (73,3%) fueron casos esporádicos. La mutación causal potencial fue identificada en todos los pacientes; en 10 de los 18 pacientes, la inversión del intrón 22 fue positiva. Todas las madres fueron diagnosticadas de portadoras de la mutación correspondiente. No hubo sangrado neonatal en los recién nacidos hemofílicos con antecedentes familiares mientras que 7 recién nacidos esporádicos (53,8%) presentaron complicaciones neonatales: una hemorragia intracranial con hemiparesia como secuela, tres hematomas craneales, dos sangrados por venopunción y un hematoma intramuscular después de inyección intramuscular de vitamina K.

**Métodos y pacientes:** Se compara de forma retrospectiva la evolución clínica de dos hermanos de esta serie. El mayor fue un caso esporádico, el parto fue asistido por fórceps, presentó una hemorragia intracranial grave que requirió craneotomía y el diagnóstico de hemofilia se realizó al quinto día de vida. Siguió tratamiento profiláctico desde el primer mes de vida, desarrollando un inhibidor de bajo título a los 12 meses de edad, por lo que requirió tratamiento de inmunotolerancia. El hermano menor nació seis años después, el diagnóstico de hemofilia fue prenatal y el parto por cesárea. Recibió el primer tratamiento con FVIII a los 11 meses de edad e inició tratamiento profiláctico a los 21 meses. Comparando los tres primeros años de vida, son altamente significativas las diferencias en el consumo de factor (490.000 UI frente a 77.000 UI), las intervenciones quirúrgicas (5 frente a 0) y los días de hospitalización (100 frente a 0).

**Conclusión:** Los datos de esta revisión confirman que un parto y un periodo perinatal bien monitorizados son esenciales para evitar las complicaciones hemorrágicas en el neonato con hemofilia. El diagnóstico molecular debe recomendarse para ofrecer un adecuado consejo genético. En los casos esporádicos no es posible ninguna recomendación, por lo que los neonatólogos deben disponer de los métodos necesarios para un diagnóstico temprano de esta infrecuente enfermedad.

**ESTUDIO SOBRE LAS NECESIDADES PSICOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN CON HEMOFILIA DE ARAGÓN Y LA RIOJA****PO-391**J.F. Lucía Cuesta, S. Egidio Soria, A.M. Martínez Pérez  
*Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

**Fundamento:** La Asociación de Hemofilia trabaja para mejorar la calidad de la asistencia sanitaria que reciben los afectados de hemofilia o de otras coagulopatías congénitas, y ofrece un servicio de información y apoyo social. No olvida la importancia de ocuparse de los factores emocionales y psicológicos de los afectados y sus familias. El hecho de que la persona dependa de un tratamiento para poder sobrevivir unido a otras circunstancias sociales, psicológicas y de la estructura familiar puede derivar en situaciones de crisis o malestar. Estas situaciones problemáticas detectadas en la consulta de hematología y desde el Servicio de Información, Orientación y Apoyo Social han provocado la puesta en marcha de este Proyecto.

**Objetivos:** Realizar un análisis de las necesidades emocionales y psicológicas detectadas: Ofrecer un tratamiento psicológico y terapéutico. Realizar grupos pedagógicos y psicoterapéuticos.

**Metodología:** 1.ª FASE. Se analizarán las necesidades de apoyo psicológico que demandan los afectados, la actitud que la familia tiene ante la enfermedad, las frustraciones. 2.ª FASE. Se realizará el diagnóstico clínico de aquellas personas en las que se haya detectado un trastorno. 3.ª FASE. Se procederá a la intervención psicológica para paliar aquellas situaciones emocionales que están interfiriendo de manera significativa en el tratamiento clínico.

**Población:** Un grupo de 80 afectados de hemofilia A o B y sus familias y 30 afectados de la enfermedad de von Willebrand y sus familias. Abierto el estudio a los nuevos socios.

**Resultados:** Han colaborado hasta la fecha 27 familias. Grupo de 14 padres: En el 90% se presentan temores por la disponibilidad del tratamiento. • En el 40% negación de la enfermedad. • En el 70% sobreprotección y falta de autonomía. • En el 60% trastorno de la ansiedad. Grupo de 13 afectados: • En el 50% negación de la enfermedad. • En el 20% carencia de habilidades sociales. • En el 20% trastorno del estado de ánimo. • En el 30% trastorno de la ansiedad.

**Conclusiones:** 1. La enfermedad genera en los padres sentimientos de malestar, temor, ansiedad e incertidumbre que repercute en el estilo educativo, siendo este excesivamente protector o permisivo. 2. Los estilos educativos se relacionan directamente con la falta de autocuidado. 3. El nivel de ansiedad de los padres correlaciona con la disponibilidad del tratamiento y la administración de este en determinadas actividades de la vida diaria. 4. Se ha encontrado que las personas afectadas de VHC generan más malestar por esta enfermedad que por la propia coagulopatía, y muestran niveles de ansiedad más elevados cuando precisan tratamiento.



### PROFILAXIS PRIMARIA CON FACTOR VIIA RECOMBINANTE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INHIBIDORES Y MENORES DE TRES AÑOS

PO-392

M.F. López Fernández<sup>1</sup>, V. Jiménez<sup>2</sup>, C. Altsent<sup>3</sup>, E. García Candel<sup>4</sup>, C. Sedano<sup>5</sup>, M. Prieto<sup>6</sup>, A. Cid<sup>7</sup>, E. Mingot<sup>8</sup>, R. Núñez<sup>9</sup>, M. Palma<sup>10</sup>, I. Soto<sup>11</sup>. Proyecto de la SETH "Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario. La Coruña." "Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario La Paz. Madrid." "Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona." "Hospital Virgen de la Arzobispada. Murcia." "Complejo Hospitalario Universitario Marqués de Valdecilla. Santander." "Hospital General Yagüe. Burgos." "Unidad de Coagulopatías Congénitas. Valencia." "Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga." "Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla." "Hospital Virgen del Camino. Pamplona." "Hospital General de Asturias. Oviedo."

**Introducción:** La profilaxis con factores de la coagulación es el tratamiento de elección en pacientes pediátricos con hemofilia grave. Estudios recientes muestran que los agentes bypass son eficaces en la profilaxis secundaria, disminuyendo la frecuencia de sangrado. La evidencia de estos preparados en profilaxis primaria es escasa. El objetivo del presente trabajo es evaluar la eficacia y seguridad de la profilaxis primaria con rFVIIa en pacientes pediátricos hemofílicos con inhibidores.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se revisaron las historias clínicas de 11 pacientes pediátricos hemofílicos con inhibidor al FVIII de edad igual o inferior a 3 años pertenecientes a 5 Centros Hospitalarios con unidades de Hemofilia. La profilaxis con rFVIIa se realizó con el objetivo de prevenir el daño de la articulación y reducir otros sangrados y hemorragias durante el periodo con inhibidor. En siete pacientes se inició de forma simultánea la inmunotolerancia (IT) y la profilaxis con rFVIIa. En el resto la profilaxis se inició antes de empezar la IT, ya que no se esperaba incluirlos en el proceso de IT.

**Resultados:** La edad media en el momento del diagnóstico del inhibidor fue 10,28 meses (intervalo 1,9-34,9). El título máximo de inhibidor fue de 131,83 BU mL<sup>-1</sup>. La media de tiempo entre el diagnóstico del inhibidor y el inicio de la profilaxis con rFVIIa fue de 6,59 meses (intervalo 0-23,2). El número total de episodios hemorrágicos durante el periodo del estudio fue de 37, con una media de número de sangrados por paciente de 3,27 (intervalo 0-8). Sólo dos pacientes presentaron hemartrosis. La media de edad cuando se inició la profilaxis con rFVIIa fue de 21 meses (intervalo 2,5-35,5). Las dosis utilizadas oscilaron entre 90 mg/kg/día (6 pacientes), 90 mg/kg cada 3 días a la semana (4 pacientes) y 120 mg/kg/48h (1 paciente). La duración media de la profilaxis fue de 9,49 meses (intervalo 1,9 ->32), produciéndose 17 episodios hemorrágicos durante todo el periodo, con un valor medio de sangrados por paciente de 2,2 (intervalo 0-8). La profilaxis se suspendió en 6 pacientes por erradicación del inhibidor; en 2 en el momento de iniciar la IT y en uno, debido al inicio de un segundo régimen de IT. En los pacientes en los cuales la IT dio buenos resultados, se inició profilaxis regular con rFVIII. No hubieron episodios trombóticos durante todo el periodo del estudio.

**Conclusiones:** La profilaxis primaria con rFVIIa en pacientes hemofílicos con inhibidores se mostró eficaz y segura en la reducción del número total de sangrados y en la prevención de hemartrosis.

### PROFILAXIS PRIMARIA CON rFVIIa DURANTE INMUNOTOLERANCIA EN HEMOFILIA A GRAVE

PO-394

R. Pérez Montes, C. Sedano, B. González Mesones, J. Núñez, J. Monge, L. Iglesias, A. Iriodano  
Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Introducción:** La profilaxis primaria es el tratamiento de elección para prevenir la artropatía en los pacientes con hemofilia grave sin inhibidor. El mantener las articulaciones indemnes también debe ser un objetivo en los pacientes que presentan inhibidor. En los últimos años se está empezando a utilizar factor VII recombinante activado (rFVIIa) como profilaxis primaria en niños a los que se acaba de diagnosticar un inhibidor y están pendientes de utilizar inmunotolerancia o durante la misma.

**Objetivo:** Describir nuestra experiencia en profilaxis primaria con rFVIIa en Hemofilia A grave e inhibidor de alta respuesta.

**Resultados:** Recién nacido por parto eutócico, con antecedentes familiares por la rama materna de hemofilia A. A las 10 horas de vida presentó un shock hemorrágico por hematoma en lóbulo hepático derecho. Tras el diagnóstico de hemofilia A grave (FVIII c < 1%; inversión del intrón 22) recibió tratamiento sustitutivo con FVIII recombinante durante 20 días y soporte hemoterápico, con evolución favorable. Presentó un nuevo episodio hemorrágico (hematoma EID) a los 3 meses de vida con buena evolución tras 8 dosis del mismo concentrado de FVIII. A los 4 meses del nacimiento se detectó la presencia de inhibidor (8 UB), siendo tratados los episodios hemorrágicos a partir de ese momento con rFVIIa. A los 22 meses de vida, no detectándose presencia de inhibidor, el paciente inició inmunotolerancia con el mismo FVIII recombinante que había recibido previamente, a 50 UI/kg/3 veces por semana, y tras la implantación de reservorio venoso en subclavia por malos accesos venosos. El título de inhibidor aumentó hasta 645 UB. Debido a reiteradas hemorragias musculares se decidió iniciar tratamiento profiláctico con rFVII (90 mg/kg/3 veces por semana), sin haber tenido ningún hemartrosis. Esta profilaxis la mantuvo el paciente durante 12 meses, presentando durante la misma tan solo un hemartrosis, y fue suspendida cuando el título de inhibidor descendió a 2 UB. No se observaron efectos adversos en relación con el uso de rFVIIa. A los 29 meses del inicio de inmunotolerancia el título de inhibidor fue de 1 UB y la recuperación del factor VIII a las 8 horas tras la infusión de 50 UI/kg fue de 3 UI/dl.

**Conclusión:** Este caso junto con experiencias similares publicadas en otros centros, sugieren que la profilaxis primaria con rFVIIa es una alternativa terapéutica segura que puede evitar lesiones articulares irreversibles, hasta que la inmunotolerancia consiga eliminar el inhibidor y se pueda iniciar profilaxis convencional sin daño articular.

### TRATAMIENTO SECUENCIAL CON AGENTES BYPASS (TSAB) DE LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS DE PACIENTES HEMOFÍlicos CON INHIBIDOR SIN REPUESTA A LA MONOTERAPIA: EFICACIA Y SEGURIDAD

PO-393

M.F. López Fernández<sup>1</sup>, C. Altsent<sup>2</sup>, R. Pérez<sup>3</sup>, A. Gringer<sup>4</sup>. Y el resto de los participantes en el European Haemophilia Treatment Standardisation Board (EHTSB)  
"Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario. La Coruña." "Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona." "Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla." "A. Bianchi Bonomi Hemophilia & Thrombosis Ctr. IRCCS Maggiore Policlinico. Mangiagalli. Regina Elena Hospital Foundation and University of Milan. Italy

**Introducción:** En pacientes hemofílicos con inhibidores de alta respuesta el tratamiento sustitutivo es ineficaz, siendo necesario el uso de agentes *by-pass*. Desafortunadamente, un 10-20% de las hemorragias no se controlan con el agente *by-pass* indicado inicialmente. Se ha observado un efecto sinérgico cuando se administran secuencialmente los 2 agentes disponibles (TSAB). El EHTSB han efectuado un estudio con el fin de conocer la respuesta de los pacientes sometidos a esta modalidad terapéutica en Europa.

**Métodos:** Las historias de pacientes del grupo europeo EHTSB fueron recogidas en una base de datos a través de la web de forma anónima. TSAB se definió como la administración, en intervalos inferiores a 12 h y de forma secuencial, de factor VIIa recombinante (rFVIIa) y de concentrado del complejo protrombínico activado (CCPA).

**Resultados:** 2 niños (de 8 y 14 años) y 4 adultos con hemofilia A y 1 paciente con hemofilia B recibieron TSAB (edad media de 34, rango: 24-45). Todos ellos con inhibidores de alta respuesta, episodios hemorrágicos graves y mala respuesta al tratamiento inicial con agentes *by-pass* en monoterapia. Los niños habían sido tratados por hemartrosis con dosis altas de rFVIIa (hasta 270 µg/kg/2h) o CCPA (80 U/kg/8h). Los 4 pacientes adultos presentaron un síndrome compartimental en extremidades inferiores o hemorragia refractaria al tratamiento, tras someterse a cirugía mayor (retidada de prótesis de rodilla, artrodesis de rodilla, laparotomía por rotura renal) y a pasar de haber recibido dosis altas de rFVIIa (120 a 270 µg/kg/2h) o CCPA (80 U/kg/8h). En uno de estos pacientes el tratamiento inicial con rFVIIa se sustituyó con CCPA, sin que se obtuviera una respuesta adecuada. El TSAB se administró alternando 1 dosis de CCPA (rango 50-80 UI/kg) con 1 ó 2 dosis de rFVIIa (rango 90-270 µg/kg), con intervalos entre ambos agentes comprendidos entre 4 a 12 horas. En todos los pacientes se consiguió el control de la hemorragia en 12-24 horas. El TSAB se suspendió entre los 2-15 días, iniciándose en ese momento profilaxis secundaria prolongada con rFVIIa o CCPA. No se observaron efectos adversos, aunque se constató un incremento significativo de los dímeros D en 3 casos, sin consumo de fibrinógeno o plaquetas.

**Conclusiones:** El TSAB puede ser una modalidad terapéutica de rescate en episodios hemorrágicos graves refractarios al tratamiento inicial. Se precisan estudios clínicos prospectivos para confirmar estos resultados.

### PERSISTENCIA DE INHIBIDOR DE ALTO TÍTULO EN PACIENTE CON HEMOFILIA A MODERADA

PO-395

A. Sánchez Crespo, M. Castellanos Alonso, J. González Oliveros, F. Giménez Garrido, A. Gracia Escudero, A. Mellado Gázquez, N.F. Pérez, N. Torres González, I. Domínguez del Castillo  
Servicio de Hematología. Centro Hospitalario Torrecárdenas. Almería

**Introducción:** presentamos un caso de hemofilia A moderada en tratamiento con Factor VIII recombinante (FVIIIr) a demanda, el cual desarrolla un inhibidor de alto título que mantiene durante 20 meses.

**Caso clínico:** varón diagnosticado al nacer de hemofilia A moderada (factor VIII 4%) con mutación familiar C4372-4379.InsA, por presencia de hematoma periorbitario y antecedente familiar de un tío materno con Hemofilia A en tratamiento con Factor VIII plasmático sin inhibidor. Se inicia tratamiento con FVIIIr a demanda, pero debido al aumento de frecuencia de hemartrosis (principalmente en articulación metacarpofalángica de primer dedo del pie izquierdo y codo izquierdo) se modifica a profilaxis con el mismo factor (3 dosis semanales). A los 6 meses de iniciar el tratamiento (77 infusiones de factor) se implanta un catéter central (Port-A-Cath<sup>®</sup>), observándose un sangrado que no cede con el tratamiento habitual; en estudio de coagulación que se realiza en este momento se detecta un inhibidor de alta respuesta, 70 UB, y se cambia el tratamiento a Factor recombinante VII activado (FrVIIa) a demanda, que ante la presencia de hemartrosis repetidos se pasa a régimen profiláctico diario con el mismo factor (dosis de 2,4 mg/día). Diez meses más tarde, el paciente presenta como articulación diana el codo izquierdo y mantiene el título de inhibidor en 70 UB. De acuerdo con la familia, en Octubre de 2008 se comienza tratamiento de Inmunotolerancia (ITI) con FVIIIr (50 U/kg) y FrVIIa (2,4 mg/día) administrados 3días/semana. El título de inhibidor a los 2 meses de iniciar ITI es de 70 UB, a los 4 meses de 35 UB y actualmente de 6 UB (mayo 2009). Durante los 8 meses de tratamiento ITI, el paciente ha requerido tratamiento extra diario con FrVIIa por hemartrosis agudos en varias ocasiones.

**Conclusión:** la presencia de un inhibidor de alta respuesta es relativamente frecuente en la población hemofílica; sin embargo, es menos habitual la persistencia de alto título durante más de un año. Por otra parte, se plantea el problema del tratamiento con FrVIIa necesario para controlar la clínica hemorrágica que no está exenta de riesgos y supone un alto gasto hospitalario. Creemos que es necesaria la realización de estudios con más casuística para evaluar la mejor opción, tanto de tratamiento como de inicio de inmunotolerancia.

**COAGULOPATÍAS DE NOVO: IMPORTANCIA DEL ESTUDIO MOLECULAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE NUEVAS PORTADORAS Y EL CONSEJO GENÉTICO**

**PO-396**

A. Palomo, J. Trujillo, S. Fernández, E. Mingot, A.I. Heiniger  
*Servicio de Hematología. Hospital Materno-Infantil. Málaga*

**Fundamentos:** Sabemos la importancia del consejo genético en enfermedades hereditarias, este adquiere mayor relevancia en hemofilia (enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X) en que las portadoras pueden no ser detectadas fácilmente.

**Métodos y pacientes:** El último año y medio diagnosticamos 10 nuevas coagulopatías en menores entre 0-1 año de ellos, 3 fueron diagnósticos prenatales se tratan de hijos de portadoras obligadas y conocidas, siete de novo o esporádicas, sin antecedentes familiares conocidos.

**Resultados:** Enumeramos estos diez casos. 1.º: Tercer hijo hemofílico A de portadora obligada. 2.º: Primer hijo con hemofilia A madre portadora obligada conocida. 3.º: Niña portadora hemofilia A melliza de varón sano, hija de portadora conocida. 4.º: Primer varón, hemofilia A severa, madre FVIII > 130% diagnóstico molecular deleción exón 14 confirmado también en madre. 5.º: Primer y único hijo hemofilia A severa, madre FVIII:104% estudio molecular deleción exón 11 documentado en madre, negativo en abuelos maternos. 6.º: Primer y único hijo varón, déficit de XII y VIII, padre déficit de XII, madre normal. 7.º: Primer y único hijo hemofilia A leve, madre niveles normales, tío materno FVIII: 16% similar al paciente (madre portadora obligada). 8.º: Primera y única hija déficit de FVIII y V, normales en la familia. 9.º: RN primera y única hija con déficit severo de FXIII en ambos progenitores déficit moderado FXIII. 10.º: Lactante afecto de V. Willebrand tipo 3 detectamos Willebrand tipo 1 en padre y madre. De 7 casos de novo 7/10, identificamos 3 nuevas portadoras de hemofilia A, padre con déficit de FXII, 2 progenitores con déficit FXIII y otros 2 con Von Willebrand tipo 1.

**Conclusiones:** En los dos últimos casos el diagnóstico de portadores de coagulopatías en progenitores no entraña dificultad y el asesoramiento genético tampoco, en hemofilias esporádicas es imprescindible investigar la mutación en las madres (a pesar de lo complejo que esto puede ser en ocasiones) y así concluir si son o no portadoras. No olvidemos que muchos casos como los expuestos son primeros hijos de parejas jóvenes que desean más descendencia y donde el consejo genético adquiere un valor esencial. Resaltar el n.º no despreciable 6/7 de progenitores portadores de la coagulopatía diagnosticada en sus hijos de novo. Es pues necesario estudiar a progenitores y familiares que ayuden a confirmar antecedentes familiares, y a ser posible documentar la mutación genética para un adecuado consejo genético.

**CAPACIDAD DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE FANHDI® PARA LA ELIMINACIÓN DE AGENTES MODELO DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES**

**PO-398**

F.J. Belda, M. Otegui, S. Caballero, J.M. Díez, R. Gajardo, J.I. Jorquera  
*Instituto Grifols, S.A*

**Objetivo:** La variante de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) es una encefalopatía espongiforme transmisible (EET), que ha tenido lugar principalmente en Reino Unido (RU) alcanzando su punto máximo en el año 2000 con 28 casos. Hasta la fecha, se han notificado 213 casos de vECJ en todo el mundo desde 1995, 168 de ellos en el RU y 24 en Francia, aunque en el RU se observa una tendencia a la baja en las muertes y nuevos casos. El agente causante de vECJ nunca ha sido detectado bioquímicamente en plasma humano; por ello si está presente, la concentración debe ser muy baja. Estimaciones basadas en modelos animales sugieren valores máximos de 10 UI/ml. Los procesos de producción de los derivados plasmáticos han demostrado ser eficaces para la eliminación de agentes modelo de las EETs. El objetivo de este estudio consistió en evaluar la capacidad del proceso de purificación del complejo concentrado Factor VIII/FVW humano (Fanhdi®) de Grifols para eliminar un modelo de agentes causantes de EETs.

**Métodos:** Se han realizado estudios a escala de laboratorio para establecer la capacidad para eliminar el agente causante de EET en tres etapas del proceso de purificación del Factor VIII/FVW (precipitación con PEG, cromatografía de afinidad y precipitación salina). Con este fin, se inoculó deliberadamente el agente causante de EETs (cepa 263K de Scrapie adaptada a hámster) al intermedio de proceso de producción previo a la etapa a evaluar. También se estudió la capacidad combinada de la precipitación con PEG seguida de la cromatografía de afinidad. Los resultados de eliminación se han evaluado mediante técnicas de Western Blot (WB) y bioensayos utilizando hámsters para determinar la infectividad.

**Resultados:** Las etapas de precipitación con PEG, cromatografía de afinidad y precipitación salina mostraron un Factor de Reducción (FR) por WB de 3.32 log,  $\geq 3.45$  log y 2.28 log respectivamente. Los resultados de eliminación de infectividad mediante bioensayo confirman los resultados obtenidos por WB. También se demuestra la capacidad aditiva de eliminación de la precipitación con PEG y la cromatografía de afinidad, obteniendo un valor de FR  $\geq 5.90$  log, comparable al valor hallado al estudiar las etapas por separado.

**Conclusiones:** El proceso de producción de FVIII/FVW incluye etapas con una elevada capacidad de reducir la infectividad del agente experimental causante de EET utilizado como modelo de la ECJ y su variante (vECJ). La capacidad de reducción global se podría estimar en 8 log, muy superior a los niveles de infectividad detectados en plasma de modelos animales de la enfermedad.

**OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIS DE FACTOR VIII EN ESQUEMAS DE PROFILAXIS MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE NIVELES DE TROMBINA**

**PO-397**

M.T. Álvarez Román, V. Jiménez Yuste, I. Fernández, M. Martín, I. Rivas, N. Butta, A. Rodríguez de la Rúa  
*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

**Introducción:** La profilaxis es la única forma capaz de prevenir eficazmente la aparición de artropatía en los pacientes con hemofilia. En la mayoría de los centros el ajuste de la profilaxis se realiza mediante la dosificación de FVIII previa a la siguiente administración. Sin embargo, pacientes con similares niveles de FVIII tienen diferente tendencia al sangrado, lo que nos conduce a buscar métodos alternativos, como la medición de los niveles de trombina, para lograr un ajuste más preciso a las necesidades de cada paciente, obteniendo así una mayor rentabilidad en el consumo de FVIII.

**Objetivo:** Evaluar si el potencial endógeno de trombina (ETP), obtenido mediante test de generación de trombina (TGT), es un parámetro útil para ajustar la dosis e intervalo de tiempo para administrar la profilaxis en los pacientes hemofílicos.

**Material y método:** Se incluyeron en el estudio cinco pacientes con hemofilia A grave. Tras un período de lavado de 96 horas, se determinaron los niveles de FVIII antes de su administración, transcurrida una hora y a las 8, 24, 36 y 48 horas posteriores. Las muestras a las 24h y 36h se diluyeron con plasma del paciente en condiciones basales para conseguir una concentración final de FVIII entre 1-5%. Determinamos el valor mínimo de FVIII:C donde el ETP permanece constante a pesar de incrementarse el nivel de FVIII:C. TGT fue realizado siguiendo el método modificado de Varadi (Technothrombin TGA, Technoclone). El plasma de 8 voluntarios sanos fue utilizado como control. Los valores ETP se expresaron como porcentaje del ETP control.

**Resultados:** La media de edad fue de 10 años (rango: 3-22). Dosis media administrada 47,6 UI/kg (rango: 29-68). La vida media fue de 10,6 h. (rango: 8-15 h) y el volumen de distribución (Vd) fue 54 ml/kg (rango: 40-100). El valor de ETP basal fue similar entre los pacientes (31.2% con un rango entre 0-49), excepto para el paciente 3, que tenía un 0%. La media de ETP a la que los pacientes alcanzaban un plateau fue 65.6% (rango: 55-89).

**Conclusión:** El test de generación de trombina permitirá adecuar de forma más precisa e individual la profilaxis con las ventajas asociadas tanto de adherencia e implantación, así como económicas.

**APLICACIÓN DE TEST DE GENERACIÓN DE TROMBINA PARA LA EVALUACIÓN DEL FENOTIPO CLÍNICO EN PACIENTES CON HEMOFILIA A GRAVE**

**PO-399**

M.T. Álvarez Román, V. Jiménez Yuste, I. Fernández, M. Martín, N. Butta, I. Rivas, A. Rodríguez de la Rúa  
*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

**Introducción:** Los niveles de FVIII son el único parámetro disponible para predecir el sangrado de los pacientes con hemofilia A. Sin embargo, algunos pacientes a pesar de tener niveles semejantes de FVIII, exhiben un patrón hemorrágico diferente. Actualmente, existen técnicas diagnósticas basadas en la determinación de trombina, posiblemente más precisas para predecir el fenotipo de estos pacientes.

**Objetivo:** Encontrar parámetros genéticos así como datos de laboratorio (con técnicas de generación de trombina) que nos permitan a priori determinar el patrón hemorrágico de los pacientes.

**Material y método:** Se han estudiado 13 pacientes diagnosticados de hemofilia A. Utilizamos como muestra control plasma de 7 sujetos sanos. En todos ellos se realizó estudio de trombofilia analizando los siguientes parámetros: mutación PT20210A, mutación del gen de la MTHFR, ÁTIII, proteína C y S libre antigénica y resistencia a la proteína C. En todos ellos se realizó el test de generación de trombina, utilizando el TECHNOTHROMBIN® TGA, realizando una variante de la técnica de Varadi.

**Resultados:** El fenotipo fue grave en 4 pacientes, moderado en 6 y leve en 3. El ETP basal (% del normal) tenía una media de 15% en los graves, 26.16% en los moderados y 35.3% en los leves. En el estudio de trombofilia había tres pacientes heterocigotos para la mutación MTHFR, un homocigoto para dicha mutación, un heterocigoto para el déficit de proteína C y dos heterocigotos para la resistencia a la proteína C activada.

**Conclusiones:** El análisis estadístico utilizando el test de Mann-Whitney demostró que entre el fenotipo y ETP, aunque existe cierta tendencia, ésta no es significativa aunque podría llegar a serlo al aumentar el tamaño de la muestra.

**NUEVA METODOLOGÍA PARA EVALUAR *IN VITRO* EL TRATAMIENTO SECUENCIAL CON AGENTES *BYPASS* EN PACIENTES CON HEMOFILIA E INHIBIDOR**

**PO-400**

I.M. Martín Salces, V. Jiménez Yuste, I. Fernández, M.T. Álvarez, I. Rivas, N. Butta  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** El desarrollo de anticuerpos frente al factor exógeno administrado es la complicación más importante del tratamiento sustitutivo de los pacientes con hemofilia. En estos pacientes es necesario para conseguir una hemostasia adecuada la administración de agentes que sorteen el efecto del inhibidor. Dentro de este grupo de agentes se encuentran los concentrados del complejo protrombínico activado (FEIBA®) y el factor VII activo recombinante (rFVIIa, NovoSeven®). La experiencia clínica ha demostrado que no todos los pacientes responden de manera similar a estos agentes. En la actualidad una de las mayores limitaciones del uso de agentes *bypass* es la ausencia de métodos de laboratorio capaces de correlacionar la respuesta clínica con parámetros biológicos.

**Objetivos:** 1) Buscar un método basado en test de generación de trombina capaz de determinar los niveles de trombina generados por la utilización de agentes *bypass*. 2) Comparar esos niveles en relación con un modelo de normalidad. 3) Relacionar esos niveles con la efectividad clínica de la terapia secuencial en pacientes hemofílicos con inhibidor con episodios hemorrágicos.

**Material y métodos:** En dos pacientes con hemofilia A con inhibidor (título de 4 UB) se realizaron dos estudios *in vivo* de farmacocinética tras la administración de 50 UI/kg de FEIBA a un paciente y de 90 µg/kg de rFVIIa al otro. Se realizó igualmente un estudio farmacocinético *in vitro* de la administración secuencial de ambos agentes. Para el test de generación de trombina se utilizó el kit "TECHNOTHROMBIN® TGA". La técnica realizada fue una variación del método descrito por Varadi. Los estudios de niveles de FVII se realizaron con el kit de medición de FVII de STAGO.

**Resultados:** Con los datos obtenidos observamos que mediante la modificación realizada en nuestro laboratorio es posible establecer una relación entre los niveles de trombina generados y el uso individual o combinado de los agentes *bypass*.

**Conclusión:** El análisis del efecto *in vitro* de los agentes *bypass* en pacientes hemofílicos con inhibidor es de vital importancia, no existiendo hasta la actualidad métodos capaces de analizar su respuesta. El método utilizado en nuestro laboratorio para la medición de los niveles de trombina, parece que permitirá correlacionar la respuesta de estos agentes con parámetros analíticos. Será necesario realizar el estudio en un mayor número de pacientes y ante diversas situaciones clínicas, para confirmar los datos preliminares obtenidos hasta la actualidad, dada la variable respuesta interindividual de los resultados publicados.

**DIÁTESIS HEMORRÁGICA EN PACIENTES CON PRUEBAS DE HEMOSTASIA NORMALES Y SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS/HIPERLAXITUD ARTICULAR**

**PO-402**

I. Caparrós Miranda<sup>1</sup>, C. Geli<sup>2</sup>, R. Mataix<sup>3</sup>, J. Fontcuberta<sup>4</sup>, J.C. Souto<sup>4</sup>, N. Pujol Moix<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>2</sup>Unidad de Reumatología. Departament de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>3</sup>Clinica Santa Catalina. Las Palmas de Gran Canaria. <sup>4</sup>Unidad d'Hemostasia i Trombosi. <sup>5</sup>Unidad de Patología Plaquetaria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona

**Introducción:** En ocasiones observamos pacientes con historia de diátesis hemorrágica, en grado variable, con estudio de plaquetas y de coagulación normales. A veces se acompaña de hiperlaxitud articular, característico del síndrome de Ehlers-Danlos (SED)/síndrome de hiperlaxitud articular (SHA). La historia de diátesis hemorrágica es una complicación de estos síndromes y es debida a la fragilidad del tejido conectivo pervascular por una alteración del colágeno. Para el diagnóstico de SED/SHA, se realizan una serie de exploraciones en las articulaciones. Las maniobras más usadas son las de Beighton. Un individuo tiene hiperlaxitud articular si reúne más de 4 puntos.

**Casos clínicos:** Caso 1:

Mujer, 51 años. Antecedentes de fístula carótido-cavemosa izquierda, diátesis hemorrágica (equimosis y hematomas, epistaxis, sangrado en relación con algunas intervenciones quirúrgicas), abortos de repetición y luxación de hombro. Antecedentes familiares: mujeres de la rama materna con hemorragias y abortos de repetición. Pruebas complementarias: analítica general normal. Plaquetas 276 x 10<sup>9</sup>/L, VPM 7.9 fL, morfología normal. PFA-100, pruebas de coagulación, factor von Willebrand, y agregaciones plaquetarias normales. Exploración física: hiperlaxitud ligamentosa (9/9 de los criterios de Beighton). El paciente falleció a los 55 años por complicaciones hemorrágicas tras una intervención de divertículos en colon. Caso 2: Mujer, 35 años. Antecedentes de hipermenorrea y facilidad para la aparición de equimosis, sin historia de sangrado con intervenciones quirúrgicas a excepción de amigdalectomía. No antecedentes familiares. Pruebas complementarias: analítica general normal. Plaquetas 283 x 10<sup>9</sup>/L, VPM 9.2 fL, morfología normal. PFA-100, factor von Willebrand, y pruebas de coagulación normales. Exploración física: hiperlaxitud articular (9/9 puntos).

Criterios de Beighton	Izquierdo	Derecho
1. Aposición del pulgar al antebrazo	1	1
2. Hiperextensión de rodilla más de 10°	1	1
3. Dorsiflexión del 5º dedo hasta 90°	1	1
4. Hiperextensión del codo más de 10°	1	1
5. Tocar con las palmas el suelo	1	
Total: 9 puntos		

**Conclusiones:** El caso 1 se diagnosticó de SED tipo vascular y el caso 2 de SHA. Ambas pacientes seguían un patrón hemorrágico no bien definido. El diagnóstico de SED/SHA es fundamentalmente clínico y no existe un tratamiento específico. En el SED vascular es recomendable detectar precozmente la presencia de aneurismas o disecciones arteriales. Los dos casos descritos constituyen ejemplos reales de diátesis hemorrágica por alteración del colágeno. Por ello, ante un paciente con diátesis hemorrágica y estudio de plaquetas y coagulación normales, debemos pensar en los síndromes SED/SHA y realizar una exploración sencilla (p. ej., aposición del pulgar al antebrazo) para detectar signos de hiperlaxitud articular y orientar el diagnóstico.

**www.vwf.hemobase.com: NUEVO REGISTRO DE MUTACIONES CAUSANTES DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND EN NUESTRA POBLACIÓN**

**PO-401**

I. Corrales Insa, L. Ramírez Orihuela, C. Altisent Roca, R. Parra López, F. Vidal Pérez, Unidad de Diagnóstico i Teràpia Molecular. Banc de Sang i Teixits. Barcelona

La enfermedad de von Willebrand (VWD) es la coagulopatía congénita más frecuente en la población. Sin embargo, la gran complejidad del gen y las dificultades diagnósticas han impedido que muchos centros hayan incluido su diagnóstico molecular en la rutina de trabajo. Con el objetivo de facilitar la labor del análisis genético de la VWD, hemos diseñado y desarrollado un procedimiento, basado en la secuenciación completa del gen, cuyos resultados más relevantes han sido publicados recientemente (Thromb Haemost 2009; 101(3):570-6). La aplicación de este procedimiento genera resultados continuamente, por lo que se ha procedido a la publicación de un sitio web donde la información generada alrededor del diagnóstico molecular de VWD pueda ser compilada y actualizada dinámicamente. Con este objetivo se ha ampliado la web HEMOBASE (registro de mutaciones de hemofilia A y B) con una nueva sección dedicada específicamente a la VWD (<http://www.vwf.hemobase.com>). Como elemento más destacable, esta sección incluye el registro de las mutaciones caracterizadas en pacientes con VWD tras la secuenciación completa del gen del VWF. Las entradas del registro proceden de los análisis genéticos llevados a cabo en la Unidad de Diagnóstico y Terapia Molecular del Banc de Sang i Teixits de pacientes provenientes fundamentalmente de la Unidad d'Hemofilia del Hospital Vall d'Hebron aunque también de otros hospitales españoles. Se incluyen también los parámetros de laboratorio indicativos de VWD (VWF:Ag, RCo, FVIII:Ag y multímeros), la clasificación en subtipos, las características clínicas y árboles familiares informativos de la cosegregación de la patología con la/s mutación/es. El registro permite realizar búsquedas booleanas complejas de manera ágil y relacionar cualquier mutación con la base de datos internacional (ISTH) y acceder directamente a las publicaciones correspondientes. Por otra parte, se incluyen contenidos didácticos: generalidades de la VWD; su clasificación en subtipos; características clínicas y dificultades diagnósticas; así como enlaces directos a contenidos externos relativos a las características bioquímicas, genéticas y moleculares del VWF. Con esta sección de HEMOBASE se pretende que la información obtenida a partir del estudio molecular de los pacientes aporte, tanto a investigadores como a clínicos, datos relevantes para una mejor comprensión de los mecanismos implicados en la fisiopatología de la enfermedad y ofrezca una visión, lo más amplia posible, de la epidemiología molecular en nuestra población.

**DEFICIENCIA CONGÉNITA DE FACTOR XIII COMO CAUSA DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL. ¿PENSAMOS EN EL?**

**PO-403**

B. Argüelles<sup>1</sup>, M.A. Dasi<sup>1</sup>, A.R. Cid<sup>2</sup>, M. Peinado<sup>1</sup>, M.C. Carreras<sup>1</sup>, S. Haya<sup>2</sup>, J.A. Aznar<sup>2</sup>, P. Berlanga<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Unidad de Hematología Pediátrica. <sup>2</sup>Unidad de Coagulopatías Congénitas. Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Introducción:** La deficiencia congénita severa de factor XIII (FXIII) es una enfermedad autosómica recesiva de baja incidencia (3-5 x 10<sup>6</sup> habitantes), asociada a una diátesis hemorrágica generalmente severa, en la que la presencia de hemorragia intracranial grave es (>25%) mucho mayor a otras coagulopatías como Hemofilia A o B. La normalidad de las pruebas básicas de coagulación puede hacer demorar el diagnóstico y el adecuado tratamiento con las consecuencias pertinentes.

**Objetivo:** Presentar los casos de deficiencia congénita severa de FXIII (1974-2009) remitidos a nuestro centro con patología hemorrágica importante, estudio de coagulación básico completamente normal y ausencia de antecedentes familiares.

**Resultados:** ver tabla adjunta

**Comentario:** A pesar de la sintomatología hemorrágica previa la demora en el diagnóstico se sustenta en la falta de sospecha. La deficiencia congénita de Factor XIII, aunque poco frecuente, debe estar en el diagnóstico diferencial de los procesos hemorrágicos con pruebas de coagulación normal, sobre todo si son espontáneos o desproporcionados (en cantidad y/o duración) al desencadenante. El sangrado del cordón umbilical los primeros días o semanas del nacimiento es característico de esta deficiencia (está presente en el 80% de los casos) y en la afibrinogenemia. El diagnóstico precoz y la administración profiláctica de Factor XIII es fundamental dada la frecuencia de hemorragia intracranial.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Año nacimiento	1959	1978	2006
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer
Edad al diagnóstico	15 años	12 años	18 meses
Causa de remisión del paciente	Hematomas de tobillo	Convulsión tónico-clónica Hematoma subdural	Persistencia hematoma subdural tras evacuación quirúrgica
Antecedentes hemorrágicos previos	-sangrado cordón umbilical -hematoma frontal que precisó evacuación quirúrgica a los 12 meses -sangrado con cambio de dentición	-sangrado cordón umbilical -hematoma en nalga que precisó transfusión hemáticas por anemia. -hematomas en ambas rodillas	-sangrado cordón umbilical -cefalohematoma creciente hasta 3ª semana de vida -hematoma por venopunción de 2-3 semanas de duración a los 6 meses. -cicatrización retardada de heridas -Hematoma subdural tras traumatismo leve 3 días antes.
F de coagulación (TP, IC, TTPA, TT, Fibrinógeno)	Normal	Normal	Normal
Tasa de FXIII funcional	<1%	< 5%	< 5%
Tratamiento inicial	Plasma	Plasma	Concentrado FXIII
Profilaxis	-Plasma: 2U/6semanas(1977-80) -Concentrado de FXIII c/4 semanas(desde 1994)	Concentrado de FXIII cada 4 semanas	Concentrado de FXIII cada 3 semanas
Evolución	Hemorragia intracranial grave a los 30 años (1989) había suspendido el tratamiento profiláctico	Evolución favorable sin secuelas.	Evolución favorable sin secuelas.

**PARATIROIDECTOMÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA BAJO COBERTURA CON FVIIA RECOMBINANTE EN UNA PACIENTE CON TROMBOASTENIA DE GLANZMANN** **PO-404**

J. Ayats<sup>1</sup>, C. Altisent<sup>1</sup>, J.A. Baena<sup>2</sup>, J. Escol<sup>1</sup>, N. Purroy<sup>1</sup>, M. Martorell<sup>1</sup>, R. Parra<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Uniat d'Hemofilia y <sup>2</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**Fundamentos y objetivos:** La tromboastenia de Glanzmann es una enfermedad hemorrágica congénita en la cual existe una disfunción o deficiencia de la glicoproteína de membrana plaquetar (GP) IIb/IIIa. El tratamiento estándar para los sangrados graves o previo a cirugía consiste en la transfusión de concentrados de plaquetas. Las transfusiones repetidas predisponen al desarrollo de autoanticuerpos contra la GPIIb/IIIa o contra antígenos del sistema HLA. El FVIIa recombinante (FVIIar) está actualmente aprobado para el tratamiento de estos pacientes con presencia de anticuerpos contra la GPIIb/IIIa o antígenos HLA, pero una cuestión aún sin resolver es la dosis óptima de FVIIar para una correcta cobertura quirúrgica.

**Métodos y pacientes:** Presentamos el caso de una paciente de 55 años con tromboastenia de Glanzmann de tipo I que había requerido múltiples transfusiones de concentrados de plaquetas, tras lo cual había desarrollado anticuerpos multispecíficos anti-HLA. La paciente fue diagnosticada de hiperparatiroidismo primario, endocrinopatía causada por un adenoma paratiroides. El tratamiento de dicha enfermedad consiste en la extirpación quirúrgica de la paratiroides, que en los últimos años se puede realizar de forma mínimamente invasiva en algunos casos gracias a la mejora de las técnicas de imagen para localizar el tumor preoperatoriamente. Aunque son raras las complicaciones hemorrágicas en este tipo de cirugía, en caso de presentarse pueden tener graves consecuencias dada la localización de la glándula. En esta paciente se llevó a cabo una paratiroidectomía mínimamente invasiva bajo cobertura con FVIIar, con una dosis inicial basada en la eficacia del tratamiento previo a una extracción dentaria en esta misma paciente.

**Resultados:** Recibió 130 µg/kg-1 antes de la intervención y 120 µg/kg-1 dos horas después, seguido de 90 µg/kg-1 cada 2h (5 dosis), cada 2,5h (3 dosis), cada 3h (8 dosis) y cada 4h (7 dosis). La duración total de la cobertura con FVIIar fue de 72 horas, la dosis total administrada fue de 12.360 µg y el número de infusiones 25. También se administró ácido tranexámico (1g/8h) durante 10 días. La paratiroidectomía se realizó sin complicaciones hemorrágicas ni trombóticas durante el tratamiento con rFVIIa.

**Conclusión:** Con tres días de tratamiento con FVIIar se llevó a cabo con éxito una paratiroidectomía mediante un procedimiento mínimamente invasivo.

**COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS EN PACIENTES CON DÉFICIT GRAVE DE FACTOR V** **PO-406**

M.I. Rivas Pollmar, M. Martín, M.T. Álvarez, V. Jiménez, E. Rodrigo, M.G. Salvatierra, I. Fernández, N. Butta, A. Rodríguez de la Rúa Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** Los pacientes con déficit grave de factor V(FV) sometidos a cirugía suponen un difícil manejo, no solo por las complicaciones hemorrágicas, sino también secundarias al tratamiento. Al no disponer concentrados de FV, el tratamiento consiste en la administración de plasma fresco congelado (PFC) a dosis de 15-20 mL/kg, lo que dificulta el control de los episodios hemorrágicos y favorece la aparición de complicaciones añadidas. En intervenciones quirúrgicas se recomienda la administración de PFC previo a la cirugía, y monitorizar los niveles de FV durante todo el proceso y posteriormente para mantener niveles hemostáticos ~15 U/dL hasta la resolución de la herida quirúrgica. No son infrecuentes la aparición de complicaciones secundarias al tratamiento como reacciones transfusionales a PFC, aparición de inhibidores de FV o sobrecarga de líquidos secundaria a la administración de dosis repetidas de PFC. Las perspectivas de tratamiento de estos pacientes han mejorado desde la introducción de factor VII activado (rFVIIa) como opción terapéutica, a pesar de lo cual el manejo de estos pacientes continúa siendo difícil.

**Objetivos:** Determinar la incidencia de complicaciones secundarias a intervenciones quirúrgicas en los pacientes diagnosticados de déficit de FV.

**Pacientes y métodos:** Se han analizado los casos de 3 pacientes diagnosticados de déficit grave de FV (<10%) que fueron sometidos a cirugía mayor. Hemos recogido la cuantificación de FV, la clínica hemorrágica, el tipo de intervención quirúrgica, el tratamiento recibido y las complicaciones presentadas.

**Resultados:** CASO 1: Mujer de 21 años y FV 9%. Cirugía por rotura de quiste ovárico, recibió tratamiento con PFC en repetidas ocasiones, desarrollando inhibidor de FV, 7 años después presentó hemoperitoneo secundario a rotura de foliculo hemorrágico, nuevamente tratado con PFC presentando un inhibidor de baja respuesta, con evolución tórpida, se decide radioterapia ovárica bilateral. CASO 2: Varón de 65 años y FV 3%, intervenido de cervicoprostatectomía y uretroplastia por hipospadias y adenoma prostático, tratado con PFC, presentando como complicaciones hematoma escrotoperitoneal que precisó reintervención quirúrgica, infección del tracto urinario, reacción transfusional al plasma (se le transfundieron 168 UI de PFC) e insuficiencia cardíaca congestiva con edema agudo de pulmón. Posteriormente fue sometido a poliectomía endoscópica en varias ocasiones, presentando nuevamente reacción transfusional al plasma y precisando en los últimos episodios tratamiento con rFVIIa. CASO 3: Mujer de 47 años y FV 5%, sometida a fasciotomía descompresiva por síndrome compartimental secundario a hematoma en muslo derecho. A pesar de recibir tratamiento con PFC y rFVIIa desarrolló un inhibidor del FV, fue tratada con columnas de inmunoadsorción (2 ciclos de 5 días), persistiendo a pesar de ello el inhibidor y presentando empeoramiento de la clínica hemorrágica progresivo hasta su fallecimiento.

**Conclusiones:** El tratamiento empleado en pacientes con déficit de FV consiste en administrar PFC, con las complicaciones descritas. La utilización de rFVIIa supone una alternativa al tratamiento en pacientes con complicaciones derivadas del tratamiento con PFC.

**PATRÓN HEMORRÁGICO EN LOS PACIENTES CON DÉFICIT DE FACTOR V** **PO-405**

M.I. Rivas Pollmar, M. Martín, V. Jiménez, M.T. Álvarez, E. Rodrigo, M.G. Salvatierra, I. Fernández, N. Butta, A. Rodríguez de la Rúa Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** El déficit de factor V (FV) es una de las coagulopatías congénitas más infrecuentes, de herencia autosómica recesiva, con una prevalencia de 1/1.000.000 habitantes. Los síntomas más frecuentes son epistaxis, menorragia, gingivorragia o sangrado postquirúrgico. No se dispone en la actualidad de concentrados de FV, siendo necesario para su tratamiento la administración de plasma fresco congelado (PFC), lo que dificulta el control de los episodios hemorrágicos y favorece la aparición de complicaciones añadidas (inhibidores, reacción alérgica y sobrecarga hídrica).

**Objetivos:** Determinar la incidencia de clínica hemorrágica en los pacientes diagnosticados de déficit de FV, la relación con el grado de déficit que presentaban y manejo terapéutico.

**Pacientes y métodos:** Se han analizado 40 casos de pacientes diagnosticados de déficit de FV en seguimiento en nuestro centro. Determinamos la cuantificación de factor que presentaban al diagnóstico, la clínica hemorrágica y la necesidad de tratamiento.

**Resultados:** 6 pacientes presentaban un déficit grave de FV (<10%) y los 34 restantes leve (>20-30%). De los 34 pacientes diagnosticados de déficit leve, sólo 1 precisó tratamiento sustitutivo con PFC y concentrados de hematies (CH) por presentar al nacimiento hematoma a nivel de SNC, el resto únicamente presentaron episodios hemorrágicos leves (epistaxis, gingivorragias autolimitadas, menorragia o sangrados secundarios a cirugía o traumatismo), no precisando tratamiento, salvo 1 previo a cirugía de SNC. Los 6 pacientes con déficit grave de FV, sin embargo, presentaron clínica hemorrágica grave en repetidas ocasiones. 1 de las pacientes precisó cirugía tras rotura de quiste ovárico, y 7 años después presentó hemoperitoneo secundario a rotura de foliculo hemorrágico. 2 pacientes presentaron varios episodios de sangrado digestivo con anemia, otra de las pacientes precisó ingreso por shock hipovolémico secundario a sangrado post-parto, y otra de las pacientes falleció tras ingreso por hematoma espontáneo complicado. Todos ellos han presentado hematomas espontáneos de repetición, epistaxis y gingivorragias. Durante los ingresos el tratamiento se realizó con PFC, y recientemente con factor VII activado (rFVIIa), tratamiento de soporte con CH.

**Conclusiones:** La tendencia hemorrágica en los pacientes diagnosticados de déficit de FV está relacionada con la gravedad del déficit. Los pacientes diagnosticados de déficit leve apenas presentan clínica hemorrágica. Sin embargo, aquellos con un déficit grave (<10%FV) presentan clínica hemorrágica grave. El problema añadido de no disponer de concentrados de FV, hace que el tratamiento consista en PFC, lo que dificulta el control de los episodios hemorrágicos y favorece la aparición de complicaciones. La introducción de rFVIIa como opción terapéutica, ha supuesto un avance en el manejo de estos pacientes, que continúa siendo difícil.

**EVOLUCIÓN DE LA GESTACIÓN Y PARTO EN UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA DE SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER** **PO-407**

J. Sánchez, C. Muñoz, A.R. Huerta, G.P. Rus, F. Carretero, M. Infante, I. Conde, C. González Manchón, V. Ortega, J.L. Díez, C. Pascual Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:** El SBS constituye una rara alteración cuantitativa y cualitativa plaquetaria, de transmisión autosómica recesiva y asociado a un alargamiento del tiempo de hemorragia, un descenso variable en el número de plaquetas y gigantismo de las mismas. Se caracteriza por un defecto en la glicoproteína de membrana GPIb-IX-V encargada de la adhesión plaquetaria a través de su interacción con el factor Von Willebrand con el subendotelio.

**Paciente:** Presentamos la evolución de la gestación y parto de una paciente de 33 años, diagnosticada de enfermedad de SBS en la infancia. El diagnóstico fue establecido mediante el estudio de agregación plaquetaria (ausencia de agregación plaquetaria frente a Ristocetina) y el estudio de glicoproteínas de membrana. Durante los últimos años hemos completado el diagnóstico con el análisis mediante la citometría de flujo de la expresión de los receptores plaquetarios, encontrando que la fijación de el Ac. anti-GPIbα está reducida y la del Ac. Anti-GPIX está aumentada debido al aumento del tamaño plaquetar. El análisis molecular, está actualmente en proceso. Presentó clínica hemorrágica leve (epistaxis y hematomas espontáneos) desde los 18 meses de vida, con cifras de plaquetas en torno a 12000/µl, y aumento del volumen plaquetario. Recibió múltiples transfusiones de plaquetas para los episodios hemorrágicos durante la infancia. Desde la menarquia, la clínica hemorrágica principal ha sido la presencia de metrorragias y epistaxis, que se han controlado con tratamiento antifibrinolítico (ácido tranexámico) durante las menstruaciones. A la edad de 26 años precisó un ingreso hospitalario por shock hipovolémico secundario a la rotura espontánea de un quiste ovárico, con buena respuesta a la transfusión de 2 pools de plaquetas random. En diciembre de 2007 consulta por gestación, con fecha probable de parto en septiembre de 2008, continuando con epistaxis leve. En ese momento el recuento de plaquetas era de  $7 \times 10^9/\mu\text{l}$  (frotis de sangre periférica: agregados plaquetarios y recuento por Fonic de  $40 \times 10^9$  plaquetas/ $\mu\text{l}$ ). Se solicitaron Anticuerpos antiplaquetarios, siendo negativos los Ac frente a las glicoproteínas de membrana y positivos los Ac antiplaquetarios HLA-I frente al 98% de los donantes testados. Por tal motivo se programó la búsqueda de donantes de plaquetas dirigidos HLA compatibles con la paciente. Se programó cesárea a las 38 semanas de gestación, de acuerdo con el Servicio de Ginecología con el fin de evitar complicaciones hemorrágicas al feto por desconocer de la cifra de plaquetas de éste. La intervención se realizó con la transfusión de 2 pools de plaquetas dirigidas 1 hora antes de la cirugía y 1 pool 12 horas después. No hubo ninguna complicación hemorrágica durante la cirugía ni en días posteriores. Se transfundieron 2 pools de plaquetas adicionales en los días siguientes (1 cada 48 h). El feto nació sin complicaciones con una cifra de plaquetas normal,  $245 \times 10^3/\mu\text{l}$  y volumen plaquetario normal.

**Conclusiones:** Presentamos la evolución exitosa de la gestación y el parto de una paciente con SBS. Hasta la fecha solo hay 12 casos publicados en la literatura de SBS y parto, algunos de ellos con importantes complicaciones hemorrágicas. La transfusión de plaquetas es el tratamiento hemostático fundamental, siendo clave descartar la existencia de ac antiplaquetarios, frecuentes en estos pacientes. La coordinación entre los servicios de Ginecología y Hematología es clave para el éxito de estos casos. La baja prevalencia del SBS (<1/10<sup>6</sup> habitantes) explica que su coincidencia con el embarazo y, por tanto, su manejo y resultados estén poco establecidos.

**AFIBRINOGENEMIA CONGÉNITA EN DOS PACIENTES EN PERIODO NEONATAL. CUYOS PADRES PRESENTABAN CONSANGUINIDAD. CENTRO REGIONAL DE HEMODINÁMICA. SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA**

**PO-408**

I. Rodríguez, R. Jiménez<sup>1</sup>, E. Orna, S. Vives, E.J. Roncalés, J. Feliu<sup>1</sup>, J.M. Sancho, M. Moreno, C. Motllo, D. Esteban, J.M. Ribera, E. Feliu, F. Millá  
Laboratorio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital San Pedro. Logroño

**Fundamento y objetivo:** La AC es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva. Se han publicado solamente unos 200 casos. Suele manifestarse con hemorragias de gravedad muy variable, desde equimosis a hemorragias con riesgo vital. A continuación se describen dos casos de AC en pacientes neonatos; en ambos casos los padres eran primos hermanos.

**Caso 1:** Recién nacida de 5 días de edad remitida al hospital por hemorragia del cordón umbilical. En la exploración física presentaba ictericia conjuntival, hemorragia activa en la base del cordón umbilical y equimosis en las extremidades. En la analítica destacaba bilirrubina de 10 mg/dl, microhematuria y test de sangre oculta en heces positivo. El estudio de hemostasia evidenció tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), tiempo de trombina (TT) y tiempo de reptilasa indosificables. El fibrinógeno fue indosificable por métodos coagulativos, método de Clauss y técnica de Mancini. Se realizó un estudio molecular, que fue diagnóstico de AC. Se administró tratamiento con una dosis de concentrado de fibrinógeno de 30 mg/kg con cese de la clínica hemorrágica. No ha presentado nuevos signos de hemorragia. El estudio básico de hemostasia de los padres fue normal.

**Caso 2:** Varón recién nacido a término de bajo peso para su edad gestacional, que a la exploración física presentaba cefalohematoma parietal derecho. A las 66 horas de vida ingresó en la unidad neonatal por progresión del mismo e ictericia. Tras una venopunción femoral para estudio analítico se originó una hemorragia persistente pese a las medidas de presión, que evolucionó a shock hemodinámico y precisó tratamiento expansor del plasma. En el hemograma destacaba hemoglobina de 44 g/L y plaquetas de  $51 \times 10^9/L$ . El estudio de coagulación evidenció TP, TTPA, TT y fibrinógeno (método de Clauss) indetectables. El resto de factores de la coagulación fue normal. Se trató con factor VII recombinante activado y vitamina K, sin resultado. Dado que presentó un empeoramiento neurológico brusco se realizó una TC que objetivó hemorragia subaracnoidea y hematoma subdural. Ante la sospecha de AC se administró concentrados de fibrinógeno a dosis de 30 mg/kg cada 12 horas ev, con buena evolución radiológica de la hemorragia y recuperación neurológica completa. No ha presentado nuevas hemorragias. El estudio de los padres detectó únicamente hipofibrinogenemia en la madre.

**Conclusiones:** 1. La AC suele manifestarse con clínica hemorrágica durante los primeros días de vida. 2. La administración de concentrado de fibrinógeno es eficaz como tratamiento de las hemorragias en la AC.

Financiado en parte con la beca P-EF/08 de la FIJC y RD06/0020/1056 de RETICS.

**DÉFICIT DE FACTOR X DE LA COAGULACIÓN: VARIABILIDAD CLÍNICA**

**PO-410**

M.I. Rivas Pollmar, M.T. Álvarez, M. Martín, V. Jiménez, M.G. Salvatierra, E. Rodrigo, I. Fernández, N. Butta, A. Rodríguez de la Rúa  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** El factor X (F X) es una proteasa vitamino-K dependiente, que juega un papel fundamental en la cascada de la coagulación. El déficit de F X es una de las coagulopatías congénitas más infrecuentes, con una prevalencia de 1/1.000.000 habitantes. Se hereda con patrón autosómico recesivo y la clínica que presentan es variable, desde episodios hemorrágicos autolimitados a clínica hemorrágica grave precisando tratamiento sustitutivo. Tradicionalmente este tratamiento consistía en administración de plasma o complejo protrombínico, recientemente se ha introducido el F IX-X, más específico para estos pacientes.

**Objetivos:** Determinar la incidencia de clínica hemorrágica en los pacientes diagnosticados de déficit de F X, y la relación con el grado de déficit que presentaban.

**Pacientes y métodos:** Se han analizado 27 casos de pacientes diagnosticados de déficit de F X en seguimiento en nuestro centro, recogiendo la cuantificación de factor, la clínica hemorrágica y la necesidad de tratamiento.

**Resultados:** 7 pacientes presentaban un déficit de F X <10% y los 20 restantes >10%. 11 de los pacientes con >10% de FX presentaron clínica hemorrágica, manifestándose la mayoría como epistaxis y gingivorragias autolimitadas, menorragia o sangrados secundarios a cirugía o traumatismo. No precisaron tratamiento, salvo previo a cirugías. Los 6 pacientes con déficit de FX <5% presentaron clínica hemorrágica grave: hemartros y hematomas musculares espontáneos de repetición, 2 de ellos sangrado a nivel de SNC, una paciente precisó histerectomía por menorragia masiva. Todos ellos precisaron tratamiento con FX (F IX-X), concentrado de hematías o complejo protrombínico. De estos 6 pacientes actualmente 2 de ellos están en tratamiento profiláctico con F X, a dosis de 15-20 UI/kg una vez a la semana, no habiendo presentado clínica hemorrágica desde su instauración.

**Conclusiones:** A pesar de que la tendencia hemorrágica en los pacientes diagnosticados de déficit de FX es variable, la gravedad suele presentar una relación proporcional al grado de déficit presentado, siendo la clínica hemorrágica más grave en los pacientes con un déficit de FX <5%. El tratamiento profiláctico con FX semanal parece ofrecer buenos resultados controlando la aparición de episodios hemorrágicos.

**CHRONIC ORAL ANTICOAGULATION IN PATIENTS WITH INHERITED BLEEDING DISORDERS**

**PO-409**

E. Cruz, S. Morais, S. Faria, N. Pinho, M. Miranda, L. Moreira, P. Rocha, S. Polo, M. Campos  
Clinical Haematology Unit. Hospital Santo António. Porto (Portugal)

The management of oral anticoagulant therapy in patients with inherited bleeding disorders is challenging. Bleeding is the most common complication of chronic anticoagulation. The use of this therapy in hemorrhagic patients is associated with an increased risk of bleeds and in fact remains controversial. Thrombosis occurring in bleeding patients seems paradoxical. However, this naturally anticoagulated patients are not fully protected against thrombosis and uncommonly experience thrombosis. Moreover, cardiovascular disease also affects patients with inherited bleeding disorders and prophylaxis of cardiac or arterial thromboembolism is an increasing problem in these patients. There are only few published reports describing spontaneous thrombosis in patients with von Willebrand disease (vWD) and the majority of these events occurred in a predisposing context such as the infusion of FVIII/FvW concentrates.

Here we presented a retrospective analysis of three chronic anticoagulated patients with inherited bleeding disorders. Patient 1, a 75 years-old woman with platelet storage pool disease undergoing percutaneous coronary intervention receiving antiplatelet therapy, only with minor wound bleeding. Later, due to rheumatic atrial fibrillation she started oral anticoagulation for life, since 2002. She has no significant bleeding problems. Patient 2, a 75 years-old male with type 2A vWD (vWF:Ag=40 IU/dL; vWF:Rco=14 IU/dL) receiving oral anticoagulation since 2004, due to atrial fibrillation in the context of rheumatic heart disease to maintain the international normalized ratio (INR) between 2-3. The patient experienced several episodes of epistaxis that led to a reduction of the intensity of the anticoagulation. Patient 3, a 28 years-old female with type 1 vWD (vWF:Ag=29 IU/dL; vWF:Rco=23 IU/dL), antiphospholipid antibodies and mutation on factor II (PT20210), had an intestinal infarction and started long-term oral anticoagulation since 2006.

The anticoagulation therapy to prevent or treat thrombotic complications in patients with inherited bleeding disorders should be discussed individually according to the clinical case, the precipitating factor and associated risk factors. The goal is to achieve a good thrombo-haemorrhagic balance.

**LABORATORIO  
ESPECIALIZADO  
DE HEMOSTASIA**

**ANÁLISIS DEL FUNCIONALISMO PLAQUETAR EN 72 PACIENTES MEDIANTE AGREGOMETRÍA DE IMPEDANCIA POR ELECTRODO MÚLTIPLE**

**PO-411**

J. Marco, P. Martínez Pons, E. Viciano, M. Mas Esteve, E. Donato, J. Clavel, R. García Boyero, I. García Navarro, E. Mas Esteve, T. Gozalbo, J. Amela, G. Cañigral  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón

**Introducción:** La agregometría por Electrodo Múltiple (AEM) Multiplate® es un analizador para el diagnóstico de funcionalidad plaquetar. Este analizador permite simultáneamente verificar la funcionalidad de la plaqueta y cuantificar la respuesta de un paciente a los fármacos antiagregantes. De esta forma se permite comprobar la respuesta a los mismos.

**Material y métodos:** Se han analizado 72 muestras utilizando sangre total anticoagulada con hirudina. Los agonistas empleados han sido trombina (32µM), ADP (6.5 µM) y ácido araquidónico (0.5mM). En todos, los canales utilizados son: TRAP (trombina), ADPtest, ASPtest y ASA control este último en los casos de tratamiento con AAS. Los parámetros calculados son: la agregación, la velocidad y el área bajo la curva (AUC). Los valores de referencia utilizados son: TRAPtest (94-156 U), ADPtest (53-122 U), ASPtest (75-136 U).

**Resultados:** Las muestras estudiadas corresponden a 33 hombres y 39 mujeres. La edad media es de 55 años (15-89). Las comorbilidades asociadas son: Diabetes mellitus 6 pacientes (8%), HTA 27 pacientes (37%), Insuficiencia renal 8 pacientes (11%), neoplasia 2 pacientes (3%). De los 72 pacientes, 7 (10%) están en tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS); 4 (6%) con clopidogrel; 14 (19%) con anticoagulantes orales (ACO); 14 (19%) con heparina de bajo peso molecular (HBPM); 9 (13%) con antiinflamatorios no esteroideos (AINES); 1 paciente con AAS mas clopidogrel; 2 (3%) con AAS mas HBPM y 7 (10%) con HBPM mas AINES. El AUC del ASPtest era inferior a 10U en los pacientes tratados con AAS; para AAS mas clopidogrel, además el AUC del ADPtest era 20U. Los 2 pacientes en tratamiento con AAS mas HBPM resultó un ASPtest muy bajo (inferior a 10U), siendo normales las curvas de agregación para los otros agonistas. En los 8 pacientes con ACO se observa una disminución discreta del AUC con los tres agonistas. Los pacientes en tratamiento con HBPM presentan curvas de agregación dentro de la normalidad. El grupo en tratamiento con AINES tienen disminución del ASPtest con normalidad para TRAPtest y ADPtest.

**Conclusiones:** Se demuestra que la agregación por electrodo múltiple (AEM) es un método útil, cómodo y rápido para el estudio del funcionalismo plaquetar. Su principal aplicación es el control de la terapia antiagregante, aunque con un potencial papel en el estudio y seguimiento de los desordenes de la hemostasia primaria.

**LA SEROTONINA MEJORA LA FORMACIÓN DEL COÁGULO Y SUS PROPIEDADES VISCOELÁSTICAS**

**PO-413**

M. Pino<sup>1</sup>, A.M. Galán<sup>1</sup>, I. López Vilchez<sup>2</sup>, F. Navalón<sup>1</sup>, C. Gasto<sup>2</sup>, G. Escolar<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hemoterapia-Hemostasia. IDIBAPS. CDB.  
<sup>2</sup>Universidad de Barcelona. <sup>3</sup>Instituto Clínic de Psiquiatria. Hospital Clínic. Barcelona

**Introducción:** Estudios recientes sugieren una asociación entre los mecanismos serotoninérgicos y el riesgo cardiovascular. Nuestro grupo ha demostrado que en condiciones de flujo, la serotonina (5-HT) acentúa la activación plaquetaria, potencia la respuesta procoagulante e incrementa la trombogénesis.

**Objetivo:** En este trabajo hemos estudiado el efecto de la 5-HT en la generación de trombina en plasma rico en plaquetas (PRP), y la influencia de los mecanismos serotoninérgicos en la formación del coágulo en sangre entera, evaluando el impacto de la 5-HT en las propiedades viscoelásticas del coágulo.

**Métodos:** Se utilizó un ensayo fluorimétrico para medir la generación de trombina (Technothrombin TGA, Technoclone) y una técnica modificada de tromboelastometría (ROTEM, Thromboelastometry Analyser; Pentapharm) usando distintos anticoagulantes (citratato y heparina de bajo peso molecular (HBPM)).

**Resultados:** En PRP, la 5-HT (5 µM) aceleró el tiempo de coagulación (TC) e incrementó estadísticamente la generación de trombina (201.0 ± 9.0 nM tras 19.7 ± 3.4 min vs. 154.4±10.1 nM tras 21.4 ± 0.7 min en muestras control; p < 0.01). La incubación previa con un inhibidor selectivo de la recaptación de la 5-HT (ISRS) disminuyó el pico de trombina generada debido a la 5-HT. Los estudios con tromboelastometría realizados con sangre citrada no mostraron diferencias en presencia de 5-HT o del ISRS. Sin embargo, los estudios realizados con sangre anticoagulada con HBPM (20 U/ml) mostraron diferencias evidentes. La 5-HT causó un acortamiento significativo (p < 0.01) en los parámetros de dinámica de formación del coágulo, como muestra el parámetro TC (365 ± 70 vs. 225±19 seg en la prueba EXTEM y 693 ± 126 vs. 254 ± 28 seg en la prueba FIBTEM) y un incremento en la firmeza del coágulo tal y como muestra su amplitud a los 10 min (A10). Estos efectos fueron constantes en todas las pruebas estudiadas indicando un efecto directo de la 5-HT tanto en los mecanismos de la coagulación como en la función plaquetaria.

**Conclusiones:** La contribución de los mecanismos serotoninérgicos a la modulación de la trombosis ha sido subestimada. El impacto de la 5-HT en la coagulación y en la formación del trombo es notable en las distintas condiciones experimentales. La acción antitrombótica obtenida tras el bloqueo de los mecanismos serotoninérgicos debe ser investigada.

Ayudas: SAF2006-08003, FIS (CP04-00112; PLO40887; PLO60260), Red HERACLES RD06/009, SGR2005-00952, PET (2007\_0169, 2008\_0231).

**COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE AGREGOMETRÍA: AGREGOMETRÍA EN SANGRE TOTAL (MULTIPLATE®) RESPECTO A AGREGOMETRÍA EN PLASMA RICO EN PLAQUETAS (AGRECODER PA-3210)**

**PO-412**

D. Llobet, V. Orantes, R. Felices, C. Vallvé, J.C. Souto, J. Mateo, M. Borrell, J. Fontcuberta  
Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** La agregometría plaquetar se ha determinado convencionalmente con plasma rico en plaquetas (prp), recientemente se ha comercializado un agregómetro que usa sangre total ya que está basado en la agregación por impedancia, el multiplate®. Dicho analizador hasta ahora ha sido empleado en el seguimiento/monitorización de fármacos antiplaquetarios. Con el fin de usar el multiplate® para valorar la agregación plaquetar se han comparado los resultados de las agregaciones convencionales (Agrecoder PA-3210) con la agregación en sangre total (multiplate®).

**Material y métodos:** Se estudiaron 16 pacientes con diatesis hemorrágica.  
**Resultados:** Agregometría convencional: se determinó con prp al que se le añadieron los siguientes inductores: Ac Araquidónico 1.5mM, Ristocetina 1.5 mg/ml, ADP (5µM y 2µM) y colágeno (5µM y 2µM). Se obtiene la gráfica de la agregación y se mide el % de agregación máxima. Agregometría en sangre total (ST): se recolectó la sangre en tubos de hirudina 25µg/ml (3.0ml Hirudin Blood Tube), se analizó añadiendo los mismos inductores antes citados y además trombina a las siguientes concentraciones finales: Ac Araquidónico (0.5mM), Ristocetina (0.8mg/ml), ADP (6µM), colágeno (3.3µg/ml) y trombina (0.03mM). Se obtiene la gráfica de agregación por duplicado. Se mide el área bajo la curva (AUC), la agregación máxima (AU) y la velocidad de agregación (AU/min). En 13 de los 16 pacientes (81%) los resultados fueron coincidentes en los dos métodos, así se detectaron 8 pacientes con agregometría normal y 5 pacientes con agregometría patológica a alguno de los inductores. Estos patrones de agregación patológica correspondían a: un paciente diagnosticado de Bernard-Soulier mediante citometría de flujo, un paciente con anomalía en el receptor del tromboxano y otro con sospecha de injesta de AAS. Los últimos dos pacientes presentaban agregometría muy disminuidas debido a trombopenia severa (PLT<50.000). En 3 pacientes (19%) se han obtenido valores discordantes entre los dos métodos. Dos de estos pacientes presentaban patrón normal en la agregación en ST y disminuida en la convencional con el inductor ác. araquidónico. El otro paciente presentaba agregación muy disminuida para el ác. araquidónico y el ADP en agregometría en ST y sólo ligeramente disminuida en agregometría convencional.

**Conclusiones:** Se ha obtenido una correlación entre los dos métodos del 81% lo que sugiere que el analizador multiplate® podría ser útil para valorar la agregación plaquetar. El ác. araquidónico es el inductor no coincidente en los tres pacientes con resultados distintos. En uno de estos pacientes hay también discrepancias con el ADP, dicho paciente tiene un anticoagulante lúpico positivo.

**MARCADORES BIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PRESENCIA Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD CORONARIA**

**PO-414**

M. Vacas, Y. Sáez, J.D. Sagastagoitia, J.P. Sáez de Lafuente, M. Santos, M. Lafita, E. Molinero, J.A. Iriarte  
Fundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares (FIDEC)

**Objetivo:** Analizar la relación entre las concentraciones de marcadores lipídicos, hemostáticos e inflamatorios con la presencia y gravedad de la enfermedad coronaria valorada angiográficamente.

**Material y método:** Se han estudiado 897 pacientes (629 hombres y 268 mujeres) ingresados por presentar un episodio agudo o por descartar enfermedad coronaria. Se les realizó una coronariografía según la técnica de Seldinger y una extracción sanguínea para determinar las concentraciones de marcadores lipídicos [colesterol total, colesterolHDL, triglicéridos, colesterolLDL, apolipoproteína A1, apolipoproteína B100, lipoproteína (a)], hemostáticos (fibrinógeno, dímero-D, factor tisular, inhibidor de la vía del factor tisular) e inflamatorios (proteína C reactiva y recuento leucocitario).

**Resultados:** 659 pacientes presentaron enfermedad obstructiva coronaria y 238 se consideraron controles. Los pacientes con obstrucción coronaria presentaron niveles más elevados de lipoproteína (a), dímero-D, proteína C reactiva y leucocitos e inferiores de cHDL y apolipoproteína A1. En el análisis multivariante el sexo (OR 2,692; IC95% 1,822-3,979), la dislipemia (OR 2,241; IC95% 1,559-3,221), la hipertensión arterial (OR 1,623; IC95% 1,116-2,359), la diabetes (OR 1,608; IC95%1,054-2,451), los leucocitos (OR 1,181; IC95% 1,082-1,288), la lipoproteína (a) (OR 1,205 IC95% 1,079-1,346), el dímero-D (OR 1,468 IC95% 1,152-1,871) y la apolipoproteína A1 (OR 0,992 IC95% 0,985-0,999) resultaron factores de riesgo independientes de la obstrucción coronaria. Al distribuir la muestra en tres grupos atendiendo a la gravedad de la obstrucción, solamente la lipoproteína (a) y el dímero-D aumentaron significativamente a medida que aumentaba la gravedad, mientras que la apolipoproteína A1 y el cHDL disminuían.

**Conclusión:** La lipoproteína (a), el dímero-D y la apolipoproteína A1 se relacionan de forma significativa tanto con la presencia de la obstrucción coronaria como con su gravedad.

Este estudio ha sido realizado gracias a las ayudas recibidas por parte del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (ref. 200311008). Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (ref. 9/UPV00103.103-15939). Programa de ayudas a proyectos I+D+I Bilbao Bizkaia-BBK en acción social 2006.

**PERFIL HEMOSTÁTICO DE LA POBLACIÓN NORMAL, ANTES, DURANTE Y TRAS CIRUGÍA PROTÉSICA ARTICULAR**

**PO-415**

C. Altisent<sup>1</sup>, M.J. Colomina<sup>2</sup>, J. Masons<sup>3</sup>, C. Fernández<sup>1</sup>, M.E. Melado<sup>1</sup>, R. Parra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unitat d'Hemofília. <sup>2</sup>Servei d'Anestèsia i Reanimació.

<sup>3</sup>Servei de Traumatologia i Ortopèdia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**Objetivo:** Estudio piloto para determinar el perfil de los factores de la hemostasia y su influencia en la pérdida de sangre, en pacientes sometidos a cirugía protésica articular.

**Métodos:** Se estudiaron prospectivamente 10 pacientes de más de 60 años de edad sin enfermedades asociadas, programados para cirugía ortopédica protésica. Las muestras fueron recogidas semanas antes y en el momento inmediato, durante y después de la intervención quirúrgica, para determinar fibrinógeno, plaquetas, factores de la coagulación II, V, VII, VIII, IX, X, XI y XII, y también para determinar TP, TTPA, TT y TR. Para evaluar la pérdida de sangre se determinó el hematocrito y los niveles de hemoglobina.

**Resultados:** Los pacientes recibieron heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas. En ningún paciente se registró un sangrado grave en el perioperatorio ni después y ninguno padeció complicaciones tromboticas. Se describen detalladamente los cambios de los valores de los factores de la hemostasia previos, inmediatos, durante y después de la intervención. Cabe destacar que el hematocrito y los niveles de hemoglobina disminuyeron una media del 16% desde los valores previos a los valores perioperatorios; tras 24-48 h, los valores no se normalizaron y se mantuvieron bajos (-16%). Los factores de la coagulación disminuyeron un valor medio del 7-21%, y la mayor parte de ellos se normalizaron a las 24-48 h. Los valores promedio de TT, TR y TTPA permanecieron inalterados; el TP disminuyó un valor medio del 10% y después se normalizó. Los mayores descensos en la concentración de hemoglobina y el hematocrito fueron sensibles a los descensos de la cifra de plaquetas, factor VIII y TP.

**Conclusiones:** El patrón de coagulación se modifica durante los periodos pre y postoperatorio y se detectan asociaciones específicas ligadas a una mayor pérdida de sangre. Una mejor comprensión de los cambios en el perfil de los factores de la hemostasia podría reducir el sangrado y las complicaciones en la coagulación, durante las intervenciones de cirugía ortopédica protésica articular.

**IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO POLIMORFISMO IMPLICADO EN LA FARMACOGÉNICA DEL ACENOCUMAROL; CYP4F2 V433M**

**PO-416**

V. Pérez Andreu, V. Roldán, A.I. Antón, N. García Barberá, J. Corral, V. Vicente, R. González Conejero

Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia

**Introducción:** Los genotipos de VKORC1 y CYP2C9 están ya incluidos en algoritmos matemáticos que, junto con variables clínicas, se utilizan para predecir la dosis más segura en pacientes que inician el tratamiento anticoagulante oral (TAO) con warfarina. Recientes estudios de WGS (Whole Genome Scan) concluyen que ningún otro gen candidato tiene una influencia tan notoria como VKORC1 y CYP2C9 en la farmacogenética de warfarina. Sin embargo, esto no descarta que otros genes puedan modular fenotipos intermedios, explicando modestos porcentajes de variabilidad interpersonal. En este contexto, una nueva variante de CYP4F2 (V433M) se ha relacionado con efectos clínicamente relevantes en pacientes con warfarina.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de CYP4F2 V433M en pacientes que inician TAO con acenocumarol. **Métodos:** Analizamos el genotipo CYP4F2 V433M en 100 hombres que iniciaron TAO con acenocumarol por el diagnóstico de fibrilación auricular. Todos los pacientes eran menores de 75 años y no tomaban medicación que interfiriera con el acenocumarol. Todos empezaron la terapia con 3mg durante 3 días consecutivos. Evaluamos la respuesta inicial a los 3 días cuantificando la reducción de los factores dependientes de vitamina K y considerando el efecto anticoagulante global (INR) de acuerdo al genotipo V433M.

**Resultados:** El genotipo V433M ejerció un efecto dependiente de dosis genética en la reducción de FII, FVII, FIX y FX a los 3 días, siendo los homocigotos 433V (41%) los más sensibles al tratamiento. El FVII alcanzó los niveles más bajos (12 UI/mL en V433V vs. 38 UI/mL en M433M; p=0.001), de acuerdo con la vida media más corta de este factor. El análisis de regresión lineal incluyó el efecto de los genotipos de CYP2C9, VKORC1 y CYP4F2 confirmó que sólo CYP4F2 V433M tiene un efecto independiente en los factores de coagulación. De acuerdo con esto, el INR tras el inicio también fue dependiente de la carga genética del polimorfismo CYP4F2 (p=0.015) y los pacientes V433V necesitaron en promedio 4mg/semana menos de dosis estable que los portadores del alelo 433M (p=0.043). El análisis multivariado de regresión lineal mostró una contribución significativa del polimorfismo CYP4F2 V433M en la variabilidad tanto del primer INR (R<sup>2</sup>=0.14) como en los requerimientos de dosis de acenocumarol (R<sup>2</sup>= 0.19).

**Conclusiones:** Nuestros datos ponen de manifiesto, por primera vez, la importancia del polimorfismo CYP4F2 V433M en la farmacogenética del acenocumarol y aconsejan su determinación para la mayor exactitud en la estimación de dosis terapéutica en pacientes que inician el tratamiento.

SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06; FFIS PI081531.

**MANEJO DE LA TINZAPARINA EN GESTANTES CON TROMBOFILIA Y/O COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS**

**PO-417**

R. Fe Bitaubé, A. Valdivielso López, I. Simón Pilo, C. Couto Caro, A. Torre Sabariego, E. Ríos Herranz, R. Gutiérrez Tous

Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla

**Introducción:** El embarazo es un estado fisiológico de hipercoagulabilidad que aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica. Existen evidencias de que las complicaciones obstétricas (Abruption placentae, desprendimiento de placenta, retraso de crecimiento intrauterino (CIR), abortos) están mediados por fenómenos tromboticos a nivel placentario. Las HBPM son los productos más usados en estudios clínicos publicados de mostrada eficacia y seguridad para la madre y el feto. La tinzaparina es la única que incluye en ficha técnica, la indicación en el embarazo.

**Objetivos:** Valorar tanto la dosis adecuada de tinzaparina como la eficacia y seguridad según las complicaciones asociadas al tratamiento.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio desde abril 2008 hasta junio 2009 que incluye a 42 gestantes con las siguientes indicaciones: 1. Trombofilia riesgo bajo (30), 2. Trombofilia riesgo alto (4), 3. TVP (8), 4. Complicaciones obstétricas (23). Los casos suman más de 42 ya que hay gestantes con más de una indicación. Se inicia la administración de tinzaparina en función del peso, riesgo trombotico y semana de gestación, con un seguimiento individualizado para cada paciente. Posteriormente se realizan determinaciones periódicas de los niveles de Anti Xa en muestras de sangre periférica, con citrato, extraídas 4-5 horas tras la administración de la tinzaparina. Los niveles de Anti-Xa se determinan mediante método de sustrato cromogénico, y según el resultado de los mismos hacemos ajustes de dosis, para mantener unos niveles de anti-Xa de 0.2 a 0.8 si existe bajo riesgo trombotico, y de 0.6 a 1.2 si existe alto riesgo. 35 de las pacientes recibieron dosis cada 24 horas y 7 de ellas cada 12 horas. Se ha hecho el seguimiento hasta el periodo postparto.

**Resultados:** Modificaciones de dosis: 27 de las 42 gestantes han sufrido modificaciones en sus dosis; de las 35 que se administran cada 24 horas 22 de ellas sufrieron cambios (8 una modificación y 14 más de una modificación). De las 7 que se administran cada 12 horas, 6 presentaron cambios y en todas fueron más de uno. Las dosis medias recibidas fueron para las de alto riesgo 92.90 U/kg con un rango 65.06- 128.9 (niveles medio de anti Xa 0.52) y para las de bajo riesgo 67.60 con un rango 40.54 - 119.37 (niveles medio de AntiXa 0.27). Parto: 23 han dado a luz, con un promedio de 38 semanas gestacionales y un peso medio de los niños de 3225 g. Eventos: se ha producido una TVP en el postparto (2.38%), y el recién nacido presentó un CIR. Ningún aborto.

**Conclusiones:** Existe un elevado porcentaje de modificación de dosis y baja incidencia de complicaciones.

**TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO**

**HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR Y PREVENCIÓN DEL ABORTO**

**PO-418**

J.J. Fernández Alba, M. Monge Gil, A. Kopieczny, C. González Macías  
Hospital Clínico Puerto Real. Cádiz

**Introducción:** El S. de Obstetricia y Ginecología constituye el 2.º en consumo de recursos analíticos en las solicitudes de Trombofilia, causa a determinar entre las que originan la prevalencia del aborto de repetición en mujeres en edad reproductiva que oscila del 2 y el 4%.

**Objetivo:** Evaluar los resultados perinatales obtenidos en el tratamiento de gestantes con malos antecedentes obstétricos tratadas con heparina de bajo peso molecular.

**Material y método:** Estudio retrospectivo de casos y controles en el que el grupo control es el mismo grupo de pacientes antes de ser sometidas a tratamiento. Se incluyeron en el estudio gestantes atendidas en la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico del HUPR que presentaban malos antecedentes obstétricos (2 abortos consecutivos o más, aborto tardío, muerte fetal intraútero, crecimiento intrauterino grave o preeclampsia grave en gestación anterior). A todas ellas se les realizó estudio de trombofilia incluyendo proteína C, proteína S, antitrombina III, estudio mutación del gen de la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), factor V de Leyden. En aquellas pacientes en las que se encontraron alteraciones en dicho estudio se les ofertó profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) ajustada a peso, desde el momento del diagnóstico y se mantuvo hasta el final de la gestación. Para el estudio estadístico se realizó una tabla de contingencia 2 x 2 incluyendo el número total de embarazos tratados y no tratados. Tomamos como caso la interrupción del embarazo en el primer trimestre de gestación. Se calculó la razón de ventajas (odds ratio) de presentar un aborto en el grupo de gestantes tratadas con HBPM comparándolas con el mismo grupo de embarazadas en gestaciones anteriores sin tratar. Para el cálculo de la significación estadística se utilizó el test de chi cuadrado, considerando significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 42 mujeres con un total de 141 embarazos. La edad media de las gestantes en el momento del estudio fue de 33,17 años (rango: 23-44; D.T. 4,67). Las indicaciones para la instauración del tratamiento. De las pacientes tratadas, 4 abortaron y 38 presentaron embarazo a término. De las no tratadas, la mitad presentaron abortos. La odds ratio obtenida en las mujeres tratadas fue de 0,06 (intervalo de confianza para el 95% 0,02-0,20). La prueba chi cuadrado (corrección de Mantel-Haenszel) resultó ser 33,16 estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en el tratamiento con HBPM en el tratamiento de gestantes con malos antecedentes obstétricos son alentadores. No obstante, se precisan estudios controlados y aleatorizados para corroborar estos resultados.

**TROMBOFILIA Y GESTACIÓN: EFECTO BENEFICIOSO DE LA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR**

**PO-420**

J. Trujillo, A. Palomo, S. Fernández, F. Rosas, I. Tinoco, A.I. Heiniger  
S.A.S. Hospital Materno-Infantil. Málaga

**Introducción/objetivos:** Decidimos valorar cuáles fueron nuestros resultados de la profilaxis con HBPM en gestantes afectas de trombofilia.

**Material y métodos:** Presentamos 240 embarazadas desde final 2007 con edades 15 y 44 años, media de 32,5 y mediana 32 años. Procedentes de consulta de Alto Riesgo Obstétrico con algún antecedente: abortos de repetición, Desprendimiento Precoz Placenta Norma-inserta (DPPP), eclampsia o preeclampsia, HELLP, prematuridad, muerte fetal intraútero, Retraso Crecimiento Fetal Intraútero (RCFI) y enfermedad tromboembólica. Realizamos estudio de Trombofilia: Anti-trombina III (ATIII), Proteína C (PC), Resistencia Proteína C activada (RPCa), Proteína S (PS), Anticoagulante lúpico (AL), Anticuerpos Anti-cardiolipina (ACA), Homocisteína, Mutaciones 20210 y C677T, y Factor V Leiden (FV L). En los casos que cumplen criterios clínicos con sospecha y negatividad de estas pruebas, se ampliaron con: plasminógeno, alfa-2-antiplasmina, fibrinógeno y Factores VIII y XII; y confirmación de PS dos meses post-parto. En todas las embarazadas en que se demostró Trombofilia, fueron tratadas profilácticamente con HBPM y/o salicilatos (dependiendo del caso), hasta el puerperio. Posteriormente valoramos el tipo de alumbramiento, incidencia de sangrado, así como repercusión sobre el Recién Nacido (RN).

**Resultados:** En las 240 gestantes encontramos: ATIII, PC, (ATIII + PS), (ACA + C677T), (PC + C677T), (PS + 20210 + C677T) y (PS + ACA + C677T): 1 caso en cada uno de ellos. (FV L + PS) y (PS + FV L + 20210): 2 en cada uno. ACA y (PS + FV L + C677T): 3 en cada caso. Hiperhomocisteinemia, y RPCa: 4 en cada. (PS + C677T): 7. PS: 20. Mutación 20210: 21 (20 heterocigotos). Factor V Leiden: 31 (28 heterocigotos). Mutación C677T: 123 (88 heterocigotos). Pérdida de seguimiento: 1. Estudio negativo: 11. Hasta marzo pasado culminaron la gestación 179. De éstas 175 fueron a término, mediante cesárea 74 (42%). Una gestación finalizó en la 34 semanas. Ocurrió una pérdida de 19 semanas (acudió e inició tratamiento una semana antes). Un caso presentó sangrado mayor de 500 ml debido a desgarro vaginal que precisó hemoterapia y cirugía reparadora. Todos los RN presentaron APGAR 9/10 excepto uno con 5/7. El peso de los neonatos fue superior a 3.000 grs en el 98%. Ninguno tuvo manifestaciones hemorrágicas.

**Conclusiones:** La HBPM es beneficiosa y segura como profilaxis o tratamiento en casos de Trombofilia, gestosis, trombosis... Consiguiéndose en nuestro medio culminar gestaciones a término en el 98% de casos, con prácticamente ausencia de complicaciones tromboembólicas como hemorrágicas. Ni efectos adversos en el RN.

**PROYECTO DE ESTUDIO DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO DE LOS ENFERMOS EN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL. CONCLUSIONES PRELIMINARES**

**PO-419**

D. Borrego García<sup>1</sup>, I. Castillo Valero<sup>1</sup>, M. Blanes Company<sup>1</sup>, P.M. Tomé Amal<sup>1</sup>, F. Tarín Rodrigo<sup>1</sup>, V.E. Gil Guillén<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y <sup>2</sup>Unidad de Investigación. Hospital General de Elda (Alicante)

**Objetivos:** Medir el cumplimiento terapéutico de los enfermos con tratamiento anticoagulante oral (TAO). Definir perfiles y patrones de incumplimiento.

**Material y métodos:** Estudio observacional, longitudinal prospectivo, realizado con 110 enfermos en TAO controlados en el Hospital General de Elda, mayores de edad y previo consentimiento informado escrito. Como medida de cumplimiento se utiliza: recuento manual de comprimidos en todas las visitas realizadas durante el estudio se utilizarán MEMS (Monitoring Events Medications Systems) que son contenedores para el medicamento con un microchip en el tapón que detecta cuando se abre y cuando se cierra. No se ha encontrado referencia alguna de estudios de cumplimiento en TAO realizados con esta tecnología. Métodos indirectos basados en la entrevista clínica: Test de Haynes-Sackett y Test de Morisky-Green. Se realizó un pilotaje con los primeros 30 enfermos en un periodo de seguimiento de 3 meses y se obtuvieron unas conclusiones preliminares analizando solamente porcentajes y límites de confianza; se realizó con recuento de comprimidos y test de medida indirectos.

**Resultados:** Conclusiones preliminares: Se realizaron un total de 84 entrevistas (30 primeras y 54 sucesivas) en los 3 primeros meses del estudio llegando a las siguientes conclusiones: La mayoría de los enfermos tienen bajo conocimiento de su enfermedad (57%) y de lo que supone el TAO (67%), y refieren no tener miedo al tratamiento el 97%. El porcentaje de cumplimiento 100% ha sido inferior al previsto (53%) y los métodos indirectos sobrestiman el cumplimiento. No cumplieron las instrucciones dadas, verbales y escritas, un 15% y se necesitaron 3 entrevistas (además de la 1.ª visita) para detectar un cumplimiento de las instrucciones del 100%. Antes de finalizar el estudio con MEMS podemos concluir, con el recuento de comprimidos, que el incumplimiento terapéutico es un problema muy importante en este tratamiento y que son necesarias estrategias de intervención para modificarlo.

**ANÁLISIS POBLACIONAL DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ACENOCUMAROL Y MEJORA DEL CONTROL ANTICOAGULANTE**

**PO-421**

R. Lozano Ortiz<sup>1</sup>, E. Franco García<sup>2,3</sup>, I. Andrés Aribas<sup>1</sup>, L. López Gómez<sup>3</sup>, Á. Pérez Layo<sup>2</sup>, J. Moneva Jordán<sup>3</sup>, V. Carrasco Baraja<sup>3</sup>  
Servicio de Farmacia y Hematología. Hospital Nuestra Señora Gracia.  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Royo Villanova. Zaragoza

**Fundamentos y objetivos:** Acenocumarol es el anticoagulante oral más usado en España. Es efectivo en prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular, indicación mas extendida. Debido al estrecho margen terapéutico, uso en ancianos y variabilidad de respuesta farmacológica, nos planteamos como objetivo realizar un estudio poblacional que valore la influencia de las variables genéticas (CYP2C9 y VKORC1) en la respuesta anticoagulante interindividual.

**Métodos y pacientes:** Se incluyeron 120 pacientes con tratamiento anticoagulante oral (TAO) ambulatorio de más de un mes de duración, pertenecientes al Sector I de Zaragoza. Se consideraron las variables: sexo, edad, diagnóstico que motivó anticoagulación, INR y dosis semanal, dosis ajustada al INR y dosis ajustada al peso. El análisis poblacional de dosis e INR, dosis corregida por INR y dosis corregida por la edad, se realizó mediante test de Parzen. Todos los datos se expresan como media  $\pm$  DS o en porcentaje. El INR objetivo quedó establecido entre 2 y 3.

**Resultados:** Características antropométricas de nuestra población: 48% mujeres; edad media 75,5  $\pm$  10,2 años. Dosis acenocumarol 10,6  $\pm$  6,3 mg/semana; diagnóstico: arritmias 71,6%, valvulopatía protésica 11,7%, enfermedad tromboembólica 9,2%, valvulopatía no protésica 7,5%. Dosis media de acenocumarol: 10,6  $\pm$  6,3 mg/semana y el INR correspondiente de 2,47  $\pm$  0,69. Se calcularon las dosis de anticoagulante ajustada a un INR de 2,4 para una dosis de 10 mg/semana de acuerdo a la fórmula de conversión:  $[INR] \cdot 1 / [INR] \cdot 2 = 2 \cdot \exp \left( \frac{Dosis \cdot 1}{Dosis \cdot 2} - 1 \right)$  y finalmente se ajustaron las dosis a la edad, multiplicándose por un factor 2 (correspondiente a la disminución de actividad enzimática CYP) la dosis de aquellos pacientes mayores de 70 años. A todas las series de datos de dosis, ajustadas por INR y/o edad, se les aplicó el método de Parzen para análisis poblacional, obteniendo como resultado tres poblaciones distintas (t student,  $p < 0,05$ ) relativas a la edad y la presencia o ausencia de alelos (CYP2C9 \*2 y/o \*3 y C1173T VKORC1). La primera (36,4% pacientes) dosis media de 14,10  $\pm$  3,8 mg; la segunda (51,6% pacientes) 6,4  $\pm$  1,9 y la tercera (12% pacientes) 3,2  $\pm$  1,2mg.

**Conclusiones:** Con la aplicación del test CUMACHIPá, análisis genético de CYP2C9 y VKORC1, esperamos mejorar el control posológico del TAO, disminuyendo n.º de ajustes por paciente, n.º total de pacientes que en algún momento no están en INR terapéutico y por tanto, la posibilidad de eventos tromboembólicos o hemorrágicos, aumentando la seguridad del paciente y la eficacia del fármaco.



**INCIDENCIA DE HEMORRAGIA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA OCULAR RECIBIENDO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL: ESTUDIO RETROSPECTIVO**

L. Corbillón, R. Fau, M.C. Muñoz, J. Lorenzo, G. Pérez, C. Cueto Felgueroso  
Hospital Cruz Roja de Gijón

**PO-422**

**Introducción:** En los últimos años, el número de pacientes en tratamiento anticoagulante oral ha experimentado un importante crecimiento debido principalmente a la ampliación de las indicaciones terapéuticas, al mejor conocimiento de los fármacos anticoagulantes y un control más satisfactorio de dicho tratamiento. Estas nuevas condiciones permiten administrarlo a personas de edad más avanzada. En la actualidad, además un número importante de esos pacientes de edad muy avanzada se somete a cirugía de catarata. Gracias a los avances tecnológicos y técnicos en la cirugía oftalmológica podemos realizar esta cirugía en los pacientes anticoagulados sin necesidad de alterar el tratamiento sin los riesgos inherentes a su supresión o sustitución.

**Objetivo:** Determinar la tasa de complicaciones hemorrágicas intraoperatorias y postoperatorias en los pacientes sometidos a cirugía de catarata en tratamiento anticoagulante oral durante el año 2007.

**Material y métodos:** Se analizaron 103 cirugías en 62 pacientes (32: varones y 30: mujeres) con edades comprendidas entre 56-70 años (11,3%), 71-80 años (48,4%), 81-90 años (38,7%) y mayores de 91 años (1,6%). No se realizaron cambios en la terapéutica anticoagulante antes de la cirugía. En todos los pacientes se determinó el valor de INR (Sysmex® CA-1500, Siemens) el mismo día de la cirugía. Se analizó este nivel de anticoagulación encontrando el 11,25% con un rango entre 1,5-1,7; el 30% con INR entre 1,7-1,99; el 47,5% con INR dentro del rango 2-3 y con INR > 3 el 11,25% de los pacientes. En todos los casos se realizó anestesia tópica e intracameral y facoemulsificación con implantación de lente intraocular como intervención quirúrgica. Todos los pacientes se sometieron a una revisión postoperatoria al día, semana y mes siguiente a la cirugía.

**Resultados:** No se registró ninguna complicación hemorrágica durante la cirugía. Solamente un paciente (0,9%) presentó hemorragia subconjuntival en el postoperatorio. Ningún paciente presentó equimosis, hemorragia retrobulbar, hifema, hemorragia supracoroidal. Solamente fue necesario aplazar un día la cirugía en un paciente que presentaba un valor de INR > 4.

**Conclusiones:** Nuestra experiencia, al igual que otros estudios, nos demuestra que la facoemulsificación con anestesia tópica es una intervención segura y eficaz en pacientes en tratamiento con anticoagulante oral. Al igual que en otras series publicadas, la hemorragia subconjuntival ha sido la complicación hemorrágica más frecuente.

## TROMBOSIS E HIPERCOAGULABILIDAD

**DOSIS ÚNICA DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO EN LA REVERSIÓN URGENTE DEL TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K**

S. Novelli, M. Vega, E. Martí, A. Esquirol, J. Mateo, J. Fontcuberta  
Unidad de Hemostasia. Servicio de Hematología.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**PO-423**

Los pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK) tienen mayor riesgo de sangrado por lo tanto mayor riesgo de complicaciones. En la actualidad el complejo protrombínico (CP) es una fuente de factores de la coagulación vitamina K dependientes y su uso está recomendado para la reversión del tratamiento con AVK.

**Objetivo:** Determinar si tras la administración de una dosis única de 600 UI de CP se consigue revertir el efecto anticoagulante de los AVK en el contexto de una urgencia médico-quirúrgica.

**Métodos:** Se recogieron los datos de 90 pacientes a quienes se les administró una única dosis de 600 UI de CP y 30 mg de vitamina K desde marzo del 2004 hasta abril del 2009. El motivo de ingreso fue sangrado gastrointestinal 5,7%, accidente cerebro vascular 66%, cirugía vascular 4,5%, hematoma de partes blandas 5,7%, trasplante cardíaco 5,7%, hemoperitoneo 2,3% y otros 10,1%.

**Resultados:** Se recogió el INR previo a la administración del fármaco así como el INR a la hora, a las 3 horas, a las 6 horas, a las 12 horas y a las 24 horas tras la administración del CP cuando estaba disponible. La mediana del INR al ingreso fue de 3,5 (IC 1,6-9), a la hora fue de 1,99 (IC 1,3-3,2), a las 3 horas de 1,9 (IC 1,2-4,12), a las 6 horas de 1,89 (IC 0,98-3,72), a las 12 horas de 1,58 (IC 1,12-4,75), a las 24 horas de 1,3 (IC 0,9-2,56) respectivamente.

Como era de esperar, la corrección del INR tras la administración de CP estaba condicionada con el INR inicial; siendo más intensa en los pacientes que tenía un INR < 3. La población tuvo una mortalidad del 30%. El grupo de fallecidos tuvo un INR inicial de 4 (IC 1,8-9). El INR a la hora tras administrar el CP fue de 2,3 (IC 1,5-3,2), a las 3 horas de 2,3 (IC 1,4-4,1), a las 6 horas de 2,2 (IC 1,1-3,7), a las 12 horas de 2,2 (IC 1,2-4,8), a las 24 horas de 1,4 (IC 1,2-2,6). El grupo de supervivientes tuvo un INR basal de 3,3 (IC 1,6-9), a la hora, a las 3 horas, a las 6 horas, a las 12 horas y a las 24 horas de administrar CP se obtuvieron INR de 1,8 (IC 1,4-3), 1,7 (IC 1,2-2,6), 1,7 (IC 1,2-2,1), 1,3 (IC 1-2) respectivamente. Se realizó la t de Student para variables independientes y se encontró que las diferencias tanto en el INR de ingreso en el grupo de fallecidos y vivos como en los INR a las 3, 12 y 24 horas tras la reversión con CP eran estadísticamente significativas (p < 0,05).

**Conclusiones:** El uso de una dosis única es efectiva para la corrección del INR ante una urgencia médico-quirúrgica en pacientes con INR < 3. Para INR mayores de 3 las 600 UI de CP no son suficientes.

**TROMBOCITOPENIA RETARDADA INDUCIDA POR ABCIXIMAB. UNA ENTIDAD POCO FRECUENTE**

A. Iborra, N. Fernández Mosteirín, C. Sierra, M. Abio, M. Guillén, M. Torres, C. Salvador Osuna, J.F. Lucía, D. Rubio Félix  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**PO-424**

**Fundamentos:** La incidencia de trombocitopenia en pacientes en tratamiento con ABX ha sido referida en aproximadamente un 4% de los casos, siendo grave (<20x10<sup>9</sup>/L) en un 1%. La forma aguda es más frecuente: aparece a las pocas horas y persiste 2-5 días. Su etiología, desconocida, pudiera deberse a anticuerpos fármaco-dependientes. Excepcionalmente se ha descrito una variante retardada tras primera exposición; mediada por respuesta inmune aparece a los 5-8 días tras interrupción del tratamiento.

**Caso clínico:** Varón de 76 años con antecedente de AIT y estenosis crítica de carótida interna izquierda y 80% carótida interna derecha. Ingresó para colocación de stent en carótida izquierda con administración intraprocedimiento de ABX (1ª exposición). En control post-dilatación se detecta trombo en stent y parte del coágulo migrado al segmento 1º de arteria cerebral media izquierda. Se procede a su eliminación mediante medios mecánicos y fibrinolisis con urokinasa. Dada la situación clínica se procede a intubación y trasladado a UCI, donde se administran dosis de mantenimiento de ABX y ticlopidina. Al 5º día descenso brusco de la cifra de plaquetas (3 x 10<sup>9</sup>/L) y sangrado en zonas de venopunción, vía central yugular y sonda nasogástrica. 24 horas antes plaquetas 239 x 10<sup>9</sup>/L. En ese momento tratamiento con: acetilsalicilato de lisina y HBPM. Se confirma TCP con nueva extracción y recuento óptico. Por cronología y ausencia de clínica trombótica se descarta TCP inducida por heparina, así como otras posibles etiologías (PTAI, CID, hepatopatía, SMD, infección). Dada la secuencia temporal y aparición súbita se sospecha TCP retardada por ABX. Se inició tratamiento con metilprednisolona 1 mg/kg/día y soporte transfusional plaquetario con recuperación de cifras en 48 horas y cese del sangrado.

**Conclusiones:** 1) Aunque excepcional y con frecuencia como diagnóstico de exclusión, existe una TCP retardada tras tratamiento con ABX. Por ello debe valorarse la posibilidad de monitorización plaquetaria en estos pacientes. 2) Debe tenerse en cuenta que tras múltiples exposiciones a uno o más antagonistas la TCP es más severa, pudiendo existir efecto rebote y aumento del riesgo trombótico. 3) El manejo depende de la gravedad, comorbilidad y clínica hemorrágica y se basa en suspender el fármaco, control de cifra plaquetaria y soporte transfusional y corticoides en casos graves.

**DEFORMABILIDAD ERITROCITARIA EN EL PACIENTE OBESO MÓRBIDO: SU RELACION CON PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS Y METABÓLICOS** **PO-425**

A. Vaya<sup>1</sup>, R. Cámara<sup>2</sup>, A. Hernández Mijares<sup>3</sup>, M. Romagnoli<sup>4</sup>, M.<sup>5</sup>L. Martínez Triguero<sup>1</sup>, D. Corella<sup>6</sup>  
<sup>1</sup>Unidad de Hemostasia. Servicio de Análisis Clínico. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Fe. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. <sup>4</sup>Dpto. de Fisiología y <sup>5</sup>Servicio de Epidemiología. Facultad Medicina. Valencia

**Introducción:** La obesidad es una enfermedad altamente prevalente que se asocia a un aumento del riesgo aterotrombótico y tromboembólico. Se ha sugerido que diversas alteraciones reológicas pueden contribuir al desarrollo de eventos vasculares, siendo la deformabilidad eritrocitaria la que más divergencias ha suscitado, centrándose la mayoría de estudios al respecto en el paciente obeso, siendo muy escasos los que valoran la deformabilidad del hematíe en el obeso mórbido. **Objetivo:** Evaluar en pacientes obesos mórbidos y en un grupo control la deformabilidad eritrocitaria y los parámetros lipídicos, hematimétricos, bioquímicos, antropométricos y de resistencia insulínica, para conocer si existen diferencias y establecer la posible asociación de la deformabilidad eritrocitaria con los mencionados parámetros.

**Pacientes y métodos:** Se han incluido 76 pacientes (23 hombres, 53 mujeres, edad 44± 13 años) con obesidad mórbida (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) procedentes del Servicio de Endocrinología de los Hospitales La Fe y Dr. Peset y 79 controles sanos (30 hombres, 49 mujeres, edad 43± 13 años) normopesos (BMI 23+3 kg/m<sup>2</sup>), procedentes del staff de nuestro hospital. La deformabilidad eritrocitaria (DE) se evaluó mediante técnicas ecactimétricas de rayo láser, determinándose el índice de elongación (IE) en un Rheodyn SSD a 12, 30 y 60 Pascales. El resto de parámetros se analizó según publicaciones previas de nuestro grupo.

**Resultados:** Los obesos mórbidos presentaron mayor IMC, cintura, cadera, niveles de glucosa, triglicéridos, hemoglobina glicosilada, insulina, péptido C y leptina (p<0.001), menores niveles de colesterol HDL (p<0,001) y menor HCM y CHCM (p<0.01). La DE estuvo disminuida a todas las tensiones de cizallamiento testadas, especialmente a 30 y 60 Pascales: IE30: p=0.007; IE60: p=0.001. El hecho de ser obeso mórbido se asoció significativamente a un menor IE (p<0.001). El IE no se correlacionó con los índices eritrocitarios, HCM y CHCM (p>0.05), aunque sí con el resto de parámetros antropométricos, bioquímicos y metabólicos (p<0.01). Tras el análisis multivariante, se observó que de todos los parámetros analizados, solo los triglicéridos, la glucemia y la PCR ultrasensible resultaron predictores independientes del IE. Al considerar el perímetro de la cintura, ésta resultó más significativamente asociada al IE (p=0.007), que la media global de la obesidad, que perdió la significación estadística tras el ajuste.

**Conclusión:** La obesidad mórbida se asocia a una menor deformabilidad eritrocitaria, que no depende de los índices hematimétricos, sino de los niveles de triglicéridos y glucosa. El perímetro de la cintura (obesidad abdominal), es dentro de los parámetros antropométricos el que presenta una mayor asociación con la deformabilidad eritrocitaria alterada. La alteración de este parámetro reológico puede, a través de diversos mecanismos, empeorar el flujo sanguíneo en estos pacientes, potenciando el desarrollo de eventos cardiovasculares.

**ESTUDIO DE TROMBOFILIA EN DONANTE Y RECEPTOR DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y EL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA PORTAL Y TROMBOSIS DE LA ARTERIA HEPÁTICA** **PO-427**

R. Ayala, S. Grande, N. Castro, A. Jiménez, R. Bustelos, J. Martínez, E. Moreno, C. Ribera  
 Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Introducción:** La TVP es una complicación bien conocida de los estadios avanzados de la cirrosis hepática y su incidencia varía del 2-26% en diferentes series. Dicha complicación supone un importante riesgo perioperatorio. La TAH posttrasplante hepático es también una complicación frecuente (4-11%), que se relaciona con la técnica quirúrgica, y que ocasiona en más de un 10% de los casos la pérdida del injerto.

**Objetivos:** Estudiar los factores trombofílicos relacionados con la presencia de TVP en el momento del trasplante y los factores asociados al desarrollo de TVP y TAH posttrasplante en un grupo de pacientes sometidos a trasplante hepático entre Enero 2001 y Diciembre 2006 en el Servicio de Cirugía Digestiva del Hospital Universitario Doce de Octubre.

**Pacientes:** En dicho periodo de tiempo se realizaron 441 trasplantes hepáticos en 437 receptores. Se han estudiado 293 receptores, y el momento de estudio fue a los 16,7 meses posttrasplante de media (rango:1-63 meses). Los donantes fueron 41 injerto de vivo y 252 de injerto cadáver.

**Métodos:** En el donante y en el receptor se han llevado a cabo estudios genéticos de la mutación Leiden del factor V (FV Leiden) y de la mutación G20210A del gen de la protrombina (FII G20210A). En el receptor además se realizaron determinaciones de recuento de plaquetas, actividad de protrombina (AP), T de tromboplastina parcial activada, T de trombina, fibrinógeno, antitrombina (AT), proteína C (PC), proteína S (PS), resistencia a PC activada, factor VIII (FVIII), estudio de anticoagulante lúcido (AL), anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM (ACA) y homocisteína.

**Resultados:** Receptores: FV Leiden 2,4% (7/293), FII G20210A 4,5% (13/293), mutación homocigota MTHFR C677F 14,1% (41/293). Donantes: FV Leiden 1,6% (4/222), FII G20210A 2,8% (7/222), mutación homocigota MTHFR C677F 13% (33/222). Trombosis pretrasplante en 21,4% (TVP 14,7%), y trombosis posttrasplante en el 12,8% (TAH 9%). En el análisis multivariante la única variable asociada a trombosis pretrasplante fue la obesidad (OR 17,1, p<0,02), y en la trombosis posttrasplante fueron los niveles elevados de fibrinógeno (OR 1, 008; p0,01) y los receptores infantiles (OR 0,194; p<0,008). En el análisis de supervivencia, sólo los niveles elevados de factor VIII se relacionan con una peor supervivencia global del receptor (p<0,003).

**Conclusiones:** Ningún parámetro de laboratorio se asoció con la trombosis del injerto a excepción de los niveles elevados de fibrinógeno. Por este motivo, con estos resultados no se puede recomendar realizar un estudio de trombofilia en los receptores/donantes de trasplante hepático para evitar complicaciones trombóticas del injerto.

**ESTUDIO DE POLIMORFISMOS TROMBOFÍLICOS EN MUERTE SÚBITA POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR** **PO-426**

M.ªR. Gutiérrez Tous, J. Lucena, B. Piazza, R. Gil, R. Fé, A. Valdivielso, M. Vahi, E. Ríos  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Valme. Instituto de Medicina Legal. Sevilla

**Introducción:** Para que se produzca muerte súbita (MS) en un individuo con un corazón y pulmón previamente sanos, el tromboembolismo pulmonar (TEP) debe ser masivo, con una oclusión respiratoria de más de dos tercios de la circulación pulmonar, fracaso ventricular derecho y shock.

**Objetivo:** Analizar la prevalencia de los polimorfismos trombofílicos (PT) en relación a la MS por TEP.

**Material y métodos:** Individuos fallecidos en la provincia de Sevilla por MS, a los cuales en el estudio necróscico se le ha diagnosticado como causa de muerte TEP masivo con o sin trombosis venosa profunda (TVP) asociada: desde 1-11-07 hasta el 7-5-09, se han realizado en el Instituto de Medicina Legal 21 autopsias con estas características, en cada una de ellas se ha obtenido una muestra de sangre periférica, que ha sido enviada al Servicio de Hematología del Hospital de Valme, para la extracción de ADN y posterior estudio de los polimorfismos.

**El estudio de los PT:** Factor V Leiden, mutación de la protrombina 20210 y mutación C46T del Factor XII, ha sido realizado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en tiempo real, en Termociclador LightCycler.

**Resultados:** Las autopsias realizadas corresponden a 13 mujeres y 8 varones con edades comprendidas entre los 8 y 80 años, media de edad 54,7años. De las 21 muestras estudiadas, en 10 (47,61%) se han detectado PT; factor V Leiden heterocigótico en 4 casos (19,04%), la mutación de la protrombina 20210 heterocigótica en 5 casos (23,8%) y la mutación C46T del gen del factor XII homocigótica en 4 casos (19,04%). Dos de estas muestras presentan defectos combinados, una doble heterocigótico para factor V Leiden y mutación de la Protrombina 20210 y la otra doble heterocigótico para factor V Leiden y mutación de la protrombina 20210 y homocigótico para la mutación C46T del gen del factor XII. En esta comunicación se recogen datos preliminares de un estudio prospectivo que se preve finalizará en 2011.

**Conclusión:** Los PT tienen una alta prevalencia en la MS por TEP.

**TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS CEREBRALES Y TROMBOFILIA: REVISIÓN RETROSPECTIVA** **PO-428**

A. Iborra, N. Fernández Mosteirín, M. Abio, C. Sierra, M. Guillén, M. Torres, C. Salvador Osuna, J.F. Lucía, D. Rubio Félix  
 Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Fundamentos:** La TSVC es una patología infrecuente con presentación clínica variable y en ocasiones difícil de identificar al inicio. Afecta a cualquier grupo de edad existiendo factores predisponentes identificables en un 80%. Las técnicas de neuroimagen aportan el diagnóstico definitivo. El pronóstico es favorable en la mayoría de los casos.

**Objetivos:** Análisis retrospectivo de una serie de pacientes en tratamiento anticoagulante oral (TAO) tras sufrir una TSVC. Comparar los resultados demográficos, clínicos y terapéuticos con los referidos en la literatura.

**Métodos y pacientes:** Revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes de nuestro centro en TAO tras sufrir una TSVC entre 2002-2009. Se recogieron datos demográficos, factores de riesgo, trombofilia congénita y/o adquirida, presentación clínica, métodos diagnósticos, tratamiento y supervivencia.

**Resultados:** 13 pacientes sufrieron TSVC, 7 mujeres (53,85%) y 6 hombres (46,15%), media de edad 41 años (9-88). 9 (69,23%) presentaban factores de riesgo (5 mujeres tomaban anticonceptivos orales, 1 PTAL, 1 LES, 1 homocistinuria y 1 enfermedad de Behçet) y 4 (30,77%) trombosis idiopática. 5 (38,46%) presentaron trombos en localización única frente a 8 (61,54%) con más de un área afectada. Localización: 3 seno longitudinal superior, 2 seno transverso, 6 seno longitudinal superior y transverso, 1 seno transverso y sigmoide y 1 seno longitudinal inferior y yugular interno. Clínica: cefalea en 9 casos (69,23%) y otras alteraciones neurológicas (3 convulsiones y 1 parestesia). Hipercoagulabilidad: 6 presentaban anticoagulante lúcido positivo (46,15%), 6 (46,15%) presentaban mutaciones trombofílicas: 1 heterocigoto MTHFR, 1 heterocigoto protrombina, 3 homocigotos MTHFR, 1 doble heterocigoto MTHFR/protrombina, y 3 (23,08%) con estudio normal. Diagnóstico: RMN (1), TAC y angio-RMN (11), y TAC y RMN (1). Tratamiento inicial: heparina sódica (HNa) (6), HNa-HBPM (5), no tratamiento (2). 10 pacientes (76,92%) continuaron con TAO. Supervivencia: 10 (76,92%) vivos, 3 (23,08%) fallecidos durante la fase aguda.

**Conclusiones:** 1) Nuestra serie confirma los hallazgos descritos previamente con un predominio de causas desencadenantes (estados de hipercoagulabilidad y con frecuencia toma de anticonceptivos orales), y una mayor frecuencia a la referida de localización múltiple (61,54%). 2) La clínica predominante es la cefalea inespecífica, sintoma único en un 69,23%. Por tanto la TSVC debe considerarse en el diagnóstico diferencial, sobre todo en mujeres jóvenes que toman anticonceptivos orales con dicha clínica. 3) En cuanto al tratamiento antitrombótico inicialmente de elección parece la HNa o HBPM, y posteriormente TAO 3-6 meses, manteniéndolo a largo plazo en pacientes con TSVC y trombofilia, así como en los casos de recurrencia cerebral o en otra localización.

**HIPERCOAGULABILIDAD EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET**

**PO-429**

I. Fernández Bello<sup>1</sup>, F.J. López Longo<sup>2</sup>, M. Martín Salces<sup>1</sup>, M.T. Álvarez Román<sup>1</sup>, A. Rodríguez de la Rúa<sup>1</sup>, V. Jiménez Yuste<sup>1</sup>, N. Butta<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz, Madrid  
<sup>2</sup>Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

La enfermedad de Behçet es una enfermedad rara (prevalencia en España de 5-7 pacientes entre 100.000 habitantes), sistémica, crónica, de tipo autoinflamatorio, que se caracteriza por la presencia de úlceras orales y genitales recurrentes, lesiones en la piel, uveítis y vasculitis multisistémica. El 40% de los pacientes sufren trombosis que comprometen su vida.

**Objetivos:** Para intentar dilucidar las causas de la trombosis en la enfermedad de Behçet hemos estudiado en estos pacientes las características funcionales de las plaquetas y la formación de trombos in vitro. También hemos medido los niveles plasmáticos de los factores de coagulación y de CD40L soluble (sCD40L). El sCD40L, proteína de la familia del factor de necrosis tisular, es un mediador importante de reacciones inflamatorias. El sCD40L está elevado en el plasma de pacientes de varias enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, por lo que se ha postulado que su concentración plasmática puede usarse como marcador de procesos inflamatorios.

**Métodos:** Se estudiaron 14 pacientes con enfermedad de Behçet y 14 controles sanos de igual sexo y edad que los pacientes. La expresión del receptor de fibrinógeno en la superficie de las plaquetas y su activación por 100 microM TRAP se analizaron por citometría de flujo. La formación del coágulo in vitro se realizó con un tromboelastógrafo ROTEM®. Los niveles de los factores de coagulación y de sCD40L se determinaron con kits comerciales.

**Resultados:** Los pacientes con enfermedad de Behçet presentaron un tiempo de coagulación (CT) inducido por el mecanismo extrínseco menor que el del grupo control (p<0,05; test de Mann-Whitney), con valores plasmáticos más altos de FVII (p<0,05; test de Mann-Whitney). No se observaron diferencias en las características del coágulo formado por la vía intrínseca de la coagulación ni en los niveles plasmáticos de los factores FVIII, FII, FV, FX, FXI y FXII. Las plaquetas de los pacientes con Behçet unieron igual cantidad de fibrinógeno en condiciones basales y tras ser activadas con TRAP que los controles. Tampoco se encontraron diferencias en los niveles plasmáticos de sCD40L.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que los pacientes con enfermedad de Behçet presentan un estado de hipercoagulabilidad que podría ser explicado, al menos en parte, por un aumento en los niveles circulantes de FVII. Por otra parte proponemos que la concentración plasmática de sCD40L no puede utilizarse como marcador de todos los procesos inflamatorios.

**EFICACIA DEL ESTUDIO DE TROMBOFILIA CONGÉNITA EN FAMILIARES ASINTOMÁTICOS**

**PO-431**

M.S. Díaz Gallardo, M.E. Mingot Castellano, M.R. Prieto Bonilla, A.I. Heineiger Mazo  
 Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga

**Introducción:** El término trombofilia define desórdenes de la hemostasia ligados a factores genéticos o adquiridos, que predisponen a sufrir eventos tromboembólicos. La enfermedad tromboembólica (ET) provoca más muertes en la Unión Europea que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, accidentes en carretera y cáncer de mama juntos. En pacientes con ET no asociada a factores de riesgo adquiridos la realización de un estudio de trombofilia parece clara y coste-efectiva, cuestión no validada en familiares de primer grado asintomáticos.

**Objetivos:** Valorar la incidencia de trombofilia en una población de pacientes con ET y en familiares asintomáticos de primer grado, con el fin de analizar eficiencia de estos estudios en dicha población.

**Material y método:** Revisamos un total de 112 sujetos remitidos para estudio de trombofilia entre junio de 2007 y mayo de 2009. El estudio de trombofilia básico incluye hemograma, bioquímica general, coagulación con fibrinógeno, resistencia a la proteína C activada (RPCA), antitrombina III (ATIII), proteína C (PC), proteína S (PS), Homocisteína, FV Leiden, mutación C677T MTHFR, mutación protrombina 20210A, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y antiβ<sub>2</sub>glicoproteína. En sujetos asintomáticos familiares de 1º grado obviamos los analíticos de trombofilia adquirida. Situaciones clínicas de trombofilia adquirida recogidas: edad, tabaquismo, hipertensión (HTA), dislipemia, diabetes, sobrepeso, embarazo, terapia hormonal e inmovilización. Análisis estadístico descriptivo e inferencial, Chi-cuadrado para variables cualitativas y T de Student para cuantitativas.

**Resultados:** De los 112 sujetos estudiados, 47 tienen antecedentes personales de ET (58.4% venoso, 22.4% arterial, 19.1% complicación obstétrica) y 65 son sujetos asintomáticos familiares de primer grado. El 87.2% de los estudios de trombofilia congénita de pacientes con ET y el 87.7% de los de familiares resultan positivos. La incidencia de trombofilia congénita y adquirida en la población con antecedentes personales de ET es similar a la descrita en la literatura, y en nuestro caso idéntica en su distribución a la de los familiares asintomáticos, no encontrando diferencia alguna en nuestra experiencia entre ambos grupos (Ver tabla).

**Conclusiones:** No existe un consenso a cerca de la indicación del estudio de trombofilia en familiares de primer grado asintomáticos de individuos con ET. Por el contrario, dichos estudios en sujetos con ET son aceptados como coste-efectivos (coste diagnóstico para evitar un evento entre 9.000 y 50.000euros). La trombosis es el resultado de la interacción de factores congénitos y ambientales y, en nuestra serie, la distribución de los mismos coincide en sujetos con ET y en sus familiares asintomáticos. Por ello, creemos apropiada la realización del estudio de trombofilia por igual en ambos colectivos como medida coste efectiva de prevención.

	Factores de riesgo vascular adquiridos			Trombofilia congénita			
	Pacientes con ET (n=47)	Familiares asintomáticos (n=65)	p	Pacientes con ET (n=47)	Familiares asintomáticos (n=65)	p	
Edad (media)	44±14 años	37±15 años	ns	AT-III	2.1%	0	ns
Sexo (Varón/ Mujer)	18/29	22/43	ns	Proteína S	19%	15.4%	ns
Tabaquismo	34%	21.5%	ns	Proteína C	0	1.5%	ns
Sobrepeso	6.4%	7.7%	ns	RPCA	28%	15%	ns
HTA	17%	16.9%	ns	Protrombina 20210A	6.4%	15.4%	ns
Dislipemia	12.8%	18.5%	ns	Hiperhomocisteinemia	28%	42%	ns
Diabetes	4.3%	3.1%	ns	Anticoagulante circulante	0		ns
T. hormonal	7%	2%	ns				

**ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS EN UN GRUPO DE 308 PACIENTES CON ETEV. CARACTERIZACIÓN DEL SUBGRUPO DE TROMBOSIS DE LOCALIZACIÓN INUSUAL**

**PO-430**

M.S. Sánchez<sup>1</sup>, A.B. Santos<sup>1</sup>, A. García Raso<sup>1</sup>, R. Mata<sup>1</sup>, E. Askari<sup>1</sup>, C. Serrano<sup>1</sup>, I. Mahillo<sup>2</sup>, E. Prieto<sup>1</sup>, C. Soto<sup>1</sup>, J.L. López<sup>1</sup>, C. Paniagua<sup>1</sup>, J. Outeiriño<sup>1</sup>, P. Llamas<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicios de Hematología y Hemoterapia y <sup>2</sup>Epidemiología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid

**Objetivos:** Analizar la distribución de diferentes factores de riesgo trombótico en una población de 380 pacientes diagnosticados de ETEV. Analizar las características del subgrupo de trombosis de localización inusual.

**Pacientes y métodos:** Se analizaron 380 pacientes diagnosticados de ETEV (180 hombres y 200 mujeres), edad media 51.9 ± 18.2 años y remitidos a la consulta de trombosis entre 2002-Marzo 2009. Los tipos de trombosis considerados fueron: 1) TVP en miembros inferiores (MI); 2) TEP±TVP; 3) TV Superficial (TVS); 4) TV miembros superiores (MS); 5) TV en localizaciones inusuales (LI). Se analizaron datos de: recurrencia trombótica, embarazo, toma de anticonceptivos orales (ACO) y enfermedad autoinmune. El análisis genotípico incluyó FV Leiden y FT 20210A. Se analizó además, la variante JAK2 V617F en las trombosis de localización inusual. El análisis estadístico se realizó con el software Stata v.10.

**Resultados:** La edad media del primer episodio trombótico fue 48.7±18.5. Existía historia familiar de trombosis en el 28.4% de los pacientes. La distribución del tipo de trombosis (sin diferencia entre sexos) fue: TVP-MI, 164 (43.2%); TEP±TVP, 153 (40.3%); TVP-MS, 9 (2.4%); TVS, 20 (4.9 0%); LI, 35 (9.2%). El 32.7% de los pacientes presentaron más de un episodio trombótico. Del grupo de mujeres, en 23% el episodio trombótico coincidió con la toma de ACO y 8% fue en el curso del embarazo. Un 7.63% presentó una enfermedad autoinmune (diagnosticada en el momento de la trombosis o ya existente). Considerando el grupo de las 35 trombosis de localización inusual (S. Budd-Chiari 9, mesentéricas 7, senos venosos 4, yugular 3, TV retiniana 8, otras 4), no encontramos diferencias respecto al grupo global en edad, sexo, ACO, enfermedad autoinmune, embarazo. Si hubo en este subgrupo menos recurrencias trombóticas 17% (p<0,05). En el 37,2% de las trombosis de LI se encontró un factor de riesgo: 2 ACO, 2 FV Leiden, 2 SAF, 3 hábitos tóxicos, 4 JAK2 V617F positivo (2 S. Budd-Chiari, 1 mesentérica, 1 senos venosos).

**Conclusiones:** No observamos diferencias en los factores analizados entre el grupo global de ETEV y las LI, excepto en el menor porcentaje de recurrencias trombóticas, probablemente debido a que estos pacientes reciben tratamiento anticoagulante a largo plazo. En las trombosis de LI es recomendable realizar la mutación JAK2 V617F para descartar un S. mieloproliferativo oculto.

**INSULINEMIA, ÍNDICE DE INSULINO-RESISTENCIA Y TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

**PO-432**

A. González Ordóñez, I. Riaño Galán, D. Macías Robles, M. Morán Alcalá, C. Fernández Canal, J.M. Vicente, J. Medina Rodríguez  
 Servicios de Hematología, Medicina Interna y Pediatría. Hospital San Agustín

Existe amplio consenso acerca de la implicación de los desórdenes metabólicos de glucosa, lípidos y lipoproteínas en la patología trombótica arterial. Sin embargo, la evidencia implicando resistencia a insulina en la patología trombótica del territorio venoso es bastante más débil. Efectuamos un estudio observacional buscando la asociación entre niveles de insulina, índice de insulinoresistencia (IIR) y aparición de tromboembolismo venoso (TEV).

**Población y métodos:** Estudio observacional analítico de casos y controles con inclusión de 80 pacientes consecutivos diagnosticados de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) por métodos objetivos y 80 sujetos de similar edad y sexo sin antecedentes (personales/ familiares) de TEV. Globalmente, 84 hombres y 76 mujeres con una edad [media (DE)] de 62,6 (13,3) años. La glucosa y la insulina (enzimoinmunoensayo) séricas basales sirvieron de base para calcular el IIR por el modelo matemático HOMA (homeostasis model assessment).

**Resultados:** La glucemia basal fue similar (DNS) mientras que insulinemia fue de 14,3(14,9) en casos y 9,7(11,2) (mcUI/ml) en controles (p<0,0001) mostrando correlación con el índice de masa corporal (en pacientes y controles) y con el de cintura/cadera (solo en pacientes). El IIR (HOMA) fue significativamente superior entre casos [61,4 (66,7)] con respecto a los controles [44,3 (55,8) p=0,005] y mostró correlaciones similares. Tras excluir a los sujetos diagnosticados de diabetes (7 pacientes y 10 controles) las diferencias persistieron en ambos casos. Valores extremos de insulinemia mostraron notable asociación con el TEV, de modo que el P80 (15,5 mcUI/ml) presentó una OR= 3,3 (1,6-6,5) con p<0,001 y el P95 (26,5 mcUI/ml) una OR= 5,1 (1,7-15,3) con p<0,01. El índice de insulinoresistencia mostró un comportamiento similar con una asociación ligeramente inferior. De confirmarse estos datos en estudios prospectivos, podría suponer que una moderada hiperinsulinemia representa para el territorio venoso un factor de riesgo equivalente a una trombofilia típica (FV Leiden o FII 20210A).

**Conclusiones:** 1) Los niveles basales de glucemia no parecen asociarse al TEV. 2) Sin embargo, los valores elevados de insulina y el índice de insulinoresistencia podrían representar un riesgo tromboembólico significativo también en territorio venoso.

**ASOCIACIÓN ENTRE HIPERINSULINEMIA E INSULINO-RESISTENCIA Y PARÁMETROS DEL POTENCIAL DE TROMBINA ENDÓGENO**

**PO-433**

A. González Ordóñez, A. García Arias, M. López Sampayo, M. Morán Alcalá, J.M. Fernández Carreira, E. González García, J.M. Vicente. Y. Zanabili *Servicios de Hematología e Investigación. Hospital San Agustín*

La relación entre la hiperinsulinemia y resistencia a insulina y la tendencia a desarrollar patología aterotrombótica parece establecida, habiéndose invocado al estado inflamatorio sistémico asociado. Un nuevo test que pretende evaluar la generación endógena de trombina (El ETP de Siemens) está siendo desarrollado como método global para conocer la coagulabilidad del plasma citratado pobre en plaquetas. Estudiamos una población sin antecedentes tromboticos buscando la posible asociación entre niveles elevados de insulina y el correspondiente índice de insulinoresistencia (IIR) y los distintos parámetros del Potencial de Trombina Endógeno.

**Población y métodos:** Estudio observacional analítico de 80 sujetos libres de antecedentes tromboticos (44 hombres y 36 mujeres) con una edad [media (DE)] de 63,0(12,4) años. La glucosa y la insulina (enzimoinmunoensayo) séricas basales se emplearon para establecer el IIR siguiendo un modelo matemático (HOMA/homeostasis model assessment). Se evaluaron los parámetros característicos del ETP. Tiempo de latencia (LagT), Concentración máxima (Cmax), Tiempo hasta la Cmax (Tmax) y el valor que se considera más representativo: el área bajo la curva de generación de trombina (ETP/ABC).

**Resultados:** La insulinemia mostró una débil correlación positiva con el área bajo la curva ( $r = 0,27$ ) ( $p = 0,02$ ) y con la Cmax ( $r = 0,23$ ) ( $p = 0,04$ ). Los sujetos que se encontraban en el cuartil superior de la distribución ( $>14,6$  mcU/ml) tenían un ETP (ABC) significativamente superior [425,4 (54,3) vs. 402,0 (40,5)] con una  $p < 0,05$  si bien la Cmax no fue diferente (DNS). Análogamente, el IIR (HOMA) mostró correlación positiva con el área bajo la curva ( $r = 0,29$ ) ( $p < 0,01$ ) y con la Cmax ( $r = 0,26$ ) ( $p = 0,02$ ) presentando los sujetos del cuartil superior (IIR  $> 72,0$ ) una mayor ABC [430,0 (50,8) vs. 400,3 (40,9)] con una  $p = 0,01$  y una tendencia (no significativa) a mostrar superiores Cmax ( $p = 0,07$ ).

**Conclusión:** Los niveles de insulina y el índice de insulinoresistencia (HOMA) se correlacionan positivamente con algunos parámetros del ETP que sugieren hipercoagulabilidad. Concretamente, los sujetos con hiperinsulinemia e insulinoresistencia tienden a mostrar una mayor área bajo la curva, que es el parámetro más representativo del potencial de trombina endógeno. Este hallazgo podría representar una forma de fenotipo intermedio de la hipercoagulabilidad observada en dichos sujetos, por lo que demanda posteriores investigaciones.

**SÍNDROME POSTROMBÓTICO EN UNA SERIE DE TROMBOSIS VENOSA: ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS**

**PO-435**

M.S. Sánchez<sup>1</sup>, A. García Raso<sup>1</sup>, R. Mata<sup>1</sup>, E. Askari<sup>1</sup>, E. Mahillo Fernández<sup>2</sup>, P. Llamas<sup>1</sup> *Servicios de <sup>1</sup>Hematología y Hemoterapia y <sup>2</sup>Epidemiología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid*

**Introducción:** El síndrome posttrombótico (SP) es una complicación crónica asociada a la trombosis venosa profunda (TVP). Se desconoce su incidencia real, así como los posibles factores predisponentes.

**Objetivo:** Analizar la incidencia de SP en un grupo de pacientes con TVP. Identificar los factores clínicos y genéticos asociados.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron de forma retrospectiva 182 pacientes con ETEV y remitidos de forma consecutiva a la consulta de trombosis entre 1-2007 y 3-2009. En el grupo de TVP se valoró periódicamente la presencia de SP por eco-doppler de compresión. Se recogieron los factores clínicos: localización de la trombosis MMII, recurrencia trombotica, embarazo, toma de anticonceptivos (ACO), y enfermedad autoinmune asociada. Se analizaron también factores genéticos: FV Leiden, PT 20210A, y C677T MTHFR. Se incluyeron 200 controles ajustados por edad y sexo con los pacientes. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata v.10.

**Resultados:** De los 182 pacientes incluidos en el estudio, 57% fueron mujeres (104) y 43% hombres (78), edad media 53.2±17.7. El tipo de trombosis fue: TVP MMII +TEP, 20.33% (n= 37 casos); TVP MMII, 49.45% (n= 90); TEP, 14.29% (26 casos); TVP M. superiores, 4.95% (n= 9); TV superficial, 3.3% (n= 6); y localización inusual (portal, mesentérica y senos venosos cerebrales), 7.69% (n= 14). Los pacientes con TVP MMII tuvieron afectación poplitea (39.62%), ileofemoral (34.91%), o ambas (25.47%). Del total de pacientes: 32% presentaron más de un episodio trombotico y 9.34% tenían una enfermedad autoinmune. Analizando el grupo de mujeres, en 12.6% el episodio trombotico se asoció a embarazo, y en 28.8% se constató el uso de ACO. La PT 20210A al igual que el FVL fueron FR trombotico con OR ajustadas de 3.7 (IC95% 1.45-9.76) y 4.93 (IC95% 1.93-12.55) respectivamente. Para la mutación C677T obtuvimos un OR de 2,3 (IC95% 0,95-5,66. Considerando los 127 pacientes que presentaron TVP ± TEP, la incidencia de SP fue del 35.71%. Observamos asociación entre el SP y la localización ileofemoral ( $p < 0,01$ ), la recurrencia trombotica ( $p < 0,001$ ), el embarazo ( $p = 0,032$ ), y el ser portador de la PT 20210A ( $p = 0,006\%$ ).

**Conclusiones:** En nuestra serie, la incidencia de SP ha sido elevada (35.71%), y se ha relacionado con la localización de la trombosis, recurrencia trombotica, embarazo y presencia de la PT 20210A. El seguimiento protocolizado del desarrollo de SP en las TVP y el conocimiento de los FR asociados, nos podrá ayudar al manejo precoz de esta complicación, pudiendo mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

**VALORACIÓN DEL TROMBO RESIDUAL EN PACIENTES CON TVP IDIOPÁTICA Y SU RELACIÓN CON OTROS FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA TROMBÓTICA**

**PO-434**

D. Piñar<sup>1</sup>, P. Beneit, R. Sánchez<sup>2</sup>, J. Bernabéu, P. Marco *Servicios de Hematología y Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante*

**Introducción:** La persistencia de trombo residual en la ecografía de control tras un primer episodio de TVP se ha relacionado con el riesgo de recidiva trombotica. Varios artículos recientes han analizado la relación entre la presencia de trombo residual y los niveles de dímero-D, sin embargo, poco hay publicado sobre la asociación del trombo residual y otros factores de riesgo de recidiva como son la trombofilia y el síndrome postflebitico. Nuestro objetivo ha sido analizar la relación entre la persistencia de trombo residual y la presencia de trombofilia y síndrome postflebitico.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo prospectivo en el que se incluyen todos los pacientes con un primer episodio de trombosis venosa profunda idiopática, con o sin embolismo pulmonar asociado, diagnosticados y seguidos en los Servicios de Medicina Interna y de Hematología del Hospital General Universitario de Alicante desde enero del 2005 hasta enero del 2008. A todos se les realiza eco-doppler de control a los 6 meses, reevaluación clínica en busca de síndrome postflebitico (escala de Villalta) y estudio de trombofilia.

**Resultados:** Tenemos recogidos 84 pacientes con un primer episodio de TVP idiopática en los que el tiempo mínimo de seguimiento fue de 6 meses y el máximo de 2 años. El 53.6% eran hombres y el 46.6% mujeres, siendo la edad media de 61.7 años (rango 19-91). La presencia de trombofilia y síndrome postflebitico se objetivó en el 32.1% y 35.7% respectivamente. Se realizó eco-doppler de control a 58 pacientes, de los cuales 21 (25%) presentaban trombo residual. De estos 22 pacientes 12 (57.1%) presentaban algún tipo de trombofilia y 12 (57.1%) síndrome postflebitico. La ecografía fue normal en 33 (39.3%) pacientes, de los que 11 (33.3%) tenían trombofilia y 11 (33.3%) síndrome postflebitico.

**Conclusión:** La presencia de trombo residual tras 6 meses de tratamiento en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa idiopática, se asocia de forma significativa con un estado de trombofilia y a las manifestaciones clínicas de síndrome post-trombótico.

**INDUCCIÓN POR TROMBINA DE METALOPROTEASA 10 (MMPO-10) IN VIVO, IN VITRO Y EN PACIENTES CON AUMENTO DE GENERACIÓN DE TROMBINA**

**PO-436**

S. Martínez de Lizarondo<sup>1</sup>, J. Orbe<sup>1</sup>, J.A. Rodríguez<sup>1</sup>, C. Rodríguez<sup>2</sup>, J. Barreneche<sup>1</sup>, J. Martínez González<sup>1</sup>, J.C. Reverter<sup>1</sup>, J. A. Páramo<sup>1</sup> *<sup>1</sup>Laboratorio de Aterosclerosis. Área de Ciencias Cardiovasculares. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC/ICCC). Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona*

La trombina es una serinproteasa con efectos proinflamatorios sobre el endotelio, mediados por receptores de membrana (PAR), y que es capaz de inducir algunas metaloproteasas de matriz (MMPs). Estudiamos el efecto de la trombina sobre MMP-10 en células endoteliales humanas, en ratones y en situaciones clínicas caracterizadas con un incremento de generación de trombina.

**Materiales y métodos:** Se estimularon células endoteliales de vena de cordón umbilical (HUVEC) con trombina humana (0.1-5U/ml), para medir la expresión de mRNA MMP-10 (RT-PCR) y la secreción proteica (ELISA), en presencia o ausencia de hirudina (inhibidor específico de la trombina), de un agonista para el receptor de la trombina PAR-1 (Protease-Activated Receptor-1) y de anticuerpos específicos para PAR-1, para determinar su especificidad. Se determinó la expresión de MMP-10 en aortas de ratones a los que previamente se les había administrado trombina humana (5U/ml) por inyección en la vena de la cola. Se midieron los niveles circulantes de MMP-10 en pacientes con generación de trombina alta [coagulación intravascular diseminada (CID), n=12] y moderada [infarto agudo de miocardio (IAM), n=60].

**Resultados:** La trombina induce la expresión y la secreción endotelial de MMP-10, por un mecanismo dependiente de PAR-1, de forma dosis/tiempo dependiente ( $p < 0,01$ ), efecto que era neutralizado por hirudina. Se obtuvieron resultados similares con un péptido agonista de PAR-1 (TRAP-1), que se bloquearon con el anticuerpo anti-PAR-1 (ATAP-2). La administración in vivo de trombina en ratones aumentó la expresión y localización de MMP-10 en el endotelio aórtico. Además, observamos aumento de los niveles circulantes de MMP-10 en pacientes con IAM ( $p < 0,01$ ) y CID ( $p < 0,01$ ) comparados con controles sanos.

**Conclusión:** La trombina induce la expresión de MMP-10 in vitro e in vivo mediada por la activación de PAR-1. La regulación en la expresión endotelial de MMP-10 inducida por trombina podría constituir un nuevo mecanismo proinflamatorio en patologías tromboticas.

**COMPLICACIONES TROMBÓTICAS ASOCIADAS AL USO DE FACTOR VII ACTIVADO RECOMBINANTE (rFVIIa) EN HEMORRAGIA CRÍTICA**

**PO-437**

E. Panizo, R. Lecumberri, J. Rifón, C. Panizo, J. Pérez Calvo, P. Rodríguez Otero, C. Pegenaute, S. Varea, M. Hernández, J.A. Páramo  
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** La Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó el uso del rFVIIa (Novoseven®) en 1996, para el tratamiento y prevención de hemorragias en pacientes hemofílicos con inhibidores, déficit de FVII, y Trombastenia de Glanzmann. Sin embargo, son frecuentes las publicaciones científicas acerca de la utilización de rFVIIa en indicaciones no autorizadas, con resultados controvertidos y con complicaciones trombóticas que, en ocasiones, pueden ser fatales (O'Connell; JAMA 2006; 295: 293-8).

**Material y métodos:** Entre junio de 2001 y mayo de 2009, 62 pacientes (edad media 55,6 años; 38 varones) recibieron rFVIIa por hemorragias críticas refractarias a tratamientos convencionales, en la Clínica Universidad de Navarra. Se ha analizado la supervivencia, la respuesta al rFVIIa, de acuerdo con el tiempo que se tardó en controlar la hemorragia, y la aparición de complicaciones trombóticas.

**Resultados:** El tipo de hemorragia para las que se indicó rFVIIa fueron: perioperatoria (48,4%), relacionada con procedimientos invasivos menores (11,3%), gastrointestinal en paciente cirrótico (24,2%), secundaria a aplasia post-quimioterapia (4,8%) y otras (11,3%). La supervivencia global a los 30 días fue de 48,1%. El 56,5% de los pacientes respondieron en las primeras 24 horas, mientras que en 21 (33,9%) no se logró controlar la hemorragia. Se objetivaron 9 complicaciones trombóticas (14,5%); 8 (89%) en las primeras 72 horas: 1 infarto agudo de miocardio, 3 isquemias intestinales, 1 accidente cerebro-vascular isquémico, 1 fallo hepático de origen isquémico, 2 trombosis arteriales de extremidades inferiores; y 1 (11%) ocurrida más tardíamente: 1 trombosis venosa profunda. En 2 (6,2%) de las 32 muertes ocurridas, la causa más probable de fallecimiento fue el evento trombótico. El 89% de los pacientes recibieron otros agentes hemostáticos.

**Conclusiones:** Los eventos tromboembólicos son una complicación frecuente asociada al empleo de rFVIIa, por lo que el uso del Novoseven® fuera de las indicaciones autorizadas debe ser individualizado, siendo considerado el balance riesgo/beneficio. Es imprescindible la monitorización clínica estricta del paciente, para un reconocimiento y tratamiento precoz de dichas complicaciones.

**ESTUDIO MOLECULAR DEL GEN DE LA PROTEÍNA C (PROC) EN 4 FAMILIAS CON DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C TIPO I**

**PO-439**

P. Martinho, T. Fidalgo, E. Gonçalves, R. Salvado, C. Silva Pinto, D. Marques, N. Martins, M.L. Ribeiro  
Departamento de Hematología. Centro Hospitalar Coimbra. Portugal

La deficiencia (def) de proteína C (PC) es un factor de riesgo bien comprobado para trombosis venosa (8-10 x superior a pacientes sin déficit). La mayoría de las def congénitas son de transmisión autosómica dominante; las formas homocigóticas son muy raras y cursan con púrpura fulminante neonatal. Los defectos cuantitativos - def tipo I, son los más frecuentes. El diagnóstico cierto no siempre es fácil pues hay superposición de niveles entre individuos heterocigóticos y normales y porque algunos pacientes toman anticoagulantes orales, que disminuyen los niveles de PC. La confirmación del diagnóstico por técnicas de genética molecular aporta una gran ayuda en los casos de diagnóstico dudoso.

**Objetivo:** Caracterización funcional y molecular de def PC en 7 individuos de 4 familias. Pacientes: 7 individuos, pertenecientes a 4 familias, con niveles de actividad de PC reiteradamente bajos. Media de edad 41±18,93. 3/7 con trombosis, uno de ellos con historia familiar que incluye 3 muertes prenatales; 4/7 solo tenían historia familiar de trombosis (Tabla 1).

**Metodología:** Niveles de PC antigénicos (Ag) por ELISA y PC funcional por sustratos cromogénicos. Pesquisa de mutaciones en el gen PROC por amplificación de los 9 exones PCR/secuenciación. En todos los individuos fueron investigados: PS libre, antitrombina, anticoagulante lúpico, FV Leiden y PRT20210G/A.

**Resultados:** En 4 familias se encontraron 3 mutaciones distintas: 197 Gly/Arg, 178 Arg/Gly y 157 Arg/STOP en heterocigotía. Las familias II y IV tienen otros factores de riesgo genético para trombosis. En el paciente I, los niveles de PC son muy cercanos a los valores normales, pero tiene historia personal y familiar de trombosis. En la familia II, 2 pacientes son heterocigóticos para PRT20210G/A, pero solo el paciente II/1 sufrió trombosis. Los 3 individuos con la mutación 157 Arg/STOP presentan los niveles de PC más bajos; el paciente (IV/1) tiene otros dos factores de riesgo - heterocigotía para FV Leiden e PRT20210G/A, no obstante aun no tuvo ningún episodio trombótico. La gran heterogeneidad clínica de estos 7 pacientes no se relaciona con sus niveles de PC (Tabla 1).

Familia n°	Edad (Años)	Sexo	Episodio trombótico	Historia familiar	FV Leiden (N/HTZ)	PRT20210 G/A(N/HTZ)	PC Act (%)	PC Ag (%)	Mutación en el gen PROC
I	55	M	TVP repetición	Positiva	N	N	68	70	197 Gly/Arg
II	47	M	TVP repetición	Negativa	N	HTZ	66	72	178 Arg/Gly
II	67	F	Sin	Positiva	N	HTZ	66	64	178 Arg/Gly
II	35	M	Sin	Positiva	N	N	60	66	178 Arg/Gly
III	34	M	T. vena porta	Negativa	N	N	51	56	157 Arg/STOP
IV	42	M	Sin	Positiva	HTZ	HTZ	36	45	157 Arg/STOP
IV	7	M	Sin	Positiva	HTZ	N	27	29	157 Arg/STOP

TVP: trombosis venosa profunda; T. vena porta: trombosis vena porta; N: sin mutación; HTZ: heterocigotía; PC Actividad (PC act): valores de referencia (69-134%); PC Antigénico (PC Ag): valores de referencia (72-134%).

**Conclusión:** Este estudio molecular se reveló de gran utilidad para identificar individuos con riesgo trombótico por def PC tipo I, en particular los que tenían niveles de PC muy próximos de la normalidad y sin historia de trombosis. La identificación de mutaciones en el gen PROC distingue los def congénitos de los adquiridos y nos da la oportunidad de ofrecer diagnóstico prenatal a las parejas en riesgo.

**ESTUDIO DE LA GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON LA VARIANTE ALÉLICA DE LA PROTROMBINA G20210A**

**PO-438**

C. Brocal, N. Bastandé\*, E. López Abadía, I. Brocal, P. Beneit, J. Lucas, P. Marco  
Sección de Trombosis y Hemostasia. Servicio de Hematología y Hemoterapia. \*Servicio Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Alicante

**Introducción:** 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=15), grupo 2, pacientes portadores de la mutación de la PT y trombosis previa (n=6), y el grupo control, sujetos sin trombofilia ni antecedentes de trombosis (n=17). La prueba de generación de trombina se ha determinado utilizando el método fluorogénico (Thrombinoscope, Synapse BV, Maastricht, the Netherlands). Los resultados se han expresado como la mediana y los percentiles 25 y 75. El análisis estadístico se realizó con la versión 14.0 del programa estadístico SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), 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. Las variables pico de trombina y el ETP son significativamente superiores en el grupo 2 respecto al grupo 1. Además, se observa una correlación positiva en el grupo 1 (p<0,01) entre el fibrinógeno y el tiempo de eliminación de la trombina (Start Tail) (r = 0,65), y los valores de TAPf funcional muestran una correlación positiva (p < 0,05) respecto al Tiempo del Pico (r = 0,59).

**Conclusiones:** Consideramos que la prueba de generación de trombina podría aportar información complementaria en el diagnóstico y seguimiento de pacientes portadores de la mutación de la PT G20210A.

Grupo	Lag time (min)	Peak (nM)	Peak Time (min)	Start Tail (min)	ETP (nM*min)
Control (n=17)	2.5 (2.3, 2.7)	456.0 (424.2, 501.3)	4.5 (4.3, 4.7)	20 (19.5, 21.7)	2192.5 (2015.5, 2323.2)
Mut PT G20210A + Trombosis (n= 15)	2.3 (2.0, 2.5) *	564.4 (474.1, 601.9) *	4.5 (4.0, 5.0)	19.5 (18.5, 21.0)	2566.5 (2218.0, 2968.5) *
Mut PT G20210A + Trombosis (n= 6)	3.4 (2.9, 4.3) (†)(#)	594.8 (539.5, 676.5)(#)	5.6 (5.1, 6.8) (†)(#)	26.5 (22.1, 29.1) (†)(#)	3418.2 (3004.9, 3929.4) (†)(#)

Se muestran los valores de la Mediana con el primer y tercer cuartil. (\*), P < 0.05 Mut PT G20210A + Trombosis versus grupo control. (†), P < 0.01 Mut PT G20210A + Trombosis versus grupo control. (‡), P < 0.01 Mut PT G20210A + Trombosis versus grupo Mut PT G20210A + Trombosis. (#), P < 0.01 Mut PT G20210A + Trombosis versus grupo Control.

**INFLUENCIA DEL FACTOR FV H1299R (HR2) EN PACIENTES JÓVENES CON ETEV**

**PO-440**

M. Malo, V. Dourdil, S. Valle, E. Bonafonte, I. Izquierdo, O. Gavin, C. González, M. Paricio, L. Larraz\*, R. M. Cornudella  
Servicios de Hematología e Inmunología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Fundamento y objetivos:** La implicación del FV Leiden en la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es de conocida significancia. Recientemente, han sido publicados diversos trabajos que reconocen al haplotipo FV HR2 (M385T, H1299R, M1736V, D2194G), como posible factor de riesgo para ETEV, aunque su implicación es controvertida.

Planteamos evaluar en nuestro medio la incidencia de la mutación del FV H1299R (HR2) en los pacientes jóvenes con ETEV.

**Métodos y pacientes:** Hemos realizado un estudio retrospectivo durante el periodo de enero de 2007 hasta mayo de 2009, seleccionando 56 pacientes con edades inferiores a 55 años, a los que hemos realizado además del estudio de trombofilia clásico, un estudio genético ampliado con la determinación de la mutación FV H1299R (HR2), valorando los factores de riesgo asociados a las manifestaciones clínicas de ETEV presentadas.

**Resultados:** En el grupo de pacientes con eventos trombóticos, encontramos la mutación FV H1299R heterocigotos en 8 pacientes, 4 hombres y 4 mujeres (Ratio H/M:1). Las manifestaciones clínicas que presentaron nuestros pacientes fueron TVP (4), TEP/TVP (2), TEP (1) y tromboflebitis de repetición (1). Todos los pacientes con mutación FV H1299R asociaron factores de riesgo para ETEV. En 6 de los pacientes encontramos factores de riesgo adquiridos (2 por inmovilización, 2 con neoplasia, 2 con anticonceptivos orales). En los otros 2 casos, tras presentar una ETEV espontánea detectamos como factores de riesgo congénitos asociados, un déficit de proteína S y una mutación FV Leiden.

**Conclusiones:** 1) La mutación del FV H1299R, considerado un factor trombofílico moderado, encuentra una prevalencia en nuestro medio similar a la descrita en la literatura (14%). 2) La presencia de la mutación FV H1299R en pacientes con factores de riesgo tanto adquiridos como hereditarios implica un mayor riesgo de ETEV. 3) Es recomendable continuar con el desarrollo de estudios más amplios para valorar mejor la implicación del FV H1299R en la ETEV.

## ANEXO Publicación

### BANCO DE SANGRE Y HEMOTERAPIA

#### HEMOVIGILANCIA: INCIDENTES NOTIFICADOS DURANTE 2008 EN NUESTRO HOSPITAL

**Pb-002**

A. Alkorta, M. Lozano, N. Uresandi, N. Argoitia, M.C. Montes, N. Caminos, M. Sirvent, M.C. Francisco, J.R. Furundarena  
Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital Donostia. Donostia-San Sebastián

**Objetivos:** Analizar la incidencia y las características de los incidentes notificados durante el año 2008 en nuestro Hospital.

**Material y métodos:** Desde enero a diciembre del 2008, se han realizado 21.454 actos transfusionales, de los cuales 17.034 corresponden a CH, 1.748 a PFC y 2.672 a plaquetas. Los incidentes notificados se clasifican en tres grupos:

- **Reacciones adversas (RAs):** Respuesta nociva e inesperada en el paciente, en relación con la transfusión
- **Errores en la administración de componentes (EAC):** Episodio en que a un paciente se le transfunde un componente sanguíneo que no cumple los requisitos idóneos o que estaba destinado a otro paciente
- **Incidentes sin efecto/ "casi incidentes":** Cualquier error que de no haberse detectado a tiempo hubiera producido un incidente en el proceso transfusional, pero que al ser detectado antes de la transfusión no se ha llegado a producir.

**Resultados:** Se han notificado en este período un total de 197 casos; a continuación se detalla cada tipo de incidente:

RAs: 69 casos	EAC: 7 casos	Casi error: 121 casos
H.I. Retardada .....2	Prescripción .....1	Extracción .....2
H.I. Incompat. ABO .....1	Selección en laboratorio 4	Discrepancia muestra-solicitud .....47
Alérgica leve .....23	Transfusión .....2	Identificación incompleta de solicitud 63
Alérgica grave .....3		Otras .....9
Febril .....37		
Sobrecarga de volumen .....1		
Refractariedad plaquetar .....2		

**Conclusiones:**

- La incidencia de incidentes notificados durante el año 2008 en nuestro hospital es de un 0,92%, perteneciendo la mayoría a incidentes sin efecto o "casi errores".
- Dentro del grupo de RAs, las más frecuentes son las reacciones febriles, seguidas de las alérgicas leves y dentro de los EAC, la mayoría son debidos a errores en la selección de componentes, por parte del personal del laboratorio.
- Por tanto, gracias al sistema de Hemovigilancia establecido, se han notificado muchos casos de incidentes sin efecto, que si no hubiera estado establecido, posiblemente hubieran transcurrido como EAC o RAs, con mayor trascendencia clínica.
- Por ello, sería conveniente el incrementar los programas de formación del personal, para intentar disminuir los errores a la hora de solicitar la transfusión y concienciar al personal del laboratorio en la importancia de la selección de componentes.

#### TROMBOCITOPENIA NEONATAL ALOINMUNE. IMPLICACIÓN DE DETERMINANTE PÚBLICO Bw6

**Pb-001**

B. Cabanas López de Vergara, M.A. Rodríguez López, R. Ocampo Martínez, J.P. Plaza Villa, I. Rodil Coedo, M. Rodríguez Santamarta  
Hospital Xeral-Cies. Vigo

**Introducción:** La trombocitopenia neonatal aloinmune ocurre cuando existen aloanticuerpos maternos contra antígenos presentes en plaquetas fetales heredados del padre que causan destrucción inmune de las plaquetas del feto. La padece uno de cada 2000-4000 recién nacidos y en 50% de los casos primera gestación a diferencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh (D). La hemorragia intracraneal es la complicación más grave. Anticuerpos anti HPA-1a y anti HPA 5b están implicados. En pequeño porcentaje de casos se detectan anticuerpos HLA de clase I como en el caso que comunicamos.

**Caso clínico:** Recién nacido sano a término, anemia (Hb 10,2g/dl) macrocítica, trombopenia (26000). Sin ictericia neonatal, ni marcadores de hemólisis. CD negativo. No hepatoesplenomegalia. Afebril. Padres sanos no historia de consanguinidad. Madre seguida en consulta de hematología por leucocitosis y trombocitosis detectada en embarazo. Serologías negativas (TORCH). Hemocultivos y Urocultivos negativos. Transfusión de plaquetas al día de vida recuento de 19000. No clínica hemorrágica. Envío de muestras sanguíneas (recién nacido y madre) a centro de trasfusión de Galicia. Escrutinio de anticuerpos anti-HPA/antiHLA clase I, en suero de paciente y madre por técnica ELISA negativo para anticuerpos anti-HPA, positivos para anticuerpos anti HLA I, en suero materno como en el de la paciente. Tipaje HLA paciente y madre: Paciente: A\*02,\*31, B\*39,\*58 (Bw6, Bw4); DRB1\*04,\*04. Madre: A\*02,\*31, B\*44,\*58 (Bw4); DRB1\*04,\*13.

**Estudio de especificidades anti-HLA clase I:** Linfocitotoxicidad con panel de células congeladas en suero materno. En muestra de suero materno reactividad frente 45 de las 58 células del panel. Reactividad específica frente al determinante público Bw6 de todas las células del panel que lo contienen. Tipaje paterno: A\*02,\*31, B\*27,\*39 (Bw4, Bw6); DRB1\*04,\*14

**Conclusiones:** El tipaje HLA del padre, presenta un antígeno Bw6 muy probablemente responsable de la aloinmunización materna. Aunque en muchas ocasiones el diagnóstico de la TNA se descubre de forma casual en un recién nacido asintomático con trombopenia se debe excluir otras causas como infecciones virales o bacterianas, CID y autoinmunidad materna (PTI, Lupus) y realizar un estudio para demostrar la presencia de un aloanticuerpos plaquetarios. El alto riesgo de repetición de la trombopenia en futuras gestaciones obliga a plantearse profilaxis o tratamiento ante natal, y considerar la presencia del aloanticuerpo en la madre en caso de posibles transfusiones.

#### EVALUACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LA HEMOGLOBINA EN EL SOBRENADANTE DE CONCENTRADOS DE ERITROCITOS A TRAVÉS DEL HEMOCUE PLASMA/LOWHGB Y DEL CONTADOR HEMATOLÓGICO LH750 (BECKMAN COULTER)

**Pb-003**

E. Vasconcelos<sup>1</sup>, F. Pereira<sup>1</sup>, A.C. Figueiredo<sup>1</sup>, T. Costa<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Laboratorio de Controlo de Qualidade de Componentes Sanguíneos. Instituto Português de Sangue. Lisboa, Portugal. <sup>2</sup>IZASA, Portugal

**Fundamentos:** Durante el almacenamiento del Concentrado de Eritrocitos (CE) hay un aumento de la hemólisis con la liberación de la hemoglobina (Hgb) para el sobrenadante líquido. La hemólisis en el fin del período de validez (42d) no puede ultrapasar 0,8% de la masa eritrocitaria y es determinado a través de la fórmula: (Hgb livre/Hgb total) x (100-hematocrito). En este estudio nosotros hacemos una comparación entre la determinación de Hgb libre obtenida con el sistema el Hemocue Plasma/Low Hgb (HP) y con el Contador Hematológico LH750 (LH).

**Materiales y métodos:** El HP lee entre 0,03 -3 gr/dl, en cubetas, en las longitudes de onda 570 y 880 nm a través del hemiglobinazida. LH lee entre 0-24gr/dl en la longitud de onda de 544 nm a través del cianometohemoglobina. Recorremos 22sobrenadantes de muestras de CE después de centrifugación a 1400rpm durante 10 minutos y se procedió a la lectura de Hgb en los 2 instrumentos. Adicionalmente, se determinó la linealidad en LH entre 0,03 y 4 gr/dl y se evaluó la repetibilidad (5 replicas). Los resultados se comparan con los obtenidos previamente en HP. Fue hecho la revisión de Hgb libre obtenida en CE d42 del año anterior (n=221) para el cálculo del la mediana y del punto de corte. Para la análisis estadístico se usaron la correlación de Pearson, el método de Bland-Altman para la comprobación de las diferencias entre los 2 métodos, la regresión por el obtener del linealidad y CV para la evaluación del repetibilidad.

**Resultados y conclusiones:** Existe correlación entre los valores obtenidos en CE en los 2 equipos (Max=0,54gr/dl; Min = 0,06gr/dl), (r2=0,96), aunque ligeramente más aumentados en LH. La análisis de las diferencias entre los dos métodos mostró que el valor promedio de la diferencia (HP-LH) fue de -0,02gr/dl e que oscila en el intervalo -0,074 el 0,034gr/dl, también se verificó una tendencia para HP leer valores inferiores comparativamente a lo LH en concentraciones inferiores el 0,15gr/dl. Las linealidades fueron equivalentes a los 2 equipos, (r2 = 0,99), aunque para los valores de hgb < 0,5gr/dl, LH tiene un linealidad inferior (r2=0,98). Los ensayos de la repetibilidad en los 2 equipos mostró un mayor CV en LH para valores bajos de Hgb y en HP para valores altos de Hgb (Tabla 1). La gran variabilidad verificada en el LH para los valores de más bajo Hgb puede ser explicada por la coincidencia con el valor de background considerado aceptable para el fabricante (0,20gr/dl).

**Tabla 1:** Resultados de los ensayos de repetibilidad

LH promedio (%CV)	0,18gr/dl (10,6%)	0,38gr/dl (4,9%)	0,7gr/dl (1,8%)	2,13gr/dl (1,2%)
HP promedio (%CV)	0,17gr/dl (2,7%)	0,38gr/dl (2,3%)	0,68gr/dl (1,6%)	2,07gr/dl (3%)

La mediana de Hgb de CE d42 del año anterior fue de 0,18gr/dl. No fue posible establecer un %punto de corte, porque el cálculo de la hemólisis incluyó valores del hematocrito y Hgb total. Se verificó 2 casos de hemólisis >=0,8% en que el Hgb livre=0,38gr/dl. HP es un equipo especialmente dibujado para la lectura de Hgb bajo y se reveló bastante adaptable a nuestra rutina diaria. Contudo em situações de hemólise maciça a leitura no LH pode ser um recurso como método confirmatório.

**SUDOKU DE ANTICUERPOS**

J.C. Hernández Castellet, M.A. Correa Alonso, I. Sánchez García, G.D. Méndez de Paz, E. Jean-Paul  
Hospital del SAS de Jerez de la Frontera. Cádiz

**Pb-004**

**Objetivo:** Al más puro estilo del juego de entretenimiento, se trata de resolver un panel de anticuerpos en el que destacan varios fundamentos básicos de la inmunohematología y una solución poco corriente aunque descrita en la literatura.

**Paciente y métodos:** Mujer de 42 años de edad, con antecedentes transfusionales durante la primera gestación y actualmente embarazada de otra pareja (2º embarazo). Siguiendo las recomendaciones de la SETZS/SEGO de diagnóstico y prevención de la EHRN, se realiza estudio en el primer trimestre: Grupo ABO/Rh (D): A Positivo. Fenotipo Rh: D+C+c-E-e+. Gmp: DCe/DCe. Escrutinio de anticuerpos irregulares positivo. Test de Coombs directo negativo. Se procede a la identificación.

**Resultados:** En LISS/Coombs se objetiva positividad compatible con un anticuerpo anti-Fya. Con enzimas desaparece la positividad con los hematíes Fya+ y queda/n de manifiesto otro/s anticuerpo/s circulante/s. Las positividades podrían explicarse por la presencia de un anticuerpo anti-Cob, cuyo antígeno correspondiente figuraba afortunadamente en alguna de las células del panel que utilizamos. La positividad con células E+ nos obliga a descartar la existencia de un anti-E. Por efecto dosis, en LISS/Coombs la positividad es más intensa con células en las que el antígeno E es homocigoto que con las células en las que es heterocigoto. Por tanto, podemos deducir que la paciente tiene 3 anticuerpos: anti-Fya, anti-E y anti-Cob. El fenotipo de la paciente para los antígenos correspondientes es Fy (a-,b+) y Co (a+,b-). Su pareja actual es E-, Co (a+, b-).

**Conclusiones:** El antígeno Cob es de los denominados "privado" o de baja frecuencia [el 99,9% de la población es Co (a+,b-)]. Se localiza en receptores de membrana (aquaporinas CHIP-1) transportadores de proteínas hidrófilas. En este estudio se investigó si la red de co-autorías de artículos científicos en el campo de la Hemoterapia reúne las características típicas del "mundo pequeño" y como éstas han evolucionado a lo largo del tiempo.

Como nos muestra este caso, no debemos conformarnos con descartar exclusivamente los anticuerpos más comunes, ya que existen muchos otros frente a antígenos privados que pueden ser causa de patología grave, y el anti-Cob está entre ellos. Por tanto, creemos que es de gran importancia que estos antígenos aparezcan en los paneles de identificación.

**TROMBOCITOPENIA FETAL/NEONATAL ALOINMUNE POR ANTI-HPA-1A**

M. Lozano<sup>1</sup>, A. Alkorta<sup>1</sup>, N. Uresandi<sup>1</sup>, C. Francisco<sup>1</sup>, M. Azcárate<sup>2</sup>, A. Renovales<sup>2</sup>, C. Montes<sup>1</sup>, N. Argoitia<sup>1</sup>, N. Caminos<sup>1</sup>, M. Sirvent<sup>1</sup>, C. Arratibel<sup>1</sup>, M. Trassorras<sup>1</sup>, A. Mendibil<sup>1</sup>, J.R. Furundarena<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Donostia. San Sebastián  
<sup>2</sup>Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos. Galdakao

**Pb-006**

**Introducción:** En la actualidad se considera la causa más común de trombocitopenia grave en el recién nacido con una frecuencia aproximada de 1 caso cada 800-1000 recién nacidos. Se produce como consecuencia de la destrucción de plaquetas fetales/neonatales inducida por un aloanticuerpo plaquetario presente en el suero materno y dirigido contra un antígeno plaquetario específico fetal heredado del padre.

**Caso clínico:** Recién nacido en la semana 38 de gestación. Parto sin complicaciones. Durante las primeras horas de vida, aparición de abundantes petequias y equimosis. En la analítica presenta una cifra de 9.000 plaquetas con el resto de los parámetros dentro de la normalidad. Coombs directo negativo.

Madre sana, sin antecedentes médicos de interés. Antecedentes obstétricos: G2P1A0. Parto anterior sin incidencias con recién nacido sano. El diagnóstico de sospecha fue de trombocitopenia neonatal aloinmune, por lo que se inició el tratamiento del neonato con plaquetas e Ig G IV.

Se extrajeron muestras tanto al neonato, la madre, como al padre al diagnóstico para estudio de confirmación obteniéndose los siguientes resultados:

	Madre	Padre	Neonato
Grupo sanguíneo	B+	O+	B+
Tipaje HPA PCR (BAGene)	HPA 1 b/b	HPA 1 a/a	HPA 1 a/b
	HPA 2 a/a	HPA 2 a/b	HPA 2 a/b
	HPA 3 a/b	HPA 3 a/b	HPA 3 a/b
	HPA 4 a/a	HPA 4 a/a	HPA 4 a/a
	HPA 5 a/a	HPA 5 a/b	HPA 5 a/a
	HPA 15 a/b	HPA 15 a/b	HPA 15 a/a
Ac. anti-HPA 1a/3a/4a (ELISA-GTI PAKPLUS)	Positivos		

Se realiza la prueba cruzada entre el suero de la madre y las plaquetas del neonato y del padre siendo esta positiva (Capture-P, MAIPA)

La evolución tanto clínica como analítica por parte del neonato fue buena. Al 4º día de vida la cifra de plaquetas era de 137.000 y al 6º día de 397.000, dándose de alta.

**Conclusiones:** 1. Sospechar ante neonato de madre sana sin trombocitopenia, con parto sin complicaciones, cuyo recién nacido empieza a las horas de vida con clínica hemorrágica. Todavía hoy en día infradiagnóstica.

2. Iniciar el tratamiento del neonato ante sospecha clínica firme, sin esperar al resultado del estudio serológico. Actualmente, disponibilidad de un registro de donantes habituales con tipaje HPA.

3. ¿Conveniencia de aplicar un programa profiláctico antenatal a las gestantes HPA- 1 a negativas, similar al existente para la Rh D negativas?

**¿ES LA CIENCIA DE LA HEMOTERAPIA UN "MUNDO PEQUEÑO"?**

A. Pereira

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona

**Pb-005**

**Fundamento y objetivos:** El término "mundo pequeño" hace referencia a un grupo social en el que la mayoría de los miembros están muy interconectados entre sí y fue popularizado por el sociólogo Duncan Watts en el libro "Seis grados de separación" Este fenómeno es importante en las comunidades científicas pues promueve la cooperación y el desarrollo. En este estudio se investigó si la red de co-autorías de artículos científicos en el campo de la Hemoterapia reúne las características típicas del "mundo pequeño" y como éstas han evolucionado a lo largo del tiempo.

**Metodología:** Se empleó un algoritmo de búsqueda para recabar de PubMed los artículos sobre Hemoterapia publicados en los períodos 1990-1995 y 2000-2005. Las listas de autores se exportaron al programa de análisis de redes sociales UCINET 6 que permitió calcular los siguientes parámetros: cercanía o número mínimo de autores en la ruta entre dos cualesquiera; coeficiente de apiñamiento o número de triplete que forman triángulos; centralidad o número de conexiones directas entre un autor y los demás; intermediación o número de veces que un autor se encuentra en la ruta más corta entre dos diferentes; número y tamaño de los grupos de autores interconectados entre sí.

**Resultados:** La tabla muestra los principales resultados bibliométricos y del análisis de redes para los dos períodos. El número de autores con una centralidad superior a 20 fue de 3 en el primer período y de 11 en el segundo. El promedio de intermediación de los 10 autores más interconectados fue de 1853 en el primer período y de 6906 en el segundo. No hubo ningún autor español en el grupo principal en ninguno de ambos períodos.

	1990-95	2000-05
Datos bibliométricos		
Nº artículos	1842	2547
Nº autores	4782	7772
Autores por artículo		
Mediana (extremos)	3 (1-8)	4 (1-26)
Sólo un autor	478 (26%)	554 (22%)
Artículos por autor		
Mediana (extremos)	1 (1-48)	1 (1-44)
Sólo un artículo	3808 (80%)	6047 (78%)
Más de dos artículos	215 (4.5%)	411 (5.3%)
Análisis de red social		
Tamaño del grupo principal	78%	86%
Cercanía	4,6	4,7
Coef. de apiñamiento	0,66	0,50

**Conclusiones:** La ciencia de la Hemoterapia constituye un "mundo pequeño"; pues la mayoría de los autores están interconectados entre sí con distancias cortas. Sin embargo, no parece que este fenómeno se haya acentuado en los últimos 15 años. La Hemoterapia española está desconectada del grupo principal de autores.

**CONCENTRADOS PLAQUETARIOS: ESTUDIO COMPARATIVO DE RECuento DE PLAQUETAS EN CONTADORES HEMATOLÓGICOS Y CITOMETROS DE FLUJO**

E. Vasconcelos<sup>1</sup>, A.C. Figueiredo<sup>1</sup>, T. Costa<sup>2</sup>, S. Ribeiro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Controlo de Qualidade de Componentes Sanguíneos. Instituto Português de Sangue. Lisboa. Portugal. <sup>2</sup>ZASA. Portugal

**Pb-007**

**Objetivos:** Los Concentrados Plaquetarios (CP) son ricos en Plaquetas (PLT) y tienen una baja concentración de hematíes y leucocitos. La Citometría de Flujo (CF) es la referencia para recuento de PLT en CP. En este estudio comparamos los recuentos de PLT por CF con los Contadores Hematológicos (CH) CellDyn Sapphire (Abbott), sistema óptico y LH750 (Beckman Coulter), impedancia.

**Material y métodos:** Optimizamos el protocolo de recuento de PLT por CF con CD41 y CD61 en el FC500, Beckman Coulter y CD61 en el FacsCalibur, Beckton Dickinson. Los PLT excedían la linealidad, pelo que se diluirán las muestras para  $\pm 2000000/\mu\text{l}$ . Se avaluaron 54 CP en los dos CH (valor inicial: VI). Partiendo del recuento en el LH750, un operador preparó las diluciones da las muestras en NaCl, que se leyeron en los 4 equipos. El factor de dilución fue aplicado para determinar el valor final (VF). Se calculó el Error Total (ET) en los CH:  $(VF-VI)/VI$ . El grupo control consistió en 33 muestras de donantes de sangre, analizadas en los CH. La análisis estadística consistió en la correlación de Pearson (r) para los resultados de CF y PLT en los donantes, lo Bland-Altman para las diferencias entre los CH y los CF y la regresión Passing-Bablok para la linealidad entre los CH y los CF. El factor de corrección para cada CH fue obtenido a través del valor medio de lo cociente entre los valores obtenidos en los CH y los CF.

**Resultados y conclusiones:** El ET de 4,5% permitió descartar la desviación asociada a las diluciones. Existió correlación en los resultados de CF ( $r=0,929-0,978$ ;  $p=0$ ). El método de Bland-Altman demostró que los CH tenían resultados inferiores a los CF, más evidente en lo CellDyn Sapphire, como se muestra en la tabla.

	FC_61/LH	FC_61/Sap	FC_41/LH	FC_41/Sap	Calibur_61/LH	Calibur_61/Sap
Diferencias (media)	42	57	38	54	32	48
IC 95%	35,7-47,3	50,6-64,3	32,4-43,2	47,5-60,0	27,5-37,5	41,6-55,2
SD	21	25	20	23	18	25
Limite Inf.	0	8	-1	9	-3	0
Limite Sup.	83	107	77	99	68	97

Pela regresión Passing-Bablok (IC 95%) los resultados entre CH e CF eran lineares. Los factores de corrección de CH para CF fueran 1,22 en el LH750 y 1,34 en el CellDyn Sapphire. Non hubo diferencias significativas ( $r=0,9895$ ) en los PLT del grupo control. Concluimos que las diferencias en los CP a través de los CH eran debido a al efecto de matriz. Al contrario del sangre total onde hay criterios definidos para recuento de PLT, no hay asta ahora guidelines que orienten la validación de los CP. Nuestro estudio comprueba que todos los valores de CF fueron equivalentes. La disparidad obtenida en los dos CH resultó de la diferente metodología de recuento de estos equipos. Consideramos que este modelo de estudio, con el cálculo de un factor de corrección para los CH, puede eliminar la variabilidad de resultados que es dependiente del instrumento de medición usado y conducir a una estandarización de resultados.

**OPTIMIZACIÓN DE LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS RH POSITIVO A PACIENTES RH NEGATIVO. REVISIÓN DE 308 PACIENTES**

**Pb-008**

A. Balerdi, J. Mateos, E. Amutio, M. Dueñas, L. Hernández, I. Zuazo, J.C. García Ruiz  
Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

**Fundamentos y objetivos:** El ideal de toda transfusión es hacerla isogrupo compatible. Sin embargo, en la práctica diaria esto no siempre es posible, más aun cuando se trata de recursos escasos como son las plaquetas.

Cuando realizamos una transfusión no isogrupo compatible se nos plantean dos cuestiones: el rendimiento de la transfusión y los riesgos asociados. Las plaquetas no expresan en su superficie antígeno Rh, y la transfusión de plaquetas D+ en pacientes D- no supone una disminución de la supervivencia posttransfusional de estas, pero existe el riesgo de aloinmunización anti-D debido a los glóbulos rojos D+ presentes en los concentrados de plaquetas. Trabajos previos han documentado una incidencia entre 0-19% de inmunización en pacientes D- que recibieron transfusión de pool de plaquetas D+.

Para disminuir el riesgo de isoimmunización se recomienda la administración de la vacuna Rh IgG tras cada transfusión de plaquetas Rh positivo a pacientes Rh negativo dentro de las 72 horas posttransfusionales.

En nuestro trabajo hemos querido comprobar la existencia de riesgo de aloinmunización tras la transfusión de plaquetas Rh positivo en pacientes Rh negativo y si la vacunación es un método útil para evitarlo.

**Métodos y/o pacientes:** Hemos realizado un estudio retrospectivo de los pacientes D- que han recibido plaquetas D+ desde enero de 1998 hasta marzo de 2009. Total 306 pacientes. Vacunados: 33. De los 33 pacientes vacunados uno desarrolló aloinmunización, probablemente relacionado a dosis de vacuna insuficiente.

**Resultados:**

Sexo	Años	Motivo transfusión	Grupo paciente	Grupo plaquetas	Tipo y numero	
1	M	78	Circulación extracorpórea	A-	A+	1 pool
2	V	85	Síndrome Mielodisplásico	O-	O+	11 aféresis
3	V	82	Trombocitopenia secundaria a hepatopatía	B-	O+ y B+	2 pool 1 aféresis
4	V	83	Mielofibrosis idiopática	O-	O+	7 pool 3 aféresis
5	V	65	Cirugía cardiaca.	O-	O+	1 aféresis 1 pool

**Conclusiones:** Existe riesgo de aloinmunización tras la transfusión de plaquetas Rh positivo en pacientes Rh negativo. En nuestra serie el riesgo es del 2,13%. Aunque en los productos de aféresis existe una cantidad de glóbulos rojos menor que en productos de pool no podemos descartar la existencia de riesgo, probablemente relacionado con el numero total de productos recibidos. La vacuna de Ig anti D a dosis de 300 ug en las 72 horas siguientes a cada transfusión es un método eficaz para evitar la aloinmunización, de especial interés en niños y mujeres en edad fértil, aunque creamos que en estos pacientes es obligada la transfusión isogrupo compatible. Lozano M., Cid J. The clinical implications of platelet transfusions associated with ABO or Rh (D) incompatibility. Transfus Med Rev, 2003 Jan; 17 (1): 57 – 68.

**EL PROCEDIMIENTO TRANSFUSIONAL EN UN SERVICIO HOSPITALARIO. VALORACIÓN CRÍTICA DE 698 PETICIONES TRANSFUSIONALES**

**Pb-010**

M.D. Ruiz Romero de la Cruz, M.I. Muñoz Pérez, I. Vidales Mancha, G. García Gemar, A.I. Heiniger Mazo, I. Prat Arrojo  
Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga

**Objetivos:** Establecer puntos de mejoras en el cumplimiento de nuestro procedimiento transfusional, evaluando incidencias o no conformidades. El estudio forma parte de la auditoria interna, necesaria en todo sistema de gestión de calidad.

**Material y métodos:** Revisamos 698 peticiones de transfusión, correspondientes a tres áreas, Ginecología y Obstetricia (G), Pediatría (P) y un Hospital anexo (C) mayoritariamente quirúrgico, con servicio de urgencias, hospital de día y UCI. El número de peticiones recibidas fue: G 103, P 397 y 198 C, correspondientes a 408 pacientes, 86 G, 145 P y 177 C. Se valoraron las características de pacientes, régimen de petición, transfusiones realizadas, consumos, de hematíes (CH) y alícuotas (CH-A), de plaquetas (CP) y alícuotas (CP-A), plasma fresco congelado (PFC) y alícuotas (PFC-A), los datos que cumplimentan el servicio solicitante, el propio servicio de transfusión y el grado de cumplimiento de la hoja de finalización (HF) donde consta si ha habido incidencias durante la transfusión.

**Resultados:** Media de edad: G 45 años (21-89), P menores/mayores de 4 meses (62-83), C 75 años (30-97). Pacientes extranjeros: 67 (16.4%), sobre el total de pediátricos 42 (30%). Sexo (V/H): P 73-72, C 135-42. Régimen de petición (urgente, en el día, en previsión): G 34-20-49, P 186-44-167, C 42-12-144. Transfusiones puestas G 62, P 325 y C 82. Ratio por área 1.66, 1.22 y 2.4. Consumos: G CH 181, CP 3, PFC 3, P CH 136, CH-A 74, CP 58, CP-A 92, PFC 21, PFC-A 28, C CH 176, CP 5, PFC 5. Incidencias más frecuentes: No consta la edad en 93 peticiones (13%), Falta el diagnóstico en 60 (8.5%). Cumplimiento de la HF: G 78%, P 85%, C exceptuando el hospital de día con un 81% fue del 45%.

**Conclusiones:** 1) En las características de los pacientes, cabe destacar un alto porcentaje de pacientes extranjeros infantiles. 2) El colectivo menor de 4 meses recibió la mayoría de las transfusiones del grupo pediátrico. 3) El empleo de alícuotas de un donante ha supuesto una importante mejora en la práctica transfusional, si bien la mayoría de ellas no se aplican a un mismo paciente, por caducidad o por que el paciente solo se transfunde una vez. 4) No consta la edad mayoritariamente en Urgencias del área C. 5) El porcentaje de HF es adecuado salvo en algunos servicios. Consideramos como puntos prioritarios de mejora la fase pre y posttransfusional del proceso, donde se detectan la mayoría de incidencias.

**ELABORACIÓN Y MANEJO DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL COMARCAL**

**Pb-009**

C. Mora, J.A. Hueso, J. Rubio  
Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante)

**Introducción:** El PRP es un preparado autólogo, no tóxico, no alergénico, obtenido por centrifugación de la sangre del paciente, con aplicaciones en cirugía dentoalveolar, en cirugía de tejidos blandos y en traumatología y ortopedia.

**Material y métodos:** El protocolo de obtención y manipulación de PRP consiste en: 1) recepción de la solicitud en la que se especifica el producto (PRP), con la identificación del paciente y del médico prescriptor, 2) citación del paciente, 3) extracción de sangre de vena cubital (10 tubos de citrato de 4.5 ml), por el personal de Enfermería de Banco de Sangre, 4) centrifugación de los tubos a 1200 rpm durante 7 minutos a temperatura ambiente (4,5). Todo el proceso se lleva a cabo en el mismo día.

El PRP corresponde a una fracción de plasma próxima a la placa leucocitaria, que se dispensa al traumatólogo para una temprana utilización (siempre en las primeras horas), en las dependencias del Hospital de Día.

Desde el año 2007, se prepara Plasma Rico en Plaquetas (PRP) en el Banco de Sangre de nuestro Hospital. Se pretende dar respuesta a una demanda creciente por parte del S. de Traumatología.

Para el estudio de resultados, se han reclutado 75 pacientes (H/M: 42/33), con un rango de edad de 20-77 años (mediana de edad 46 años), con patología de rodilla.

**Resultados:** Número de solicitudes atendidas en el Banco de Sangre por años: 2007, 41; 2008, 139; 2009 (hasta abril), 125

**Patología:** condromalacia 57, meniscopatías 19, gonartrosis 7, osteocondritis de cóndilo 5, otras alteraciones condilares 1, alteraciones de rótula (rótula bipartita) 1; rotura de ligamentos 1, alteraciones de tibia femoral 1.

**Tratamientos previos:** artroscopia 52, rehabilitación 5, infiltraciones con corticoides 1.

**Valoración de la respuesta (52/75), según entrevista personalizada y criterios subjetivos:** abandono del tratamiento 1, sin respuesta 10, respuesta leve 7, buena respuesta 26, respuesta notable 1, muy buena respuesta 7.

**Conclusiones:** 1. Se trata de un recurso fácil y asequible. 2. Dado el incremento de la demanda y su sencilla elaboración, esta técnica puede ser incluida en la rutina de trabajo del Banco de Sangre, sin detrimento de otras actividades. 3. La repercusión económica de este procedimiento es mucho menor que la derivada de la utilización de factores de crecimiento. 4. El tratamiento ha resultado útil para los pacientes, obteniéndose respuesta de diferente intensidad en el 80.7% de los mismos.

**DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CON ESPECIFICIDAD ANTI-G EN PACIENTES RH NEGATIVOS**

**Pb-011**

E. López, J. Bernabeu, C. Botella, MD Tornero, V. Castaño, P. Beneit, P. Marco, J. Verdú  
Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Hospital General Universitario de Alicante.

**Introducción:** El antígeno G es un antígeno eritrocitario con estructura común al antígeno C más el antígeno D. Así, anticuerpos en suero con especificidad anti-D o anti-C o ambos pueden ser en realidad un anti-G. Sin embargo, no existe actualmente ningún panel comercial que determine dicho anticuerpo. En nuestro servicio se detectó en un paciente varón, con grupo sanguíneo O y Rh negativo, presencia de anti-D y anti-C positivos en pruebas de rutina previas a transfusión de concentrados de hematíes por anemia. El paciente no había sido inmunizado previamente con ningún hemoderivado D positivo. Ante este hallazgo nos planteamos la posibilidad de que fuera en realidad un anti-G e intentamos detectarlo.

**Métodos:** Para diferenciar la presencia de anticuerpos anti-G o anti-C y anti-D en el suero de nuestro paciente, lo enfrentamos a hematíes C+/D-; y posteriormente a hematíes D+/C-. En primer lugar se procedió al lavado de hematíes C+/D- con suero fisiológico (3 veces) y posterior incubación con el suero de nuestro paciente a 37 °C durante 1 h, realizando a continuación eluido de la muestra mediante test de elución Gamma Immunaer. En el segundo paso realizamos lavado de hematíes D+/C- del mismo modo que en el primero y lo enfrentamos con el eluido resultante del primer paso incubándolo a 37 °C. Tras una hora de incubación se procedió de nuevo a obtener un eluido de la muestra. Con el eluido resultante montamos el panel de detección de anticuerpos DiaMed (Coombs).

**Resultados:** Nuestro paciente, tras realizar el procedimiento detallado, seguía presentando en suero anticuerpos con especificidad anti-C y anti-D. Por consiguiente, estos resultados son compatibles con presencia de anticuerpos anti-G, dado que si hubieran sido anti-D y anti-C reales se hubieran eliminado los primeros en la primera elución y los segundos en la siguiente.

**Conclusiones:** Ante este hallazgo nos planteamos el problema que existiría en el caso de que nuestro paciente hubiera sido una mujer embarazada. Las guías clínicas aceptan que una mujer Rh negativa con anti-D en caso de embarazo no necesita administración de gammaglobulina anti-D, porque se presupone inmunización previa. Sin embargo en un caso como el que presentamos, una mujer en la que se detecte presencia de anti-D pero realmente se trate de anticuerpos anti-G, no se beneficiaría de la administración aún cuando realmente sí estaría indicada. Por ello pensamos que se debe tener en cuenta y descartar la presencia de anticuerpos anti-G en mujeres Rh negativas con anti-D.



## CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

### IDENTIFICACIÓN DE REORDENAMIENTOS CROMOSÓMICOS EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS MEDIANTE LA COMBINACIÓN DE TÉCNICAS DE BANDAS G, SKY Y FISH

**Pb-013**

C. Palma<sup>1</sup>, C. Elosua<sup>1</sup>, P. Catalina<sup>1</sup>, J. Falantes<sup>2</sup>, J. González<sup>2</sup>, A. Urbano<sup>2</sup>, P.E. Leone<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Grupo de Citogenética y Biología Molecular en Hemopatías Malignas. Banco Andaluz de Células Madre. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** La citogenética es crucial no sólo en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad sino también para profundizar en su patogenia y en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. Las bandas G no siempre evidencian las alteraciones cromosómicas, por tal motivo es importante la utilización de técnicas más sensibles, como son la hibridación in situ fluorescente (FISH) y el cariotipo espectral (SKY).

**Materiales y métodos:** De la serie de pacientes diagnosticados de síndrome mielodisplásico (SMD) entre julio de 2008 y febrero de 2009 en el Hospital Virgen del Rocío y remitidas para su estudio al Banco Andaluz de Células Madre, destacamos 3 casos con cariotipo difícil de establecer por citogenética convencional y que precisaron técnicas de FISH y/o SKY para su mejor identificación.

**Resultados:** El primer paciente, presentó un cariotipo complejo en el análisis por bandas G, cuyas aberraciones involucraban a los cromosomas 3, 4, 8, 11, 15, 17 y 18. El análisis de SKY permitió redefinir estas alteraciones y el cariotipo resultó ser 46.XY,-3,+4,+8,-18,t(3;11),t(3;11;15)t(4;17),t(4;18). En el segundo caso, el estudio por citogenética convencional mostró una traslocación entre los cromosomas 2 y 20 en el 31% de las metafases, y el análisis por SKY resolvió una traslocación no equilibrada en el 54% de las metafases estudiadas. En el último caso, el análisis de bandas G mostró un cromosoma 7 extraño y el estudio por FISH evidenció una inversión intracromosómica en el 87% de las metafases. Los resultados obtenidos sugieren la existencia de nuevas alteraciones cromosómicas que afectan a regiones en las que se podrían localizar genes importantes implicados en la patogénesis de los SMDs y señalan la importancia de la combinación de las técnicas de bandeado G, el SKY y la FISH para lograr una interpretación completa de las alteraciones cromosómicas en las mielodisplasias.

### RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES TIROSINA-CINASAS EN UN PACIENTE DIAGNOSTICADO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA-PH+

**Pb-012**

M. Cabezon, S. Marcé, L. Zamora, C. Ferrà, B. Xicoy, J. Grau, D. Domínguez, J. Ribera, I. Granada, M. Moreno, N. Lloveras, J. Juncà, J.M. Ribera, F. Millá, E. Feliu  
 Laboratori d'Hematologia. Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

**Introducción:** Aproximadamente un 25% de los casos de leucemia aguda linfoblástica (LAL) en el adulto presentan la proteína de fusión BCR/ABL (Ph+) lo que comporta un peor pronóstico. El tratamiento con Imatinib (IM) combinado con altas dosis de quimioterapia mejora la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con LAL-Ph+. Sin embargo, se ha demostrado resistencia a IM debido a mutaciones en el dominio cinasa del gen ABL.

**Caso clínico:** Paciente de 35 años de edad, diagnosticado en octubre de 2004 de LAL-Ph+. Recibió tratamiento según el esquema PETHEMA-LAL Ph+ (Imatinib 400mg/día vo + quimioterapia intensiva) y TPH alogénico no emparentado con progenitores de SCU en mayo de 2005 seguido de tratamiento con Imatinib 400mg/d durante 2 años. En noviembre de 2007 el paciente presentó recidiva molecular. Tras un primer estudio de mutaciones de ABL en el que no se observó ninguna mutación, se reintrodujo IM lográndose de nuevo remisión molecular (ratio BCR/ABL= 0,046). En marzo de 2008 se detectó una pérdida de respuesta molecular y citogenética (46,XY,t(9;22)(q34;q11)[1]/46,X[19]), por lo que se cambió a tratamiento con Dasatinib 100mg/24h vo. En julio de 2008, se observó recaída citológica persistente a tres esquemas de quimioterapia y Nilotinib, por lo que recibió tratamiento de rescate con FLAG-IDA, sin respuesta. Tras un segundo estudio de mutaciones de ABL, en el que se observó la presencia de las mutaciones Y253H y T315I, se decidió incluir al paciente en un ensayo clínico con inhibidores de Aurora cinasa (enero de 2009). El paciente presentó una mucormicosis pulmonar y hepática, por lo que se retiró del ensayo, a pesar de que en la reevaluación postratamiento se observó remisión citogenética completa (46,XX[20]), enfermedad residual de 1,25% y ratio BCR/ABL de 4,05. En el último estudio de mutaciones del gen ABL se observó una desaparición de la mutación Y253H y una reducción del número de células portadoras de la mutación T315I. Actualmente el paciente está en progresión de la enfermedad, con una ratio de BCR/ABL de 45,97, una fórmula cromosómica de 46,XY,t(9;22)(q34;q11),add(10)(q24.3)[6]/46,XX[14], y se encuentra en tratamiento de soporte domiciliario.

**Conclusiones:** Tras el tratamiento con ITK y quimioterapia pueden aparecer mutaciones en el gen ABL, que generan resistencia a dicho tratamiento. Los inhibidores de la Aurora cinasa parecen ser prometedores en estos casos. Financiado en parte con la beca FIJC-P-EF-08 y RD06/0020/1056 de RETICS.

### T(8;14)(Q24;Q32) ASOCIADA A LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN TRANSFORMACIÓN A LINFOMA DE ALTO GRADO

**Pb-014**

M. Martín Ramos, M. Fernández Guijarro, S. Larregla, N. Castro Quismondo, M.A. Montalbán, M.J. Gómez Rodríguez, F. Flechoso, I. Padilla, P. Pablos, J.J. Lahuerta Palacios  
 Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Introducción:** La rareza de la t(8;14) implicando al oncogen c-myc en un paciente diagnosticado de LLC transformada en LBDCG nos ha motivado a evaluar el papel de este oncogen en la progresión de la LLC. Así, como la de otros casos descritos en la literatura. La desregulación de c-myc es un aspecto esencial en el linfoma de Burkitt, dicha desregulación es descrita también en algunos casos de linfoma Burkitt-like y más raramente en LBDCG. C-myc actúa como integrador y acelerador de la proliferación celular. Por tanto, dichos reordenamientos deben tener también un papel importante en el desarrollo de otros tumores agresivos en los que está presente.

**Caso clínico:** Varón de 73 años, diagnosticado de LLC en diciembre de 2005, en estadio A de Binet, con del(13q14), CD38- y un estado no mutado para la región VH. A finales de 2007 se objetiva progresión de la enfermedad por lo que se inicia tratamiento con fludarabina y ciclofosfamida con buena respuesta pero no completa. En febrero de 2009, una reevaluación de la LLC, muestra una SP con un 55% de blastos con incremento de tamaño y complejidad celular e inmunofenotipo compatible con transformación a Sd. de Richter. El estudio citogenético detectó además, de la del(13q14) ya conocida la t(8;14) asociada a otras alteraciones secundarias: 46,XY,t(4;13)(q13;q13),t(8;14)(q24;q32),del(9p16). La FISH confirmó la implicación del oncogen c-myc y gen supresor de tumores p16. Se trata de una LLC transformada y refractaria con un modelo de crecimiento celular que impidió la eficacia del tratamiento.

**Discusión:** El 2-8% de los pacientes con LLC desarrollan un LBDCG. Revisada la literatura solo en 8 casos encontramos descrita t(8;14) de los cuales, 5 fueron compatibles con LB. Curiosamente los 8 casos, presentaron alteraciones adicionales tales como pérdida de cromosoma 17, deleciones parciales de 11q o como en nuestro caso del(9p) con implicación de los locus TP53, ATM o P16 respectivamente. En todos ellos, el curso evolutivo de la enfermedad fue adverso y rápido sin respuesta a diferentes líneas de tratamiento. Los hallazgos de citogenética demuestran que la t(8;14) se adquiere durante la progresión de la enfermedad, pero la sobreexpresión de la proteína c-myc parece necesitar de un segundo evento para su transformación. Como se demuestra por la presencia de otras activaciones oncogénicas o deleciones de genes supresores. Genes que condicionan una rápida reduplicación celular. Sin lugar a duda, en la historia de nuestro paciente, hay que considerar el estado no mutado detectado al diagnóstico de la enfermedad el cual, empeora el pronóstico de la del(13q) única anomalía vista al diagnóstico y que ha determinado un curso evolutivo más corto.

**INV (2) (P25Q12) EN UN PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

**Pb-015**

M.D. Sánchez-Izquierdo, M. Fernández-Guijarro, J.J. Lahuerta, M.A. Montalbán  
*Servicios de Genética y Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

Las inversiones cromosómicas son sucesos poco frecuentes en neoplasias hematológicas a excepción de la inversión inv (16). Describimos el caso de un paciente joven diagnosticado de LMA con inversión del cromosoma 2 como única anomalía citogenética.

**Caso clínico:** Varón de 42 años que acude a urgencias por síndrome constitucional agudo. El hemograma mostró valores de hematíes y de plaquetas disminuidos (hematíes:  $3.2 \times 10^3$ , plaquetas:  $10^2 \times 10^3$ ). En el análisis bioquímico la LDH fue cinco veces superior al valor máximo y se encontraron elevados el factor a de necrosis tumoral (17.2 pg/mL) y la b-2-microglobulina (2.40 mg/L). El estudio de la médula ósea demostró la existencia de un 91% de células blásticas, mieloperoxidasa positiva con un inmunofenotipo: CD34+, CD133+, CD117+, CD13+, compatible con el diagnóstico de LMA sin maduración (OMS). El cariotipo establecido por técnicas convencionales en nuestro laboratorio fue 46,XY,inv (2) (p25q12)[12/30]. Para descartar el intercambio de material con otros cromosomas realizamos hibridación in situ fluorescente con sonda de pintado cromosómico para el cromosoma 2 (WCP2). La sonda de locus específico para el gen ALK en 2p23 confirmó que la banda de reordenamiento se hallaba centromérica a este locus. Los estudios de biología molecular hallaron mutado el gen con factor pronóstico adverso FLT3. El paciente ha sido incluido en un ensayo clínico con midostaurina (inhibidor de la tirosina-cinasa codificada por FLT3) vs placebo.

**Discusión:** En nuestra serie de más de cuatrocientos casos de LMA únicamente cinco pacientes presentaron inversiones que afectaron a los cromosomas 1, 3, 7 y 8. Todos ellos incluyen otras alteraciones citogenéticas. Al revisar la literatura no hemos hallado casos previos con inversión inv (2) (p25q12) en el subtipo de LMA sin maduración. En las regiones afectadas de nuestra inversión se localizan diversos genes tales como LAF4 en 2q11.1-2q21, reordenado con MLL en tres casos de leucemia linfática aguda infantil, ZAP-70 y diversos receptores de interleukinas. En 2p25.1 se hallan entre otros: ACP1, asociado a anemia megaloblástica o E2F6 que regula el ciclo celular. La ausencia de otros reordenamientos en el cariotipo descrito nos induce a pensar que la inv (2) es la alteración primaria patológica. Podemos especular que el reordenamiento hallado debe estar en la base del comportamiento clínico de la enfermedad siendo de gran relevancia el seguimiento citogenético de este paciente. Profundizar en la caracterización citogenética y posteriormente definir regiones genómicas en LMA conducirán a un mejor conocimiento y al establecimiento de nuevas dianas terapéuticas.

**ALTERACIONES GENÉTICAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN PROGRESIÓN**

**Pb-017**

A. Rodríguez, M.T. Vargas<sup>1</sup>, B. Cidoncha, E. Arbelo, M.A. Portero, J. Reyes, M. García, M. Constantino  
*Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Unidad de Genética. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

**Introducción:** En la leucemia linfática crónica (LLC) se han descrito alteraciones genéticas recurrentes siendo la más frecuente la delección 13q14, seguida de la 11q22-23, trisomía 12 y delección 17p13. De todas ellas la 13q14 es la que se ha relacionado con mejor pronóstico de la enfermedad cuando aparece de forma aislada mientras que el resto de las alteraciones particularmente la 17p13 se asocian a peores respuestas a los tratamientos actuales.

**Material y métodos:** Se han estudiado 21 pacientes durante los años 2008 y 2009 diagnosticados de LLC con criterios de progresión de la enfermedad. Hay 12 varones y 9 mujeres con edades entre los 31 y 75 años a los que se les realizó FISH en sangre periférica.

Las técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH), se realizaron con las sondas LSI ATM (11q22.3), LSI 13q14.3 spectrum green, LSI 13q34 spectrum orange, LSI p53 (17p13.1)/CEP17 y CEP 12. Se examinan 120 células en interfase y metafase por sonda.

**Resultados:** De los 21 pacientes 9 de ellos mostraron delección de 11q22 y otros 9 del 13 q 14.3; 8 tenían delección 17p-; 5 casos monosomía 12 y por último hubo un paciente con una trisomía 12. Los 5 pacientes restantes tuvieron un modelo de hibridación normal.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes presentaron alteraciones genéticas, en 3 casos se presentan a la vez todas ellas coincidiendo con los de peor evolución clínica

La (17p-) se ha presentado en nuestra serie con la misma frecuencia que el resto de las alteraciones a diferencia de lo publicado en la literatura, dato que relacionamos el hecho de que los pacientes estudiados estaban en progresión.

En nuestra serie es más frecuente la monosomía 12 que la trisomía de este cromosoma.

**AMPLIFICACIÓN DE MYC Y PRESENCIA DE MICRONÚCLEOS EN PACIENTE AFECTO DE LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA CON COMPONENTE MONOCITOIDE PREDOMINANTE**

**Pb-016**

L. Puig<sup>1</sup>, M. Peris<sup>1</sup>, M. Chicano<sup>1</sup>, L. López<sup>1</sup>, K. Gómez<sup>1</sup>, L. Ranera<sup>1</sup>, J.C. Gómez<sup>2</sup>, M. Ortega<sup>1</sup>, J. V. Martínez<sup>1</sup>, Y. Álvarez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética Oncohematológica. Balagué Center. Barcelona.  
<sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Albalcete

**Fundamentos:** Los dobles diminutos (dmin) observados en estudios citogenéticos se corresponden con amplificación génica de algunos genes como MYC o MLL. Mientras que dicha amplificación es muy frecuente en tumores sólidos, en neoplasias hematológicas, como la LMA, muestra una incidencia inferior al 1%.

**Objetivo:** Descripción preliminar de un paciente diagnosticado de LMA con presencia de dmin correspondientes a amplificación del gen MYC.

**Métodos y paciente:** Presentamos un paciente de 54 años diagnosticado en enero de 2009 de LMA con componente monocitoide predominante. Se procesó según rutina la muestra de médula ósea recibida. Se aplicaron técnicas de bandas G e hibridación in situ fluorescente (FISH) con la sonda LSI IGH/MYC, CEP 8 Tri-color, Dual Fusion Translocation Probe (Vysis).

**Resultados:** Se observó un cariotipo 46,XY,1-20dmin[35]/46,XY[5]. El estudio de FISH en núcleo interfásico mostró múltiples señales de MYC (rango 3-22) confirmando que los dmin observados correspondían a la amplificación de dicho gen. En metafase se observaron dos señales de MYC localizadas en cada uno de los cromosomas 8 y el resto en forma de dmin. Asimismo, se observó marcaje con la sonda de MYC en micronúcleos observados en la preparación de FISH. El diagnóstico de LMA con componente monocitoide predominante no coincide con los casos descritos en la literatura, que relacionan la presencia de amplificación de MYC en forma de dmin con LMA-M1. La presencia de micronúcleos en el estudio de FISH realizado nos hace pensar que se puedan haber observado extrusiones de cromatina del núcleo en el estudio morfológico. Esto podría estar de acuerdo con los casos descritos por Villa y col. (2008) en los que se sugiere que dicho aspecto morfológico podría ser indicativo de presencia de amplificaciones génicas. Por el contrario, nuestro caso no muestra delección de MYC en uno de los cromosomas del par 8, no siguiendo por consiguiente la teoría del episoma en que se sugiere que previa amplificación se necesita la delección del gen implicado (Storlazzi y col, 2006).

**Conclusiones:** En la literatura se sugiere que la supervivencia podría tener relación con el porcentaje de micronúcleos observados, y que los dmin se relacionan con agresividad de la enfermedad y resistencia a quimioterapia. En cuanto a la evolución nuestro paciente mostró una supervivencia muy corta, falleciendo durante la inducción del tratamiento. Los datos publicados son escasos y se necesitan más estudios para establecer una buena correlación (Frater y col, 2006; Storlazzi y col, 2006; Villa y col, 2008).

**IDENTIFICACIÓN DE UNA LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE/T CON ORIGEN EN UNA CÉLULA MADRE BIPOTENCIAL. ESTUDIO FENOTÍPICO Y DE CLONALIDAD. A PROPOSITO DE UN CASO**

**Pb-018**

P. Garrido Collado, I. García Cabrera, F. Jiménez Gámiz, E. García Huertas, A. Moratalla Molina, A. Romero Aguilar, F. Ruiz-Cabello Osuna, M. Jurado Chacón  
*Servicios de Hematología y Hemoterapia y de Análisis Clínicos e Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

**Resumen historia clínica:** Paciente de 49 años de edad que es derivada a nuestro servicio por leucocitosis con sospecha de leucosis aguda. Al evidenciarse morfológicamente blastos se le realiza un inmunofenotipo de sangre periférica con los siguientes datos: 90% de linfoblastos T CD45+débil, CD34+, CD5+, CD7+, CD2+, CD3c+, CD1a+, CD38+, DR+débil, CD33+débil, CD4-, CD8-. Dado el predominio de precursores T y la detección de un reordenamiento TCR-g con expansiones a 160 y 172 pares de bases (pb) se inició tratamiento con esquema PETHEMA LAL AR 2003, tras el obtuvo una remisión completa tardía. En una reevaluación posterior se evidencian de nuevo formas inmaduras, observándose un 77% de blastos CD34+/DR+/CD7+, CD13+débil, Cd33+, MPO+, tratándose de una fase blástica de estirpe mieloblástica (LAM M1). Se realizó un nuevo estudio del reordenamiento TCR-g ya iniciada la quimioterapia, tanto de DNA de sangre total como de la fracción mononuclear aislada por ficoll en esta crisis mieloblástica (presencia de <2% de linfocitos T de fenotipo normal), confirmando las expansiones detectadas anteriormente de 160pb y 172pb.

Paralelamente en esta fase mieloblástica se realizó estudio de translocaciones MLL (t (4;11) (q21;q23).) por FISH y bcr-abl (t (9;22) q34.1; q11.2) tanto por FISH como de forma cuantitativa, siendo todas ellas negativas, así como para la traslocación bcr-abl Phi+ (b3a2 y b2a2).

**Material y métodos:** El análisis inmunofenotípico se ha realizado mediante marcaje directo con Ac monoclonales en 3-5 colores (BD Biosciences) en un Citómetro FACSCanto empleando el FACSDiva software (BD Biosciences) para su análisis. La hibridación fluorescente in situ (FISH) se ha realizado mediante el uso de sondas locus específicas (MLL, bcr-abl) a partir de células obtenidas de sangre periférica de la paciente. La lectura de resultados se ha realizado en un microscopio de epifluorescencia NIKON ECLIPSE E400. También se investigó la translocación (e192) de bcr-abl, mediante RT-PCR cuantitativa, empleando sondas Taqman.

**Conclusiones:** Hemos identificado una leucemia aguda mieloides/T producida posiblemente desde un precursor bipotencial. Es muy posible que se trate de una sola línea leucémica dado que el reordenamiento TCR-g fue detectado tanto en la fase linfoblástica como mieloblástica. El tratamiento quimioterápico provocó una selección y/o inducción del componente mieloblástico, que en el momento del diagnóstico no era tan patente como la expresión linfoblástica existente.

### ESTUDIO COMPARATIVO DE CLONALIDAD EN MÉDULA ÓSEA Y SANGRE PERIFÉRICA DE UN PACIENTE CON TRICOLEUCEMIA Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B DE DIAGNÓSTICO SIMULTÁNEO PRE Y POST-TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Pb-019

P. Garrido, C. Sánchez, P. Jiménez, E.M.<sup>3</sup>. Huertas, P. López, M. Almagro, J.M.<sup>3</sup> de Pablos, P. Navarro, F. Ruiz-Cabello, M. Jurado  
 Servicios de Hematología y Hemoterapia y de Análisis Clínicos e Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Resumen historia clínica:** Se presenta el caso de un paciente de 63 años diagnosticado a partir de una linfocitosis de 2 Síndromes Linfoproliferativos B simultáneos: Leucemia Linfática Crónica -B (LLC-B) y Tricoleucemia. A destacar el predominio en sangre periférica (sp) tanto por mielograma como por Citometría de Flujo de linfocitos de LLC, mientras que en médula ósea (MO) la célula predominante era el tricoleucocito, tanto por aspirado como por biopsia.

Ante la persistencia de pancitopenia severa prolongada y síntomas B se decide iniciar tratamiento con Cladribina sc (0,14 mg/kg x 5 días) en un único ciclo, presentando una neutropenia grado 3-4 prolongada, de la que se recupera en 45 días con tratamiento coadyuvante con factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF), desapareciendo a su vez la sintomatología acompañante. En la actualidad el paciente se encuentra asintomático, con hematimetría normal y en abstención terapéutica.

**Material y métodos:** el análisis por Citometría de Flujo se ha realizado mediante marcaje directo con Ac monoclonales en 3-5 colores (BD Biosciences) en un Citómetro FACSCanto empleando el FACSDiva software (BD Biosciences) para su análisis. El estudio de clonalidad del receptor del linfocito B (BCR) se obtuvo a partir de DNA extraído tanto en sangre periférica como en médula ósea. Se ha procedido a la amplificación génica mediante PCR de las regiones FR2 y FR3 de las inmunoglobulinas utilizando un primer consenso para el segmento J (JH)-PCR, en las distintas fases del seguimiento clínico.

**Resultados:** En la fase pre-tratamiento destaca el predominio por inmunofenotipo de sp de un 13% de células con fenotipo de LLC-B y un 4% de células con fenotipo de tricoleucocitos mientras que en MO la célula predominante era el tricoleucocito (21%). Tras la instauración de tratamiento disminuyó de forma considerable la población de tricoleucocitos en M.O. (VER TABLA 1 y 2). En el estudio de clonalidad basal destacaban 2 expansiones en FR2 en MO a 229 pb correspondiente a los tricoleucocitos y otra de menor intensidad a 264 pb de los linfocitos de LLC y 3 expansiones en FR3 a 106pb, 123 y 126 pb respectivamente. En sangre periférica predominaba por el contrario la expansión en FR2 de 264pb (LLC-B). Tras el tratamiento han desaparecido en MO las expansiones en FR2 y FR3 y en sangre periférica sólo persiste una pequeña expansión en FR3 a 106pb (LLC-B).

**Discusión:** Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico simultáneo de 2 Síndromes Linfoproliferativos en el que se ha instaurado tratamiento quimioterápico frente a la clona predominante. Como aportación de esta comunicación se documentan los estudios de clonalidad realizados tanto pre como post-tratamiento, mostrándose la evidencia molecular de la efectividad terapéutica.

### ESTUDIO GENÉTICO TRAS LA TRANSFORMACIÓN A LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DE UNA POLICITEMIA VERA Y UNA TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Pb-021

O. González, C. Blas, S. Ramiro, J.A. Hernández-Rivas, C. Martínez-Chamorro, M. Gutiérrez, A. Pastor, S. Alamillo, M. Renedo, E. Arranz  
 Laboratorio GEMOLAB

La policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis idiopática (MI) constituyen los llamados síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) BCR-ABL negativos. En estas patologías las alteraciones cromosómicas ocurren raramente y son inespecíficas. A nivel molecular se ha detectado recientemente la mutación V617F en el gen JAK2 en el 90% de los pacientes con PV y en el 30-50% de los pacientes con TE y MI. No obstante, hasta el momento no se ha observado dicha mutación en ningún caso de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) ni en fase crónica ni en crisis blástica.

En ocasiones estas patologías pueden evolucionar a mielofibrosis, Síndromes Mielodisplásicos y Leucemia Aguda Mieloide. Sin embargo, la transformación a LMC ocurre muy raramente.

Presentamos dos casos de PV y TE de larga evolución en los que se evidencia la aparición del reordenamiento BCR-ABL. En nuestro centro se realizaron técnicas citogenéticas convencionales, hibridación in situ fluorescente (FISH) con la sonda LSI Dual Color Dual Fusion BCR-ABL (Vysis) y estudio molecular para detectar el reordenamiento BCR-ABL y la mutación V617F JAK2 en ambos casos cuando se había producido la transformación a LMC. No disponemos de datos genéticos anteriormente a su transformación.

Los datos genéticos de ambos casos obtenidos cuando se diagnostican de LMC se encuentran resumidos en la siguiente tabla.

Caso	TE	PV
Diagnóstico inicial	89/M	70/V
Edad/sexo	7 años	20 años
Duración pre transformación	t (9,22;11) (q34;q11;q13) (25%)	-
Citogenética	BCR-ABL+	BCR-ABL+ y delección der (9)
Fish	V617F JAK2	V617F JAK2
Molecular	BCR-ABL+ (b3a2)	BCR-ABL+ (e1a2)

Los SMPC BCR-ABL negativos evolucionan raramente a LMC. Se han descrito en la literatura 10 casos de PV y dos casos de TE. Aunque no se realizaron estudios genéticos previamente a su transformación a LMC y formalmente no se puede catalogarlos como SMPC BCR-ABL negativos, la presencia de la mutación V617F en el gen JAK2 en ambos casos nos permite concluir que las enfermedades iniciales fueron la PV y la TE.

Por el momento se ignora si el reordenamiento BCR-ABL y otras alteraciones genéticas posiblemente implicadas en la transformación de SMPCs BCR-ABL negativos a LMC se producen en un clon que porta la mutación V617F en el gen JAK2 o en un clon sin dicha alteración. Por lo tanto, se desconoce si en estos casos la LMC se origina de forma primaria e independiente al otro SMPC inicial o si se origina de forma secundaria, como una evolución de la otra patología. Es necesario el estudio de un mayor número de casos para responder a esta cuestión.

### ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS EN UNA SERIE DE LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS INFANTILES

Pb-020

J.M. Vagace, I. Vallcorba<sup>1</sup>, J. Melero<sup>1</sup>, M.S. Casado, M.G. Domínguez, M.D. de la Maya, N. Alonso, C. López Santamaría, A. Blesa, E. Delgado, A. Corbacho, R. Bajo  
 Servicios de Hematología e Inmunología. Hospital Materno Infantil. Badajoz

**Objetivo:** Presentar las anomalías cromosómicas detectadas en una serie de LAL infantiles diagnosticadas en los últimos 5 años en la Unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Materno Infantil de Badajoz.

**Métodos:** Un total de 20 niños han sido diagnosticados de LAL en los últimos 5 años en nuestra Unidad. Todos los casos fueron encuadrados mediante citometría siguiendo la clasificación del grupo EGIL. En todos los casos se realizó cariotipo medular y se analizaron mediante FISH los siguientes reordenamientos: BCR/ABL, MLL, TEL/AML y E2A. En los casos con reordenamiento E2A y TEL/AML se realizó también la PCR cuantitativa específica. Todos los niños fueron tratados con los protocolos de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SHOP)

**Resultados:** La mediana de edad de los niños fue de 5 años (rango 1-11). Encuadrados por inmunofenotipo: 8 LAL común, 9 LAL Pre-B, 2 LAL bifenotípica, 1 LAL-B y 1 LAL-T. La supervivencia libre de enfermedad es del 90% con una mediana de seguimiento de 21 meses (2,5 - 62). Los pacientes fallecidos fueron una niña con LAL preB y reordenamiento E2A-PBX1 que falleció en 2ª recidiva post-TPH y un niño con LAL-T 47,XY,+8 que falleció por infección durante el TPH de donante no emparentado. Se detectaron en el estudio citogenético las siguientes alteraciones: Hiperploidía (entre 48 y 53 cromosomas): 7 casos (35%). Cariotipo normal: 4 casos (20%). Traslocaciones recurrentes en LLA: 4 casos (20%) (TEL-AML: 2 casos) (E2A-PBX1: 1 caso) (CMYC/IGL: 1 caso) Otras anomalías: 4 casos (20%) No crecimiento FISH neg: 1 caso (5%). La FISH sirvió para confirmar todos los cariotipos hiperploides y permitió además el diagnóstico de hiperploidía en otros 3 casos (2 casos en los que no creció el cariotipo, y en un caso con cariotipo normal). En los dos casos TEL-AML el cariotipo era normal o no creció. En 4 de los 6 pacientes que recibieron corticoides previos al estudio (66%) se detectó un cariotipo normal o sin crecimiento en el estudio.

**Conclusión:** Se describen las anomalías cromosómicas detectadas en nuestra serie de LAL y su relación con otros parámetros clínico-biológicos.

### ALTERACIONES CITOGENÉTICAS COMPLEJAS EN SÍNDROME MIELODISPLÁSICO/LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA POST TROMBOCITEMIA ESENCIAL DE 6 AÑOS DE EVOLUCIÓN TRATADA CON HIDROXIUREA

Pb-022

J.M. Alamo, M.D. Merino, A. García, M.S. Aguilu, A. Murtula, V. Conesa<sup>1</sup>, F. Marín<sup>1</sup>, J. Molina<sup>1</sup>, F. Tarín<sup>2</sup>

Laboratorio Citogenética. Centro Inmunológico. Alicante.  
<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Elche. <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Alicante

**Introducción:** La Trombocitemia Esencial (TE) es un síndrome mieloproliferativo crónico caracterizado por una elevación persistente del número de plaquetas. La progresión a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), precedida o no de Síndrome Mielodisplásico (SMD) ocurre en un 3 - 4% de los casos, sobre todo en pacientes que han recibido terapia con 32P o agentes alquilantes tipo busulfán. La Hidroxiurea ha sido utilizada ampliamente en los últimos años en el tratamiento de la TE sin que se le confiera un elevado poder leucemogénico. Hasta un 4,5% de pacientes de TE que han seguido tratamiento con Hidroxiurea como único agente citorreductor han desarrollado un SMD/LMA. Un 54% de estos pacientes presentan delecciones en el brazo corto del cromosoma 17. Este síndrome 17p puede deberse a traslocaciones no balanceadas entre el cromosoma 17 y otros (el 5 suele estar involucrado), delección 17p simple, presencia de un i (17q), o bien monosomía del 17. En más del 90% de los casos existen otras alteraciones citogenéticas asociadas (involucran a los cromosomas 5 y 7 sobre todo). Todos los casos presentaron un cariotipo normal al diagnóstico de la TE.

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de la M-FISH en el diagnóstico de síndrome 17p en LMA/SMD secundaria a TE en tratamiento con Hidroxiurea.

**Paciente, métodos y resultados:** Varón de 67 años con diagnóstico de TE con cariotipo normal y mutación V617F de JAK-2 (+) en Heterocigosis. Tratamiento con Hidrea durante 6 años. En noviembre de 2008 presenta sospecha de progresión de enfermedad con fuerte anemia y células inmaduras en sangre periférica. En el estudio citogenético presentó el cariotipo complejo con 2 líneas celulares: 44, XY, -, -18, del (5) (5q14--> 5qter), der (11)t (7;11) (7pter-->7p12::11p15--> 11qter), der (16) t (16;18) (18pter--> 18p12::16p11.1-->16qter), der (17)t (16;17) (16pter-->16p12::17p12-->17qter) [6] / 44, XY, -, -18, der (5)t (5;7) (5pter-->5q33::7p12--> 7pter), der (16) t (16;18) (18pter--> 18p12::16p11.1-->16qter), der (17)t (16;17) (16pter-->16p12::17p12-->17qter) [4] resultado por M-FISH. El inmunofenotipo sugiere LMA tipo M2. Exitus en abril 09.

**Conclusiones:** La M-FISH permitió diagnosticar el síndrome de delección 17p. El tratamiento con Hidroxiurea parece ser el desencadenante de la LMA-M2 post-TE.

**CITOGENÉTICA EN PACIENTES MAYORES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

**Pb-023**

I. Caparrós<sup>1</sup>, J. Duarte<sup>2</sup>, M.P. Queipo de Llano<sup>1</sup>, A.I. Rosell<sup>1</sup>, A.I. Gallardo<sup>1</sup>, G. Sánchez<sup>1</sup>, R. G<sup>3</sup> Delgado<sup>1</sup>, R. G<sup>3</sup> Sánchez<sup>1</sup>, A. Campos<sup>1</sup>, I. Pérez<sup>1</sup>, I. Moreno<sup>1</sup>, G. Ramírez<sup>1</sup>, S. de la Torre<sup>1</sup>, S. del Castillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Victoria.

<sup>2</sup>Laboratorio GEN, Málaga.

**Introducción:** La citogenética es un marcador pronóstico muy importante en la Leucemia Aguda Mieloblástica (LMA) en adultos. En pacientes mayores es relativamente infrecuente encontrar cariotipos de buen pronóstico. Presentamos nuestra experiencia en este grupo de pacientes.

**Objetivo:** Describir las alteraciones citogenéticas y su influencia pronóstica en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia de los pacientes  $\geq 65$  años diagnosticados de LMA (no M3).

**Resultados:** Desde el año 1999 hasta 2009 se han diagnosticado en nuestro Centro 72 LMA (no M3)  $\geq 65$  años, 32 eran mujeres y 40 hombres, con una mediana de edad de 72 años (65-91). Se realizó estudio citogenético al diagnóstico en 49 pacientes (1 no suficientes metafases). Los cariotipos se clasificaron en: 1) favorable: t(8,21) e inversión 16 (solas o acompañadas de otras alteraciones); 2) intermedio: cariotipo normal, -Y o +8; 3) desfavorable: no complejo (una o dos alteraciones citogenéticas) y complejo (tres o más alteraciones). De los 48 pacientes evaluables, 1 (2%) paciente tenía citogenética de buen pronóstico, 27 (56%) de pronóstico intermedio y 20 (42%) de mal pronóstico (8 no complejo y 12 cariotipo complejo). El 67% (19/28) de las LMA primarias presentaban un cariotipo intermedio (17 normales) mientras que en el grupo de LMA secundarias fueron más frecuentes los cariotipos desfavorables (55%) (11/20). En el grupo de pacientes tratados con quimioterapia con intención curativa, los grupos de riesgo citogenético no mostraron diferencias en cuanto a la tasa de remisión completa (RC) ni en el tiempo hasta conseguirla. Tampoco en un mayor incremento de recaídas. La supervivencia global (Kaplan-Meier) según el grupo de riesgo citogenético tampoco resultó significativa.

**Conclusiones:** La citogenética no ha tenido impacto pronóstico en esta serie, creemos que se trataba de una serie corta de pacientes y en la que muchos alcanzaban RC (58%). En las LMA primarias son muy frecuentes los cariotipos normales, en este grupo sería necesario analizar las alteraciones moleculares en próximos estudios para estratificar mejor el riesgo.

**CITOLOGÍA Y CITOMETRÍA**

**EL GEN BIRC3 (INHIBIDOR DE LA APOPTOSIS) ESTÁ DELECCIONADO DE FORMA RECURRENTE EN MIELOMA MÚLTIPLE. ESTUDIO PRELIMINAR**

**Pb-024**

Bl Ferreira<sup>1</sup>, ML Martín Ramos<sup>2</sup>, M Fdez Guijarro<sup>2</sup>, JJ Lahuerta<sup>2</sup>, NC Gutierrez<sup>2</sup>, M José Calasanz<sup>3</sup>, S Alvarez<sup>3</sup>, JC Cigudosa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gr. Citogenética Molecular, CNIO, Madrid <sup>2</sup>Hospital 12 Octubre, Madrid <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario Salamanca, <sup>4</sup>Universidad de Navarra, Pamplona

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad oncohematológica caracterizada genéticamente por la presencia de múltiples alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales, estas últimas en forma de translocaciones, deleciones y duplicaciones. Gracias al análisis mediante arrays genómicos (arrayCGH) se conoce que, en la práctica totalidad de los MM, se acumulan un gran número de cambios del número de copias de ADN (CNV). Además, estos cambios no son aleatorios y se concentran en regiones que incluyen genes de relevancia biológica en la patología del MM. Tras realizar un estudio de CNV en muestras primarias de pacientes con MM, una de las regiones identificadas fue la banda 11q22, donde se encuentra, entre otros el gen BIRC3, inhibidor de la apoptosis e implicado en la activación no-canoica de la vía NF-KB.

**Objetivos:** Confirmar mediante FISH si esa deleción incluía al gen BIRC3. Determinar la incidencia de la deleción 11q22 en una serie independiente de células mielomatosas (CD138+) procedentes de pacientes al diagnóstico.

M y M: Para el ensayo de FISH se ha empleado de control la sonda centromérica comercial del cromosoma 11. En todos los casos se han empleado células CD138+ obtenidas por separación magnética a partir de médula ósea total de 49 pacientes: 29 han sido analizados mediante arrayCGH y 21 están incluidos en el grupo GEM/05 con MM al diagnóstico.

**Resultados y discusión.**  
- Se ha diseñado una sonda FISH a partir del clon BAC RP11-605B8 que incluye en su totalidad al gen BIRC3. La sonda funcionó en 15 de los 21 casos incluidos.

- Mediante arrayCGH y FISH se ha detectado la deleción del gen BIRC3 en 10 de los 41 casos (24%). En 6 de ellos, esta deleción era homocigota (pérdida de las dos copias del gen).

- La deleción está presente en MM con y sin translocación de del gen IgH. Estos datos son preliminares y han de ser validados en una serie de mayor tamaño y/o con una técnica alternativa. Aunque BIRC3 es considerado un oncogen (es un gen con función antiapoptótica), existen datos recientes en la literatura que indican cierto carácter antiproliferativo en el contexto de la biología linfóide. Por ello, de confirmarse la deleción, será necesario estudiar el papel del gen BIRC3 en el MM y los efectos reales de su pérdida en la biología del tumor.

1. Zarnegar et al, Nat Immunol, 2008,9,1371  
Agradecimientos: FIS PI08/0440 (JCC) y PI06/0339 (JIL)

**SARCOMA HISTIOCÍTICO: PRESENTACIÓN EXTRANODAL Y SD. LISIS TUMORAL AGUDA**

**Pb-025**

D. de Miguel Llorente, N. Golbano, I. López San Román, M. Díaz Morfa, J. Arbeteta, D. Morales, F. Fuentes, M. E. García Fernández, B. Pinedo  
Hospital Universitario de Guadalajara

**Introducción:** El sarcoma histiocítico es una neoplasia rara con un número limitado de casos en la literatura. La edad de presentación es amplia, con una media de 52 años. Con predominio en varones, aunque no en todos los estudios. La etiología es desconocida. Un subgrupo de casos ocurre en pacientes con tumores germinales del mediastino (con frecuencia teratomas malignos). Otros casos se han asociado con linfomas, a los que preceden o siguen en el tiempo, o con SMD y leucemias. La mayoría tienen localizaciones extranodales (tracto gastrointestinal, piel y partes blandas). La presentación suele ser como una masa solitaria, pero con síntomas sistémicos. Pueden presentar hepatosplenomegalia y pancitopenia, así como lesiones óseas líticas.

La inmunohistoquímica muestra expresión de marcadores histiocíticos (CD68, CD163), CD45 y HLA-DR suelen ser positivos, pueden expresar CD15. No hay positividad para marcadores de célula B y T. El CD 4, a menudo es positivo. Generalmente falta el reordenamiento clonal IgH o TCR. Es una neoplasia agresiva, con una mala respuesta al tratamiento. La mayoría de los pacientes (60-80%) mueren por progresión de la enfermedad, como reflejo de una enfermedad extensa (70% estadio III-IV).

**Caso clínico:** Varón de 32 años, diagnosticado a los 17 años de LNH pulmonar (BALI) tratado con quimioterapia. AF: 1 hermano con LNH-CBGD a los 23 años.

En estudio por cuadro constitucional y fiebre de 1 mes de evolución. Se detecta en el TC: múltiples adenopatías con predominio abdominal. Nódulo pulmonar derecho con derrame pleural asociado. Lesiones nodulares focales hepáticas. Engrosamiento de pared de colon derecho, y en menor grado íleon distal. En la analítica destaca: elevación de LDH, B2 microglobulina, fosfatasa alcalina y GGT. Hipoproteinemia con hipalbuminemia severa. En el hemograma presenta leucocitosis moderada con neutrofilia, anemia normo/normo y trombocitosis moderada. Serología para VHC, VHB, VIH negativa. La BMO no estaba infiltrada. Se realiza biopsia de íleon, sin detectarse alteraciones, y en la biopsia de colon se detecta infiltración por una población de células neoplásicas de gran tamaño, con núcleos reniformes, nucléolo prominente y abundante citoplasma eosinófilo. Con técnica de inmunohistoquímica muestran positividad frente a CD68, CD4 y tinción débil de membrana frente a CD45. El resto de los marcadores linfocitos y epiteliales han sido negativos. El índice de proliferación celular (MIB-1) es del 90%. Se realizó estudio del líquido ascítico y pleural, no siendo concluyente.

Ante el deterioro del estado general del paciente (fiebre, anorexia y caquexia), fracaso renal, hiperfosfatemia y colestasis disociada ingresa en UVI, donde inician medidas de soporte (drogas vasoactivas, hemofiltración, antibioterapia y antifúngicos de amplio espectro). Se realiza biopsia ganglionar. Hasta el diagnóstico ganglionar, se inicia quimioterapia (CFM+prednisona).

La biopsia ganglionar es informada como sarcoma histiocítico (proliferación neoplásica que se dispone en sábanas, infiltra la cápsula y muestra una amplia zona de necrosis central. Las células neoplásicas son de gran tamaño, pleomórficas, con núcleos grandes, uno o varios nucléolos prominentes y un amplio citoplasma eosinófilo. Se identifican abundantes figuras de mitosis. Por inmunohistoquímica muestran positividad citoplasmática frente a CD4, focal frente a CD68, tinción débil de membrana frente a CD45, tinción nuclear frente a BCL-6 y una positividad difusa frente a vimentina. Son negativos frente a CD8, CD79a, CD20, CD8, citoqueratina de alto y bajo peso molecular, citoqueratina AE1-3, C-Kit, CD84, CD15, CD80, p53, CD23, CD56, EMA, CD10, ALK, MPO, CD1a, sinaptofisina, cromogranina, CD56, HMB45 y EBER. El índice de proliferación celular medido con Mib-1 es del 80%).

Una vez estabilizado el paciente, se traslada a planta y comenzamos con quimioterapia tipo CODOX-M-R. Inicialmente la respuesta al tratamiento es buena, disminuyendo la ascitis y adenopatías palpables. Pero durante la evolución empeoran la función hepática y la pulmonar, y finalmente fallece aproximadamente al mes de iniciar el tratamiento.

**Conclusiones:** 1) El sarcoma histiocítico es una entidad poco frecuente, cuyo diagnóstico citológico e inmunofenotípico puede confundirse con un LNH de alto grado. 2) La agresividad biológica obliga a tomar una actitud terapéutica rápida, antes de conocer la filiación definitiva de la entidad.

**MÉDULA ÓSEA CON LLC, MIELOMA MÚLTIPLE Y LEUCEMIA AGUDA SIMULTÁNEAMENTE**

J. Sánchez Castro, M. Teixidó, M. Gallart, V. Marco, T. García Cerecedo, A. García Guiñón, A. Luaña, I. Upegui, A. Ferrero, J.M. Maciá  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

**Pb-026**

**Caso clínico:** Varón 72a. ingresó en Junio'00 para estudio de tumor esternal. Análisis: leucocitosis de  $12.2 \times 10^9/L$ , linfocitosis de  $5.6 \times 10^9/L$ . Inmunofenotipo (IF): coexpresión CD19/CD5 y CD19/CD23 (36% del total linfoide, 75% de los linfocitos B); resto normal. Banda monoclonal IgA I (IgA: 4.74 g/l) resto Igs normales. Proteinuria Bence Jones + (1.2g/24h). Aspirado medular (AM): infiltración difusa por elementos linfocitos de cromatina madura (mismo IF que SP) y 5% de células plasmáticas con atipias. TAC tóraco-abdominal lesión lítica en cuerpo esternal. Diagnosticado por biopsia de plasmocitoma esternal, GMSI y LLC estadio A-0, se realizó radioterapia local. Se obtuvo remisión parcial del plasmocitoma y estabilidad de GMSI objetivando progresión de LLC por lo que se inició tratamiento con Clorambucil-prednisona. En 2004 progresión a mieloma múltiple (MM) con linfocitos, IgA: 5.98 g/l,  $\beta_2m$ : 1.8 mg/l y Proteinuria de 0,88 g/24h BJ (+). En el AM mostraremos la coexistencia de tres zonas: una con infiltración por células plasmáticas con atipias marcadas, otra con la infiltración linfoide y otras con series nobles mas respetadas; cariotipo normal. Por LLC estable y progresión a MM inició VAD + zolendronato con buena respuesta. Realizó mantenimiento con Melfalan. En Diciembre'08 ingresó por pancitopenia con 34% de blastos de aspecto mielode en SP. En el AM se observaba infiltración por los tres procesos hematológicos: zonas por MM, otras por LLC B y otras por 50% de blastos de estirpe mielode: positivos para CD45, CD34, DR moderado, CD117 débil, CD33, CD13 débil y MPO IC. Citoquímica: blastos peroxidasa positivos, CAE y ANAE negativos. Cariotipo complejo hiperploide. Así se estableció el diagnóstico de LAM final evolutivo en paciente con MM y LLC. Probablemente sería una leucemia secundaria a tratamientos recibidos.

**Comentario:** El interés de esta comunicación radica en presentar unas imágenes muy inusuales de concomitancia simultánea de tres patologías malignas hematológicas en médula ósea. Si la coexistencia de LLC y MM es infrecuente el presentar una LAM final y citológicamente poderlas observar juntas creemos que es excepcional.

**SÍNDROME DE DI GUGLIELMO: A PROPOSITO DE UN CASO CLÍNICO-CITOLÓGICO**

M.R. Prieto-Bonilla, M.S. Díaz Gallardo, M. Barrios, A. Martín-Cerezo, M.L. Peréz-Vacas, A. Bailén, A.I. Heineger  
Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Pb-028**

**Introducción:** El síndrome de Di Guglielmo es una rara entidad englobada en las leucemias eritroides puras, teniendo en cuenta la clasificación de la OMS. Presentamos en esta comunicación un caso clínico diagnosticado en nuestro Servicio, prestando especial atención al diagnóstico citológico.

**Caso clínico:** Varón de 67 años con antecedentes personales de cardiopatía e hipertensión arterial, diagnosticado en Julio 2005 ante el hallazgo de bicitopenia y tras la realización de pruebas diagnósticas de síndrome mielodisplásico hipoplásico (SMD) con cariotipo normal. Recibió múltiples tratamientos: soporte transfusional, eritropoyetina, vitamina B12, filgrastim, danazol, corticoterapia, ciclosporina y azatioprina. Como tratamiento quelante se empleó desferasirox.

En Noviembre 2007 se sospecha progresión de la enfermedad ante el empeoramiento de las cifras hemoperiféricas (pancitopenia severa). Se realiza biopsia de médula ósea, encontrándose aumento porcentual de blastos e inversión del cromosoma 17 en el cariotipo. Se confirma la progresión de la enfermedad, quedando clasificada como SMD AREB tipo I. En Abril 2008, comienza tratamiento con azacitidina al 50% de dosis por cardiopatía.

En Julio de 2008 ingresa por sospecha de leucemia aguda, ya que presentaba síndrome febril mantenido, leucocitosis con fórmula invertida y LDH de 2903 U/L. En el estudio realizado destacaba presencia de 40% de eritroblastos en frotis de sangre periférica (técnica May-Grünwald-Giemsa) y, en biopsia de médula ósea, hiperclonalidad con un 94% de eritroblastos muy dismórficos (multinuclearidad, rasgos megaloblásticos, gigantismo, vacuolas citoplasmáticas, eritroblastos positivos para la tinción PAS en diversas etapas madurativas (sin hiato eritrémico) y componente mieloblástico inferior al 3%. Por citometría de flujo se observa un 96% de células patológicas de estirpe eritroide con expresión aberrante de CD117 compatible con leucosis aguda de estirpe eritroide. Se establece entonces el diagnóstico de leucemia aguda eritroide pura con diferenciación o síndrome de Di Guglielmo.

Debido a las características clínicas de nuestro paciente (edad avanzada y comorbilidad asociada) se decide instaurar tratamiento paliativo con tioguanina vía oral. El paciente fallece tres meses después por cuadro séptico de origen urinario.

**Conclusiones:** Las eritroleucemias consideradas globalmente presentan un pronóstico muy desfavorable, según lo descrito en la literatura. Encontramos en estas entidades que las características citológicas e inmunofenotípicas son una herramienta clave para el diagnóstico, siendo el cariotipo un factor pronóstico importante (alteraciones en los cromosomas 5 y/o 7 se consideran de mal pronóstico y presentar un cariotipo normal u otras alteraciones distintas, de buen pronóstico). La quimioterapia agresiva y el TPH es el mejor tratamiento en estos pacientes, si bien en nuestro caso no se pudo emplear por las características clínicas de nuestro paciente.

**NECROSIS MEDULAR: UNA PATOLOGÍA INFRECUENTE. PRESENTACIÓN DE UN CASO**

I. Ballesteros<sup>1</sup>, S. Domingo<sup>2</sup>, C. González<sup>3</sup>, M. Casanova<sup>1</sup>, E. Moreno<sup>1</sup>, A. Medina<sup>1</sup>, A. Rueda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hematología, <sup>2</sup>Medicina Interna y <sup>3</sup>Anatomía Patológica. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

**Pb-027**

**Introducción:** La necrosis medular es una rara entidad clínico-patológica que suele ser consecuencia de una infiltración neoplásica de la médula ósea (tumores sólidos, linfomas no Hodgkin y leucemia linfoblástica), aunque también se ha descrito asociada a infecciones bacterianas, coagulación intravascular diseminada, drepanocitosis o fármacos entre otros. Clínicamente se caracteriza por intensos dolores óseos, fiebre, pancitopenia y síndrome leucoeritroblástico junto a elevación de la LDH y dímero D.

**Caso clínico:** Varón de 52 años, sin antecedentes de interés salvo fumador de unos 30 paquetes/año y viaje reciente a Madagascar. Remitido a nuestro hospital para estudio de dolor lumbar progresivo de 2 semanas de evolución, junto a algún pico febril en los últimos 5 días. El paciente refería dolor interescapular en reposo desde hacía 3 meses que le hacían tomar antiinflamatorios con frecuencia. En el estudio inicial realizado, llamaba la atención trombocitopenia ( $30 \times 10^9/L$ ) y leve neutropenia ( $1.29 \times 10^9/L$ ) con serie roja normal (Hb 14.8 g/dl) junto a marcada elevación de PCR y LDH. El frotis confirmó la trombocitopenia y la presencia de algunos eritroblastos, sin revelar otras anomalías. Se decidió ingreso para estudio y se instauró tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam y levofloxacino, requiriendo morfínicos para control de los intensos dolores óseos. Al inicio del ingreso presentó fiebre junto a un descenso marcado de las tres series hematopoyéticas (ver tabla), llegando a precisar transfusión de hemoderivados. Los hemocultivos y marcadores tumorales fueron negativos. Las pruebas de imagen (Rx tórax, TAC abdomeno-pélvico, ecocardiograma y gastroscopia) descartaron la presencia de abscesos, masas o megalias. Ante la pancitopenia progresiva, se realizó un aspirado de médula ósea que fue seco en dos ocasiones y una biopsia que reveló la presencia de una necrosis medular. En el estudio serológico se detectaron títulos altos en las pruebas treponémicas que sugerían sífilis latente tardía (se decidió conjuntamente con el paciente esperar a la resolución del cuadro antes de realizar despistaje de neurosífilis). El paciente presentó una mejoría progresiva de su estado general con dolores controlados, recuperación hemoperiférica (persistiendo leve anemia) y normalización de PCR y LDH. Fue dado de alta a las 4 semanas de su ingreso sin poder descartar la sífilis como agente causal del cuadro.

**Conclusión:** Existen pocos datos en la literatura sobre esta rara entidad cuyo diagnóstico etiopatogénico muchas veces es difícil de establecer. Con frecuencia, pero no exclusivamente, es reflejo de una infiltración neoplásica, aunque también puede preceder a la aparición del tumor. En nuestro caso, aunque el origen parece infeccioso, se hará un seguimiento estricto de la evolución del paciente.

**MUJER DE 53 AÑOS CON INFILTRACIÓN MEDULAR POR CÉLULAS HIPERBASÓFILAS**

A. Jaramillo, M. Navarrete, L. Gallur, C. Palacio, T. Roig, C. Sánchez-Morata, T. Vallespi

Servei d'Hematologia. Laboratoris Clínics. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**Pb-029**

**Introducción:** El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es una patología heterogénea a nivel clínico y biológico. Representa el 25-30% de los linfomas no Hodgkin. Se puede presentar con afección extraganglionar en el 40% de los casos y es de curso agresivo. En un 11-27% de los casos se observa infiltración medular.

**Caso clínico:** Mujer de 53 años que acude a urgencias por una semana de fiebre alta (38-39°C) con escalofríos. Examen físico: Hipofonosis basal derecha, resto normal. Análisis: Hb  $10^6$  g/L; VCM 96 fL TP 67%; Fibrinógeno 3.2 g/L; Ferritina 1922 ng/mL; VSG 114 mm/1h; PCR 24 mg/dL. TAC tóraco-abdominal: Lesión nodular suprarrenal bilateral. Ecografía abdominal: Hepato-esplenomegalia. Se solicitó un aspirado de médula ósea (AMO) por persistencia de fiebre, pancitopenia progresiva y deterioro del estado general. AMO: Ligera hipoplasia de serie eritroide con rasgos megaloblásticos y ligera displasia en serie blanca y megacariocítica. Se observaron un 4,2% de células grandes, hiperbasófilas, con núcleo abigarrado y algún nucleolo. Peroxidasas y PAS (-). Fosfatasa ácida (+). El inmunofenotipo por citometría de flujo detectó un 1% de células de gran tamaño con expresión débil de CD45 y ausencia de expresión de inmunoglobulinas de superficie (IgS) y de antígenos específicos de línea, en las que no se pudo demostrar restricción clonal. Gracias a que se había conservado grumo medular coagulado en formol, se realizaron las técnicas de inmunohistoquímica: Las células grandes eran CD20+, CD79a+ y alguna célula positiva para EMA. No expresaban: CD30, CD34, citoqueratina cóctel (AE1-AE3), citoqueratina 7, CD68, CD3, CD4, CD8, glicoforina ni Epstein Barr virus. Ki67 > 50%. PET-TAC: Infiltración de bazo, hígado y glándulas suprarrenales. La paciente fue diagnosticada de LBDCG, estadio IV-B-S-E, IPI 4.

**Conclusiones:** Recordar las diversas formas de presentación morfológica del LBDCG.

En casos de no obtención de biopsia de médula ósea, el grumo medular coagulado y fijado con formol es de gran utilidad para la valoración de la infiltración medular por linfoma. Además permite realizar cortes para tinción panóptica y técnicas de inmunohistoquímica.

## GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

### EVOLUCIÓN Y RESPUESTA A ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA TRAS AUTOTRASPLANTE

Pb-031

A.M. Bautista, A. Sampol, C. Ballester, A. Gutiérrez, M. Morey, J. Ginés, C. Martorell, M. Canaro, M.A. Durán, A. Novo, B. Galmés, A. Galmés, J. Bargay, J. Besalduch  
 Servicio de Hematología y Farmacia.  
 Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

**Introducción:** Hemos analizado retrospectivamente la evolución y los tratamientos de rescate en recaída tras trasplante autólogo (TAPH) en 53 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple entre enero 1994 y abril de 2009.

**Material y métodos:** Se han incluido 53 pacientes con edades comprendidas entre 20-68 años (mediana 55), que realizaron quimioterapia seguida de TAPH. En nueve pacientes que no obtuvieron remisión completa (RC) se realizó un segundo TAPH. Las características de los pacientes y el tratamiento se describen en la tabla 1. Hemos analizado la supervivencia global (SG) y libre de progresión clínica (SLP) de nuestros pacientes a través de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y método de Log Rank. Definimos como recaída clínica el momento en que la enfermedad progresa y reúne criterios para iniciar un tratamiento de 2ª línea.

**Resultados:** La mediana de seguimiento desde el TAPH ha sido de 42 meses (3-158) y la supervivencia actuarial a 3 años es del 46%. Tras el TAPH un 53% de los pacientes alcanzaron RC, 47% remisión parcial (RP) o respuesta objetiva (RO). La SLP clínica tras el TAPH ha sido de 34 meses (27-40). Los pacientes han recibido tratamiento de segunda línea cuando han presentado recaída clínica. Los esquemas recibidos han sido talidomida en 9 pacientes (36%), bortezomid 7 pacientes (28%), lenalidomida en 9 pacientes (36%); la mayoría de estos tratamientos se han combinado con dexametasona. Los 28 pacientes restantes, cuya progresión fue anterior al 2000 recibieron tratamiento con dexametasona, zolendronato y melfalán. Tras el tratamiento de rescate se han obtenido un 64% de respuestas: un 19% RC (10), 45% RP (24). En abril de 2009 habían muerto 19 pacientes, 15 por progresión de la enfermedad y 4 por otras causas. Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes que han sido tratados en rescate con bortezomid o lenalidomida (100% vivos a 3 años) respecto a talidomida (56%) y otras combinaciones (14%) (p<0,0001).

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, los nuevos tratamientos utilizados en segunda línea en pacientes con mieloma múltiple en recaída tras TAPH suponen una mejoría en la supervivencia. En este sentido, las combinaciones de rescate con bortezomid o lenalidomida combinadas con dexametasona son las que han mostrado los mejores resultados de supervivencia.

### ESTUDIO COMPARATIVO DE LA DETERMINACIÓN DE CÉLULAS PLASMÁTICAS POR CITOLOGÍA E INMUNOFENOTIPADO POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN GAMMAPATÍAS MONOCLONALES. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Pb-030

P. González Sierra, M. Anguita Arance, F. Almagro Torres, J.A. López López, C. Godoy Sánchez, A. Domínguez Arranz, A. Alcalá Muñoz  
 Complejo Hospitalario de Jaén

### UTILIDAD CLÍNICA DEL ANÁLISIS DE CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO EN EL SEGUIMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE OLIGOSECRETOR/NO SECRETOR

Pb-032

I. Izquierdo, E. Bonafonte, S. Valle, M. Malo, M.T. Olave, M.S. Romero, M. Gutiérrez, L. Palomera  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Fundamentos:** Aproximadamente el 3% de los pacientes con mieloma múltiple (MM) son no secretores u oligosecretores. En estos casos, el control de la eficacia terapéutica es difícil, al no poder monitorizarse el componente M. Con el análisis de cadenas ligeras libres en suero (FLC), un 80% de ellos tienen valores anormales de rFLC (ratio k/l). Por esta razón, esta determinación podría ser útil para evaluar la respuesta terapéutica.

**Métodos y pacientes:** Presentamos 3 pacientes, 2 MM oligosecretores y un MM no secretor, a los que se les ha monitorizado FLC en el momento del diagnóstico y tras los 2º, 4º, 6º y 8º ciclo de tratamiento.

**Paciente 1:** Varón de 57 años con MM e inmunoelectroforesis/inmunofijación negativas en suero y orina. Aspirado de médula ósea (AMO): 39% de células plasmáticas atípicas con inmunofenotipo aberrante. Se comenzó tratamiento con radioterapia y ciclos de bortezomib/dexametasona. Los valores de rFLC se muestran en la tabla inferior. Tras el 8º ciclo se realizó trasplante autólogo, y el valor de rFLC tras el trasplante fue 0.44. Un nuevo AMO mostró respuesta citogenética completa.

**Paciente 2:** Mujer de 55 años con MM, componente M sérico (IgA lambda 0.06 g/dL) y mínima eliminación urinaria (cadenas lambda 0.3 g/24 h). AMO: 28% de células plasmáticas atípicas con inmunofenotipo aberrante. Comenzó tratamiento con ciclos de bortezomib. Los valores de rFLC se muestran en la tabla inferior. Tras el 8º ciclo se realizó nuevo AMO, que mostró un 5% de células plasmáticas aberrantes

**Paciente 3:** mujer de 70 años con MM e inmunoelectroforesis/inmunofijación negativas en suero. Cadenas kappa en orina 0.2 g/24 h. AMO: 29% de células plasmáticas atípicas con inmunofenotipo aberrante. Comenzó tratamiento con ciclos de melfalán/prednisona/bortezomib. Los valores de rFLC se muestran en la tabla inferior. Tras el 6º ciclo se realizó nuevo AMO que mostró respuesta citogenética completa, y la eliminación de cadenas kappa en orina era indetectable. Actualmente la paciente está recibiendo su 8º ciclo.

**Resultados:** La normalización de los valores de rFLC en el primer y tercer pacientes sugiere una buena respuesta terapéutica y evolutiva, que se confirmó con los estudios medulares. En el segundo paciente, aunque su evolución clínica fue buena, los valores de rFLC no se normalizaron.

**Conclusiones:** El estudio de cadenas ligeras libres en suero (FLC) parece ser muy útil en el seguimiento de los MM no secretores/oligosecretores

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
	Diagnóstico		
Tras 2º ciclo	80,3	0,02	52,3
Tras 4º ciclo	1,64	0,01	24,3
Tras 6º ciclo	2,53	0,004	9,5
Tras 8º ciclo	1,34	0,01	2,5
rFLC (N: 0.26-1.65)	1	0,01	NA

**DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS DE PRESENTACIÓN ATÍPICA**

**Pb-033**

A. Oliva, J. Breña, P. Ríos, M. Trujillo, A. Cabello, C. Marrero, N. Hernanz, M. Ríos, A. Sánchez, C. Notario, M.C. Mesa, S. Jover, P. Pecos, A. León, M. Herrera, J. García Talavera-Casañas  
*Servicio de Hematología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife*

**Objetivo:** Entre las discrasias de células plasmáticas el mieloma múltiple es la entidad clínica sintomática más frecuente. Habitualmente se caracteriza por la presencia de dolores óseos, anemia e insuficiencia renal, siendo en la mayoría de los casos relativamente sencillo su diagnóstico. Sin embargo podemos encontrarlos con formas de presentación menos habituales sobre todo cuando se trata de otro tipo de discrasia de células plasmáticas. Comunicamos 5 casos con presentación atípica diagnosticados en los últimos tres años.

**Resultados:** Nuestra serie de pacientes diagnosticados de mieloma múltiple en los últimos tres años es de 101, entre ellos encontramos 5 casos con forma de presentación infrecuente, con las características descritas.

**Conclusión:** Las discrasias de células plasmáticas de presentación atípica son poco comunes, pero el diagnóstico no suele ser fácil requiriendo estudios clínico biológicos más extensos como la biopsia de órganos no Hematopoyéticos. Una alteración de las cadenas ligeras libres en suero parece ser determinante ante una sospecha clínica.

**BORTEZOMIB-DEXAMETASONA. TRATAMIENTO DE SEGUNDA O POSTERIORES LÍNEAS EN MIELOMA MÚLTIPLE**

**Pb-035**

A. Sánchez Crespo, B. Domínguez Cruz, M. Castellanos Alonso, C. Clavero Farre, M.J. García Pérez, A. Gracia Escudero  
*Servicio de Hematología. Centro Hospitalario Torrecárdenas. Almería*

**Introducción:** Bortezomib es un inhibidor del proteosoma que ha supuesto un cambio en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) refractario y/o en recaída, tanto en monoterapia como asociado a Dexametasona, y sin excesiva toxicidad.

**Objetivo:** Analizar la eficacia y tolerancia del tratamiento con Bortezomib más Dexametasona en pacientes con MM refractario o en recaída.

**Pacientes y métodos:** Analizamos 20 pacientes, 14 varones y 6 mujeres, diagnosticados de MM en nuestro hospital entre Marzo de 2005 y Noviembre de 2008, que son tratados con el régimen de 8 ciclos de Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> i.v.) más Dexametasona (40 mg/día v.o.) los días 1, 4, 8 y 11 del ciclo, administrados cada 3 semanas. Los subtipos de MM son: IgG 14; IgA 3; y cadenas ligeras 3. La media de edad al diagnóstico es 61,3 años (rango 46-77). Como marcadores pronósticos: B-2-Microglobulina es > 3,5 mg/L en 12 pacientes; Creatinina media al diagnóstico es 2,76 mg/dl (rango 0,9-9,4). La media de células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico es 46,15%, con plasmocitoma en 1 paciente. La media de líneas terapéuticas recibidas es de 1,6 (rango 1-4), incluido el Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TASPE) en 2 pacientes.

**Resultados:** Los pacientes son evaluados según los criterios de respuesta de la EBMT. La media de ciclos administrados es 7,8 (rango 4-12). Tras el 4º ciclo los resultados son: respuesta completa (RC) 3 pacientes, respuesta parcial (RP) 15 pacientes, muy buena respuesta parcial (MBRP) 1 paciente, refractario 1 paciente. En 16 casos se completan 8 ciclos con los siguientes resultados: RC 8, RP 8; de éstos progresan 9 casos, con un tiempo medio hasta la progresión de 13,7 meses (rango 2-18). Se sometieron a TASPE 8 pacientes; de ellos 1 en situación de RC tras 4 ciclos, 1 en RC tras 7 ciclos y 6 en RC tras 8 ciclos; mantienen RC con Inmunofijación negativa post-TASPE 4 pacientes. Presentan toxicidad grado 3-4 (según criterios de OMS): neuropatía 3 pacientes; de ellos, 2 precisaron reducción de dosis de Bortezomib. Han fallecido 3 pacientes; 2 de ellos por progresión de enfermedad y 1 por tromboembolismo pulmonar, aparentemente sin relación con el tratamiento.

**Conclusión:** En base a los resultados que hemos obtenido, Bortezomib es una buena opción para el tratamiento del MM en 2ª o posteriores líneas, teniendo en cuenta la eficacia y el aumento de la supervivencia global en nuestros pacientes. Además su toxicidad es aceptable considerando que se trata, en general, de una población de edad avanzada.

**INFILTRACIÓN MIELOMATOSA DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. TRES CASOS CLÍNICOS**

**Pb-034**

R. Moreno, C. Viveiros, S. Valle, C. Lopes, J. Lacerda, G. Esteves, J. Raposo, J. Alves do Carmo  
*Servico de Hematologia e Transplantação de Medula. Centro Hospitalar Lisboa Norte. EPE. Hospital Santa Maria. Portugal*

**Fundamentos:** El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por una proliferación clonal de células plasmocitárias con especial afinidad por la médula ósea y elevada frecuencia de osteolisis, osteopenia, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal. No son raros los síntomas neurológicos, derivados de la hiperviscosidad, hipercalcemia, compresión medular o por neuropatía asociada al componente M. La infiltración directa del Sistema Nervioso Central (SNC) es una manifestación rara con una incidencia del 1%. El diagnóstico se realiza por demostración de células plasmocitárias en líquido cefalorraquídeo (LCR) junto a técnicas de neuroimagen. Son factores de mayor riesgo de infiltración de SNC una gran masa tumoral, estadios avanzados, leucemia de células plasmáticas o presencia de plasmocitos circulantes, alteraciones citogenéticas desfavorables, morfología plasmoblástica, manifestaciones extramedulares y LDH elevada. Los síntomas más frecuentes: alteraciones del estado de conciencia, disminución de la fuerza muscular en miembros inferiores, parálisis de pares craneales, cefaleas y alteraciones del discurso o marcha. La terapéutica convencional consistente en combinar radioterapia (RT) con quimioterapia (QT) intratecal tiene malos resultados.

**Pacientes:** Presentamos las características clínicas de nuestra serie de 3 pacientes: 2 con MM y 1 con leucemia de plasmocitos; 2 sometidos a doble autotrasplante y 1 a auto+alo-trasplante. Al diagnóstico, presentaban en común ISS=1, ECOG ≤ 1, alteraciones citogenéticas desfavorables, infiltración medular >50% y extensa afectación ósea. La invasión de SNC fue siempre posterior al trasplante, a los 11, 17 y 79 meses del diagnóstico respectivamente. Todos presentaban disminución de fuerza muscular en miembros inferiores y cefaleas, periodos de confusión mental (1) y parálisis de nervios craneales (1). El diagnóstico de invasión neurológica fue efectuado por neuroimagen en los 3 casos; en dos pacientes fueron detectadas células plasmáticas en LCR. Dos fueron sometidos a RT de SNC y QT intratecal; uno murió por sepsis antes de ser tratado para esta complicación.

**Conclusiones:** Este neurotropismo es raro y casi siempre mortal. La explicación todavía no está clara y están, con toda probabilidad, implicados factores del huésped (disfunción unitaria grave) y de la biología de la célula plasmocitária (adquisición de moléculas de adhesión específicas, mayor potencial de migración a través de la barrera hematoencefálica). Debemos plantearnos en estos pacientes de alto riesgo la RT profiláctica del SNS posterior al trasplante?

**ESTUDIO DE INTENSIDAD DE DOSIS DE LENALIDOMIDA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES**

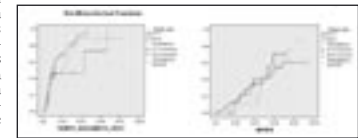
**Pb-036**

E. Pérez-Persona, A. Ibáñez, A.B. Santos, J.C. Gómez, M.J. Bustos, L.F. Casado  
*Grupo de Clínica de la Sociedad Castellano Manchega de Hematología y Hemoterapia*

**Introducción:** La lenalidomida es un análogo más potente y menos tóxico de la talidomida. Se ha mostrado altamente eficaz en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios a líneas previas de tratamiento tanto con quimioterapia convencional como con los nuevos fármacos como bortezomib y talidomida. El tratamiento actual con lenalidomida se realiza mediante dosis fija durante 21 días al mes, sin variaciones con respecto al peso del paciente. Recientemente se ha comunicado como un tratamiento sostenido después de la obtención de la respuesta objetiva puede mejorar los resultados a largo plazo. La discontinuación temprana empeora los resultados (San Miguel et al 2008). El objetivo de nuestro estudio es estudiar si la intensidad de dosis (dosis fármaco por m<sup>2</sup> de SC / tiempo) también puede tener una influencia en los resultados del tratamiento.

**Material y métodos:** Se ha calculado la intensidad de dosis (ID) (definido como mg/m<sup>2</sup>/semana) de lenalidomida y dexametasona en 18 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios al menos a una línea previa, tratados dentro de los hospitales del grupo de clínica de la SCMHH. Valoramos la respuesta al tratamiento y la supervivencia libre de progresión en función de la ID.

**Resultados:** La mediana de tiempo desde el diagnóstico al tratamiento fue de 35 meses (6-83 meses), la mitad de los pacientes habían recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas. La duración del tratamiento tuvo una mediana de 21 semanas (3-95 semanas). Analizando la ID, la mediana para la lenalidomida fue de 60 mg/m<sup>2</sup>/semana (intervalo: 6,9-92,8) y la de dexametasona: 17 mg/m<sup>2</sup>/semana (0-35 mg/m<sup>2</sup>/semana). 8 pacientes (44%) alcanzaron al menos una respuesta parcial (3 fueron RC), mientras que 7 pacientes (39%) se consideraron con enfermedad estable. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,5 meses (0-21 meses) y una supervivencia global de 7,5 meses (0-21 meses). Al analizar las respuestas con respecto a la ID (mediana) se obtuvieron los resultados expresados en la tabla siguiente. A pesar del reducido número de pacientes, los pacientes cuya intensidad de dosis de lenalidomida es superior a la mediana tienen más posibilidades de respuesta. Conclusiones: La lenalidomida ofrece respuestas objetivas en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios. Conseguir una dosis más alta y mantenerla en el tiempo puede permitir mejorar las tasas de respuesta.



	Hasford		Hasford	Sokal		Sokal
	Bajo	Int	Alto	Bajo	Inter	Alto
N	97	70	7	99	52	23
Mejor RC Completa	71 (73%)	45 (62%)	20 (42%)	76 (76%)	32 (62%)	11 (48%)
Mejor R molecular mayor	41/75 (54%)	33/55 (60%)	2/4 (50%)	47/81 (58%)	18/35 (51%)	11/18 (61%)
Mejor R molecular completa	29/75 (38%)	20/55 (37%)	1/4 (25%)	31/85 (36%)	12/35 (34%)	7/18 (38%)
NO RHC 3M	9 (9%)	4 (6%)	2 (25%)	6 (6%)	4 (8%)	5 (21%)

**INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE SCHNITZLER EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA. UNA RARA ENFERMEDAD GENERALMENTE INFRADIAGNOSTICADA**

**Pb-037**

E. Pérez-Persona, M.C. Toledo, M.I. Gómez-Roncero, I. Alonso, L.F. Casado  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

**Introducción:** El síndrome de Schnitzler se caracteriza por la presencia de urticaria y una gammapata monoclonal IgM. Otros signos pueden ser fiebre, dolor e inflamación en las articulaciones, adenopatías, osteoesclerosis radiológica, hepatoesplenomegalia, elevación de VSG, y leucocitosis. La media del retraso del diagnóstico suele ser de 5 años y en él intervienen múltiples especialistas. Hemos revisado en búsqueda de casos compatibles con este diagnóstico la base de pacientes con gammopatías monoclonales IgM en un hospital de referencia para 500.000 habitantes durante los últimos 15 años. Presentamos nuestra experiencia con dos nuevos casos.

**Caso 1:** Paciente mujer de 59 años de edad. En abril de 1998 comienza con lesiones habonosas, discretamente pruriginosas en extremidades inferiores de varios días de duración y posteriormente en brotes afectando a todo el cuerpo salvo la cara. Acompañadas únicamente de epigastralgias. En septiembre de 1998 se asocia un cuadro de artritis de rodilla izquierda y artralgias en la muñeca derecha de menos de 24 horas de duración y fiebre de 39º autolimitada. Había sido valorada por dermatología, medicina interna, hematología y reumatología durante 4 años. Las biopsias cutáneas realizadas mostraron un infiltrado perivascular compatible con vasculitis. Los datos de laboratorio revelaban una VSG: 44 mm. En el hemograma se observa leucocitosis de 17.000 /mcl con 74% de segmentados y 19% de linfos. El estudio linfocitario resultó normal. Los marcadores de autoinmunidad indicaron ANA positivos leves (1/80), el resto de la bioquímica fue normal, crioglobulinas negativas. El estudio de complemento se encontraba en el límite bajo de la normalidad: C3: 69 mg/dl (n: 79-152) y C4: 14 mg/dl (n: 16-38). La serología para VHC, VHB y VIH fue negativa y se observó positividad para anisakis. Se realizó gastroscopia con detección de H. Pylori, para lo que recibió tratamiento. La muestra de heces resultó negativa para parásitos. Al diagnóstico presentaba un componente monoclonal IgM de pequeña cuantía que se había ido incrementando discretamente con los años: de 1.11 mg/dl al diagnóstico a 1.71 mg/dl. Se realizó un TAC tóraco-abdominal que resultó negativo. La biopsia ósea mostraba una médula ósea normocelular con presencia de todas las líneas celulares y presencia de infiltrado intersticial de células plasmáticas sin restricción de cadenas ligeras. La paciente ha recibido tratamiento con antihistamínicos, corticoides, colchicina y ciclosporina A, con resultado insatisfactorio. En la actualidad y tras 11 años de seguimiento está en tratamiento con 6 mg de deflazacort diarios parcialmente controlada y con mejoría de los brotes con el descenso del tratamiento. El componente monoclonal se ha mantenido constante en torno a 1.70 mg/dl, sin evidencia de progresión a síndrome linfoproliferativo.

**Caso 2:** Se trata de un paciente de 70 años remitido para valoración por pico monoclonal. Entre sus antecedentes presenta historia de 10 años de evolución de artralgias múltiples valoradas por reumatología, con VSG elevada y urticaria generalizada con presentación en brotes. Con la aparición de los brotes el paciente desarrolla fiebre de 39ºC. Las sucesivas biopsias cutáneas han mostrado vasculitis en todo momento. En su evolución se descubre leucocitosis en sangre periférica en torno a 10.000 leucocitos y un pico monoclonal IgM en torno a 1 mg/dl que no se ha modificado hasta el momento. El paciente mantiene tratamiento con prednisona a dosis bajas y antihistamínicos desde hace 5 años.

**Discusión:** El síndrome de Schnitzler se trata de una entidad rara y probablemente infradiagnosticada, cuyo diagnóstico puede retrasarse hasta 5 años desde el inicio de los síntomas. El pronóstico viene determinado por el desarrollo de un síndrome linfoproliferativo de cualquier tipo (linfomas, mieloma IgM, Enfermedad de Waldenström), que ocurre en un 15% de los pacientes y puede desarrollarse hasta 20 años tras el diagnóstico, por lo que el seguimiento de estos pacientes debe ser de por vida. El tratamiento de la urticaria es con frecuencia poco efectivo, con variables resultados con AINES, antihistamínicos, dapsona, colchicina, psolareson y PUVA. La fiebre, las artralgias y el dolor óseo responden adecuadamente al tratamiento con AINES. Para algunos pacientes se hace necesario el tratamiento con esteroides o inmunosupresores para el control del rash. En resumen, el diagnóstico del síndrome de Schnitzler es fundamentalmente clínico, difícil de realizar, para el cual el tratamiento resulta con frecuencia insatisfactorio y que precisa un seguimiento de por vida para descartar una progresión a síndrome linfoproliferativo.

**MIELOMA MÚLTIPLE CON AFECTACIÓN NEUROMENÍNGEA: DETERMINACIÓN DE NIVELES DE LENALIDOMIDA EN PLASMA Y LCR**

**Pb-038**

J. Martínez-López, I. Rapado, L. Pallés, L. Montejano, J.J. Lahuerta  
 Servicio de Hematología y Bioquímica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Introducción:** La infiltración neuromeningea por mieloma múltiple es una complicación excepcional de esta enfermedad. El papel de las nuevas drogas en estas situaciones y su biodisponibilidad en LCR está aún por determinar en el mieloma múltiple y otras enfermedades.

**Objetivo:** Optimizar la cuantificación de lenalidomida en LCR, para determinar si atraviesa la barrera hematoencefálica, a fin de evaluar su eficacia en enfermos con patologías hematológicas que afecten al sistema nervioso central.

**Materiales y métodos:** Se estudiaron muestras de suero, plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenidas después de una hora de la administración del fármaco. Los LCR estudiados correspondieron al primer y segundo ciclo de tratamiento. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida (Gilson, USA) y detección ultravioleta a 220 nm. Para la extracción en fase sólida previa de las muestras se emplearon columnas SPE C18. La columna cromatográfica fue C18 (5µm, 25x0.46cm) y la fase móvil consistió en metanol 35%- dihidrógeno fosfato 0.02 M (pH 7) 65%.

**Caso clínico y resultados:** Enferma de 64 años diagnosticada en 2007 de mieloma múltiple, IgA kappa, con datos de mal pronóstico, t(4;14), presencia de células plasmáticas circulantes e ISS grado 3. Se incluyó en el ensayo clínico GEM05<65, se le asignó la rama B (talidomida, dexametasona) y progresó durante el primer mes de tratamiento. Posteriormente recibió bortezomib, dexametasona y adriamicina, seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos consiguiendo respuesta completa. A los 9 meses del trasplante la enferma presentó de forma progresiva acorchamiento distal de ambas manos y aparición de cuadro de Numb Chim y pérdida de fuerza en miembros inferiores, sin datos de progresión sistémica del mieloma. Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) y una punción de LCR, objetivándose la presencia de células plasmáticas (800/uL). Ante esta situación se decidió iniciar tratamiento con dos ciclos de BCNU 100mg/m<sup>2</sup>x1, lenalidomida 15mgx21 y bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>x4. La enferma quedó asintomática de la clínica neurológica y en el LCR de control sólo se observaron 5 células plasmáticas/uL y la RMN se había normalizado. Posteriormente, se documentó progresión sistémica del mieloma múltiple y la enferma murió 6 meses después, sin embargo no volvió a presentar de nuevo clínica neurológica.

El límite de detección alcanzado para la lenalidomida fue 0.009 nM. Los niveles de lenalidomida en los LCR de primer y segundo ciclos fueron 0.81 y 0.99 nM, respectivamente. El nivel del fármaco en suero fue indetectable. Mientras que en plasma se obtuvo una concentración de lenalidomida de 23.2 nM.

**Conclusión:** Lenalidomida atraviesa la barrera hematoencefálica en concentraciones alrededor de 1 nM y podría usarse en la afectación neuromeningea de las enfermedades hematológicas. La muestra más adecuada para estudiar lenalidomida es el plasma. El método basado en HPLC es adecuado para la determinación de lenalidomida tanto en plasma como en LCR.

**IMPACTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE BORTEZOMIB EN LA MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES AFECTOS DE MIELOMA MÚLTIPLE**

**Pb-039**

R. Fernández Fernández, L. Quintana París, C. Cerrato Canales, J.D. Tallón Pérez, N. Fernández Escalada, M. Labrador Mateo, M.A. Álvarez Rivas, G. Rodríguez García, J. Sánchez García, C. Herrera Arroyo, C. Martín Calvo, R. Rojas Contreras, F. Martínez Guibelalde, A. Torres Gómez  
 Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

**Introducción:** El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (PH) continúa representando una opción terapéutica en el mieloma múltiple, pese al empleo de regímenes terapéuticos que incluyen nuevos fármacos. Por ello es necesario conocer el efecto de estos regímenes sobre la movilización de PH.

**Materiales y métodos:** Hemos analizado los resultados de la movilización de PH de 15 pacientes con mieloma múltiple tratados previamente con bortezomib y dexametasona (BD), comparando éstos con un grupo control de 30 pacientes tratados con VAD. Se analizaron un total de 45 pacientes, 25 hombres y 20 mujeres, con una mediana de edad de 61 años (38-68). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos para edad, sexo, estadio ISS, subtipo de mieloma, administración de radioterapia previa. Ambos grupos fueron movilizados en su mayoría con ciclofosfamida + G-CSF (13/15 vs 28/30). La quimioterapia de acondicionamiento de los pacientes que posteriormente se sometieron a trasplante (n=40) fue melfalan 200 mg/m<sup>2</sup>, excepto en un paciente del grupo "VAD" (140 mg/m<sup>2</sup>) con insuficiencia renal en hemodiálisis.

**Resultados:** La respuesta tras el tratamiento de inducción (BD vs VAD) valorada en pacientes con enfermedad cuantificable fue: remisión completa (RC) 20% vs 7,7%; muy buena respuesta parcial (MBRP) 40% vs 3,8%; respuesta parcial (RP) 33,3% vs 53,8%; y enfermedad estable (EE) 6,7% vs 34,6%. Al comparar los resultados tras el tratamiento de inducción de ambos grupos según respuestas de buena calidad (RC+MBRP) o de baja calidad (RP+EE) el resultado fue significativo (p=0,001). Se recolectaron según los grupos (BD vs VAD) una media de células CD34x10<sup>6</sup>/kg de 16,21 (5,75-41,32) vs 17,63 (3,32-52,07); de CMN totales x10<sup>6</sup>/kg de 6,52 (1,53-23,72) vs 6,72 (2,1-19,56) con una mediana de aféresis de 1,0 (1-3) vs 1,0 (1-4), sin observarse diferencias significativas entre grupos. No se observaron diferencias significativas en la mediana de prendimiento del injerto entre ambos grupos, día +10 (10-12) vs día +11 (9-12).

**Conclusión:** El empleo de bortezomib en el tratamiento del mieloma múltiple previo a la realización de ATPH proporciona mejores resultados que el esquema clásico VAD y no interfiere en la movilización de progenitores hematopoyéticos.

**TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON LENALIDOMIDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO**

**Pb-040**

A. López de la Guía, M.A. Canales Albendea, R. de Paz, D. Hernández-Maraver, P. Baltasar, A. Rodríguez de la Rúa  
 Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** El papel del tratamiento de mantenimiento en mieloma sigue siendo un área en investigación. La administración de interferón, prednisona y talidomida como tratamiento de mantenimiento ha aumentado la supervivencia libre de progresión, con beneficio más limitado sobre la supervivencia global. Sin embargo, su perfil de toxicidad limita su administración como tratamiento de mantenimiento, de modo que nuevos fármacos como bortezomib o lenalidomida deberían ser analizados en esta situación.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de lenalidomida como tratamiento de mantenimiento postrasplante en pacientes con mieloma múltiple.

**Materiales y métodos:** Desde noviembre de 2008 se ha administrado lenalidomida como tratamiento de mantenimiento postrasplante en pacientes menores de 65 años, no incluidos en el ensayo GEM05, con alguna contraindicación para la administración de talidomida o bortezomib. El esquema de mantenimiento consistiría en la administración durante 12 meses o hasta progresión de 10 mg/día de lenalidomida durante 21 días, cada 4 semanas; en aquellos pacientes que no obtengan respuesta completa tras el trasplante, recibirán 2 ciclos de consolidación con lenalidomida 25 mg/día durante 21 días y dexametasona 40 mg/día los días 1 a 4, cada 4 semanas, previo al inicio del tratamiento de mantenimiento.

**Resultados:** Se han tratado siguiendo este esquema 5 pacientes (3 hombres y 2 mujeres), de los que 2 se encontraban en 1ª línea de tratamiento y los otros 3 habían recibido 2 - 3 líneas previas a trasplante. Todos ellos han tenido muy buena respuesta tras trasplante (1 RC y 4 MBRP). No se ha objetivado hasta el momento progresión en ningún de ellos y el tratamiento ha sido bien tolerado. Sólo uno de los pacientes presentó toxicidad hematológica (anemia grado 2) asociada a insuficiencia renal crónica.

**Conclusión:** En nuestra experiencia, la administración de lenalidomida como tratamiento de mantenimiento en combinación inicial con dexametasona como tratamiento de consolidación es bien tolerada con escasa toxicidad por lo que puede ser considerado una buena opción como tratamiento de mantenimiento. Lógicamente es necesario mayor número de pacientes y mayor seguimiento para confirmar estos resultados preliminares.



### ¿QUÉ HA CAMBIADO PARA NUESTROS PACIENTES AFECTOS DE MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL AÑO 2009?

R. Coll, Y. González, L. Eliceigui, R. Guardia, S. Gardella, J.M. Roncero, D. Gallardo  
Servicio de Hematología Clínica. ICO. Hospital Josep Trueta. Girona

Pb-41

**Objetivo:** Analizar el impacto que supone en la supervivencia global (SG) de nuestros pacientes (pctes) sometidos a TPH un mejor conocimiento de la enfermedad, comparando los primeros trasplantes en 92 con los TPH actuales.

**Material y métodos:** Entre Abril/92-Enero/09 se realizaron 48 TPH de s.periférica en 44 pctes diagnosticados de MM (43 autólogos/1 alogénico HLAidéntico). Edad media 56a (33-69). Un 63.6% eran hombres y un 36.4% mujeres. Tipos de MM: 25 IgG, 11 IgA, 8 B-J. Un 38.6% presentaban ISS de I, 50% de II, y 11.4% de III. Se solicitó citogenética en 19 pctes (43.2%): normal en 11, del Rb en 3, t(11;14) en 2 y cariotipos complejos 2 pctes. Un 41% de los pctes alcanzaron la respuesta completa (RC), 36% RCnear, 14% RP, 5% enfermedad estable y 5% progresaron durante el TPH. Recibieron tratamiento (tto) de mantenimiento 32 pctes (78%), 2 recibieron talidomida 100 mg/día y 30 interferon  $\alpha 2b$  (3 MU/3 días/semana). La duración de la respuesta hasta la progresión fue de media 29 meses (5-87) para aquellos pctes (22 casos) que alcanzaron algún tipo de respuesta post-TPH. En función del año del TPH diferenciamos 2 grupos: 1992/04 (25 casos) y 2005-enero/09 (19 casos). De los 22 pctes que progresaron post-TPH, 20 recibieron tto de 2ª línea como rescate y 2 tto paliativo. En el grupo 1992/04, 13/25 casos los que recibieron tto de 2ª línea: 2 pctes QT VAD, 2 pctes aloTPH y 1 pte infusión de linfocitos del donante, 2 pctes autoTPH, 1 pte talidomida y 5 pctes velcade en monoterapia o en combinación con otros fármacos. En el grupo 2005-enero/09, fueron 7/19 casos los que recibieron tto de 2ª línea: 6 pctes velcade en monoterapia o en combinación con otros fármacos, 1 pte lenalidomida asociada a dexametasona. La respuesta al tto 2ª línea fue un 15% RC, 5% RCnear, 10% RP, 15% enfermedad estable y un 45% de progresión. De los 44 pctes, un 25% (11 casos) recibieron una 3ª línea tto. La SG a los 4 años post-TPH fue del 26% (media 34 m.). En el grupo 1992/2004 la SG-4a fue del 37.6% y en el grupo 2005-Enero/09 del 49.8% (p=0.75). La SG a los 68 meses fue significativamente mejor en los pctes con tto de mantenimiento (33.5% vs 9.4%, p=0.004).

**Conclusión:** Obtuvimos altas tasas de RC y RCnear post-TPH debido a que en la mayoría de los casos no se evaluó la respuesta con el aspirado de médula ósea. No observamos diferencias significativas de SG según el periodo de TPH, posiblemente porque algunos pctes del grupo 1992/04 al progresar recibieron los nuevos fármacos como tto de rescate. Independientemente del año del TPH la SG fue mejor en los pctes que recibieron tto de mantenimiento.

### PLASMOCITOSIS COLÓNICA COMO RECAÍDA DE MIELOMA MÚLTIPLE IG A KAPPA, EN PACIENTE CON ANTECEDENTES DE AFECTACIÓN PERICÁRDICA MIELOMATOSA

C. Bombín, R. Ríaza, M. J. Requena, M. A. Peñalver, C. Pérez-Pons, M. Berberana, E. Anduaga, R. Rodríguez, P. Sánchez-Godoy  
Servicio de Hematología. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

Pb-043

La plasmocitosis extramedular (PE) es la infiltración de células plasmáticas clonales en el tejido sólido. Puede ser primaria, o aparecer en el contexto del mieloma múltiple (MM), siendo menos frecuente que la plasmocitosis ósea solitaria. El 80% se localizan en cabeza y cuello, especialmente en vía aérea superior, y menos frecuentemente en tracto GI. Estos tumores normalmente se mantienen localizados, con la progresión a MM infrecuente. Se detecta paraproteína monoclonal en suero u orina en menos del 25% de los PE.

Se describe el caso de un paciente con plasmocitosis masiva a nivel de colon, con afectación previa de tejido pericárdico: Varón diagnosticado a los 68 años de MM Ig A kappa estadio III-B IPI-2, recibió poliquimioterapia y mantenimiento alcanzando RC IF negativa. A los 2 años presentó cuadro clínico compatible con taponamiento cardíaco agudo con derrame pericárdico severo. No presentaba paraproteína monoclonal en sangre, ni infiltración medular, detectándose infiltración de células plasmáticas en líquido pericárdico. Tras drenaje y segunda línea con quimioterapia mantiene 2º RC. Tras 4 años en RC, inicia cuadro súbito de dolor lumbar derecho irradiado a región inguinal. En analítica presenta paraproteína monoclonal: 0,35 g/dl Ig A kappa. En TAC: masa perirrenal derecha, ocupa recesos pararrectales y espacio vesical anterior, afectación a nivel de pared de colon ascendente. En colonoscopia se ven lesiones submucosas en ciego y colon ascendente, que protuyen a la luz, y conforman masas duras, friables y ulceradas. En la biopsia de colon presenta extensa infiltración intersticial de la lamina propia por células plasmáticas en diferentes estados de maduración, con plasmáticas de aspecto inmunoblástico, destrucción glandular focal y ulceración. La tinción CD138 positiva, confirma la infiltración masiva. Presenta infiltración medular del 30% de células plasmáticas patológicas, con cariotipo con alteraciones complejas estructurales y numéricas. Recibió bortezomib y esteroides a dosis reducidas (paciente pluripatológico), con rápido crecimiento tumoral y exitus por fracaso multiorgánico.

El PE es en general muy radiosensible; reservándose la pauta quimioterápica para los PE secundarios o la diseminación en el curso evolutivo del PE primario. En este paciente, la presencia de PE probablemente fuera primaria al desarrollo del MM, debido a la infiltración masiva a nivel de colon, con escaso componente monoclonal en sangre. Característicamente destaca la infiltración a nivel extramedular, primariamente pericárdica y posteriormente a nivel de colon en el curso evolutivo del MM.

### MIELOMA MÚLTIPLE IG M: UN CASO POCO FRECUENTE Y PRESENTACIÓN ATÍPICA

A. Domingo, M. Cortés, D. Vela, J. Juncá, R. López  
Fundació Hospital Asil de Granollers

Pb-042

El mieloma múltiple es una proliferación clonal neoplásica linfocida B de estirpe plasmática que infiltra médula ósea y produce paraproteína en su mayoría Ig G o Ig A en suero y/u orina. El MM Ig M es una rara entidad con incidencia < 0, 5% de pacientes con mieloma y < 0, 2% pacientes con paraproteína Ig M, siendo el linfoma linfoplasmocítico el principal diagnóstico diferencial. La distinción entre estas entidades se basa en la clínica, morfología e inmunohistoquímica, citogenética y sobre todo inmunofenotipo. El diagnóstico puede no resultar fácil. Presentamos un caso de MM Ig M con morfología e inmunofenotipo peculiares. **Caso clínico:** ♂ de 65 a. que consultó por anemia y dolor dorsal. Presentó una Hb 10, 4 g/dL, Ca 11, 8 mg/dL, proteínas 11, 8 g/dL, CM Ig M K 4, 91 g/dL. El aspirado mostró 46% de células linfoplasmocitarias y el inmunofenotipo 45% de células CD38+ con expresión parcial de CD79a, negativas para CD5/10/23/138. No expresó cadenas pesadas en superficie pero sí cadena m en citoplasma. La citogenética fue normal. Un TC corporal no evidenció adenopatías y sí un patrón permeativo en raquis dorsal. Se diagnosticó de linfoma linfoplasmocítico y aplastamiento vertebral dorsal a estudio e inició tratamiento con claridribina. Tras 1er ciclo mostró un deterioro clínico con mayor dolor dorsal y astenia. La Hb era de 6, 7 g/dL y el CM de 6, 83 g/dL. Una RM columna mostró colapso patológico de varias vértebras dorso-lumbares. Un nuevo aspirado observó infiltración por células plasmáticas atípicas e inmunofenotipo similar al previo pero CD138+. La FISH mostró del13q en 25% núcleos. Se diagnosticó de MM Ig M e inició tratamiento con bortezomib y dexametasona y colocación corsé ortopédico. **Discusión:** El MM Ig M es una entidad poco frecuente. Nuestro caso además presenta morfología e inmunofenotipo atípicos. El aspirado de un MM Ig M no difiere de la infiltración por células plasmáticas presente en otros subtipos de mieloma. Nuestro caso presentó una infiltración por células linfoplasmocitoides atípicas y linfocitos maduros inicialmente. El inmunofenotipo de un MM Ig M muestra una población CD38 y CD138 (siendo este último específico para células plasmáticas) con restricción de cadenas ligeras y expresión en superficie de cadenas pesadas, negativo para marcadores de línea B. Nuestro caso presentó positividad parcial para marcador de línea B CD79a, fue negativo al inicio para CD138 y, lo más paradójico, no mostró expresión de cadena pesada de superficie. La evolución morfológica e inmunofenotípica, así como los nuevos datos citogenéticos y sobre todo la evolución clínica permitió el diagnóstico de MM Ig M.

### DETECCIÓN DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO EN UNA CONSULTA DE SCREENING DE PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA

S. Esteban Muñoz, P. González Sierra, M. Anguita Arance, F. Almagro Torres, M.M. Nieto Hernández, A. Alcalá Muñoz  
Complejo Hospitalario de Jaén

Pb-044

**Introducción:** Las gammapatías monoclonales (GM) constituyen un grupo de trastornos caracterizados por la proliferación clonal de células linfocidas B en los últimos estadios madurativos (cels. plasmáticas o linfoplasmocitos) que producen una inmunoglobulinemia homogénea de carácter monoclonal (componente monoclonal). El carácter monoclonal lo define la expresión de un solo tipo de cadena ligera (Kappa o Lambda). Son reactivamente frecuentes (1-55 en mayores de 50 años y 80 respectivamente). Suelen ser un hallazgo casual en 2/3 de los casos (GMSI), mientras que el resto se deben a una neoplasia linfocida de estirpe B. El 25% de las GMSI acaban evolucionando a una gammapatía monoclonal mlgan, en general, mieloma múltiple. Criterios diagnósticos de GMSI son: componente monoclonal sérico inferior a 30 g/L, células plasmáticas en médula ósea inferior a 10%, ausencia de lesiones osteolíticas, cifra de hemoglobina normal y función renal normal.

**Materiales y métodos:** En nuestra consulta de screening de patología hematológica se detectan de forma casual de 1-3 GMSI por semana, remitidas bien desde atención primaria o procedente de otras consultas especializadas, especialmente Reumatología, Neurología y Medicina Interna. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 2.1. La edad media al diagnóstico son 70+/-5 años. A todos los pacientes se le realiza aspirado de médula ósea observándose un porcentaje de plasmáticas oscilando entre el 2% y el 8% con una mediana del 3%. Del total de GMSI un 7-8% se transforma en un Mieloma Múltiple. Se ha realizado un seguimiento de estos pacientes observándose que las GMSI se asociaban a otras enfermedades: neuropatía periférica (10%), hepatitis C (11%), infección por VIH (1%), LNH (3%), LLC (4%) y trasplante renal o hepático.

**Conclusiones:** Las GMSI son una patología relativamente frecuente en una consulta de screening hematológico, procedente en su mayoría de consultas especializadas, sobre todo, Medicina Interna, Neurología y reumatología. Debe hacerse seguimiento y vigilancia de las mismas dado que un porcentaje no desdeñable suele transformarse en mieloma múltiple o estar asociados a enfermedades de mayor o menor gravedad. Se debe realizar Proteinograma a los 6 meses del diagnóstico y posteriormente si el componente monoclonal permanece estable, anualmente. Asimismo se debe realizar aspirado de médula ósea. Si se sospecha transformación a mieloma múltiple es aconsejable anualmente.

**LESIONES OSTEOBLÁSTICAS COMO PRESENTACIÓN INFRECUENTE DE MIELOMA MÚLTIPLE****Pb-045**

I. Nieves Pla, M.C. Losada Castillo, J.D. González San Miguel, M. Caballero Gómez, R. Fernández Martín, J.M. Bosch Benitez, S. Guedes Mesa, V. Peri, F. Fernández Fuertes, M. Tapia Martín, J.A. Ruano León, S. Soler Martínez, J. Díaz Cremades  
Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria

**Introducción:** Las lesiones óseas típicas del mieloma múltiple (MM) son líticas. El mieloma osteoesclerótico es una entidad rara que se caracteriza por afectación ósea blástica única o múltiple acompañada de polineuropatía o formando parte del síndrome de POEMS. Cuando excepcionalmente se presenta con lesiones osteoescleróticas difusas en todo el esqueleto tiene un comportamiento clínico distinto caracterizado por plasmocitomas subcutáneos, intensos dolores óseos y en más de un 15% de los casos plasmocitosis medular atípica.

**Caso clínico:** Mujer de 62 años diagnosticada de MM IgG Lambda estadio III-A con infiltración medular masiva por células plasmáticas muy indiferenciadas con cariotipo y FISH normal así como afectación blástica generalizada de todo el esqueleto acompañado de intensos dolores óseos y anemia severa. Recibió inicialmente 3 ciclos del protocolo alternante intergrupo MM VBAD/VBMCP con mala respuesta al tratamiento dada por requerimientos transfusionales cada 15 días, persistencia del infiltrado medular masivo y aparición de plasmocitomas en el cuero cabelludo a pesar de disminución importante del componente monoclonal de 2g/dL. Comenzamos tratamiento con Mefalan-Velcade-Prednisona con desaparición de anemia, dolores óseos y reducción de la paraproteína a más de 1,5 g/dL. Tras 4 ciclos acude a consulta por masa de 6cm que se extiende desde fosa ilíaca hasta cara interna 1/3 proximal de miembro inferior izquierdo, confirmándose tras la biopsia de las lesiones blasticas y de la masa, el diagnóstico de Mieloma. En la biopsia de médula ósea una vez mas, se vio la refractariedad al tratamiento.

**Conclusiones:** Por la baja incidencia en que se presentan en el Mieloma Múltiple las lesiones osteoblásticas generalizadas, en ausencia de síndrome de POEMS o polineuropatía, es necesario realizar biopsia de las lesiones óseas para hacer el diagnóstico diferencial histológico con otras entidades no hematológicas. El Mieloma Múltiple con afectación osteoblástica generalizada es una entidad distinta con clínica diferente que se presenta en menos del 2,5%.

**PROTEINURIA BENICE JONES Y MIELOMA MÚLTIPLE EN EL ÁREA SANITARIA DE ALBACETE****Pb-047**

V. Puertas Echevarría, G. Varo Sánchez, G. Hernández Poveda, A. Martínez Calvo, C. Panadero, J.C. Gómez Sánchez  
Servicio de Análisis Clínicos. Servicio Hematología y Hemoterapia.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

**Introducción:** Las proteínas de Bence Jones (BJP) son cadenas ligeras libres monoclonales que pueden ser indicadoras de un proceso maligno. El mieloma múltiple (MM) constituye el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Estas cadenas ligeras libres monoclonales, producidas en exceso por los plasmocitos, están presentes en la orina como proteína Bence Jones (PB) en el 60-70% de los pacientes afectados por MM. La electroforesis-inmuno fijación de orina (EFO-IFO) es la prueba de elección para detectar la eliminación urinaria de cadenas ligeras libres (proteínuria de Bence-Jones).

**Objetivo:** Evaluar la incidencia de la proteinuria de Bence-Jones en los mielomas y en las gammopatías de significado incierto (GMSI). Valorar si el componente monoclonal actúa como marcador tumoral, disminuyendo como respuesta a la remisión de la enfermedad.

**Materiales y métodos:** De las 700 peticiones de EFO/IFO solicitadas en el 2008 se han seleccionado aquellas que correspondían a pacientes diagnosticados de gammopatías monoclonales. Se realizó la electroforesis de orina 24 horas centrifugada en gel de agarosa de alta resolución (Microgel Interlabá, Menarini). La cuantificación e identificación de las bandas monoclonales se realizó por inmunoprecipitación-turbidimetría (New Scientific Diagnostics). La confirmación del componente monoclonal se realizó por inmuno fijación (Hydragelá, Sebia Hispania). Clasificándolos en cuatro grupos: MM, MM en remisión completa (RC), GMSI y otros. Para analizar los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS V 15.0

**Resultados:** Consta de 139 pacientes, 73 hombres (52,5%) y 66 mujeres (47,5%), con una edad media de 70,5 ± 11,7 años (33-94 años). Se observó 43,9% GMSI, 25,9% MM, 9,6% RC y 18% otros. Según el criterio indicado en bibliografía se consideró BJP positivos (>50 mg/día) BJP negativos (<50 mg/día). De los pacientes con MM: 45,7% BJP NEGATIVO; 54,7% BJP POSITIVO; el 100% de RC y GMSI eran BJP negativo.

**Conclusiones:** La presencia de proteinuria Bence Jones es sugestiva de MM, pero es común encontrar pequeñas cantidades de cadenas ligeras monoclonales en orina de pacientes con GMSI, concordante con lo referido en la bibliografía consultada. Se observa disminución o desaparición de la BJP en paciente en remisión completa post tratamiento de mieloma múltiple.

**EFICACIA DE LENALIDOMIDA MÁS DEXAMETASONA EN PLASMOCITOMAS EXTRAMEDULARES. A PROPOSITO DE DOS CASOS****Pb-046**

R. García-Sánchez, A.I. Gallardo, G. Ramírez, A. Campos, A. Rosell, G. Sánchez-Moreno, I. Pérez, M.J. Moreno, S. del Castillo  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

**Introducción:** El 15% de los pacientes con mieloma múltiple (MM) presentan plasmocitomas extramedulares (PEM) al diagnóstico, y un 15% adicional lo desarrolla a lo largo de la enfermedad. En menos del 5%, la enfermedad se presenta como PEM sin criterios de MM. En todos estos casos, la eficacia de la talidomida es muy reducida y la experiencia con bortezomib está limitada a pequeñas series de pacientes con un seguimiento corto. La lenalidomida más dexametasona (dex) ha demostrado su eficacia en el MM en recaída o refractario. Presentamos dos casos de PEM en pacientes con MM tratados con este último esquema.

**Pacientes:**

**Caso 1:** Mujer de 64 años diagnosticada de MM IgG lambda, estadio I, en enero de 2006. Tras dos líneas de tratamiento (VAD y bortezomib-dex) obtiene una muy buena respuesta parcial. En abril de 2008 presenta progresión con una masa parietal izquierda, compatible según TC con PEM, el estudio histológico no fue concluyente. Recibe de nuevo bortezomib-dex con desaparición del PEM tras 2º ciclo y respuesta parcial de su MM tras 8º ciclo. Posteriormente, en marzo de 2009 progresa la enfermedad con reaparición de la masa en la misma localización anterior. Tras comenzar con lenalidomida-dex la tumoración desaparece por completo a la palpación durante el primer ciclo y disminuye el componente monoclonal en un 40,7% tras el segundo. Como efectos adversos presentó edemas periféricos y anemia grado 1.

**Caso 2:** Mujer de 65 años con MM IgG kappa, estadio I, desde abril de 2001, que tras recibir dos líneas terapéuticas (Melfalán-prednisona y quimioterapia según protocolo MM-2000) consigue una respuesta completa. En noviembre de 2006, se objetiva recaída con presencia de un PEM de localización submaxilar izquierda. Inicia tratamiento con bortezomib-dex con una respuesta mínima de su MM y reducción del tamaño del plasmocitoma del 25%. Ante progresión de la enfermedad y persistencia del PEM, en enero de 2008 comienza con lenalidomida-dex, objetivándose una disminución del tamaño del PEM de un 25% tras el 5º ciclo y desaparición total tras el ciclo 12, con un descenso del componente monoclonal del 86,4% tras 15 ciclos, con un total de 16 ciclos administrados. Como toxicidad se observó: anemia y trombopenia grado 2 y neutropenia grado 3 con un episodio de neutropenia febril.

**Conclusiones:** La combinación Lenalidomida-dex ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del MM en recaída o refractariedad. En PEM dicho esquema es efectivo con una rápida respuesta y buena tolerancia.

## HEMATOLOGÍA GENERAL

### HEPATITIS TÓXICA SECUNDARIA A BORTEZOMIB EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE

A. Domingo, M. Cortés, D. Vela, R. López  
Fundació Hospital Asil de Granollers

Pb-048

**Caso clínico:** Varón de 78 años portador asintomático de HBsAg sin hepatopatía asociada diagnosticado en marzo de 2003 de un mieloma múltiple sintomático Ig A lambda estadio IIIB con anemia moderada e infiltración masiva por células plasmáticas en médula ósea. Inició tratamiento con melfalán y prednisona, soporte con transfusional y darbepoyetina semanal. Completó 12 ciclos sin respuesta. En noviembre de 2004 comenzó tratamiento con ciclofosfamida y dexametasona. Recibió cinco ciclos completos sin evidenciarse respuesta, por lo que en abril de 2005 inició tratamiento con bortezomib y dexametasona. En diciembre de 2005, tras el sexto ciclo de tratamiento y estando asintomático el paciente mostró un deterioro de la función hepática con transaminitis aguda (GOT 957 UI/L, GPT 1525 UI/L, LDH 799 UI/L, FA 78 UI/L, GGT 48 UI/L con bilirrubina normal). Se paró el tratamiento con bortezomib y se evidenció una progresiva normalización de los enzimas hepáticos. Se realizó una ecografía hepática que fue normal y se comprobó el estado viral de virus hepatotropos que no mostró seroconversión del virus de la hepatitis B. En febrero de 2006 el paciente inició tratamiento con talidomida y dexametasona que continúa a fecha de hoy. Ha experimentado una respuesta parcial de su mieloma presentado como complicaciones asociadas a polineuropatía sensitiva grado II que trata de forma sintomática y una neutropenia moderada con sendos episodios de infecciones bacterianas con ingreso hospitalario. La función hepática es estrictamente normal.

**Discusión:** Este es el segundo caso de hepatitis tóxica documentada en la literatura científica que al igual que el caso de Rosiñol et al.<sup>(1)</sup> fue transitoria y reversible tras el cese del tratamiento con bortezomib. El estado de portador asintomático del HBsAg del paciente no contribuyó a priori al desarrollo del cuadro dada la ausencia de hepatopatía previa, la no evidencia de seroconversión virológica del virus de la hepatitis B y la normalización ad integrum de la función hepática. La ficha técnica del producto recoge la "precaución de (su) uso en hepatopatía previa" sin otras consideraciones. Así pues, la hepatitis tóxica por bortezomib es una rara complicación descrita en pacientes con mieloma múltiple que conviene tener en consideración. La actitud a seguir implica una retirada del fármaco con la consecuente progresiva normalización de la biología hepática.

<sup>(1)</sup>Rosiñol et al. Bortezomib-induced severe hepatitis in multiple myeloma. A Case Report. Arch Intern Med. 2005; 165: 464-5.

### RITUXIMAB Y SÍNDROME DE MALABSORCIÓN INTESTINAL EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN. UNA COMPLICACIÓN NO DESCRITA PREVIAMENTE

E. Romero, M.J. Sanjurjo, R. de Paz, A. López de la Guía, P. Baltasar, M. Canales, F. Hernández-Navarro  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Pb-049

**Resumen:** La combinación de rituximab (R) con la quimioterapia de inducción mejora la supervivencia global (SG) en pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe B (LNHB) y su empleo en el mantenimiento de pacientes con linfoma folicular mejora la supervivencia libre de progresión (SLP). Hemos observado la aparición de diarrea tras el tratamiento con rituximab en algunos pacientes

**Objetivos:** Evaluar el desarrollo de malabsorción intestinal en pacientes tratados con R y analizar factores que lo favorezcan.

**Métodos y pacientes:** Se revisan las historias clínicas de 5 pacientes con LNHB tratados con R que posteriormente desarrollan un cuadro malabsortivo consistente en diarrea crónica esteatorreica, importante pérdida ponderal, distensión abdominal, borborigmos, edemas y atrofia muscular

**Resultados:** De los 5 pacientes (3M y 2H) que desarrollaron síndrome de malabsorción intestinal, dos eran linfomas foliculares en remisión que seguían terapia de mantenimiento con R: dosis 375 mg/m<sup>2</sup>, 4 dosis, cada 6 meses, durante 2 años. Los otros tres pacientes (2 LNHBDCG y 1 LNHB MALT orbital) habían recibido R como parte del esquema quimioterápico de inducción a la remisión. Tres habían recibido FluCy-R al diagnóstico como protocolo de inducción. Dos recibieron R-CHOP14 al diagnóstico. Además, todos estaban en remisión de su enfermedad linfoproliferativa de base. Cuatro pacientes eran exfumadores y uno fumador activo. Los parámetros analíticos: hipoproteïnemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipocolesterolemia, déficit de ácido fólico/ B12, vitaminas liposolubles y prealbúmina. Tránsito intestinal acelerado mediante estudio radiológico baritado (EGD). Anticuerpos anti-transglutaminasa, anti gliadina y anti endomisio dentro de los límites normales. Coprocultivos, estudio de parásitos en heces y antigenemia frente a CMV repetidamente negativos. Los estudios endoscópicos y anatomopatológicos descartaron enfermedad inflamatoria intestinal, colitis por CMV e infiltración linfomatosa

**Conclusiones:** En nuestra serie existe una secuencia cronológica plausible entre la administración de R y el desarrollo posterior de síndrome de malabsorción intestinal. La discontinuación del tratamiento con R produjo una mejoría sintomática sustancial en los pacientes afectos. La fludarabina y los regímenes a densidad de dosis (R-CHOP14, R-MegaCHOP) como parte del esquema de inducción podrían favorecer el desarrollo de síndrome de malabsorción en pacientes tratados con R. No obstante, son necesarios estudios adicionales para confirmar dichos hallazgos.

### ESTUDIO DE 47 PACIENTES CON SOSPECHA DE HEMOCROMATOSIS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

T. Gozalbo, I. García Navarro, M. Mas Esteve, J.M. Clavel, P. Martínez, E. Donato, J. Marco, R. García Boyero, A. Escóla, M. Guinot, E. Mas Esteve, J. Amela, G. Cañigral  
Hospital General de Castellón

Pb-050

**Introducción:** La hemocromatosis es una enfermedad hereditaria o primaria, que se caracteriza por incremento de la absorción intestinal de hierro, sobrecarga progresiva de los depósitos corporales de hierro y finalmente fallo multiorgánico. Por otra parte, diversas patologías se asocian a sobrecarga férrica secundaria, proceso patológico adquirido o hemocromatosis secundaria.

**Material y métodos:** Se lleva a cabo un estudio transversal de los pacientes que acuden a la consulta de nuestro hospital durante el periodo de un año, usándose como método de cribado la sideremia, el índice de saturación de la transferrina (IST) y la ferritina. En todos los pacientes incluidos, se recogen características clínicas y epidemiológicas (existencia de comorbilidades y tipos, sexo y hábito enólico) estudio genético por PCR del gen denominado HFE (homocigoto y heterocigoto para la mutación C282Y, homocigoto y heterocigoto para la mutación H63D), y doble heterocigoto para la mutación C282Y/H63D) y tratamiento que han precisado (sangrías terapéuticas).

**Resultados:** De los 47 pacientes analizados, con una edad media de 57±15 años, 93,6% son varones. Presentan una sideremia anormal 10 pacientes (22.7%) siendo el valor medio de hierro sérico 132±46 µg/dL, un IST elevado 14 pacientes (45.2%) siendo el valor medio de IST 50±17.7%, y una ferritina anormal 36 pacientes (54.5%). La demostración de las mutaciones de la hemocromatosis en nuestro estudio fue: positiva para la mutación C282Y en 16 pacientes (36%) se encuentran en homocigosis 5 pacientes (31.3%) y en heterocigosis 11 pacientes (69%). Positiva para la mutación H63D 29 pacientes (64.4%), 5 pacientes en homocigosis (16.7%) y 25 pacientes en heterocigosis (83.3%). Presentaban doble heterocigosis 6 pacientes (43%). El tratamiento de elección de la hemocromatosis es la flebotomía periódica. De todos nuestros pacientes, el 50% no ha precisado sangrías, 10 pacientes han precisado entre 4 y 10 sangrías para alcanzar cifras de ferritina normal y en 2 pacientes precisaron 34 sangrías para poder llegar a cifras de normalidad. En nuestra muestra el hábito enólico, representó un 33% y de éstos más de la mitad tenían un enolismo severo. Las comorbilidades más frecuentemente asociadas a nuestra población fueron la DM, la HTA y dislipemia.

**Conclusión:** En nuestra serie de pacientes que han precisado flebotomías para su tratamiento, han respondido todos ellos sin presentar efectos adversos relacionados con el procedimiento y sin precisar otros tratamientos adicionales farmacológicos. El nivel de ferritina sérica en nuestros pacientes ha sido el marcador más fiable de respuesta terapéutica. El IST ha servido como indicador en el diagnóstico precoz. Como medidas adicionales hemos recomendado medidas higiénico dietéticas (restricción de la ingesta de hierro, abstención de la ingesta de alcohol y evitar suplementos de vitamina C).

**ENFERMEDAD DE HODGKIN PRIMARIA DE CÉRVIX UTERINO**

M.A. Foncillas, M.C. Jarilla, A. Rodríguez  
Hospital Santa Bárbara. Puertollano (Ciudad Real)

**Pb-051**

**Fundamentos y objetivos:** La afectación del tracto genital uterino por linfomas es muy rara. La localización más frecuente es el cuerpo uterino, seguido del cervix uterino, la vagina y la vulva. Apenas hay descritos en la literatura 60 casos de linfoma no Hodgkin primarios uterinos, la mayoría de ellos LNH B de células grandes, seguidos de linfomas foliculares, y algún caso aislado de Burkitt y linfoma de la zona marginal. Sin embargo no hay descritos casos de Linfoma de Hodgkin primario uterino.

**Paciente:** Mujer de 71 años que consulta por metrorragia de dos meses de evolución. Se le realiza un legrado y se toman biopsias de labio anterior y posterior de cervix y endometrio. El estudio anatomopatológico fue de Enfermedad de Hodgkin forma clásica, mostrando infiltración por células con aspecto de Reed-Stenberg que resultan masivamente positivas para CD-30 y proteína LMP-1 del EBV y en menor proporción para CD-15, P53 y OCT-2, negativas para CD-45, CD-20 y EMA, así como para los antígenos T y ALK y ausencia de reordenamiento clonal B o T. El hemograma, la bioquímica y coagulación fueron normales. La médula ósea no estaba infiltrada. El TAC y gammagrafía con galio realizados mostraron una masa de 6x5 cm a nivel de cervix uterino que comprime y desplaza la pared posterior de la vejiga urinaria sin infiltrarla y contacta con la pared anterior del recto, así como numerosas adenopatías de tamaño patológico retroperitoneales en cadenas periaórtica superior, interaórticocava y cadenas hiiacas en espacio graso perituterino y perivesical, la mayor de ellas de 4 cm.

**Resultados:** La paciente recibió 6 ciclos de quimioterapia según protocolo ABVD alcanzando remisión completa. Tras más de cuatro años de seguimiento la paciente continúa en remisión.

**Conclusión:** Presentamos un caso muy infrecuente de enfermedad de Hodgkin debido a su localización, que únicamente ha sido descrita en esta patología en caso de recidivas tardías y no como localización primaria. Así como la excelente respuesta al tratamiento únicamente con quimioterapia.

**TOXICODERMIA PSORIASIFORME AGUDA EN PACIENTE CON LMC TRATADO CON IMATINIB: RESUELTA CON ÉXITO CON DASATINIB**

D. de Miguel Llorente, N. Golbano, I.L. San Román, M. Díaz Morfa, J. Arbeteta, D. Morales, B. Pinedo  
Hospital Universitario de Guadalajara

**Pb-053**

**Introducción:** El tratamiento de la LMC con los ITK ha revolucionado el curso de la enfermedad, permitiendo mantenerse en fase crónica y con escasos efectos adversos. Entre los efectos secundarios más frecuentes del imatinib hay descritos: hepatotoxicidad, edemas, calambres, diarrea, y rash cutáneo.

**Caso clínico:** Presentamos el caso de un varón de 64 años de edad, remitido a nuestra consulta ante el hallazgo de leucocitosis moderada, con mielemia y esplenomegalia.

**AP:** • Cardiopatía isquémica crónica estable. Lesiones moderadas Cx distal y bisecric ostial con MIBI 03 sin isquemia. ERGO clínica y eléctricamente negativa en 2006 con carga de 13 METS. • HTA. No alergias conocidas. No DM. • HBP. • Cirugías previas: quiste hidatídico pulmonar derecho hace 40 años; hernia inguinal derecha. Tratamiento actual: Atenolol 50, omeprazol 20, Aceovil 5, Cardyl 10, Adiro 100, ómic-ocas 0.4, EF-C y O. Bien nutrido, hidratado y perfundido. C. y C. No adenopatías palpables. AC: rítmico sin soplos. AP: MVC. Abdomen: blando, depresible, no doloroso, no hepatomegalia, se palpa polo de Bazo. RHA +. Extremidades: pulsos palpables, no edemas.

**Exploraciones complementarias:** Hemograma: Leucocitos: 55340/mm<sup>3</sup> (MIELO-14, METAM-11, CAY-17, SEG-41, LINF-10, MON-4, BASI-2, BLASTOS-1, 2 eritroblastos/100 células nucleadas) Hb: 14.3 g/dl. Hcto: 43.3%. VCM: 86.8. Plaquetas: 209.000/mm<sup>3</sup>. • Fosfatasa Alcalina Granulocitaria: 9. • Hemostasia: INR 1.1 TTPA 32 (31) Fibrinógeno 529mg/dl. • Bioquímica: ALT: 47. AST: 34. ALP: 61. GGT: 53. LDH: 496. Bil tot: 1 Prot tot: 72.5 Calcio: 10.3 P: 3.6. Creatinina: 1.07 Glucosa: 94 Urea: 40. Ac. úrico: 9. Sodio: 139. Potasio: 5 Colesterol: 101 Triglicéridos: 166 Fe B9 TRF 291 IST 22 Ferritina 304 B12: 1830 Fólculo 8.1 T4L 1.38 TSH 1.15 B2microglobulina: 1982ng/ml IgA 1.46 IgG 1346 IgM 49 VSG 16. • Serología viral: hepatitis B, C y VIH: negativa. • Ecografía abdominal: Esplenomegalia de 17 cm. Bazo accesorio. Calcificaciones LDH probablemente granulomas resto del parénquima Hepático sin alteraciones. Vesícula y vía biliar normal. • Aspirado de médula ósea: Extensiones de aspirado con grumo grueso y riqueza celular aumentada. Serie megacariocítica muy numerosa con formas de tamaño intermedio pequeño como suelen verse frecuentemente en la enfermedad de sospecha. Se observan acúmulos pero sin gran cohesividad. Serie granulocítica muy hiperplásica con relación M/E >15 y con maduración hasta elementos terminales. Hay claro predominio de elementos intermedios (mielocitos) aunque se objetiva una leve desviación hacia la inmadurez con una tasa de promielocitos de un 10-11%. La tasa de blastos es un 2%. Se observan rasgos disgranulopoyéticos en algunos eosinófilos, con granulación mixta. Serie eritroblástica presente con leves y aislados rasgos diseritropoyéticos. Hierro medular muy escaso en depósitos y con incorporación eritroblástica nula. Se observan células tipo Gaucher.

**Conclusión:** SMP compatible con LMC. Depleción de Hierro Medular. • Cariotipo en médula ósea: Metafases analizadas: 10. Bandas: GTG: Fórmula Cromosómica: 46, XY, t(9;22)(q34;q11.2). Tras cultivo celular y mediante bandas GTG se ha detectado la presencia de la translocación recíproca t(9;22)(q34;q11.2) en el 100% de las metafases analizadas. • PCR BCR/ABL: Cuantificación BCR-ABL: 134.146.94 copias, cuantificación ABL: 142.039.12 copias. Ratio BCR-ABL/ABL=94.444. • Secuenciación del gen BCR-ABL: no mutaciones en el dominio cinasa del gen BCR-ABL. • FISH BCR/ABL: Se han analizado 200 núcleos. Muestra positiva para la traslocación: t(9;22)(q34;q11.2) con reordenamiento de los genes BCR/ABL. • BMO: Cilindro de médula ósea delimitada por trabéculas histológicas normales y ocupadas en un 90% por celularidad hematopoyética que borra parcialmente la grasa. Se identifica abundante serie granulocítica madura entremezclada con megacariocitos pequeños y mononucleados. Existe escaso núcleo eritroide. En situación paratrabecular se identifica un incremento de celularidad inmadura con células de núcleo con cromatina granular y nucleolos pequeños con un citoplasma eosinófilo granular que se tiñe intensamente con Giemsa y que no muestra inmunotinción con CD15, y se tiñe intensamente con mieloperoxidasa. Conclusión: compatible con LMC.

**Evolución:** Se diagnostica de leucemia mieloide crónica en fase crónica, iniciando tratamiento con Imatinib Mesilato (400 mg/día). Al mes, alcanza la RHC. A los 3 meses de iniciar el tratamiento presenta desde hacia 15 días una erupción en abdomen y espalda, que acaba haciendo generalizada pruriginosa. Se realiza biopsia de las lesiones cutáneas: Piel que muestra un cuadro de hiperplasia epidérmica regular de hábito psoriasisiforme con focos de paraqueratosis, cambios espongiocitos asociados y ausencia de apoptosis. Los vasos se muestran ligeramente tortuosos pero no existe un marcado signo de exocitosis neutrofílica y solamente de manera esporádica se puede encontrar algún neutrófilo entre la epidérmis sin formación de pustulas subcórneas. En la dermis pequeños infiltrados linfocitarios perivasculares sin signos de atipia ni proliferación linfocítica densa. No se identifica patrón urticarial, vasculitis ni presencia de eosinófilos. Se diagnostica de toxicodermia psoriasisiforme. Se trata con corticoides tópicos, antihistamínicos y se suspende el Imatinib. Tras 15 días sin Imatinib, pero persistiendo las lesiones, se decide iniciar Dasatinib, puesto que todavía presentaba la alteración citogenética en sp. A los 3 meses, ha alcanzado un Respuesta molecular mayor, y no ha vuelto a presentar un nuevo brote de psoriasis.

**Conclusiones:** 1) La aparición de toxicodermia en los pacientes que están tomando ITK, debe evaluarse con cautela y biopsiar. 2) La psoriasis aguda en relación con Imatinib, no es un cuadro frecuente, pero puede considerarse una intolerancia grave al fármaco que obligue a su interrupción transitoria o definitiva. 3) En el caso de la psoriasis aguda, no hemos visto reacción cruzada con otro ITK como el Dasatinib.

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS PARÁMETROS DE INVESTIGACIÓN VCS DE BECKMAN COULTER LH 780® EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA MONOCITOSIS**

A. Reis<sup>1</sup>, L. Limão<sup>1</sup>, R. Rodrigues<sup>1</sup>, T. Costa<sup>2</sup>, C. Silva<sup>1</sup>, L. Oliveira<sup>1</sup>, A. Azevedo<sup>1</sup>, M. Steglis<sup>1</sup>, S. Matos<sup>1</sup>, A. Bentahar<sup>3</sup>, V. Teixeira<sup>1</sup>, E. Correia<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Serviço de Patologia Clínica. C.H.L.O. Lisboa, Portugal. <sup>2</sup>IZASA, Portugal. <sup>3</sup>IZASA, Espanha

**Pb-052**

**Objetivos:** La monocitosis es frecuente en la población hospitalaria. Las causas más frecuentes son la recuperación del neutropenias y de las infecciones indolentes. En un estudio de 160 casos de monocitosis absoluta (MaldonadoJ), la mitad estaban asociados a neoplasia a hematológica. En este estudio se evaluó si existe diferencia clínicamente relevante en los parámetros de investigación (PI) VCS de Beckman Coulter LH 780 (LH) entre la monocitosis reactiva (MR) y la monocitosis neoplasia hematopoyética (MM). Material y métodos: Fueran seleccionadas 34 muestras de sangre con monocitosis absoluta (>1,0x10<sup>9</sup>/L): 12 pacientes presentan neoplasias hematopoyéticas (2 SMPe, 4LMMc, 2 SMD y 4 LMA) y 22 pacientes con MR. Grupo control (Ctrl): 30 muestras de sangre de pacientes sanos, 19 mujeres y 11 varón, con edad entre 20 y 86 años. Las muestras de sangre fueron analizadas en el LH, calibrado conforme con las normas del fabricante y controlado según el protocolo del laboratorio. Para cada muestra se practicaron dos frotis, y los diferenciales manuales se realizaron por dos observadores independientes. Se validó el diferencial automático con la regresión de Passing-Bablok. Se aplicó el análisis de Kruskal-Wallis en los parámetros VCS de los monocitos comparándose los tres grupos y se realizó la curva ROC para los parámetros con diferencias (valor p<0,10) entre los dos grupos con monocitosis.

**Resultados y conclusión:** Se ha seleccionado el SDV por presentar un valor de p<0,090. El análisis de curva ROC revela una sensibilidad de 58,3% y una especificidad 86,4% para MM si utilizamos como criterio un valor >24,654 de SDV. Se verificó una diferencia estadísticamente significativa (p<0,10) entre el MR y las MM para SDV del monocito. El origen de la monocitosis está hecha con datos obtenidos por el análisis de los diagramas de dispersión de leucos y la morfología de sangre periférica, conjugado con los valores restantes de lo hemograma y con la información clínica. Con respecto a la utilidad de los PI de los monocitos, sólo SDV puede ayudar en la orientación de diagnóstico entre una MR y una MM. Para verificar la tendencia de SDV continuaremos reuniendo más muestras para aumentar la fiabilidad del análisis estadístico.

**Tabla1:** Valores de p del análisis Kruskal-Wallis en los parámetros volumen medio (MedV), desviación estándar del volumen (SDV), conductividad media (MedC), desviación estándar del conductividad (SDC), dispersión media (MedD) y desviación estándar de la dispersión (SDD) en los grupos Ctrl, MR y MM

MedV	SDV	MedC	SDC	MedD	SDD	
Grupo Total	< 0,0001	< 0,0001	0,061	0,996	0,258	0,650
CtrlvsMR	< 0,0001	0,002	0,008	0,985	0,810	0,493
CtrlvsMM	< 0,0001	0,001	0,845	0,933	0,126	0,404
MMvsMR	0,517	0,090	0,517	0,943	0,149	0,857
MediaCtrl	164,47	19,64	121,43	4,46	87,44	10,73
MediaMR	177,35	22,04	124,16	4,80	88,06	10,49
MediaMM	180,95	25,86	123,70	5,07	92,18	10,50

## HOSPITALES COMARCALES

### CASUÍSTICA DE LINFOMA DE HODGKIN EN UN HOSPITAL DE PRIMER NIVEL

Pb-055

N. González Carrasco, C. Eloy-García Carrasco<sup>1</sup>, R. Moya Rodríguez, J. Segura Sánchez<sup>1</sup>, I. Jara López, C. Escudero Severin<sup>1</sup>  
*Sección de Hematología. <sup>1</sup>Sección de Anatomía Patológica. Servicio de Laboratorio. Hospital San Juan de Dios de Aljarafe. Sevilla*

**Fundamento:** El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoide con una incidencia anual de 3 x100000 habitantes. Se incluyen 2 entidades bien diferenciadas histológicamente, el LH Nodular de predominio linfocítico (19%), y LH Clásico, donde se distinguen 4 subtipos: Esclerosis Nodular (54%), Celularidad Mixta (16%), Variante clásica rica en linfocitos (10%) y Depleción linfoide (1%). Se han identificado 7 factores adversos en estadios avanzados y se han establecido 2 grupos, uno de riesgo estándar (0-3 factores) que supone un 81% de casos y otro de alto riesgo (4-7).

**Método:** Con el objetivo de conocer la incidencia del LH y su forma de presentación en nuestra área se procedió a recoger todos los casos con dicho diagnóstico que constaban en la base de datos informática de la Sección de Anatomía Patológica, durante los años 2006, 2007 y 2008. Se obtuvieron los datos clínicos mediante la revisión de las historias.

**Resultados:** Desde el 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2008 se diagnosticaron 12 casos de LH, con una incidencia de 1,2 x100000 habitantes/año. La distribución por sexo fue de 8M/4V, y la edad media de 41 (19-75), con un 50% de casos entre los 19 y 29 años, y 42% entre los 52 y 75. En cuanto a los subtipos histológicos se diagnosticaron 3 EH Nodular de predominio linfocítico (25%), 4 EH Clásica tipo Esclerosis Nodular (33%) y 5 EH Clásica tipo Celularidad Mixta (42%). Un 83% presentaba un ECOG=0-1 y sólo el 17% un ECOG=2. La sintomatología B estaba presente en el 58%. El estadio más frecuente fue el II (33%). El 33% debutaron con masa bulky (todas ellas a nivel mediastínico). La afectación esplénica estuvo presente en el 33%, la de médula ósea en el 8% y la hepática en el 17%. El 83% presentaron adenopatías periféricas, y en todos estaban presentes las adenopatías cervicales o supraclaviculares. La localización más frecuente de adenopatías no accesibles fue mediastino (42%). En los casos de Esclerosis Nodular la edad de presentación más frecuente fue en jóvenes y la mayoría eran mujeres. Dos casos se presentaron en estadio avanzado. Curiosamente sólo el estadio IV no presentó afectación supradiaphragmática. Los casos de Celularidad Mixta fueron más frecuente en adultos >60 a. Sólo 2 casos se encontraban en estadio avanzado. De los 3 casos de EH nodular de predominio linfocítico sólo 1 se encontraba en estadio localizado. Globalmente el 50% se encontraba en estadios precoces y el otro 50% en estadios avanzados. De los estadios avanzados el 33% pertenecían al grupo de alto riesgo (todos los casos con <5 factores de riesgo) y el 67% al grupo de riesgo estándar.

**Comentarios:** La casuística en nuestro centro reproduce globamente lo recogido en la literatura, no obstante encontramos mayor sintomatología B asociada y más afectación extraganglionar. También llama la atención que el subtipo histológico más frecuente sea el de Celularidad Mixta. Al analizar los casos según subtipo histológico sí hemos encontrado diferencias clínicas respecto a otras series. Creemos que el pequeño tamaño de nuestra muestra puede justificar estos hallazgos.

### VALORACIÓN DE LA CUMPLIMENTACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE QUIMIOTERAPIA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA EN UN HOSPITAL COMARCAL

Pb-054

A. Pascua<sup>1</sup>, I. Nacle<sup>1</sup>, A. Moreno<sup>1</sup>, J. Berruga, A. Biedma  
*Servicio de Hematología y <sup>1</sup>UGC Farmacia. Hospital S. Juan de la Cruz. Úbeda (Jaén)*

**Introducción:** Para prevenir los errores en quimioterapia se deben tener en cuenta cuatro puntos críticos: prescripción, validación farmacéutica, reconstitución y administración. Dentro de este circuito el mayor número de errores se produce en la prescripción.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo de todas las prescripciones de citostáticos realizadas en nuestro Servicio en un periodo de 6 meses. Se dispone de un modelo de solicitud de quimioterapia antineoplásica adaptado a las recomendaciones recogidas en el Contrato Programa 2007 del Servicio Andaluz de Salud. Se analizan las siguientes variables: identificación del paciente, datos antropométricos, diagnóstico, estadio, línea de tratamiento, protocolo, número de ciclo, duración del tratamiento, periodicidad, fecha del siguiente ciclo, citostático, dosis/m<sup>2</sup>, % de dosis a administrar, fecha y vía de administración, solución de perfusión, volumen, tiempos de infusión, medicación coadyuvante e identificación y firma del médico prescriptor.

**Resultados:** Se revisan un total de 54 prescripciones correspondientes a 18 pacientes con un total de 11 esquemas diferentes. El tipo de prescripción es 100% manual. Del total pautado un 29,6% (16) corresponde a la administración de primeros ciclos. En la cumplimentación de los datos antropométricos se obtiene un 16,6% de error en el 1º ciclo (en la 1ª prescripción se exige no solo la superficie corporal sino también el peso y talla). Los tipos de errores que se encuentran con mayor frecuencia en nuestra serie son la omisión de la periodicidad del ciclo y la fecha del próximo ciclo con una frecuencia del 37% en ambas variables. No detectamos ningún caso de error en la identificación del paciente ni en citostático omitido o equivocado. En 2 casos el citostático figura escrito como nombre comercial y no con la Denominación Común Internacional. Se obtiene un total de 55,5% de prescripciones que reúnen los criterios mínimos establecidos en el objetivo del estudio.

**Conclusiones:** La exigencia de cumplimentar la hoja de prescripción con la información mínima mencionada es imprescindible para la eliminación de errores en el proceso de prescripción. El conocimiento del grado de cumplimiento por parte de los prescriptores es una herramienta útil para mejorar los índices de calidad de nuestros procedimientos de trabajo.

## INFECCIONES EN HEMATOLOGÍA

### COINFECCIÓN POR VIRUS VARICELA-ZÓSTER Y CITOMEGALOVIRUS COMO COMPLICACIÓN DE UNA LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE: DESCRIPCIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Pb-057

S. Lakhwani, M.T. Hernández, J.M. Raya, B.J. González, L. Morabito, S. Iraheta, M.J. Rodríguez, T. Martín, L.M. González, B. Soria, L. Hernández-Nieto  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
 Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife)

**Fundamentos y objetivos:** Las infecciones por virus del grupo herpes son frecuentes en algunos subgrupos de pacientes hematológicos, como son los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos o los pacientes que han recibido tratamientos con análogos de las purinas o alemtuzumab. Sin embargo, resultan menos frecuentes en el curso de pacientes afectos de leucemia aguda. Presentamos un caso de coinfección por virus varicela-zóster (VVZ) y citomegalovirus (CMV) en una paciente diagnosticada de leucemia aguda mieloide (LAM).

**Pacientes y métodos:** Mujer de 43 años con antecedentes de tabaquismo y enfermedad de Crohn, diagnosticada de una LAM con displasia multilineal en noviembre de 2008. Recibió tratamiento de inducción y consolidación según esquema "3+7", alcanzando la remisión completa desde el primer ciclo. Posteriormente se realizaron dos intensificaciones con esquema basado en citarabina a dosis altas. En mayo de 2009, tras la segunda intensificación y habiendo recuperado los recuentos celulares periféricos, presentó reactivación diseminada por virus varicela-zoster (VVZ) con un cuadro clínico similar al de una primoinfección, con lesiones cutáneas sugestivas de varicela y fiebre. En los días posteriores desarrolló una neumonitis intersticial progresiva llegando a precisar soporte ventilatorio con intubación orotraqueal y ventilación mecánica, a pesar del tratamiento con aciclovir. Los estudios por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) demostraron la presencia de una coinfección por VVZ y CMV. La PCR cualitativa de VVZ fue positiva tanto en suero como en lavado broncoalveolar (LBA); por su parte, la PCR cuantitativa de CMV mostró 30.000 copias/ml en suero y 185.000 copias/ml en LBA. Se sustituyó el aciclovir por foscarnet, evolucionando entonces favorablemente. Actualmente se mantiene con soporte ventilatorio en la UCI de nuestro hospital.

**Discusión:** Tras revisar la literatura publicada no hemos encontrado ningún caso de coinfección por VVZ y CMV en un paciente afecto de leucemia aguda. La mayoría de infecciones víricas por virus del grupo herpes que acontecen en pacientes con leucemia aguda lo hacen tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos o tras el empleo de análogos de las purinas, pero hasta el momento no se había reportado ninguna coinfección por estos virus. La profilaxis antivírica en los pacientes afectos de leucemia aguda es un tema de debate, aún en la actualidad. Aunque algunos autores la recomiendan durante el período de neutropenia de la fase de inducción, no existe evidencia en los estudios publicados actualmente que justifique dicha recomendación.

### CLOSTRIDIUM PERFRINGENS COMO CAUSA DE SEPSIS FULMINANTE EN PACIENTE NEUTROPÉNICO

Pb-056

A.I. Gallardo, R. García-Sánchez, R. Ivanova<sup>1</sup>, I. Caparrós, G. Sánchez-Moreno, M.P. Queipo de Llano, A.I. Rosell, S. Del Castillo  
 Servicios de Hematología y <sup>2</sup>Medicina Interna.  
 Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

**Introducción:** La sepsis por Clostridium es una enfermedad rara, pero casi siempre mortal, siendo su agente etiológico más frecuente el *C. Perfringens*. El cuadro séptico suele ir acompañado de una hemólisis intravascular aguda y normalmente es secundario a traumatismos, procesos intraabdominales, ginecológicos y neoplasias gastrointestinales. Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de aplasia medular severa que desarrolla una sepsis fulminante con desenlace fatal en pocas horas.

**Caso clínico:** Varón de 58 años de edad, sin antecedentes personales de interés, que ingresa para estudio de pancitopenia, siendo diagnosticado de aplasia medular severa. Recibe tratamiento inmunosupresor según protocolo PETHEMA-GEHT-2001 y soporte hemoterápico. Durante el ingreso, el paciente permanece asintomático, comenzando en el día +14, tras recibir una transfusión de plaquetas, con mal estado general, dolor abdominal y en fosas renales, mialgias, rigidez generalizada y disnea. A la exploración presenta taquipnea, con auscultación normal, abdomen distendido con signos de peritonismo. Poco después comienza con expectoración hemoptoica y fiebre. En las determinaciones analíticas destaca un empeoramiento de su anemia. La bioquímica plasmática y el estudio de coagulación no se pudieron realizar por hemólisis intensa de la muestra. A las pocas horas, aparecen petequias diseminadas y sangrado por las zonas de venopunción y empeora el estado general, aumentando el trabajo respiratorio por lo que precisa ingreso en UCI y ventilación mecánica. Tras la intubación el paciente se desestabiliza hemodinámicamente, entrando en shock séptico y falleciendo por fallo multiorgánico. En los hemocultivos extraídos se aísla *C.perfringens* en todas las tomas, con antibiograma sensible a meropenem, que ya recibía previamente.

**Discusión:** La sepsis por *C.perfringens* es de difícil sospecha cuando no existen los factores predisponentes habituales. Ante un paciente con dolor abdominal agudo y mialgias, la presencia de hemólisis intravascular aguda debe hacernos sospechar dicha entidad, ya que su mortalidad es elevada y la evolución rápidamente fatal. El diagnóstico definitivo requiere aislamiento del microorganismo en la sangre o en el foco de infección. En nuestro paciente el estado de inmunosupresión pudo ser el factor predisponente, sin haber podido determinar con certeza el origen de la infección.

### ASPERGILOSIS Y TUBERCULOSIS DISEMINADA EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOLÁSTICA AGUDA

Pb-058

C.F. Valvert, N. Castillo, A. Jaramillo, C. Barranetxea, I. Ruiz, V. Pons  
 Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Paciente de 22 años, procedente de Perú, con antecedentes patológicos de tuberculosis ganglionar a los 8 años y leucemia linfoblástica aguda (LLA), diagnosticada en su país en enero del 2007. Fue tratada exclusivamente con soporte transfusional, hasta mayo de 2008, cuando es remitida a nuestro hospital para reevaluación, objetivándose una leucemia linfoblástica aguda pro-B de riesgo intermedio. Recibió tratamiento quimioterápico según esquema PETHEMA LAL-RI-96. El día 12 posquimioterapia de inducción, inicia fiebre neutropénica y se cubre empíricamente con Cefepime. Por aumento del galactomanano y TC torácico sugestivo de infección fúngica se inicia Voriconazol empírico. Posteriormente aparecen alucinaciones y convulsiones, y se realizó TC craneal donde se observó lesión sugestiva de absceso por *Aspergillus*. Por fiebre persistente y disnea progresiva se realiza TC de tórax que objetivó derrame pleural bilateral, y aumento de tamaño de las adenopatías mediastínicas que comprimen la vía aérea.

**Pruebas diagnósticas:** Análítica general: Hemograma: Hb: 10.1g/dl, leucocitos:  $5,3 \times 10^9/L$ ; plaquetas:  $218 \times 10^9/L$

**Radiografía tórax:** Derrame pleural bilateral. PPD: positivo (15x 9 mm).  
**Toracocentesis:** Leucocitos  $1 \times 10^9/L$ , Glu: 80mg/dl, Proteína: 3.1g/L, ADA: 33.9U/L LDH: 320U/L. PCR micobacterias: negativa.

**Baciloscopias de esputo (6 ocasiones):** negativas. Cultivo de esputo: *Mycobacterium tuberculosis* complex.

**AMO:** Citomorfología: Remisión completa. Inmunofenotipo: EMR 0.110%.

**Comentarios:** Con el diagnóstico de LLA en remisión completa, aspergilosis y tuberculosis diseminada se inició tratamiento con anfo-B liposomal y anti-tuberculosos presentando una buena evolución. La tuberculosis (TBC) es una causa importante de morbimortalidad en los pacientes con enfermedades hematológicas malignas. La incidencia se estima entre el 2,1 y 2,6%. Se ha descrito que la infección por TBC puede coexistir con infecciones fúngicas localizadas y diseminadas. Lo interesante del caso radica en que es una infección poco frecuente en el paciente con LLA, y su asociación con enfermedad fúngica, dificulta el tratamiento, ya que limita el uso de los azoles por interacciones con Rifampicina, y está descrita en muy pocos casos en la literatura. También es importante, tener en cuenta la TBC en el diagnóstico diferencial de pacientes de zonas endémicas, con afectación diseminada (pulmonar y hepática), en los que se deben agilizar las pruebas diagnósticas e iniciar un tratamiento antituberculoso de forma precoz.

## LABORATORIO BÁSICO

### UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO: ESCAPE DE CADENAS LIGERAS LIBRES. A PROPÓSITO DE UN CASO

**Pb-060**

J. Jiménez Jiménez, M.J. Requena Rodríguez, N. Barbosa de Carbalho, M.A. Peñalver Díaz, A. Anadón Ruiz, P. Sánchez Godoy, C. Hdo de Larramendi Martínez  
*Servicios de Análisis Clínicos y Hematología. Hospital Severo Ochoa. Área Sanitaria. Leganés (Madrid)*

El laboratorio es imprescindible en el seguimiento de pacientes con mieloma múltiple (MM). Los métodos tradicionalmente utilizados, electroforesis (EEF) e inmunofijación (IF) en suero/orina se ven muchas veces limitados en cuanto a su sensibilidad. La presencia del componente monoclonal (CM) en MM puede ser en forma de inmunoglobulinas intactas (Igs) siendo en la mayoría de los casos paralela a la producción de cadenas ligeras libres (FLCs). Las nuevas terapias aplicadas en el MM han dado lugar a cambios en los patrones de recaída, como enfermedad extramedular o cambios en la secreción de Ig intacta hacia cadenas ligeras: "Escape de FLCs". La posibilidad actual de cuantificar cadenas ligeras libres en suero (sFLC) ha permitido su monitorización, su corta vida media proporciona una rápida indicación de progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

**Caso clínico:** Varón 64 años, diagnosticado de MM IgA Lambda que presenta un "escape de FLCs" en la recaída. En el diagnóstico el paciente tiene un CM del tipo IgA Lambda (4,67 g/dl), proteinuria de Bence Jones (PBJ) de 1,59g/día. Después del 1º tratamiento: VBMCP/VBAD x 6 el paciente mostró respuesta inicial seguido de una recaída asociada con leucemia de células plasmáticas (CP) después del 6º ciclo de terapia. El CM disminuyó a 0,4g/dl, con PBJ de 4,12g/día, la citogenética reveló un cariotipo complejo con múltiples alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales en 75% de las metafases. Posteriormente se inicia 2º tt: VDD x 2, obteniendo muy buena respuesta parcial con FISH y citogenética normal. Se realiza trasplante autólogo (PBSC) y 10 semanas después la enfermedad derivó a desarrollo de plasmocitomas cutáneos y leucemia de CP, sin presencia de CM (EEF e IF negativo), con elevada concentración de sFLC (>1000 mg/l) y PBJ de 3,39g/día. El paciente empieza 4º tt: VDD x 3 seguido de LblipDD x 3. A los 6 meses sufre una recaída asociada con un marcado aumento de sFLC y persistente CM sérico indetectable. Durante este tiempo, la falta de muestras de orina no permitió su seguimiento con PBJ. El paciente fallece 6 meses después del trasplante autólogo debido a hemoptisis.

**Conclusión:** El paciente presenta un caso inusual de progresión de MM caracterizado por una recaída extramedular con una marcada producción de FLCs y desaparición de su inmunoglobulina intacta únicamente detectada por la elevada producción de FLCs. La determinación de sFLC es crucial para la identificación del "escape de cadenas ligeras".

### DETERMINACIÓN DE CADENAS LIGERAS LIBRES SÉRICAS COMO MARCADOR TUMORAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

**Pb-59**

J. Jiménez Jiménez, M.J. Requena Rodríguez, M.A. Peñalver Díaz, N. Barbosa de Carbalho, A. Anadón Ruiz, P. Sánchez Godoy, C. Hdo de Larramendi Martínez  
*Hospital Severo Ochoa. Madrid*

**Introducción:** Las técnicas de laboratorio tradicionalmente utilizadas en el diagnóstico y seguimiento de enfermos con mieloma múltiple (MM), electroforesis (EEF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero y orina, permiten la detección y monitorización de la proteína monoclonal que caracteriza estos pacientes. Con cierta frecuencia en el seguimiento de esta patología se producen incrementos monoclonales que pueden estar relacionados con enfermedades secundarias o asociadas a su enfermedad y que enmascaran los resultados dificultando la evaluación de la respuesta al tratamiento en estos enfermos.

**Caso clínico:** Varón de 64 años previamente diagnosticado en julio 2003 de MM IgA Kappa IIIA. Se inicia tratamiento con VBCMP/VBAD (6 ciclos). Se reevalúa en enero 2004 cumpliendo criterios de respuesta mínima y se le realiza 1er trasplante autólogo (TASPE) en febrero 2004 con acondicionamiento con melfalan alcanzando remisión parcial. En noviembre 2007 se objetiva progresión del MM (aspirado médula ósea (MO): 37% de células plasmáticas). Inicia tratamiento con velcade-dexametasona (5 ciclos) en enero 2008 alcanzando remisión completa EEF e IF en suero y orina negativas. En octubre 2008 se realiza el segundo autotrasplante previo acondicionamiento con melfalan. En diciembre 2008 se detecta una marcada elevación de IgG: 1.89 g/dl, se realiza IF observando la presencia de un segundo componente monoclonal (CM) IgG Kappa además del CM propio del MM del paciente (IgA kappa), que aparece en el curso de una bronconeumonía bilateral de etiología no filiada y aspergilosis angioinvasiva. Durante este periodo el ratio K/L era normal: 0.33 (0.26-1.65). En el seguimiento posterior el CM IgG kappa fue disminuyendo sin llegar a desaparecer, CM: 0.4 g/dl, mientras que el ratio K/L permaneció dentro del rango de normalidad. Durante este periodo se realizaron dos aspirados de MO siendo <10% de células plasmáticas.

**Conclusión:**

- El correcto seguimiento de los enfermos con MM se puede ver a veces dificultado cuando en el curso de su enfermedad aparecen patologías añadidas.
- La determinación de cadenas ligeras libres en suero, dada su corta vida media y su alta sensibilidad permite diferenciar incrementos monoclonales (recaída) permitiendo de esta manera una correcta interpretación de la clínica del paciente. En este paciente el nuevo CM probablemente está asociado al proceso infeccioso-inflamatorio y no a una recaída del MM.

## LEUCEMIAS AGUDAS

**LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DE PRESENTACIÓN EXTRAMEDULAR TRAS TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS ALOGÉNICO** **Pb-061**

M.C. Rodríguez Recio, J.F. Falantes, I. Montero, I. Espigado, A. Urbano Ispizua  
*Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

**Introducción:** La presentación de leucemia aguda mieloblástica a nivel extramedular (LMAe) es infrecuente en la práctica clínica habitual y ocurre habitualmente en cavidades, región cervical y cutánea. Si se deja evolucionar acaba invariablemente teniendo repercusión a nivel medular. El manejo terapéutico más eficaz no está bien definido y el pronóstico suele ser sombrío en estos pacientes.

**Objetivos:** Análisis retrospectivo de pacientes adultos con diagnóstico de LMA sometidos a TPH que en su evolución han presentado LMAe, con objeto de documentar los casos encontrados así como la opción terapéutica seguida en cada caso.

**Material, método y resultados:** Búsqueda retrospectiva entre los casos de LMA trasplantados en nuestro servicio (n=170) en los últimos 10 años, encontrando 64 recaídas tras el trasplante con infiltración medular y sólo 4 casos de LMAe.

**Caso 1:** Varón, 57 años, LMA-M5 sin alteraciones citogenéticas ni moleculares (Agosto-2006). Recibió AloTPH de hermano HLA-idéntico con acondicionamiento de intensidad reducida (Fludarabina/irradiación corporal total) en primera remisión completa (RC1, Febrero-2007). No desarrolló enfermedad injerto contra el huésped (EICH). A los 19 meses post-TPH presentó recaída pleural, realizándose segundo AloTPH de hermano HLA-idéntico con esquema secuencial (FLA-G-IDA/Melfalan). Actualmente está sin datos de recidiva hematológica.

**Caso 2:** Varón, 34 años, LMA-M4 inv16 (Abril-2007). Recibió AloTPH de hermana HLA-idéntica mieloablatoiva (Busulfán/ciclofosfamida, Noviembre-2007) en segunda remisión completa (recidiva a los 6 meses del diagnóstico). No desarrolló EICH. A los 10 meses post-TPH presentó recaída cutánea y retroocular izquierda, realizándose segundo AloTPH de hermana HLA-idéntico con esquema secuencial (IDICE/Melfalan, Noviembre-2008). Actualmente sin datos de recidiva.

**Caso 3:** Mujer, 40 años, ARET-t del (5q) (Febrero-1999). Recibió AloTPH de hermana HLA-idéntica mieloablatoiva (Busulfán/ciclofosfamida) en RC1 (Octubre-1999). Desarrolló EICH crónica cutánea. A los 66 meses post-TPH presentó recaída vulvar (Septiembre-2005), tratándose con Fludarabina/ARA-C/Topotecan, ARA-C/VP-16 e Hydrea/VP-16. Fue exitus en Febrero-2006.

**Caso 4:** Varón, 54 años, LLC-B (Julio-2000, tratado con Fludarabina/ciclofosfamida y trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos) y síndrome mielodisplásico secundario con cariotipo complejo (Enero-2004), que recibió topotecan + anti-CD33 y aloTPH de hermana HLA-idéntica no mieloablatoiva (Fludarabina/irradiación corporal total) en RC1 (Septiembre-2004). Desarrolló EICH aguda cutánea y crónica intestinal. A los 33 meses post-TPH presentó recaída paravertebral y en hemitorax derecho, siendo exitus un mes más tarde.

**Conclusiones:** La frecuencia de LMAe tras TPH en nuestro centro es muy reducida (2.3%). No existen factores de riesgo establecidos que favorezcan la presentación de LMAe. El AloTPH parece ser una opción terapéutica eficaz, aunque desconocemos la supervivencia a largo plazo.

**EXANTEMA COMO PRESENTACIÓN DE UNA LEUCEMIA AGUDA DE CELULAS DENDRÍTICAS. ÉXITO DE TRATAMIENTO COMO LAM** **Pb-063**

D. de Mínguez Llorente, N. Golbano, I.L. San Román, M. Díaz Morfá, D. Morales, J. Arbeteta, M.A. Muñoz, F. Fuentes, B. Pinedo  
*Hospital Universitario de Guadalajara*

**Introducción:** La neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ o leucemia aguda de células dendríticas es una entidad poco frecuente que se presenta en adultos con un curso clínico desfavorable. El cuadro inicial se manifiesta por afección cutánea y posteriormente evoluciona a una enfermedad extracutánea. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de células neoplásicas que infiltran dermis y tejido celular subcutáneo, sin afectar la capa epidérmica. La neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ es originada de la célula dendrítica plasmocitoide (CDP) de origen hemopoyético. Característicamente, las CDPs expresan el receptor  $\alpha$  del IL-3 (CD123) en su superficie y carecen de marcadores mieloides y linfoides. Los pocos casos descritos, suelen ser tratados con protocolos de quimioterapia tipo LAL, siendo el trasplante alogénico la escasa posibilidad de curación. Existe un alto riesgo de recaídas precoces. **Caso clínico:** Presentamos el caso de una mujer de 17 años, que acude al hospital por presentar desde hacía una semana un exantema pruriginoso en cara y tórax. En la EF sólo destaca el exantema papuloso rojo-violáceo. **Explotaciones complementarias:** • Hemograma: Leucocitos: 6170 (N195, 22 blastos, 2 entroblastos) Hb 14.1 Plaquetas 106000/mm<sup>3</sup>. • BC: GOT 69 GPT 39 LDH 315 Prot T 81.7 AU 8.5 IgA 40 IgG 1264 IgM 54. • Serología viral: VHB VHC VIH: negativos. • AMO: Infiltración masiva, superior al 90% por células de tamaño intermedio y algunas grandes. Relación núcleo/citoplasmática alta. Núcleo de bordes irregulares, en ocasiones con formas abigarradas, cromatina intermedia y nucleolos variables. Citoplasma sin granularidad, aunque ocasionalmente se ven vacuolas y presenta mamelones. La celularidad hematopoyética es residual, observándose megacariocitos y serie eritroblástica. **Citoquímica:** MPO -; PAS + en el 95% de las células con un patrón granular formando bloques o gránulos gruesos. La ANAE es en general débil o negativa aunque algún elemento con aspecto más blástico presenta un citoplasma positivo. La FA es positiva en bloques. En sp, la PAS positividad es menor aunque existente, y las grandes vacuolas en número de una o dos en algunas células, son PAS negativas. El hierro es normal. **Conclusión:** leucemia de células dendríticas plasmocitoideas. **Citoquímica:** 48.XX,der (6)t (6;7)(q25;-);der (8)t (8;7)(q21;-);der (12)t (12;3)(p11;-);-13, +21, +22, +mar [13/16] -1Ft. Células de pequeño tamaño que comparten la expresión de Ags CD123 CD4 CD56 y carecen de moléculas específicas de estirpe linfoides T y mieloides. Dentro de ellas es posible identificar una población que expresa CD7 CD117 y CD79a. Permite el diagnóstico de leucemia aguda de células dendríticas. **Biopsia de piel:** INFILTRADOS LINFOIDES CD4+/CD56+ -LCR: recuento celular 1 célula/microl. IFI: el 65% de la celularidad es una población ligeramente más grande y compleja que los linfocitos T con el siguiente IFT: CD123+ CD4+ CD45+ débil CD56+ HLA DR+ CD36+ CD8s- CD14- CD33-. Evolución: Se administra quimioterapia de inducción Idarubicina / Ara C a altas dosis (idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup> D1-3 y Ara-C 2000 mg/m<sup>2</sup>/12 horas D1-5) e intratecal (Mettretaxo: 12 mg/Ara-C 30 mg/Hidrocortisona). Posteriormente, los siguientes LCR no estaban infiltrados y recibió Depocyte 50 mg IT. El AMO del D+14, está aplasiado, sin blastos. Desapareciendo igualmente las lesiones cutáneas. Recibió QT de consolidación con Ara-C altas dosis (2000 mg/m<sup>2</sup>, D1, 3 y 5) por dos ciclos, con profilaxis del SNC con Depocyte IT. Tras permanecer en RC, y disponer de un hermano HLA-idéntico se realizó un Trasplante alogénico. Está viva a los 100 días post-trasplante. **Conclusiones:** 1) La neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ es un tumor recientemente descrito, que procede de las CDPs (DC2). Es importante conocer su existencia, debido al amplio diagnóstico diferencial que existe con otras variedades de leucemias y linfomas que infiltran piel. 2) Diagnóstico definitivo: características clínicas e histológicas, CD4+/CD56+, la ausencia de marcadores de estirpe mieloides y linfoides y, la expresión del CD123. 3) El tratamiento quimioterápico con protocolos para LAM, es una opción válida, que interesa explorar.

**TRATAMIENTO CON AZACITIDINA DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN ANCIANOS. PRESENTACIÓN DE TRES CASOS** **Pb-062**

M.J. Requena, R. Raza, R. Rodríguez, C. Bombín, E. Anduaga, M. Berberana, M.A. Peñalver, C. Pérez Pons, P. Sánchez Godoy  
*Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)*

**Introducción:** El tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica (LAM) de pacientes mayores continúa siendo un reto. Estos pacientes responden peor a la quimioterapia de inducción convencional (tasas de remisión completa (RC) del 30-65%) que los jóvenes, con una mayor mortalidad (30%) y morbilidad asociada a hospitalización prolongada. Además la duración de la remisión suele ser corta (6-8m) y la mediana de supervivencia es de 9-12m.

La azacitidina es un nuevo agente hipometilante que se administra de forma subcutánea, ambulatoria, tiene actividad en LAM con RC de un 20% y ha demostrado beneficio en la supervivencia con respecto al tratamiento convencional en pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo. Describimos los resultados de 3 pacientes tratados con este fármaco.

**Pacientes:** Presentamos 3 pacientes mayores con LAM tratados con azacitidina a dosis de 75mg/m<sup>2</sup>/día, 7 días: 1- mujer de 79 años con LAM-M6 (trisomía 8, der9), pancitopenia y 40% blastos en Medula ósea (MO). 2- varón de 77 años con LAM no clasificable, cariotipo complejo, bicitopenia y 95% blastos en MO. 3- Mujer 69 años AREB2 con progresión a LAM en 1 mes con citogenética normal, leucocitosis de 22\*10<sup>9</sup>/l y anemia y 33% blastos SP.

**Resultados:** La mediana de edad de los pacientes fue de 77 años. Recibieron una mediana de 5 ciclos mensuales, con progresión en 2 casos y remisión completa tras 4 ciclos en el caso 1. En el caso 3 se administró hidroxiurea junto con la azacitidina desde el inicio para controlar la leucocitosis.

La paciente en remisión completa sigue viva y en remisión tras 6 ciclos y 8 meses (m) del diagnóstico.

La supervivencia fue de 8m en el caso 2 con mejoría hematológica tras 2 ciclos y progresión posterior: en el tercer caso no se llegó a obtener ninguna respuesta a pesar de escalar dosis a 100mg/m<sup>2</sup>/día desde el 3º ciclo y la supervivencia fue de 5m.

El tratamiento fue bien tolerado y administrado de forma ambulatoria. Los principales efectos secundarios fueron la toxicidad cutánea (grado 1 en la mayoría, grado 3 en 1 caso), gastrointestinal (grado 2 en 1 caso) y las infecciones secundarias a mielosupresión (1 neumonía fungica por *Sacharomyces cerevisiae*, 1 bacteriemia relacionada con el cateter, 2 episodios de neutropenia febril) con neutropenia y trombopenia grado 3-4.

**Conclusiones:** El tratamiento con azacitidina subcutánea de forma ambulatoria es bien tolerado y puede ser útil en pacientes ancianos con Leucemia aguda mieloblástica como alternativa a la quimioterapia de inducción convencional. El papel de la azacitidina en LAM más proliferativa esta aún por determinar.

**PARÁLISIS FACIAL BILATERAL PERIFÉRICA SECUNDARIA A VINCRISTINA** **Pb-064**

E. Jaro Arias, J. Sánchez-Calero Guilarte, M.A. Andreu Costa, B. Fernández Jiménez, D. Monteagudo Sáiz, M. J Gómez Vázquez  
*H. Méstoles*

La neuropatía periférica atribuida a vincristina es un efecto adverso bien conocido, y en el caso de la afectación del SNC, la frecuencia de parálisis de los nervios craneales se estima entre el 1% al 10%.

Comunicamos el caso de una mujer de 28 años diagnosticada de leucemia linfoblástica pre-T que recibió tratamiento de inducción a la remisión según protocolo de PETHEMA para linfoblástica de alto riesgo/2003, no alcanzando la remisión en el día +14. Transcurridos 12 días desde la administración de la cuarta dosis de vincristina, comenzó con parestesias en los dedos de ambas manos y tras 3-4 días, presentó de forma brusca parálisis facial periférica izquierda que evolucionó a parálisis bilateral en las primeras horas de ingreso. Se realizó valoración neurológica y estudios encaminados a descartar infiltración leucémica del SNC, infecciones oportunistas y síndrome de Guillain-Barré, siendo negativos todos los estudios realizados. La paciente inició tratamiento con complejo vitamínico B y piridostigmina desapareciendo las parestesias, pero con persistencia de la parálisis facial bilateral, que se mantuvo durante toda la evolución de la enfermedad, con sólo muy discreta mejoría hasta el *exitus* de la paciente que se produjo seis meses después.



### LEUCEMIA TIPO BURKITT (LLA-L3) CON INMUNOFENOTIPO PRE-B. RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

J.M. Vagace, I. Vallcorba<sup>1</sup>, J. Melero<sup>1</sup>, M.S. Casado, J.J. Fdez-Mera<sup>2</sup>, M.G. Domínguez, M.D. de la Maya, N. Alonso, C. López-Santamaría, A. Blesa, E. Delgado, R. Bajo  
Servicios de Hematología, <sup>1</sup>Inmunología y <sup>2</sup>Anatomía Patológica.  
Hospital Materno Infantil. Badajoz

Pb-065

**Introducción:** La Leucemia/Linfoma tipo Burkitt se origina por la activación del oncogen c-myc, resultado de la t(8;14) (q24;q32) o con menos frecuencia, de la t(2;8) (p12;q24) o t(8;22) (q24;q11). La activación de este oncogen origina la proliferación de blastos de morfología típica (L3) y un cuadro clínico mucho más agresivo que el de una LAL común. Esta leucemia responde mal al tratamiento estándar y requiere quimioterapia específica más intensiva.

**Caso clínico:** Una niña de 3 años se presenta con fiebre, adenopatías inguinales y edema en pierna izquierda. En el TAC se detectaron adenopatías mediastínicas y grandes conglomerados adenopáticos retroperitoneales que comprimirían los grandes vasos con ambos riñones infiltrados (aumentados de tamaño con varios nódulos hipodensos en su interior). El hemograma mostraba anemia normocítica (10,2 gr/dl) sin blastos en el frotis ni otras anomalías. El líquido cefalorraquídeo fue normal. En la bioquímica destacaba una LDH de 6619 U/L. La MO presentaba una infiltración superior al 90% por blastos de morfología L3. La citometría sin embargo, era compatible con una LLA pre-B (CD10+ CD19+ CD20- CD34- IgS – con expresión intracelular de TdT, CD79a e IgM). El cariotipo: 46,XX t(8;22) (q24;q11) se correspondía con el reordenamiento C-MYC/IGL, lo que fue confirmado mediante FISH utilizando una sonda específica. La niña fue tratada con un protocolo específico de LAL-B y se encuentra en remisión completa 15 meses después del diagnóstico.

**Discusión:** Se conocen pocos casos de LAL tipo Burkitt con fenotipo de precursores B, así en una serie del Pediatric Oncology Group sobre 5280 niños con LAL solo en 5 casos se detectó este fenotipo. Todos estos casos presentaban morfología de LAL-L3, t(8;14), ausencia de IgS en superficie y TdT+ (en los 4 casos en que se estudió este marcador). Todos estos niños presentaron una clínica agresiva y respondieron al tratamiento específico de Leucemia/linfoma tipo Burkitt como nuestra paciente. Todos sobrevivieron excepto un niño que había sido tratado inicialmente con protocolo estándar de LLA. Estos datos sugieren que hemos de buscar siempre el reordenamiento c-myc en los linfoblastos de cualquier paciente con clínica y/o morfología sospechosa de LAL tipo Burkitt (independientemente del inmunofenotipo) para poder elegir el tratamiento adecuado.

### PIODERMA GANGRENOSO COMO SÍNDROME PARANEOPLÁSICO PREVIO AL DESARROLLO A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.

A PROPÓSITO DE UN CASO  
C. Bombín, R. Ríaza, M.J. Requena, M.A. Peñalver, E. Anduaga, M. Berberana, R. Rodríguez, C. Pérez-Pons, P. Sánchez-Godoy  
Servicio de Hematología. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

Pb-066

El pioderma gangrenoso (PG) está incluido dentro de las enfermedades cutáneas inflamatorias denominadas dermatosis neutrofilicas, histológicamente muestran un infiltrado inflamatorio denso de neutrófilos. Su comienzo es indolente, como una lesión pustulosa, que progresa a lesiones ulceradas, de distinto tamaño y profundidad, dolorosas. Su etiología es desconocida, describiéndose defectos en la quimiotaxis y fagocitosis, sobreexpresión de citocinas y otras múltiples anomalías de la inmunidad humoral y celular, ninguna específica. Se asocia a enfermedades autoinmunes, y ocasionalmente tumorales. La localización más frecuente es cara anterior de la pierna, y puede ser única o múltiples. Se describen cuatro variantes de PG: ulcerativa, forma clásica y más frecuente, el pustuloso, que las pústulas no llegan a ulcerarse (suele asociarse a EII), el ampolloso con ampollas hemorrágicas inflamatorias, dolorosas, y el superficial granulomatoso una variante superficial vegetante, crónica, poco agresiva, generalmente en tronco (suele responder al tratamiento tópico).

Paciente varón de 37 años, antecedentes de trastorno bipolar, fumador ocasional de cannabis. Se diagnosticó dos meses antes del ingreso de Pioderma gangrenoso, con lesión en pierna izquierda consistente en úlcera de rápido crecimiento, de bordes socavados y eritemato-violáceos, dolorosa que se trató de forma tópicamente y esteroides sistémicos. Consulta por fiebre y dolor en pierna izquierda, siendo la lesión de alrededor de 15 cm. En eco-doppler de MII: trombosis de safena mayor resto permeable, edema tejido celular subcutáneo sin datos de celulitis. Realizado AMO, es compatible con LMA FAB-M2, cariotipo normal, Dek/can positiva, NPM1 y FLT3 neg, con WT1 positivo. Se aisló *S. maltophilia* en el cultivo de biopsia cutánea. Recibió esquema terapéutico con inducción, consolidación con GO y autoTPH (no donante relacionado) manteniendo RC, Dek/can neg, WT1 positivo.

Se han descrito previamente episodios de PG asociados a Leucemia mielode aguda, presentando en algunos de ellos, exacerbación de la lesión cutánea en relación con las recaídas leucémicas. En la relación entre neoplasias hematológicas y cuadros cutáneos, se observa mayor asociación con las vasculitis cutáneas y dermatosis neutrofilicas, con un amplio espectro que incluye el pioderma gangrenoso. La variante más frecuente en tumores hematológicos es la ampollosa. En nuestro paciente, la lesión presentó adecuada evolución inicial, con exacerbaciones en el seguimiento, observándose también un aumento en la EMR. Por lo que habría que evaluar la probable evolución paralela de la LMA y el PG como síndrome paraneoplásico.

### CASO CLÍNICO: LEUCEMIA MONOBLÁSTICA AGUDA CON CARIOTIPO COMPLEJO, EXPRESIÓN DE CD56 E INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

K. Marín Mori, P. Martínez-Sánchez, C. Grande García, A. García Marcilla, M.A. Montalbán  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Pb-067

**Introducción:** La infiltración del SNC en LMA es una complicación infrecuente, de mayor incidencia en el subtipo monoblástica/monocítica (hasta 20%). La indicación de profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeningea no está establecida.

**Caso clínico:** Varón de 55 años, ingresa por astenia, disnea y febrícula sin foco infeccioso aparente. Exploración física sin alteraciones. Hemograma: leucocitos: 220.000/μL, hemoglobina 10.4g/dl, plaquetas 187.000. Frotis de SP: 89% de blastos de morfología mioide. Bioquímica: ácido úrico 11.7mg/% y LDH 1210. Coagulación: AP 7%, TTPa 97', Fibrinógeno 489, DD 4665 (anticoagulado con Sintrom). Estudio de médula ósea: LMA monoblástica con cariotipo complejo, del (11q23) "MLL" y expresión aberrante de CD56. No se realizó punción lumbar por alteración de coagulación e infiltración masiva de blastos en SP. Inicia tratamiento de inducción (3 + 7). Tras inducción presenta 3.8% de blastos, 0.5% de EMR por CMF y tras consolidación con 3 + 7 + Mylotarg, presenta RC con EMR 1.3% por CMF.

Ingresa para continuar consolidación, refiriendo disfasia, cervicalgia, parestesias en cuarto y quinto dedo de mano izquierda, asociando después de forma brusca cefalea, disartria y afectación del VI PC bilateral. TC craneal: múltiples lesiones hiperintensas parenquimatosas que sugerían diseminación leptomeningea. Punción lumbar: infiltración masiva por blastos. RM cerebral: incontables lesiones cerebrales intraparenquimatosas en el córtex cerebral, sustancia blanca, unión córtico-subcortical, región del esplenio del cuerpo calloso y corona radiada izquierda.

Con diagnóstico de recidiva neuromeningea de LMA se inicia tratamiento con citarabina a alta dosis + quimioterapia intratecal triple (QIT). Tras primera dosis QIT se objetiva mejoría de cuadro neurológico. Se colocó catéter Ommaya. Tras cuatro dosis de QIT el LCR no mostraba blastos. Dos semanas después de la colocación del Ommaya, presenta crisis comicial tónico-clónica. RM cerebral: zonas de cerebritis alrededor del Ommaya; sin embargo, franca mejoría de las lesiones parenquimatosas. Se retiró catéter Ommaya.

**Nueva evaluación tras QT:** EMR 2.8% por CMF y cariotipo complejo con dos clones relacionados (20 y 15%). Considerando refractariedad se inició tratamiento de rescate con FLAG-IDA. Neurológicamente el paciente evolucionó desfavorablemente, desarrollando alteración cortical difusa sin respuesta motora, verbal o visual y con reaparición de múltiples lesiones puntiformes parenquimatosas en la RM. Tras pancitopenia prolongada, regenera en el día +40 con aparición de un 67% de blastos en SP. Fallece en los días siguientes. La necropsia mostró infiltración del parénquima cerebral por LMA.

**Conclusiones:** 1) Aunque la infiltración del SNC por LMA puede llegar al 10-20% en las monoblásticas, la afectación parenquimatosas es excepcional. 2) La indicación de profilaxis con QIT no está bien establecida, no contemplándose en los protocolos actuales de tratamiento. 3) Debería ser incluida en los casos con factores de riesgo para esta complicación.

### LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA CON DISPLASIA MULTILINAJE EN UN PACIENTE CON LINFOMA ESPLÉNICO CON LINFOCITOS VELLOSO CIRCULANTES PREVIO

S. Matos<sup>1</sup>, C. Afonso<sup>2</sup>, A. Rei<sup>1</sup>, C. Silva<sup>1</sup>, M. Steglish<sup>1</sup>, A. Azevedo<sup>1</sup>, J. Pereira<sup>1</sup>, J. Acosta<sup>1</sup>, E. Júnior<sup>1</sup>, F. Lima<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Laboratório de Hematologia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital S. Francisco Xavier. Lisboa (Portugal)

Pb-068

**Fundamento:** La leucemia aguda mieloblástica (LAM) con displasia multilineaje es una leucemia aguda con alteraciones relacionadas con mielodisplasia, sin historia previa de síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa (SMD/NMP) o anomalías genéticas citogenéticas relacionadas con SMD, y ausencia de anomalías genéticas de la LAM con anomalías genéticas recurrentes. Los pacientes no deben tener un historial de terapia previa con citotóxicos o de radiación para enfermedad no relacionada.

**Paciente:** Varón de 64 años se presentó a la consulta de Hematología para evaluación de rutina de linfoma esplénico con linfocitos vellosos circulantes, diagnosticado hace 3 años, tendo hecho en ese momento esplenectomía (la biopsia reveló amplia metaplasia mioide del parénquima residual no invadido por el linfoma) sin quimioterapia, con buena respuesta hematológica. Sin quejas, su hemograma de rutina reveló leucocitosis con blastos. Antecedentes: pólipos rectales, paludismo.

**Resultados:** Hb 11,3 g/dl, VCM 92,3 fl; Leucocitos 100.2x10<sup>9</sup>/L, 43% blastos; Plaquetas 91x10<sup>9</sup>/L; LDH 2001 U/L, ácido úrico 7.5 mg/dl. Aspirado de médula ósea (MO): médula hiperclular, infiltrada por 44,2% blastos, con displasia multilineaje; Inmunofenotipo (IF) de MO: 49% blastos mioeloides que expresan CD34, HLA-DR, CD117, CD13, CD33 heterogéneo y CD15 débil. Los blastos no expresan MPO, CD36, CD64, ni los marcadores de los linfocitos B,T y NK. IF de sangre periférico: 56% blastos mioeloides con el mismo fenotipo; sin evidencia de linfoma de células B. Genética: negativa para t(8;21), t(15;17), t(4;11) y mutaciones de genes FLT3. Un régimen terapéutico de inducción con daunorubicina y citarabina se estableció (PETHEM LAM/99 para >65 años). En el día 24 y después de la recuperación medular fue reevaluado: aspirado de MO: muestra hemodiluida con 1% blastos; megacariocitos displásicos; IF de MO: 1% blastos mioeloides; biopsia ósea: normoculter, sin blastos; fibrosis de reticulina grado I. En el día 100 comenzó quimioterapia de consolidación con el mismo protocolo. El paciente hay presentado varias complicaciones infecciosas y sigue dependiendo de concentrados de plaquetas.

**Conclusiones:** Este grupo de LAM tiene un peor pronóstico y una menor tasa de alcanzar una remisión completa que las otras LAM. En este caso particular, teniendo en cuenta el reciente diagnóstico y establecimiento de la quimioterapia, es demasiado pronto para predecir el resultado. No habiendo hecho ninguna quimioterapia para su linfoma, los autores asumen que el paciente tiene una predisposición genética para neoplasia.

## MIELODISPLASIAS Y APLASIA MEDULAR

### HEPATOTOXICIDAD AGUDA CAUSADA POR TIMOGLOBULINA EN EL TRATAMIENTO DE LA APLASIA MEDULAR

Pb-070

N. Castro Quismondo, P. Martínez Sánchez  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Introducción:** El tratamiento de elección para la aplasia medular, en pacientes no candidatos a TPH, es el tratamiento inmunosupresor con metilprednisolona (MTP), ciclosporina (CsA) y gammaglobulina antitímocito (ATG). Entre los efectos adversos de la timoglobulina no está descrita la toxicidad hepática aguda.

**Objetivos:** Describir un efecto adverso causado por la administración de timoglobulina no descrito en la ficha técnica del producto.

**Resultados:** Presentamos tres casos de pacientes tratados con timoglobulina en nuestro centro, en los que se ha producido una hepatotoxicidad hiperaguda. En los tres casos se inició tratamiento con MTP (2mg/kg/día (1-5), 1mg/kg/día (6-10), y descenso progresivo en 10 días), CsA (5mg/kg/día) y ATG (2,5 mg/kg/día x 5). A las 24 horas del inicio del tratamiento se observó una elevación de enzimas de colestasis, citolisis y LDH, de más de 10 veces del rango normal, que cursó de manera asintomática. La ATG fue suspendida y los valores de las enzimas se normalizaron progresivamente, tras lo cual se reintrodujo la ATG sin repetición del episodio de hepatotoxicidad, pudiendo completar las 5 dosis del protocolo.

**Caso 1:** Mujer de 50 años. Se administra un primer ciclo con timoglobulina 135 mg/día. A las 24 horas del inicio del tratamiento se produce una hepatotoxicidad severa, que se resuelve con la suspensión de la ATG. Dicho fármaco se reintrodujo a los 8 días, pudiendo completar la dosis prevista (75mg/día durante 10 días).

**Caso 2:** Varón de 39 años. Recibió un primer ciclo de tratamiento inmunosupresor en el que tuvo una elevación moderada de las transaminasas (GOT 234, GPT 695, GGT 244). En el segundo ciclo, con una dosis de ATG de 320 mg (3,75mg/kg/día), desarrolló una hepatotoxicidad más severa, como se muestra en la tabla.

**Caso 3:** Mujer de 46 años. Se administra el primer ciclo (MTP 80mg/12h, CsA 175 mg/12h y ATG 275 mg), y a las 24 horas se observa una importante elevación de las enzimas hepáticas, de más de 10 veces su valor normal. Como en los anteriores casos se normaliza con la suspensión de la ATG, pudiendo recibir la dosis total que le correspondía.

**Conclusiones:** 1) En los tres casos la toxicidad hepática estuvo relacionada con la administración de timoglobulina. 2) La toxicidad fue transitoria y se resolvió completamente. 3) No se repitió la misma toxicidad con las siguientes infusiones.

	Caso 1			Caso 2			Caso 3		
	Día 0	Día 1	Día 7	Día 0	Día 1	Día 7	Día 0	Día 1	Día 7
GOT	40	1349	14	36	1096	23	20	661	16
GPT	137	1382	54	90	787	92	45	1092	185
GGT	226	773	261	92	302	138	19	248	143
BrB	1,06	2,81	3,04	0,39	1,5	0,8	1,45	1,3	1,19
LDH	113	1059	107	427	1986	684	359	1364	330

### LENALIDOMIDA EN SÍNDROME MIELDISPLÁSICO DEL 5 (Q): INDEPENDENCIA TRANSFUSIONAL Y REMISIÓN CITOGENÉTICA CON EFECTOS ADVERSOS ASUMIBLES

Pb-069

J. Groiss Buiza, I. Rangel Bravo, C. López Santamaría, A. Blesa Sierra, E. Delgado Salgado, N. Alonso Escobar, R. Elduayen Izaguerri, M.E. Díaz Mestre, R. Bajo Gómez  
Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

**Objetivo:** Evaluar eficacia y seguridad de Lenalidomida en pacientes con Síndromes Mielodisplásicos (SMD) con delección 5q, con o sin anomalías citogénicas adicionales.

**Método:** Revisión del transcurso clínico de los SMD del 5 (q) en tratamiento con Lenalidomida desde Marzo de 2006 a Marzo de 2009. La eficacia se evaluó según criterios IWG sobre SMD y estadísticamente mediante Kaplan-Meier (Log-Rank) La seguridad según tipo, frecuencia y gravedad de eventos adversos (Criterios de Terminología Común).

**Resultados:** Durante los 3 años del estudio 6 pacientes con del (5q) fueron tratados con Lenalidomida: 100% mujeres, edad media 57 años (rango: 33-75), IPSS: Int-1: 4 (66,6%) e Int-2: 2 (33,3%), con un seguimiento de: 1,7,9, 22, 29 y 34 meses. Las 2 pacientes Int-2 presentaban, además de la del (5q), otras anomalías citogénicas: 3 (-) y del 7 (q) respectivamente. Todas comenzaron con la dosis habitual: 10mg/24h x 21días/28días. El 83,3% (5/6) requirió disminución de dosis por toxicidad hematológica: 10mg/48h ó 10mg/72h, los días 1-21 de cada ciclo. Se consiguió independencia transfusional se en el 83,3% (5/6), al cabo de 59 días (7-180) y perdura al final del estudio en el 66,6% (4/6) La mediana de la duración de la respuesta según el IPSS fue: Int-1: no alcanzada (+30); Int-2: 7 meses (log-rank p=0,026). Una paciente mantiene la independencia transfusional a pesar de suspender Lenalidomida (trombopenia antes de cirugía mayor). Las 2 pacientes que seguían requiriendo transfusiones tenían otras anomalías cariotípicas añadidas. Las tasas de respuesta citogénica totales fueron del 33,3% (2/6), completas en los dos casos. Efectos adversos: trombopenia (grado 3/4) en el 100% (6/6), neutropenia (grado 3/4) en el 66,6% (4/6), anemia (grado 3/4) en el 50% (3/6) e hipotiroidismo (grado 2) y neumonía (grado 5) en el 16,6% (1/6)

**Conclusiones:** 1. Lenalidomida consigue y mantiene -a pesar de la reducción de dosis por aparición de efectos adversos- la independencia transfusional en el 100% de nuestros pacientes con SMD del (5q) de riesgo intermedio-1 (IPSS), así como remisión citogénica en el 50% de los mismos. 2. En este estudio Lenalidomida no ha demostrado eficacia en pacientes con SMD del (5q) de riesgo intermedio-2 (IPSS) con alteraciones citogénicas añadidas. 3. Las reacciones adversas más frecuentes e importantes fueron citopenias: anemia, neutro y trombopenia (grados 3/4) y neumonía (grado 5)

### MEJORÍA CLÍNICA Y TRANSFUSIONAL EN UN ENFERMO CON SÍNDROME MIELDISPLÁSICO TRAS QUELACIÓN CON DEFERASIROX

Pb-071

A. Pereira, G. Caetano, J. Azevedo, M. Duarte, C. Menezes, L. Ribeiro  
Centro Hospitalar de Coimbra. E.P.E. Portugal

**Fundamentos:** La sobrecarga de hierro (Fe) transfusional es una de las principales complicaciones en el tratamiento del síndrome mielodisplásico (SMD) de bajo riesgo. La quelación deberá ser iniciada lo más temprano posible para evitar las complicaciones, sobre todo la diabetes e insuficiencias hepática y cardíaca.

Tras el uso del nuevo quelante oral, Deferasirox (DFX), han sido descritos algunos casos de pacientes con SMD, mielofibrosis y anemia de Blackfan-Diamond, en que ocurrió disminución de las necesidades transfusionales algún tiempo tras el inicio de la quelación. El mecanismo subyacente es desconocido; Di Tucci et al (2007) sugirió la alteración de la cinética del Fe y su redistribución en el sistema hematopoiético, y la disminución de la apoptosis y del daño mitocondrial causada por el Fe intracelular.

Recientemente, Danielle Cilloni ha demostrado que el DFX es un potente inhibidor del NF-κB (nuclear factor κB), un factor transcripcional pro-apoptótico, anormalmente activado en los SMD.

**Objetivos:** Descripción de un caso de SMD-anemia refractaria (AR) con mejoría clínica y disminución importante de las necesidades transfusionales tras quelación con DFX.

**Caso clínico:** Mujer de 53 años, con AR, IPSS 0, diagnosticada en 1981. Sin hepatosplenomegalia o otros hallazgos relevantes. Dependiente de transfusiones regulares desde 1987, inició quelación con Desferoxamina (DFO) (1,2 mg/kg/día) en 1989. Insuficiencia hepática ligera (transaminasas elevadas y hipoproteinemia) desde 1989, Diabetes mellitus desde 1997.

Desde 1989 con necesidad de transfusiones de 2 U de eritrocitos cada 4 semanas. Febrero 2008: ferritina 1689ng/mL, saturación de transferrina 106,7%, concentración Fe hepático >350µmol/g por RMN (N <36) y T2\* cardíaca 15,3ms (N >20). En Junio de 2008 sustituyó DFO por DFX (21,4 mg/kg/día), con mejoría del valor basal de Hb (9,0-10,0g/dL) y alargamiento de los intervalos entre transfusiones (3 meses), ferritina sérica 201ng/mL y transaminasas normales.

**Conclusiones:** Paciente de 53 años con SMD-AR, IPSS 0, en transfusión regular de 2 U de eritrocitos cada 4 semanas durante 19 años, con ferritina >16000 ng/mL, a pesar de quelación con DFO. Tras un año de quelación con DFX ha normalizado las transaminasas, disminuido mucho las necesidades transfusionales y los niveles de Ferritina descendieron a 201ng/mL. Estos datos demuestran una disminución notable de la sobrecarga de Fe y de la dependencia transfusional tras la quelación con DFX en un SMD-AR. A pesar de los buenos resultados, aun es muy temprano para concluir acerca de la eficacia del tratamiento a largo plazo.

**RECLASIFICACIÓN DE UNA COHORTE DE SMD DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE LA OMS 2008**

M. Guillén, M. Abio, A. Iborra, C. Sierra, B. Soría, P. Giraldo  
*Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

**Pb-072**

Los registros de enfermedades poco comunes son herramientas útiles para conocer la incidencia real en la población y la distribución en los distintos subtipos clínicos. La toma de decisiones en el manejo de estas enfermedades se complica por la variabilidad en los resultados de las distintas terapias, la edad avanzada, las co-morbilidades y la mortalidad asociada a los tratamientos intensivos. Para conocer la distribución real en nuestra práctica clínica habitual hemos revisado los pacientes diagnosticados de SMD en el HUMS de Zaragoza, reclassificándolos según las nuevas directrices de la OMS para el conjunto de estas entidades.

**Metodología:** Fuentes de datos: Registro Poblacional de Cáncer de Zaragoza (RPCZ), Base de datos de archivos de Citología e Historias Clínicas. Durante el periodo Junio2007-Mayo2009 se habían diagnosticado un total de 51 pacientes con SMD. Se ha revisado el diagnóstico citológico inicial, inmunofenotipo y genética para reclasificar a los pacientes de acuerdo a los criterios de la OMS-08 y según su IPSS. Se ha analizado el tratamiento aplicado, respuesta, evolución, supervivencia y causa de muerte.

**Resultados:** La proporción V/M fue de 24/27 (52.9%/47.1%), edad media al diagnóstico 70.7 (extremos 43-85). El 60% fue remitido para valoración de citopenia y el 39.2% acudió por sospecha de SMD. La mediana de supervivencia fue de 7 meses. De acuerdo a la clasificación de la OMS: 15 (29.4%) AR, 13 (35.3%) ARS, 6 (11.8%) AR con displasia multilinea, 6 (11.8%) AREB, 2 (3.9%) 5q, 2 (3.9%) LMMC, 2 (3.9%) inclassificable, IPSS bajo riesgo 33.3%, riesgo intermedio 2%, alto 2%. Tratamiento: Soporte Transfusional 7 (13.7%), Hematínicos 25 (49%), Eritropoyetina 7 (13.7%), 5-Azacitidina 5 (9.8%). 14 de los 18 pacientes (77.7%) con ARS y 10 de los 15 pacientes (66.6%) con AR se mantenían estables con hematínicos y/o EPO. 14 pacientes (27.5%) desarrollaron sobrecarga férrica requiriendo tratamiento con quelantes. 7 (13.8%) han fallecido siendo la infección la causa más frecuente. Sólomente dos pacientes cumplían criterios de idoneidad para alo-TMO.

**Comentarios:** El objetivo de cualquier clasificación es identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de una determinada estrategia terapéutica, siendo que en estos momentos se dispone de agentes que pueden mejorar la supervivencia y la calidad de vida. Es posible que esta nueva herramienta sea útil para este fin.

**DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA EN AUSENCIA DE CRITERIOS CITOMORFOLÓGICOS**

I. Nieves Pla, M.C. Losada Castillo, J.M. Bosch Benitez, F. Fernández Fuertes, J.D. González San Miguel, S. Guedes Mesa, M. Caballero Gómez, R. Fernández Martín, M. Tapia Martín, V. Peri, J.A. Ruano León, S. Soler Martínez, J.L. Afonso, M. Marrero, J. Díaz Cremades  
*Servicios de Hematología y Anatomía Patológica. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria*

**Pb-075**

**Introducción:** La LMMC es una enfermedad heterogénea en la que existe un solapamiento entre los síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos. La forma de presentación con lesiones cutáneas es poco frecuente pero el diagnóstico histológico por infiltración de piel y bazo en ausencia de los criterios diagnósticos establecidos por la FAB/OMS para LMMC es excepcional.

**Caso clínico:** Mujer de 52 años sin antecedentes de interés que es valorada inicialmente por pancitopenia y esplenomegalia. Presentaba leucocitos de 2650/mm<sup>3</sup> con neutrofilos totales de 1270/mm<sup>3</sup> y sin monocitosis, hemoglobina de 11.3g/dl y plaquetas de 83000/mm<sup>3</sup> al diagnóstico. Se le solicitó en varias ocasiones estudio de anemia, biopsia de médula ósea y TAC sin resultados concluyentes. La paciente durante 4 años evoluciona con pancitopenia progresiva, y lesiones recurrentes en piel de miembros inferiores, hiperpigmentadas y nodulares con biopsias inespecíficas salvo la última compatible con LMMC. Tras esplenectomía se objetivó infiltración esplénica por LMMC y corrección de la pancitopenia. Un mes después aparece cuadro citomorfológico que cumple todos los criterios diagnósticos de LMMC, con leucocitosis de 29900/mm<sup>3</sup> y monocitosis de 4190/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 13,1 y plaquetas de 136000/mm<sup>3</sup>. El JAK2, MPLW515L y bcr-abl negativos.

**Conclusiones:** La pancitopenia secundaria a hiperesplenismo puede enmascarar los criterios citológicos de una LMMC. Un diagnóstico histológico extramedular de LMMC, por muy excepcional que sea su localización, acompañado de esplenomegalia obliga a descartar dicha patología con biopsia esplénica. Actualmente no existe ningún caso reportado en la bibliografía.

**AGRANULOCITOSIS: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA DE VALLADOLID**

L.A. Sivestre Cristóbal, E. Fernández Fernández, E. Fernández Fontecha, J. Conde Caballero, A. Cantalapiedra Díez, L.J. García Frade  
*Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid*

**Pb-074**

**Fundamentos:** La agranulocitosis es una enfermedad infrecuente (1-10 casos/1.000.000 habitantes/año) que se caracteriza por una insuficiencia medular que afecta selectivamente a la granulocitopoyesis asociada generalmente a un cuadro infeccioso.

**Métodos:** Se estudiaron 22 casos en el Hospital Universitario Río Hortega entre Abril de 1995 y Mayo de 2009. El 61% fueron mujeres con una mediana de edad de 66 años. La mitad de los pacientes acudieron al S.de Urgencias con síndrome febril constatándose un recuento granulocitario < de 500 neutrófilos y en un 44% fue un hallazgo analítico casual. A todos los pacientes se les realizó estudio medular descartándose enfermedades hematológicas malignas que cursan con granulocitopenia.

**Resultados:** En un 66% se relacionó el episodio con la ingesta de diferentes fármacos como agentes etiológicos, siendo los más frecuentes el metamizol y el ibuprofeno, con una mediana de tiempo desde la ingesta del fármaco hasta el desarrollo de la agranulocitosis de 5 días.

La media de neutrófilos en el momento del ingreso fue de 74 pmm/microlitro. El 44% de los casos presentaron documentación microbiológica siendo las fuentes de infección más frecuentes la sangre (bacteriemias), boca, vías respiratorias y vías urinarias... Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron los hongos (candida albicans) en un 50%, en segundo lugar los gram negativos en un 30% y en un 20% los gram positivos.

La mediana de recuperación granulocitaria tras la administración de factor estimulante de colonias fue de 6 días. Se presentaron 2 casos de recaída, uno tras la nueva toma de metamizol y otro coincidiendo con un nuevo proceso viral. La RIP fue del 6% siendo la causa más frecuente el shock séptico.

**Conclusión:** La agranulocitosis es una enfermedad infrecuente que se puede asociar a múltiples fármacos con una buena respuesta al tratamiento con factor estimulantes de colonias pero con una mortalidad no despreciable en pacientes ancianos o con morbilidad asociada.

**ENFERMEDAD AUTOINMUNE ASOCIADA A SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON 5-AZACITIDINA**

G. Sánchez-Moreno, R. García-Delgado, M. Nebro Luque, A.I. Rosell, A. Campos, M.P. Queipo de Llano, G. Ramírez, S. del Castillo  
*Servicio Hematología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga  
 Hospital General de Ciudad Real*

**Pb-076**

Los pacientes con síndromes mielodisplásicos frecuentemente presentan enfermedades autoinmunes asociadas. Habitualmente estas manifestaciones se tratan con inmunosupresores, generalmente corticoides, aunque la enfermedad presenta recurrencias frecuentes y requiere tratamiento de mantenimiento para controlar los síntomas, con la frecuente aparición de efectos secundarios asociados a los inmunosupresores.

Describimos la presentación, manifestaciones clínicas, curso de la enfermedad y respuesta al tratamiento con 5-azacitidina de 3 pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas a síndromes mielodisplásicos.

**Paciente 1:** Varón de 51 años diagnosticado en 2006 de síndrome de Sweet, con buena respuesta inicial a corticoides pero con recaídas frecuentes y manifestaciones sistémicas con afectación pulmonar. En 2008 se diagnostica de citopenia refractaria con displasia multilinea (CRDM) y se inicia tratamiento con 5-azacitidina con respuesta hematológica y mejoría del síndrome de Sweet aunque persisten los efectos adversos secundarios al tratamiento prolongado con corticoides.

**Paciente 2:** Varón de 51 años con antecedentes de policondritis recidivante y vasculitis leucocitoclástica que durante la evolución presenta CRDM. Es refractario a eritropoyetina por lo que se inicia tratamiento con 5-azacitidina. Los síntomas que el paciente presentaba por la vasculitis y policondritis han remitido cualitativamente por lo que se redujo paulatinamente el tratamiento con prednisona hasta suspenderlo.

**Paciente 3:** Mujer de 73 años diagnosticada de anemia refractaria en 2007 con citogenética normal. Se inicia tratamiento con eritropoyetina sin respuesta por lo que se continúa con tratamiento de soporte. En enero de 2009 presenta un cuadro de anemia hemolítica autoinmune asociada que requiere ingreso hospitalario y tratamiento con corticoides, con buena respuesta inicial pero manteniendo elevación de LDH y parámetros de hemólisis en los controles periódicos. Se inicia tratamiento con 5-azacitidina; tras 2 ciclos no presenta respuesta hematopoyética pero sí desaparición de los parámetros de hemólisis con negativización del test de Coombs.

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren actividad de la 5-azacitidina sobre la enfermedad autoinmune asociada a SMD, aunque el mecanismo de acción y su relación con la respuesta hematológica no puede ser analizada al tratarse de hallazgos no esperables en 3 pacientes que recibieron el tratamiento por su SMD. Puede ser interesante explorar en series más numerosas la actividad de 5-azacitidina sobre la enfermedad autoinmune asociada al SMD.

**CITOPENIA REFRACTARIA INFANTIL CON T (X;20) (Q13.1Q13.3)**

**Pb-077**

V. Fernández Cisneros, I. Pérez de Soto, J.M. Pérez Hurtado, J. Sánchez<sup>1</sup>, R. Morales Camacho, A. Urbano Ispizua  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Unidad Clínica de Genética.  
<sup>1</sup>Reproducción y Medicina Fetal. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una hematopoyesis ineficaz, alteración de la maduración de las células hematopoyéticas y aumento del riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda (LMA), entre otros.

Los estudios citogenéticos en SMD, tanto en adultos como en niños, han demostrado la presencia de alteraciones cromosómicas en un alto porcentaje de casos. Las anomalías cromosómicas características de SMD en niños son la trisomía del cromosoma 8 y la monosomía del cromosoma 7. Recientemente se han descrito 7 casos de SMD, en adultos, con una translocación cromosómica, t (X;20) (q13.1;q13.3).

Estudiamos paciente de 11 años, con SMD y que tras análisis citogenético en médula ósea presenta una translocación t (X;20) (q13.1;q13.3).

**Caso clínico:** Niña de 11 años que acude a consulta por hematomas, equimosis sin trauma previo. En la exploración no se detectan megalias ni adenopatías. En el hemograma se detecta pancitopenia: Leucocitos 3.53x10<sup>9</sup>/L con 1.32x10<sup>9</sup>/L neutrófilos, hemoglobina 105 g/L y plaquetas 12x10<sup>9</sup>/L. La cifra de reticulocitos se consideró bajo para el nivel de hemoglobina: 52,4x10<sup>9</sup>/L. Resto de analítica, incluido factores madurativos, dentro del rango de normalidad y signos dismórficos negativos. El frotis de sangre periférica presentaba un 1% de eritroblastos dismórficos. El aspirado de médula ósea presentaba hipocelularidad, ausencia de megacariocitos y signos dismórficos leves en las tres series hematopoyéticas. El análisis citogenético, en células no estimuladas, de médula ósea reveló una dotación cromosómica 46,XX, en las 20 metafases analizadas. En el análisis citogenético basado en el cultivo de linfocitos en sangre periférica expuesto a Diepoxibutano, no se observó un aumento significativo de roturas o imágenes compatibles con un síndrome de roturas cromosómicas. La biopsia medular mostró serie megacariocítica muy disminuida, con celularidad normal.

Recibe tratamiento con ciclosporina A, eritropoyetina y G-CSF. En tres ocasiones precisa soporte transfusional con concentrado de hematies y plaquetas.

Tras 4 meses de tratamiento, con evolución desfavorable, se realiza nuevo aspirado de médula ósea. El aspirado presentó abundante celularidad con displasia en líneas eritrocitaria y megacariocítica. El análisis citogenético, en células no estimuladas, de médula ósea reveló la presencia de un mosaicismos cromosómico:

46,XX [13] / 46,XX, t (X;20) (q13.1;q13.3) [7]. La biopsia medular resultó hipocelular con escasos cúmulos hematopoyéticos, sin megacariocitos. Se realizó diagnóstico de citopenia refractaria.

Dos meses después se realizó alotransplante de hermano HLA idéntico. Evolución favorable y quimerismo completo del donante a los tres meses del trasplante.

**Discusión:** Los SMD son extraordinariamente raros en edad infantil. Las anomalías cromosómicas más frecuentes, en este tipo de patología, son la trisomía 8 y monosomía del cromosoma 7. La translocación observada, t (X;20) (q13.1;q13.3), se había descrito en 7 casos anteriores, todos ellos mujeres y con rango de edad de 57-86 años, no habiéndose detectado en pacientes pediátricos. El hallazgo de la anomalía cromosómica reforzó el diagnóstico de SMD.

El punto de rotura, en el cromosoma X, se sitúa proximal al gen XIST responsable de la inactivación del cromosoma X. Como consecuencia, el der (X) t (X;20) (q13.1;q13.3) presumiblemente estaría inactivo y por tanto los genes, situados en 20q13.3-20qter, estarían silenciados.

**FRACTURAS VERTEBRALES, FORMA DE PRESENTACIÓN DE MASTOCITOSIS SISTÉMICA**

**Pb-078**

M. Gómez Núñez, E. Rámila, J.A. Soler, G. Perea, S. Piernas, L. Muñoz, I. Roig  
Hospital Parc Taulí de Sabadell

**Objetivos:** Descripción de 2 casos clínicos de pacientes diagnosticados en un mismo centro, de una mastocitosis sistémica tras presentar fracturas vertebrales.

**Pacientes:**

**Caso 1:** Paciente de 52 años, con antecedentes patológicos de schwannoma retroperitoneal y mastocitosis cutánea diagnosticada mediante biopsia cutánea, hace unos 10 años (sin afectación medular al diagnóstico) y osteoporosis importante, tratada con calcio y bifosfonatos. Posteriormente el paciente presentó un aplastamiento vertebral, que precisó vertebroplastia. Fue remitido a nuestro servicio tras realizarse una nueva biopsia medular y objetivarse una infiltración por mastocitos de morfología atípica. La determinación de triptasa sérica fue elevada (104 mcg/L, VN 5.5-13.5). La mutación del D816 c-kit fue positiva. La densitometría ósea mostró osteoporosis severa. Así, pues con el diagnóstico de mastocitosis sistémica agresiva, debido a la enfermedad ósea, el paciente inició tratamiento con cromoglicato disódico e interferon alfa 2b a dosis bajas (1.5 MU sc 3 días/semana) que ha realizado durante 15 meses, sin presentar efectos secundarios relevantes y observándose tras el tratamiento una mejoría en la densitometría ósea y sin aparición de nuevos eventos óseos, por lo que se ha decidido continuar dicho tratamiento hasta completar 2 años.

**Caso 2:** Paciente de 50 años, con antecedentes patológicos de una fractura vertebral de L4 hace unos 8 años. Consultó en urgencias por presentar dolor lumbar tras realizar un esfuerzo, objetivándose una fractura vertebral de L1, que precisó estabilización y artrodesis quirúrgica D12-L2. El paciente presentaba unas lesiones cutáneas máculo-papulares generalizadas, que se biopsiaron y fueron diagnósticas de urticaria pigmentosa. Se realizó una determinación de triptasa sérica que fue elevada (43 mcg/L, VN 5.5-13.5). La seriada ósea mostró una osteopenia difusa, una sacroileitis bilateral y los aplastamientos vertebrales lumbares. Una densitometría ósea mostró osteoporosis. La biopsia medular puso de manifiesto una infiltración por mastocitos. El paciente ha iniciado tratamiento con cromoglicato disódico, calcio, bifosfonatos VO y está pendiente de autorización para el inicio del tratamiento con interferon alfa 2b.

**Conclusiones:** La mastocitosis sistémica es una enfermedad poco frecuente, cuyo diagnóstico se establece por la clínica y los hallazgos histopatológicos en biopsias de los órganos afectados. En ocasiones, los pacientes no tienen síntomas relacionados con la liberación de mediadores del mastocito, por lo que dicha enfermedad puede pasar, lamentablemente, inadvertida, lo que condiciona que la osteoporosis y enfermedad ósea se desarrolle. Por tanto, en pacientes jóvenes con afectación ósea (osteopenia, osteoporosis, fracturas vertebrales patológicas) y síntomas o signos sugestivos debería descartarse dicha enfermedad.

**MISCELÁNEA**

**PROGRAMA DE INTERVENCIÓN NO FARMACOLÓGICO DE 18 SEMANAS EN INDIVIDUOS CON SÍNDROME METABÓLICO, NO DISMINUYÓ EL NIVEL PLASMÁTICO DE FIBRINÓGENO, PAI-1, SVCAM-1 Y SCD40L PERO SÍ EL DE TNF-α**

**Pb-079**

I. Palomo<sup>1,2</sup>, E. Leiva<sup>1,2</sup>, C. Reyes<sup>2</sup>, V. Cancino<sup>2</sup>, J. Herrera<sup>2</sup>, M. Alarcón<sup>1,2</sup>, V. Mujica<sup>1,3</sup>, N. Díaz<sup>4</sup>, G. Icaza<sup>4</sup>, A. Urzua<sup>4,5</sup>, M. Vázquez<sup>1,2</sup>, R. Moore-Carrasco<sup>1,2</sup>, J. Marrugat<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Programa de Investigación de Factores de Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares (PIFRECV).  
<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunohematología. Facultad Ciencias de la Salud.

Universidad de Talca. Chile. <sup>3</sup>Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Talca. <sup>4</sup>Instituto de Matemáticas y Física. Universidad de Talca. <sup>5</sup>Escuela de Kinesiología. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad de Talca. <sup>6</sup>Research Group on Cardiovascular Genetics and Epidemiology (URLEC). Research Program in Inflammatory and Cardiovascular Disorders. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona

**Fundamentos y objetivos:** Los individuos con síndrome metabólico (SM) generalmente presentan aumento en los niveles plasmáticos de fibrinógeno, PAI-1, sVCAM-1, sCD40L y TNF-α. El propósito de este estudio fue evaluar el efecto de un programa de intervención no farmacológico basado en ejercicios y educación nutricional sobre el nivel plasmático de dichas moléculas.

**Sujetos y métodos:** El estudio incluyó 51 personas entre 39 y 62 años, ambos sexos y no fumadoras. Todos los individuos presentaban SM y fueron separados aleatoriamente en dos grupos: (a) SM-intervenido (SM-I, n=27), participaron de intervención basada en ejercicios por 18 semanas y educación nutricional y (b) SM-no intervenido (SM-NI, n=24). A todos ellos se les determinó, a tiempo basal y final (18 semanas), la concentración plasmática de las moléculas en estudio y algunos parámetros antropométricos y bioquímicos.

**Resultados:** A continuación se muestran los niveles plasmáticos de cada molécula, basal y final, encontrados en cada grupo: Entre paréntesis rango intercuartiles.

A tiempo basal se observó asociación lineal entre PAI-1 y sVCAM-1 (r=0.346, p=0.023) y a tiempo final entre los niveles de sCD40L y TNF-α (r=0.332, p=0.048). Las variaciones de PAI-1 se asociaron negativamente a los cambios en HDL-c (p=0.015) y positivamente a las modificaciones en circunferencia de cintura (p=0.016). En el grupo SM-NI, sCD40L se correlacionó positivamente con el diámetro de cintura (p=0.048).

**Conclusiones:** El programa de intervención disminuyó el nivel plasmático de TNF-α, lo que podría repercutir positivamente desde el punto de vista fisiopatológico.

Entre paréntesis rango intercuartiles. A tiempo basal se observó asociación lineal entre PAI-1 y sVCAM-1 (r=0.346, p=0.023) y a tiempo final entre los niveles de sCD40L y TNFα (r=0.332, p=0.048). Las variaciones de PAI-1 se asociaron negativamente a los cambios en HDL-c (p=0.015) y positivamente a las modificaciones en circunferencia de cintura (p=0.016). En el grupo SM-NI, sCD40L se correlacionó positivamente con el diámetro de cintura (p=0.048).

**Conclusiones:** El programa de intervención disminuyó el nivel plasmático de TNF-α, lo que podría repercutir positivamente desde el punto de vista fisiopatológico.

**Fundamentos y objetivos:** Los individuos con síndrome metabólico (SM) generalmente presentan aumento en los niveles plasmáticos de fibrinógeno, PAI-1, sVCAM-1, sCD40L y TNF-α. El propósito de este estudio fue evaluar el efecto de un programa de intervención no farmacológico basado en ejercicios y educación nutricional sobre el nivel plasmático de dichas moléculas.

**Sujetos y métodos:** El estudio incluyó 51 personas entre 39 y 62 años, ambos sexos y no fumadoras. Todos los individuos presentaban SM y fueron separados aleatoriamente en dos grupos: (a) SM-intervenido (SM-I, n=27), participaron de intervención basada en ejercicios por 18 semanas y educación nutricional y (b) SM-no intervenido (SM-NI, n=24). A todos ellos se les determinó, a tiempo basal y final (18 semanas), la concentración plasmática de las moléculas en estudio y algunos parámetros antropométricos y bioquímicos.

**Resultados:** A continuación se muestran los niveles plasmáticos de cada molécula, basal y final, encontrados en cada grupo:

	SM-I		SM-NI		P
	Basal	Final	Basal	Final	
Fibrinógeno (mg/dl)	187.6 (87.6)	221.9 (66.3)	205.3 (85.5)	218.3 (85.5)	0.1356
PAI-1 (ng/ml)	12.0447	8.4±5.0	9.7±5.9	7.3±4.4	0.9155
sVCAM-1 (ng/ml)	674.0 (269.5)	641.0 (239.5)	643.0 (251.5)	597.0 (196.5)	0.1899
sCD40-L (pg/ml)	219.0 (265.0)	183.5 (162.0)	155.5 (142.0)	359.5 (112.0)	0.0068
TNF-α (pg/ml)	3.6 (2.1)	1.7 (1.8)	4.0 (1.8)	4.7 (10.5)	<0.0001

### PREOCUPACIONES FRECUENTES EN EL ENFERMO HEMATOONCOLÓGICO

M. Anguita Arance, A. Pulgar Buendía<sup>1</sup>, P. González Sierra, S. Garrido Jiménez<sup>1</sup>, G. Reyes del Paso<sup>1</sup>, A. Alcalá Muñoz  
 Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén.  
<sup>1</sup>Departamento de Psicología. Universidad de Jaén

**Pb-080**

**Introducción:** El diagnóstico de cáncer puede ser considerado un evento vital estresante que no sólo afectará al individuo, sino también al entorno familiar y social que lo rodea. Además, por las propias características de la enfermedad, se vivencia desde una percepción de incontrolabilidad o indefensión. Este evento no produce el mismo impacto en todos los individuos. Sin embargo, lo más común es que se dé una valoración amenazante del mismo y una reacción emocional negativa que irá en aumento al percibir el sujeto que carece de recursos para controlar sus consecuencias. Las principales preocupaciones señaladas por algunos estudios en la vivencia del cáncer son la incertidumbre, el temor por la muerte, el dolor y las limitaciones de estas enfermedades.

**Metodología y resultados:** En el estudio participaron 78 pacientes, 36 mujeres y 42 hombres, con una media de edad de  $58 \pm 16$  años. Los diagnósticos oncológicos principales fueron linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfática crónica. La captación de enfermos se hizo a través del Servicio de Hematología del Hospital Médico-Quirúrgico Ciudad de Jaén. Para la evaluación de las situaciones estresantes para el enfermo se utilizó el Inventario de Estrés Percibido y Estrategias de Afrontamiento para Enfermos de Cáncer (ISEAC), elaborado para esta investigación y actualmente en proceso de validación. Las puntuaciones más elevadas corresponden a los ítems que siguen: "Preocupación por el malestar de los familiares", "Preocupación por posibles recaídas" y "Tristeza durante la enfermedad". Las situaciones estresantes con una media mayor corresponden a las emociones negativas experimentadas, el temor por el pronóstico y la preocupación por el tratamiento.

**Conclusión:** Las situaciones estresantes que generan más malestar en el enfermo son las emociones negativas, seguidas del temor por el pronóstico y la preocupación por el tratamiento. En concreto, la tristeza, la ansiedad y el miedo a un empeoramiento del estado patológico son las preocupaciones que mayormente reflejan estos pacientes. Además, destaca la preocupación por el malestar de los familiares como una de las vivencias más desagradables de la enfermedad. Estos datos reflejan las necesidades emocionales de los enfermos de cáncer y enfatizan la importancia de un apoyo psicológico en el curso de la enfermedad.

### UTILIDAD DEL PET EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MASAS RETROPERITONEALES: LNH ALTO GRADO VS NEUROFIBROMA

D. de Miguel Llorente, I.L. San Román, N. Golbano, M. Díaz Morfa, D. Morales, J. Arbeteta, F. Fuertes, B. Pinedo  
 Hospital Universitario de Guadalajara

**Pb-082**

**Introducción:** El empleo del PET ha modificado el estadije de algunas neoplasias, siendo de especial utilidad en los LNH de alto grado y en las localizaciones extraganglionares de los linfomas de Hodgkin.

**Caso clínico:** Varón de 21 años de edad. Presenta la aparición de adenopatías cervicales, que en anamnesis dirigida reconoce desde hacía 2-3 años, motivo por el que se remite a la consulta de Hematología.

El paciente se encuentra asintomático, refiere desde hace años la presencia de dichos ganglios cervicales, sin síntomas B, ni sd. Constitucional. Presenta manchas café con leche en tórax y abdomen. Se realizan las siguientes exploraciones complementarias, que se describen en orden cronológico:

- **TC tóraco-abdomino-pélvico:** Adenopatías en cadenas yugulares bilaterales, formando conglomerados de hasta 22 mm en el lado izquierdo. A nivel de mediastino existen adenopatías paratraqueales derechas, prevasculares y precarinales, de hasta 19mm. Adenopatías axilares bilaterales, menores de 15mm. Importante afectación abdominal con conglomerados adenopáticos que forman masas bulky de hasta 19 mm en el plano transversal, afectando a retroperitoneo, donde engloban las salidas de los grandes vasos y acompañan a la cava intrahéptica y ocupan el hilio hepático superiormente y a las ilíacas internas inferiormente. Existe importante afectación de la raíz del mesenterio, desplazando asas intestinales y los espacios pararenales, más llamativo en lado izquierdo, donde desplaza el riñón y el psoas. **Conclusión:** sugestivo de linfoma en estadio avanzado, con afectación cervical, supra e infrafragmática y masas bulky abdominales de alta agresividad.

- **Datos analíticos:** normales

- **PET:** No se aprecian lesiones neoplásicas.

- **Biopsia de masa cervical:** Cilindro de tejido con una proliferación levemente celular, de células fusiformes, de núcleos pequeños elongados, sin pleomorfismo ni atipia. Los citoplasmas son eosinófilos y de configuración ondulada. Hay salpicados mastocitos y no se han observado en los cortes seriados figuras de mitosis ni signos de necrosis. El estudio inmunohistoquímico ha mostrado positividad intensa de las células tanto para S-100 como para Vimentina. Han sido negativos actina, desmina, EMA, c-kit y p53 y la actividad proliferativa (Ki-67) ha sido inaparente.

**Conclusión:** Neurofibroma plexiforme.

- **PAF de masa pararenal posterior izquierda con control por TC:** Imágenes compatibles con proliferación fusocelular con extenso componente fibroso. Es compatible con el diagnóstico de neurofibroma.
- **Biopsia de cilindro de 1'5 cm de la masa retroperitoneal previamente descrita:** Cilindro tisular con lesión mesenquimal de estirpe neural compatible con neurofibroma.

**Evolución:** Se trata de un varón joven con la sospecha diagnóstica de un Linfoma agresivo con masas bulky. Tras conocer datos analíticos normales, se solicita un PET, con la sorpresa de que no hay un alto índice glicídico en dichas masas, y con un resultado de la biopsia todavía más inquietante, ya que el paciente y los padres en ningún momento hicieron referencia al antecedente de neurofibromatosis, puesto que seguían controles anuales y estaba "asintomático" y sin tratamiento.

Nos encontramos, por tanto, con un varón diagnosticado de neurofibromatosis tipo I con afectación multisistémica florida. Se detectan extensas lesiones compatibles con neurofibroma plexiforme. La extensión de dichas lesiones supone un riesgo potencial para la malignización de las mismas así como para compresión de estructuras vitales en cualquiera de las cavidades corporales previamente referidas. Se comenta el caso con el Servicio de Neurología, quien seguía al paciente de modo anual.

Recientemente ha sido publicado un artículo el que se describe la respuesta de un paciente con neurofibroma de gran tamaño con compromiso de la vía respiratoria. En este paciente se ensayó tratamiento con excelente respuesta al mismo. Este caso descrito ha hecho que se inicie un estudio a fin de valorar las posibilidades terapéuticas del Imatinib en pacientes con neurofibromatosis que actualmente se encuentra en fase II. Ante el tamaño de las lesiones de nuestro paciente y dado el potencial compromiso de estructuras vitales así como la malignización de las mismas, teniendo en cuenta que son inabarcables desde el punto de vista quirúrgico y no existe otra posibilidad de tratamiento, se ha solicitado el empleo de IMATINIB como uso compasivo.

**Conclusiones:** 1) El conocimiento de los AP es fundamental para realizar un enfoque diagnóstico correcto. 2) La biopsia "de las masas" es la que confirma el diagnóstico. 3) El valor del PET para distinguir actividad metabólica alta (agresividad) en patologías no hematológicas (p.e. neofibromas). 4) El Imatinib también se ha empleado con éxito en patologías no hematológicas (neurofibromatosis).

### TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA

P. Villafuerte, P. Herrera, J. Cesar, J. García-Laraña, E. Gómez de Salazar, T. Bermejo  
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Pb-081**

**Introducción:** La refractariedad de los tratamientos y la cronicidad de la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) ha motivado la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20:Rituximab (R), se han empleado en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes como modificadores de la respuesta inmunológica.

**Objetivos:** Describir la efectividad y efectos adversos del tratamiento con R en pacientes con PTI en nuestro centro.

**Métodos y/o pacientes:** Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes que diagnosticados de PTI que recibieron tratamiento con R como uso compasivo entre los años 2005 y 2009. Se administró la pauta habitual de 375 mg/m<sup>2</sup>/sem durante 4 semanas. Se evaluó la tasa de pacientes que alcanzaron respuesta según criterios aceptados en la literatura.

**Resultados:** Se administró R a 9 pacientes (6 hombres y 3 mujeres). La mediana de edad fue 56 años (rango 4-66 años). Siete pacientes estaban diagnosticados de PTI, en uno la trombopenia estaba asociada a lupus eritematoso sistémico y en otro a esclerodermia. Todos los pacientes habían recibido corticoides en primera línea (1mg/kg/d) e inmunoglobulinas IV y en un caso Azatioprina. Una paciente había sido esplenectomizada. La cifra de plaquetas antes del tratamiento con R osciló entre 6,000-34,000/mm<sup>3</sup>. La mediana del intervalo desde el diagnóstico hasta el tratamiento con R fue de 12 meses (rango:8-60 meses). La tasa de respuesta fue del 77%, con 2 respuesta parcial (RP) y 5 respuesta completa (RC). Un paciente tuvo una respuesta mínima que fue transitoria y otro no tuvo respuesta. Estos dos últimos casos fueron tratados por segunda vez con R a la misma dosis consiguiendo por segunda vez respuesta mínima transitoria el mismo paciente. En dos casos la RC la consiguieron en la primera semana, siendo mas tardía en el resto (rango: 7-70 días). La mediana de seguimiento tras fin del tratamiento fue de 8 meses (rango 3-43 meses) y 4 de los pacientes llevan mas de 8 meses de RC sostenida con un rango de 8-43 meses. El tratamiento fue muy bien tolerado registrándose un solo caso de broncoespasmo severo que requirió suspensión del tratamiento.

**Discusión:** La RC alcanzada ha sido del 55,5% semejante a la descrita en la bibliografía, por consiguiente el tratamiento con R puede ser una alternativa a la esplenectomía en pacientes con PTI. Será necesario un seguimiento cercano de estos casos para confirmar la seguridad del R a medio plazo.

### TRATAMIENTO CON RITUXIMAB DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA. EFECTO EN EL NEONATO

J.M. Vagace, J. Melero<sup>1</sup>, J.J. Cardesa<sup>2</sup>, J. Groiss, M.D. de la Maya, M.G. Domínguez, N. Alonso, C. López-Santamaría, A. Blesa, E. Delgado, R. Bajo  
 Servicios de Hematología, <sup>1</sup>Inmunología y <sup>2</sup>Pediatría.  
 Hospital Materno Infantil. Badajoz

**Pb-083**

**Introducción:** El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que se ha empleado en algunos casos para el tratamiento de linfomas durante el embarazo. Puesto que se trata de un anticuerpo IgG, puede atravesar la placenta e interferir con el desarrollo de los linfocitos B del recién nacido (RN). Se desaconseja la lactancia materna con este tratamiento por falta de datos sobre su seguridad.

**Caso clínico:** Una gestante de 16 semanas con linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado estadio I-E fue tratada con 4 dosis semanales de rituximab a 375 mg/m<sup>2</sup> y posteriormente en pauta mensual durante todo el embarazo. Recibió la última dosis un mes antes del parto. Tras un parto normal, dio a luz a un RN a término normosómico con apgar 9/10 y peso 3120 gr. La paciente decidió iniciar lactancia materna. Se realizó un seguimiento al RN durante los 6 meses que duró la lactancia. Al tercer mes post-parto se reinició el tratamiento con rituximab mensual a la paciente.

**Métodos:** Durante el seguimiento se realizó exploración física, hemograma, y cuantificación de linfocitos CD19 por citometría de flujo en todos los controles. Se analizó también la respuesta vacunal a los 3 meses y los niveles de IgS a los 6 meses

**Resultados:** Durante el seguimiento, el niño no presentó infecciones, su desarrollo y exploración física fueron normales, así como también las cifras de IgS y la respuesta vacunal. En la tabla se observa la evolución de los linfocitos B durante este periodo.

	Parto	1ª semana	1º mes	3º mes	6º mes
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	29000	15200	9000	18400	13700
CD 19 (%)	0,025	0,001	0,18	8,9	22,4

**Discusión:** Se ha descrito una depleción de linfocitos B en ocho RN de madres tratadas con rituximab durante la gestación. La inmunidad humoral se recuperó en todos los casos entre los 3 y los 6 meses sin otras complicaciones. Nuestro paciente ha seguido una evolución similar a los otros casos descritos. La lactancia materna no parece haber influido en la recuperación inmune de este niño.

## SERIE ROJA

### INTERPRETACIÓN DE LOS ÍNDICES ERITROCITARIOS CHCM/MCHC

**Pb-084**

M.C. Porrino Herrera, M.A. Molina Arrebola, M.J. Giménez López, R. Pérez Moyano, J.A. García Bautista, I. Gámez Gómez, A.M. Jiménez Gila, C. Avivar Oyonarte  
E.P. Hospital de Poniente. Almería

**Introducción:** Los índices eritrocitarios son de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de las anemias. El contador hematológico ADWIA 2120 (Bayer) dispone de diversas magnitudes que informan de las principales características de los eritrocitos. La medición de la concentración de hemoglobina (Hb) se realiza por el método colorimétrico de la cinometahemoglobina, y utiliza el método de la dispersión de un haz de luz láser para la determinación del recuento de hemates y el volumen corpuscular medio (VCM). Otros parámetros, como hematocrito, hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), son calculados a través de los parámetros medidos. Sin embargo, el equipo también determina la concentración de hemoglobina corpuscular media mediante lectura directa (MCHC) basado en un análisis de las células una por una, generando una alarma cuando hay discrepancia en más de dos puntos entre el valor medido y el calculado.

**Objetivos:** Analizar la utilidad de la medición de la MCHC así como la relevancia clínica y diagnóstica de la alarma generada por discordancia entre la CHCM y la MCHC.

**Materiales y métodos:** Durante un periodo de 2 años consecutivos (2007-2008), se seleccionan para estudio y frotis todas aquellas muestras en las que hay discrepancia entre la CHCM (calculada) y la MCHC (medida).

**Resultados:** Se describen los ejemplos más significativos de las muestras estudiadas. Caso tipo 1. Esferocitosis y Estomatocitosis. Se caracteriza por VCM normal o disminuido con aumento de la HCM y, por tanto, de la CHCM. Muestra 1 (Esferocitosis): VCM 83,4 fl, HCM 31,4 pg, CHCM 37,6 g/dl, MCHC 40,9 g/dl. Muestra 2 (Esferocitosis): VCM 75,8 fl, HCM 26,5 pg, CHCM 35 g/dl, MCHC 37,5 g/dl. Muestra 3 (Esferocitosis): VCM 79,5 fl, HCM 27,6 pg, CHCM 34,8 g/dl, MCHC 35,4 g/dl. Muestra 4 (Esferocitosis): VCM 77,8 fl, HCM 25,4 pg, CHCM 32,7 g/dl, MCHC 35,7 g/dl. Muestra 5 (Estomatocitosis): VCM 102,2 fl, HCM 36,9 pg, CHCM 36,1 g/dl, MCHC 38,4 g/dl. Caso tipo 2. Hemoglobinopatía C. Muestra 1 (Hemoglobina CC): 7,30x10<sup>12</sup> hemates/L. Hemoglobina 14,1 g/dl. Hematocrito 38,8%, VCM 53,1 fl, HCM 19,3 pg, CHCM 36,4 g/dl, MCHC 42,3 g/dl. Muestra 2 (Hemoglobina CC): 4,38x10<sup>12</sup> hemates/L. Hemoglobina 11,4 g/dl. Hematocrito 29,8%, VCM 68,0 fl, HCM 26,0 pg, CHCM 38,2 g/dl, MCHC 42,5 g/dl. Muestra 3 (Hemoglobina AC): 4,83x10<sup>12</sup> hemates/L. Hemoglobina 11,5 g/dl. Hematocrito 33,6%, VCM 69,6 fl, HCM 23,7 pg, CHCM 34 g/dl, MCHC 36,6 g/dl. Muestra 4 (Hemoglobina SC): 4,06x10<sup>12</sup> hemates/L. Hemoglobina 11,9 g/dl, VCM 55,3 fl, HCM 29,4 pg, CHCM 34,5 g/dl, MCHC 36,8 g/dl. Caso tipo 3. Agregados eritrocitarios, citoaglutininas y rouleaux. Cuando existe aglutinación de hemates, el paso simultáneo de varios hemates a través del sistema de lectura del autoanálizador, da lugar a un recuento de hemates erróneamente bajo (y como consecuencia del hematocrito) y un aumento del VCM, con marcada elevación de la CHCM. Muestra 1: 2,2 x 10<sup>12</sup> hemates/L, Hb 10,3 g/dl, Hematocrito 18,9%, VCM 85,9 fl, CHCM 54,1 g/dl, MCHC 33,6 g/dl. Muestra 2: 3,54 x 10<sup>12</sup> hemates/L, Hb 15,5 g/dl, Hematocrito 30,2%, VCM 85,2 fl, CHCM 51,5 g/dl, MCHC 34,8 g/dl. Tras incubar la muestra a 37°C durante 20 minutos, se normalizan los parámetros hematimétricos. Caso Tipo 4. Lipemia. La lipemia es una interferencia conocida en los métodos colorimétricos, como lo es el de la Hb, y puede elevar falsamente el resultado de la misma, de modo que el valor de la CHCM también resulta erróneamente elevado. Sin embargo, la MCHC no resulta afectada por la lipemia, siendo un valor más próximo a la realidad, y con el cual podemos calcular la hemoglobina real del paciente mediante la fórmula inversa: CHCM = (Hb/(HbM x VCM)) x 1000; Hb = (CHCM x HbM x VCM)/1000; Hb calculada = (MCHC x HbM x VCM)/1000. Muestra 1: Triglicéridos 2510 mg/dl, CHCM 37,5 g/dl, MCHC 34,0 g/dl, Hb medida 17,7 g/dl, Hb calculada 16,0 g/dl. Muestra 2: Triglicéridos 7920 mg/dl, CHCM 39,1 g/dl, MCHC 35,3 g/dl, Hb medida 17,1 g/dl, Hb calculada 15,4 g/dl. Muestra 3: Triglicéridos 1595 mg/dl, CHCM 36,6 g/dl, MCHC 33,3 g/dl, Hb medida 14,1 g/dl, Hb calculada 12,8 g/dl. Muestra 4: Triglicéridos 7776 mg/dl, CHCM 46,5 g/dl, MCHC 37,7 g/dl, Hb medida 19,6 g/dl, Hb calculada 15,8 g/dl. Muestra 5: Triglicéridos 1013 mg/dl, CHCM 37,6 g/dl, MCHC 33,4 g/dl, Hb medida 12,4 g/dl, Hb calculada 11,0 g/dl. Muestra 6: Triglicéridos 2332 mg/dl, CHCM 45,5 g/dl, MCHC 35,7 g/dl, Hb medida 15,7 g/dl, Hb calculada 12,3 g/dl.

**Conclusiones:** 1. La alarma generada cuando hay discrepancia entre la CHCM y la MCHC es un dato muy útil para poder detectar aquellas muestras en las que puede existir bien una membranopatía (esferocitosis hereditaria), hemoglobinopatía (hemoglobina C, etc.), una sobrestimación de la hemoglobina (interferencia por lipemia) o bien una aglutinación eritrocitaria que subestima el recuento de hemates y hematocrito.  
2. Podemos calcular la Hb real a través de la MCHC, ya que ésta no se afecta por la lipemia.  
3. Es conveniente configurar el Sistema Informático del Laboratorio (SIL) para que podamos visualizar tanto la CHCM como la MCHC a la hora de validar los hemogramas para poder seleccionar las muestras que requieren observación microscópica.

### HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES: UNA PATOLOGÍA EMERGENTE

**Pb-085**

A.I. Gallardo, G. Ramirez, G. Sánchez-Moreno, I. Caparrós, R. García-Sánchez, A. Campos, I. Pérez, M.J. Moreno, S. del Castillo  
Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

**Introducción:** Las hemoglobinopatías estructurales (HE) son patologías poco frecuentes. Hay descritos más de 1000 tipos de hemoglobinas (Hb) patológicas, siendo las más relevantes la Hb-S y la Hb-C, que tienen una mayor prevalencia dentro de la población de raza negra.

**Objetivos:** En este estudio se pretende analizar la incidencia de HE en nuestro hospital en los últimos tres años, mediante un estudio observacional retrospectivo, en el que se han incluido todas las HE diagnosticadas de novo desde el año 2006 hasta el momento actual.

**Pacientes, material y métodos:** En el citado periodo se diagnosticaron un total de 12 pacientes afectos de HE, siendo valorables 11 de ellos. El diagnóstico de sospecha, vino dado en algunos de los casos, por la clínica de dolor óseo y crisis vasooclusivas acompañada o no de anemia. En otros casos fue un hallazgo casual al visualizar los frotis de sangre periférica o al realizar Hb glicosilada en pacientes diabéticos. El diagnóstico de confirmación se obtuvo siempre por técnicas dirigidas específicamente al estudio de las HE (test de falciformación, dosificación y electroforesis de Hb).

**Resultados:** Las 11 HE estudiadas, se clasificaron en: 45.4% Hb-S, 18.2% Hb-C, 9.1% Hb-SC, y 27.3% de otros tipos (Hb Lepore y una variante veloz que no se pudo determinar). Con respecto a la procedencia de origen un 63.6% correspondía a pacientes extranjeros, de los cuales, 85.7% eran de raza negra o mulata. En cuanto a la clínica, un 54.5% presentaron síntomas de debut (crisis vasooclusivas, dolores óseos intensos o crisis de anemias hemolíticas). El resto no presentaban síntomas y el diagnóstico fue un hallazgo casual por alteraciones analíticas o en el frotis. Todos ellos se confirmaron mediante la electroforesis de Hb. El 60% de los casos de HE-S precisaron analgesia, transfusiones y oxígeno, y el 40% comenzaron tratamiento con Hidroxiurea. El resto de HE, solo precisaron tratamiento sintomático.

**Conclusiones:** Las HE eran patología poco frecuente en nuestra población, pero que debido a los flujos migratorios actuales, está aumentando progresivamente su diagnóstico en nuestro medio. Un porcentaje no despreciable cursa de forma asintomática, por lo que es importante su sospecha y la realización de técnicas básicas como la observación del frotis de sangre periférica, para poder diagnosticarlas. Así mismo, sería interesante realizar técnicas de screening para su detección precoz, dada su relevancia socio-sanitaria.

### PREVENCIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍAS. COLABORACIÓN ENTRE EL CENTRO DE SALUD Y EL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DEL ÁREA

**Pb-086**

A. Reis<sup>1</sup>, J. Chasqueira<sup>1</sup>, I. Teixeira<sup>1</sup>, I. Barros<sup>1</sup>, A. Brito<sup>1</sup>, A. Costa<sup>1</sup>, M. Moreira<sup>1</sup>, C. Silva<sup>1</sup>, E. Serra<sup>2</sup>, A. Barcelos<sup>2</sup>, L. Silva<sup>2</sup>, E. Júnior<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Laboratório Hematológico. Hospital Santa Cruz. <sup>2</sup>Centro de Saúde de Carnaxide. Portugal

**Fundamento/Objetivo:** El rastreo de hemoglobinopatías (Hbpatías) en las poblaciones con prevalencia alta es importante porque el nacimiento de un individuo enfermo tiene implicaciones serias para la familia, sociedad y economía, necesitando de cuidados especializados de salud de costo alto. La prevalencia de HbS es superior en los individuos de raza negra (20 a 40% en África tropical). En Portugal, la prevalencia media en la población es de 1% (β Talasemia y HbS), con una prevalencia mayor en el área sur, 2%; la prevalencia es alta, >5%, en el curso inferior de los ríos Tejo y Sado para HbS y en la cubeta del río Mira y barlovento del Algarve para la β talasemia. En las personas de raza negra residentes/nacidas en Portugal, la prevalencia de HbS es de 7 a 15%. El Centro de Salud de Carnaxide y el Laboratorio de Hematología del Hospital de Santa Cruz elaboraron un estudio por la Prevención de Hemoglobinopatías a través de la detección de portadores de Hbpatías e parejas en el riesgo, con Aconseja miento genético y Diagnóstico prenatal.

**Métodos:** lo rastreo es efectuado en el Centro de Salud: 1. Embarazadas en el primer trimestre de gravidez/1ª consulta; 2. Mujeres de la Consulta de Planeamiento Familiar y Consulta Pre Embarazo y 3 adolescentes. Métodos analíticos: Hemograma, Estudio de la Hemoglobina (HPLC) y si necesario la Prueba de la Solubilidad y Electroforesis), Hierro, CTFP y Ferritina, en la presencia de anemia. Los portadores de Hbpatías detectados son informados: 1. el significado de ser portador de Hbpatía; 2. la Hbpatía se transmite a los descendientes; 3. las implicaciones para otros miembros de la familia. Es efectuado el estudio familiar.

**Resultados:** Estudiados 98 individuos (79 familias): 71,4% de raza negra, 21,4% caucásico, 5,1% de raza amarillo. Se diagnosticaron 7 con HbS, 7 con β Talasemia y 8 individuos con α Talasemia.

**Conclusiones:** Fui detectado una pareja (la mujer estaba embarazada de 14 semanas), ambos portadores de α talasemia. Aunque los dos elementos eran de Timor, en eso es frecuente el defecto α0 (-), el estudio molecular mostró para ambos lo genotipo: αα 3,7 /αα. En este caso no origina la enfermedad en el recién nacido por consiguiente no tenían la indicación para el diagnóstico prenatal. La prevalencia de la HbS dentro de los individuos de raza negra está de acuerdo con los resultados de estudios anteriores en las minorías étnicas, el de que viene el refuerzo de la importancia extrema del Rastreo Prenatal de Hemoglobinopatías por la suya prevención.

**DEFERASIROX EN PACIENTES CON SOBRECARGA CRÓNICA DE HIERRO TRANSFUSIONAL. EFICACIA Y SEGURIDAD****Pb-087**

J. Groiss Buiza, S. Rivero Cava, C. López Santamaría, A. Blesa Sierra, E. Delgado Salgado, N. Alonso Escobar, R. Elduayen Izaguerri, M.E. Díaz Mestre, R. Bajo Gómez  
Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

**Introducción:** La sobrecarga de hierro es una complicación frecuente en los pacientes con anemia crónica no ferropénica, congénita o adquirida, que precisan transfusiones frecuentes.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad del quelante oral del hierro deferasirox.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, desde Julio-2006 hasta Febrero-2009 de pacientes tratados con deferasirox. Se han valorado edad, sexo, diagnóstico, número de transfusiones recibidas, respuesta al tratamiento, tiempo hasta máxima respuesta y reacciones adversas. La respuesta se valoró mediante estadística no paramétrica (Mann-Whitney y Wilcoxon) comparando niveles de ferritina, GOT y GPT antes y después del tratamiento, estratificando además por diagnósticos. Se incluyen 8 pacientes (4 hombres y 4 mujeres) con media de edad de 61,9 años (17- 85). Se usó dosis fija de deferasirox: 1000 mg/día, con una duración media del tratamiento de 13,7 meses (2-31). Diagnósticos: anemias congénitas (AC), 3 pacientes; síndromes mielodisplásicos (SMD): 5 pacientes. Promedio de transfusiones recibidas: 134 (77 las AC y 168 los SMD).

**Resultados:** La ferritina disminuyó hasta el 56,8% de la inicial (Wilcoxon,  $p = 0,02$ ), más en AC que en SMD (27,1 vs 79% de la inicial, Mann-Whitney,  $p = 0,03$ ). La función hepática, reflejo de la acumulación de hierro intracelular mejoró de la siguiente manera: La GOT disminuyó hasta el 73,2% de la inicial (Wilcoxon,  $p = 0,03$ ), por igual en AC que en SMD (60 vs 82% de la inicial, Mann-Whitney,  $p = 0,4$ ). La GPT disminuyó hasta el 64,1% de la inicial (Wilcoxon,  $p = 0,03$ ), por igual en AC que en SMD (54 vs 71% de la inicial, Mann-Whitney,  $p = 0,8$ ).

**Las reacciones adversas observadas fueron:** a) diarrea en 2 pacientes, b) insuficiencia renal en 1 paciente, creatinina: 2,38 mg/dl, filtrado glomerular (ecuación MDRD): 28 ml/min y a los 30 días de suspender deferasirox, creatinina: 1,78 mg/dl. En los tres casos hubo de suspenderse el tratamiento. De los 5 pacientes restantes, 3 continúan con deferasirox al haber conseguido respuesta parcial al mismo. Otros 2 han conseguido respuesta total con ferritina sérica y transaminasas normalizadas.

**Conclusiones:** 1. Deferasirox es muy útil para disminuir los niveles de ferritina sérica y de hierro intracelular. 2. La reducción de ferritina sérica es mayor en anemias congénitas que en SMD. Sin embargo, la disminución de sobrecarga hepática es igual de buena en ambos grupos. 3. Las reacciones adversas experimentadas por 3 de nuestros pacientes: diarrea e insuficiencia renal obligaron a la suspensión del tratamiento.

**INFILTRADOS PULMONARES BILATERALES EN PACIENTE CON HEMOGLOBINOPATÍA SS****Pb-089**

M. Guillén, A. Godoy, A. Iborra, C. Sierra, M. Abio, N. Fernández-Mosteirin, D. Rubio  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Introducción:** El síndrome torácico agudo constituye la principal causa de morbimortalidad de la hemoglobinopatía SS. Se han descrito causas infecciosas y no infecciosas, como la embolia y el infarto pulmonar, sin embargo en muchos de los casos no se identifica el agente causal. Paciente de 19 años, oriunda de Nueva Guinea con antecedentes de anemia drepanocítica, sin episodios de hospitalización previa. Acude a Urgencias por presentar dolor lumbar irradiado hacia hemiabdomen derecho y extremidades inferiores, sugestivo de crisis vasooclusiva.

**Exploración:** Esplenomegalia de 2 traveses. Pruebas complementarias: Hemograma: Leucocitos  $12.6 \times 10^9/L$ , Granulocitos  $6.8 \times 10^9/L$ , Hg 9.9 g/dL, VCM 82.6 fL, Hto 29%, Plaquetas  $474 \times 10^9/L$ . Estudio de hemoglobinopatías: Electrófóresis en acetato de celulosa (pH 8.6): Hb A2 4.6%, Hb S 45%, Hb Fetal (HPLC) 12.20%. Bioquímica sin alteraciones reseñables. Serologías de VIH, VHC, VHA, VEB y Parvovirus: negativos. VHB: AntiHbC positivo, Anti Hb-cIgM, AntiHbS, Anti Hbe, HBsAg y HbeAg negativos. La radiografía de tórax no mostró alteraciones. La ecografía abdominal sólo mostró una esplenomegalia moderada. Evolución y tratamiento: Inicialmente recibió tratamiento analgésico, cediendo el cuadro algórico. A las 48 horas, comienza con síndrome febril, e insuficiencia respiratoria aguda grave, solicitándose TAC torácico, que evidencia infiltrados pulmonares, en ambos lóbulos inferiores y precisando ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, tratamiento con antibioterapia endovenosa de amplio espectro, acompañado de ventilación mecánica no invasiva. Asimismo, precisó soporte transfusional con dos concentrados de hematies fenotípicamente idénticos ABO, Rh y Kell. Todos los análisis microbiológicos realizados en sangre, orina, así como de muestras respiratorias bajas fueron negativos. La serología para virus respiratorios y neumonías atípicas también fue negativa. La evolución posterior fue favorable, desapareciendo la clínica respiratoria. En nuestra experiencia y con independencia del motivo de ingreso (crisis vasooclusiva abdominal en nuestra paciente) consideramos obligado un atento seguimiento para detectar el inicio de un síndrome torácico agudo en estos pacientes.

**APLASIA PURA DE SERIE ROJA EN SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO CRÓNICO****Pb-088**

M.A. Foncillas, M.C. Jarilla  
Hospital Santa Bárbara. Puertollano (Ciudad Real)

**Fundamentos y objetivos:** La aplasia pura de serie roja es un síndrome caracterizado por anemia normocítica severa con reticulocitos bajos y ausencia de eritroblastos en médula ósea. Puede presentarse de manera secundaria como una complicación poco común de los pacientes con un Síndrome Linfoproliferativo crónico. Presentamos dos casos diagnosticados y tratados en nuestro centro, así como su evolución posterior.

**Paciente 1:** Mujer de 68 años diagnosticada de leucemia linfocítica crónica-B que sufre brusca anemización con Hb 7.7 gr/dl, reticulocitos 0.2%, Coombs directo negativo, serología parvovirus B-19, CMV, EBV negativo, aspirado de médula: gran disminución de eritroblastos. La paciente comenzó tratamiento con corticoides sin respuestas, por lo que se trató con ciclosporina A a dosis inicial de 5 mg/kg/d alcanzando una hb > 11 gr/dl a los tres meses de inicio del tratamiento.

**Paciente 2:** Varón de 72 años diagnosticado de Leucemia linfocítica crónica-B que sufre brusca anemización con Hb 7.6 gr/dl, reticulocitos 0.15%, serología parvovirus B-19, CMV y EBV negativo, aspirado de médula: gran disminución de eritroblastos. El paciente comenzó tratamiento con corticoides con escasa respuesta, posteriormente comenzó tratamiento con Ciclosporina A a dosis de 5 mg/kg/d alcanzando hb > 11 gr/dl en menos de un mes. Tras cuatro meses de tratamiento fue necesario suspender la ciclosporina debido a importante toxicidad renal. El paciente sufrió una nueva anemización e inició tratamiento con Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanal durante un total de 6 dosis, comenzando a responder tras la cuarta dosis.

**Resultados:** La paciente 1 continúa en remisión y en tratamiento con ciclosporina aunque a una dosis inferior a la del inicio y mantiene una hb > 11 gr/dl tras 16 meses de seguimiento. El paciente 2 también está en remisión y mantiene una hb > 11 sin necesidad de tratamiento de mantenimiento tras 30 meses de seguimiento.

**Conclusión:** La ciclosporina A se ha establecido como uno de los principales fármacos utilizados en primera línea en el tratamiento de la aplasia pura de serie roja, aunque la nefrotoxicidad y el hecho de que la mayoría de los pacientes necesitan una dosis de mantenimiento para mantener la remisión son los principales factores que limitan su utilización. Como ya ha sido publicado en algunos casos, el tratamiento con rituximab como en el caso de nuestro paciente fue muy eficaz y no precisó mantenimiento posterior, por lo que debe ser tenido en cuenta como alternativa eficaz al tratamiento con corticoides y ciclosporina de la aplasia pura de serie roja en el contexto de LLC-B.

**SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS**

**DIAGNÓSTICO, CURSO CLÍNICO Y TRATAMIENTO EN CINCO CASOS DE ENFERMEDAD DE CASTLEMAN EN EL NORTE DE EXTREMADURA**

**Pb-090**

E. Pardal de la Mano<sup>1</sup>, M.S. Casado González<sup>2</sup>, M.A. Fernández Galán<sup>1</sup>, J.A. González Hurtado<sup>1</sup>, M.C. Hernández Hernández<sup>2</sup>, J.M. Hernández-Bayo<sup>4</sup>, R.M. López López<sup>1</sup>, J.M. Ruiz-Ayúcar<sup>3</sup>, G. Martín Núñez<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Campo Arañuelo. Navalmoral de la Mata. <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. <sup>4</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Virgen del Puerto. Cáceres

**Introducción:** La enfermedad de Castleman (EC) es una entidad considerada como 'rara' dada su baja frecuencia diagnóstica. Se han descrito varios subtipos histológicos: hialino vascular (HV), células plasmáticas (CP), mixta (M) y plasmoblástica asociada a HIV y HHV8. La clínica, tratamiento y pronóstico es muy diferente según las variedades histológicas y la extensión de la afectación ganglionar: unicéntrica (Uni) y multicéntrica (Multi)

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo es describir retrospectivamente las características iniciales, el curso clínico y el tratamiento de 5 pacientes diagnosticados de EC en la zona norte de Extremadura. La población atendida es de 180.000 habitantes con 2 hospitales de referencia, HVP y HCA.

**Pacientes y método:** Revisamos los diagnósticos clínicos de EC en nuestra base de datos desde 1992 hasta 2009. En todos los casos de EC se revisó la Anatomía Patológica de las biopsias, así como la biología y el diagnóstico por imagen. En todos los casos se hizo una revisión de la historia clínica con seguimiento, evolución y tratamientos a que habían sido sometidos los pacientes.

**Resultados:** La incidencia es de 0.16 casos/100.000 habitantes/año. Las características clínicas, biológicas, tratamiento, seguimiento y estado actual se describen en la tabla 1.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sexo	Mujer	Mujer	Hombre	Hombre	Mujer
Edad al diagnóstico	55	19	38	55	76
Tipo histológico	HV	HV	HV	HV	M
Afectación	Uni.	Uni.	Uni.	Uni.	Multi.
Localización	Supraclav.	Supraclav.	Abdominal	Abdominal	(1)
Síntomas	No	No	Si	No	Si
Alteraciones biológicas	No	No	Si (alt. Hepática)	No	Si (anemia + trombopenia)
HIV y HHV8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Tratamiento	Cirugía	Cirugía	Cirugía	Cirugía	Corticoides
Linfoma asociado	No	No	No	No	No
Seguimiento (años)	10	10	3	0.5	2
Vivo	Si	Si	Si	Si	Si

Supraclav: supraclavicular, (1): cervical, axilar, mediastínicas, abdominal e inguinal.

**Conclusiones:** La EC es una patología muy rara, desconociéndose la incidencia real en nuestro medio. Dada su asociación con linfomas (LNH y LH) es necesario una pauta de actuación diagnóstica y terapéutica.

**RECAÍDA MENÍNGEA DE LINFOMA PLASMABLÁSTICO DE LA CAVIDAD ORAL CON DISCREPANCIA ENTRE RMN-PET Y CITOLOGÍA-INMUNOFENOTIPO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO: A PROPOSITO DE UN CASO**

**Pb-092**

M.P. Garrastazul Sánchez, E. Navas Arauz, M.J. Berrueto Salazar, A. Casaus Garcia, R. Franco Osorio  
 Hospital Punta Europa. Algeciras (Cádiz)

**Fundamentos:** El linfoma plasmablástico de la cavidad oral (LP) es un subtipo incluido dentro de los linfomas difusos de células grandes B que presenta un inmunofenotipo característico, con expresión de CD38 y CD138 y ausencia o débil expresión de marcadores B y restricción de cadenas pesadas o ligeras de las inmunoglobulinas.

La afectación del SNC de los linfomas se basa en los hallazgos clínicos, las pruebas de imagen (RMN, PET), y el estudio del LCR (citomorfología y citometría de flujo). Tanto la RMN como la PET tienen una alta sensibilidad, cercana al 100%, siguiéndoles desde más lejos la citometría de flujo (CMF) con un 75% y la citología convencional (CC) con un 50%.

**Paciente y métodos:** Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de LP que tras haber completado la quimioterapia de primera línea, debutó con diplopía, por lo que se investigó la posibilidad de infiltración del SNC: se realizó una RMN craneoencefálica y una PET en los centros de referencia y se tomó muestra de LCR para CC, en el Servicio de AP de nuestro hospital, y CMF en el Servicio de Citometría de la Univ.de Salamanca. En ésta última se combinaron 6 colores:

- sigLambda-CD8-CD19/CD3/CD20/CD45
- sigLambda/sigKappa/CD19/CD20/CD3-CD14/CD45/CD38

**Resultados:** Los distintos métodos diagnósticos ofrecieron resultados contradictorios: las dos pruebas de mayor sensibilidad, la PET y la CMF del LCR fueron negativas (en distintas muestras de líquido), mientras que la RMN y la CC del LCR sugerían infiltración por linfoma. No había datos de recaída sistémica del linfoma y se desestimó la neurocirugía para biopsiar las lesiones meníngeas por ser de alto riesgo.

La paciente fue tratada con MTX, AraC y DXM intratecal dos veces por semana x 4 semanas y posteriormente, ante la persistencia de lesiones en la RMN, se cambió a MTX a 3g/m<sup>2</sup> IV x 4 ciclos, con lo cual la RMN se normalizó por completo, lo que vino a confirmar que se había tratado de una recaída meníngea por linfoma.

**Conclusiones:** Aunque la PET y la CMF de LCR son métodos diagnósticos altamente sensibles, siguen teniendo un papel importante la RMN y la CC, y el diagnóstico de la afectación del SNC de los linfomas debería basarse en la conjunción de estas 4 pruebas.

Es posible que las particulares características inmunofenotípicas del LP, con negatividad de muchos de los marcadores de línea B, haya contribuido en este caso al falso negativo de la CMF. Quizá los casos de LP que presenten citometría de LCR negativa deberíamos cotejarlos con las otras tres pruebas complementarias antes de darlos como libres de infiltración.

**HTLV1 Y LINFOMA T DEL ADULTO. ESTUDIO DE UNA FAMILIA**

**Pb-091**

B. Cabanas López de Vergara, A. Fernández-Fernández, A. Cabanas López de Vergara, B. Bernárd Ferrán, Plaza Villa, C. Albo  
 Hospital Universitario de Vigo. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. Hospital Universitario de Santiago de Compostela

**Introducción:** En 1980 se comunicó el primer retrovirus humano HTLV1, asociado entre otras patologías a la Leucemia Linfoma de células T del adulto, y a la paraparesia espástica tropical. Las vías de transmisión son las mismas que el VIH. No tiene un efecto citopático en el linfocito TCD4, sino que produce una inmortalización de los linfocitos infectados; 1 de cada 20 infectados desarrollará la LTA. Tratamiento controvertido, el virus hace a la célula resistente a la apoptosis y la quimioterapia es ineficaz.

**Caso clínico:** Mujer 43 años, procedente de Perú reside en España desde hace tres. Meningitis por Criptococo. Tras biopsia de adenopatía laterocervical, linfoma T periférico. Leucocitosis, eosinofilia, lesiones cutáneas compatibles con Micosis Fungoide, hepatoesplenomegalia, infecciones pulmonares de repetición. En frotis de sangre periférica linfocitos grandes con citoplasma basófilo, núcleo polilobulado. En gammagrafía captación en cresta iliaca derecha. VIH- HTLV1+ método ELISA, WesternBlot y PCR. Reordemamiento monoclonal del TCR. En cariotipo clon con trisomía del cromosoma tres, alteraciones estructurales en cromosoma 12. S. Estercohalis en heces, esputo y determinación de Ac por ELISA negativo (parásito asociado a HTLV1 endémico en Perú). Muestras sanguíneas de familiares de la paciente: HTLV1+ en hijo, indeterminado en hijo y hermana negativo en esposo. En EEUU se excluyó de donante de sangre a hermano por resultado+. Pendiente de trasplante de médula ósea. Refractaria a quimioterapia.

**Conclusiones:** Por la inmigración las características de nuestra población cambian. Hay que sospechar la presencia de nuevos agentes infecciosos en personas que procedan de regiones endémicas. Esta infección también es endémica en Trópico, África y Japón. En este caso el modo de transmisión parece ser la lactancia. Por contacto sexual la transmisión es mayor de hombre a mujer que de mujer a hombre y predomina el desarrollo de paraparesia espástica tropical. En EEUU aumenta la incidencia de infectados por este virus en ADVP. Cariotipos complejos asociados podrían ser dianas terapéuticas. Las células en sangre periférica de la paciente son compatibles con células "en flor" características de esta enfermedad. Es importante comunicar los casos que existan para conocer la incidencia de la infección real en nuestro país, mecanismos de producción de la enfermedad y evitar su propagación con métodos anticonceptivos de barrera, rechazo de donantes de órganos y sangre en personas seropositivas y suspender la lactancia materna. En Japón existen sistemas de cribado en gestantes.

**USO DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL EN PACIENTES CON LINFOMA AGRESIVO. EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO**

**Pb-093**

E. Rámila<sup>1</sup>, J.A. Soler<sup>1</sup>, M. Gómez<sup>1</sup>, Y. García<sup>2</sup>, I. Roig<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y <sup>2</sup>Servicio de Oncología. Hospital Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

**Fundamentos y objetivos:** En algunos paciente (ptes) diagnosticados de linfoma agresivo con comorbilidades asociadas o de edad avanzada no es posible administrar doxorubicina debido a su toxicidad cardiaca. El uso de doxorubicina liposomal, de menor toxicidad, puede ser una alternativa si bien su uso no está bien establecido. Hemos revisado retrospectivamente las características y evolución de una serie de ptes tratados con doxorubicina liposomal en nuestro centro.

**Pacientes y métodos:** Catorce pacientes (8 varones, 6 mujeres) con una media de edad de 73 años (extremos 52-84) fueron tratados con doxorubicina liposomal. Los diagnósticos fueron: 5 Linfoma difuso de célula grande B (LDCGB), 5 linfoma no Hodgkin (LNH) no especificado (3 eran probables LDCGB, 1 LNH del manto, 1 LNH tipo BALT), 2 linfoma de Hodgkin, 1 linfoma folicular y 1 LNH-T. En un 71% era un diagnóstico de novo, 2 ptes se hallaban en 1ª recaída y otros 2 en 2ª recaída. Un 64% presentaban estadios III-IV, el 42% tenían síntomas B y un 57% tenían LDH elevada. Cuatro pacientes habían recibido quimioterapia previa. Doce pacientes (86%) tenían comorbilidad asociadas y 6 cardiopatía previa importante. El 71% presentaban algún factor de riesgo cardiovascular. En 11 de ellos se midió la fracción de eyección (FE) con un valor medio de 57% (extremos 45-72%).

**Resultados:** Se administraron 76 ciclos de quimioterapia utilizándose adriamicina liposomal en 63. Once ptes fueron tratados con R-COMP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina liposomal, vincristina y perdnisona), 1 con COMP y 2 con MVBD (adriamicina liposomal, vinblastina, bleomicina y dacarbicina). En 9 ptes las dosis fueron plenas y 5 de ellos requirieron reducción de dosis. Nueve ptes (64%) alcanzaron remisión completa, 3 respuesta parcial y 2 de ellos progresaron. Se observó toxicidad hematológica grados 3-4 en 5 ptes (35%) y toxicidad extrahematológica grados 3-4 en 4 (1 neumonía atípica, 1 sepsis por Klebsiella, 1 infección urinaria por E. coli y un pte presentó colitis por CMV y shock séptico). Con un seguimiento medio de 20 meses (extremos 5-66), 11 pacientes permanecen vivos y 3 han fallecido (2 por progresión del linfoma y 1 por shock séptico). Respecto a la toxicidad cardiaca, un pte presentó una arritmia cardiaca y en otro se observó disminución asintomática de la FE.

**Conclusiones:** En pacientes de edad avanzada o con comorbilidades diagnosticados de linfoma agresivo, la adriamicina liposomal puede ser una alternativa de tratamiento.



**LNH DE CELULAS B GRANDES ALK POSITIVO.  
REDEFINICIÓN DE UNA NUEVA ENTIDAD  
ANATOMOPATOLÓGICA**

D. de Miguel Llorente, N. Golbano, I.L. San Román, M. Díaz Morfa, D. Morales, J. Arbeteta, B. Pinedo  
*Hospital Universitario de Guadalajara*

**Pb-094**

**Introducción:** La nueva clasificación de la OMS 2008, ha permitido definir algunos tipos de LNH que anteriormente estaban en una zona gris. Tal es el caso de este paciente, que pasó de pertenecer al grupo de LNH anaplásico fenotipo nulo ALK positivo, a definirse como LNH B de célula grande ALK+, con la consiguiente modificación en la actitud terapéutica y pronóstica.

**Caso clínico:** Varón de 29 años de edad, sin antecedentes de interés, que refiere la aparición, desde hace 1 mes, de adenopatías submandibulares y latero-cervicales izquierdas que han ido aumentando de tamaño progresivamente. Se realizó biopsia de adenopatía cervical, diagnosticándose de linfoma ALK positivo.

**Descripción de la biopsia ganglionar:** infiltración en senos y en zona paracortical por una proliferación neoplásica que crece de forma cohesiva. Las células neoplásicas son grandes, muestran un núcleo reniforme con presencia de uno o varios nucleolos grandes eosinófilos. El citoplasma es amplio y pálido con una área eosinófila densa perinuclear. Se reconocen amplias zonas de necrosis tumoral, necrosis e imágenes frecuentes de apoptosis. Con técnicas de Inmunoquímica las células neoplásicas muestran inmunotinción difusa e intensa de membrana con CD45 y EMA. Se observa inmunotinción citoplasmática con ALK. Las células neoplásicas son negativas con CD3, CD4, CD20, CD43 y S100. No se han identificado células positivas con CD30. El índice de proliferación con Ki-67 es elevado. Tras la realización de técnica de PCR para reordenamiento del gen de las cadenas pesadas de las Inmunoglobulinas (IgH) se observa reordenamiento monoclonal de FR1 y FR2.

**Diagnóstico:** LINFOMA B de células grandes ALK-positivo. Se realizó estudio de extensión con TAC corporal donde se observan adenopatías submandibulares bilaterales y conglomerado adenopático en región latero-cervical y supraclavicular izquierda de 25 mm. El PET-TC corporal revela afectación extraganglionar en seno maxilar derecho, por lo que se realiza profilaxis del SNC con TTT y se detecta una población linfocitoide no B no T. Se diagnostica, de LNH célula B grande ALK positivo (IVA, IPI 3, con afectación extranodal: ósea y SNC). Inicialmente recibió un primer ciclo de poliquimioterapia (CHOP-R), y al conocerse la afectación extranodal y que no se trataba de un LNH anaplásico nulo ALK+, se cambió a quimioterapia tipo CODOX-M-R/IVAC-R, completando 5 ciclos (3 y 2). En la reevaluación final (con PET) ha alcanzado una RC.

**Conclusión:** 1) La recategorización de la lesión se debe a la última y reciente clasificación de la OMS de éste tipo de linfomas, que pese a NO tener marcadores inmunohistoquímicos habituales de células B (CD-20, CD-79a), sin embargo sí poseen reordenamiento monoclonal de IgH. 2) El cambio en el pronóstico obligó a utilizar una quimioterapia más agresiva, lo que probablemente contribuya a una mejora en la supervivencia.

**VIRIASIS LETALES Y RITUXIMAB EN QUIMIOTERAPIA  
DE LINFOMA NO HODGKIN**

J.J. Alonso Alonso, A. Cánovas Fernández, G. Barreiro García  
*Hospital de Cruces. U.P.V. Baracaldo (Vizcaya)*

**Pb-096**

**Motivación:** El linfoma óseo primario (LOP) suele contemplarse como neoplasia localizada, preferentemente en huesos largos, y con pronóstico favorable, pero hay referencias discordantes en torno a este tema, según el entorno de extracción de los pacientes.

**Objetivo:** Nos proponemos evaluar la forma de presentación, evolución y factores pronósticos del LOP en una serie de pacientes no seleccionados.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo, en nuestra cohorte de 580 pacientes con linfoma no Hodgkin (enero 1981-mayo 09) de los afectados por LOP. Se incluyen aquellos con afectación ósea sintomática al hacer el diagnóstico, demostrada por métodos de imagen e histológicos, no dependiente de afectación por contigüidad a masa tumoral. Se analizan las variables clínicas, analíticas y de imagen, particularmente las de significado pronóstico respecto a respuesta a tratamiento, su duración (tiempo hasta fallo del tratamiento:TFT) y supervivencia. Métodos estadísticos: prueba exacta de Fisher, t de Student, log-rank y tabla de supervivencia de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Cumplen los criterios de inclusión 20 pacientes (3.4%), con edad mediana de 68 años (43-84), 60% mujeres. Todos sufrían dolores óseos, en 50% se recogían síntomas B y dos estaban parapléjicos. En 70% el linfoma era B difuso de célula grande y en 30% B de bajo grado. Presentaban anemia (Hb<12 g/dl) 47% de los pacientes; en 56% de ellos estaba elevada LDH, en 50% beta2microglobulina y en 10% calcemia. IPI/FLIPI  $\geq$  3 y estadio IV en 80% de los pacientes. Lesión ósea única en 20%; afectación predominante de esqueleto axial (90%); 2 pacientes tenían afectación limitada a fémur o húmero. Imagen ósea lítica en 35%, blástica en 15% y mixta en 20% (en el resto patrón indefinido). Masa de partes blandas anexa a la afectación ósea en 68%. Reciben quimioterapia 18 pacientes con RC en 76%, mediana de TFT de 3.8 años y de supervivencia global no alcanzada, con 3.6 de años mediana de observación de los pacientes vivos. En el estudio de variables pronósticas no se detectan asociaciones significativas en relación con probabilidad de respuesta; únicamente tendencia a peor respuesta con beta2microglobulina elevada (p: 0.086). Tampoco se encuentran variables pronósticas significativas en relación con TFT ni supervivencia global.

**Conclusión:** El perfil clínico-evolutivo del LOP en nuestra cohorte difiere notablemente de las referencias habituales: la mayoría presentan enfermedad generalizada e índice pronóstico desfavorable, la mitad con síntomas B. Predomina la afectación axial y multifocal. Aunque se observa un porcentaje elevado de remisión completa, la mediana de supervivencia sin fallo del primer tratamiento se reduce a menos de 4 años. Por ello se puede concluir que el pronóstico global del LOP es desfavorable en relación con el conjunto de linfomas.

**ESPLENOMEGALIA MASIVA EN PACIENTE CON  
LINFOCITOSIS B POLICLONAL SIMULANDO  
AFECTACIÓN POR LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL**

V. Peri, M.T. Marrero Quintana, S. Guedes Mesa, J.M. Bosch Benítez, J.L. Afonso Martín, I. Nieves Plá, R. Fernández Martín, J.D. González San Miguel, M.M. Caballero Gómez, M.C. Losada Castillo, J.M. Díaz Cremades  
*Hospital Universitario Insular de Gran Canaria*

**Pb-095**

La LBP es un SLP benigno que se da casi exclusivamente en mujeres de mediana edad, fumadoras. No obstante comparte características clínico-biológicas con enfermedades clonales tales como inestabilidad cromosómica y la presencia de adenopatías y visceromegalias. Presentamos una paciente con LBP y esplenomegalia cuya histología esplénica era análoga a un Linfoma de la Zona Marginal.

**Caso clínico:** mujer de 41 años, fumadora importante, vista en Junio de 2006 por leucocitosis y linfocitosis. En hemograma presentaba Leucocitos:  $13.6 \times 10^9$  /L (Linfocitos totales:  $10.610$  /mm<sup>3</sup>) destacaba leucocitos de aspecto activado y algunos binucleados. Hb: 104 gr/L, Plaquetas:  $143 \times 10^9$  /L. En la bioquímica destacaba una ferritina de 11 mg/dl y una LDH de 240 U/L (normal<190). En el proteinograma se apreciaba un aumento de IgM policlonal (1.696 mg/dl. Normal < 230). El inmunofenotipo por citometría de flujo era B (CD19, CD22, CD20), FMC7, IgM, IgD, CD27 positivos y policlonal para Kappa y Lambda. CD5, CD10 Y CD23 negativos. El FISH fue negativo para trisomía del 8 y alteraciones del cromosoma 3. El reordenamiento de IgH era policlonal. El tipaje HLA de la paciente era positivo para DR7. En las pruebas de imágenes destacaba la presencia de esplenomegalia y adenopatías paraoaxiales izquierdas de 1,5 cm. La paciente fue diagnosticada de LBP y se realizó seguimiento por Consulta sin precisar tratamiento.

Durante la evolución se observa crecimiento importante del bazo hasta superar los 20 cm. con signos de hipertensión portal e hipersplenismo, por lo que se decide realizar esplenectomía en Abril del 2009. Observándose un gran bazo (peso: 2,9 kg), el informe histológico era compatible morfológicamente con Linfoma B de la Zona Marginal Esplénica con proliferación linfocitoide que extienden el área marginal de la pulpa blanca e infiltran la pulpa roja, pero el inmunofenotipo tanto por inmunohistoquímica como por citometría de flujo era policlonal análogo al del diagnóstico, como así también el reordenamiento IgH. El FISH de la muestra del bazo mostró en esta ocasión un isocromosoma 3.

**Discusión:** La presencia de esplenomegalia masiva en pacientes con LBP es un hecho recientemente descrito<sup>1</sup>, en una serie de 5 pacientes, en todos ellos la histología era compatible con un linfoma de la zona marginal pero policlonal desde el punto vista molecular y del inmunofenotipo.

Dada que la LBP es una entidad infrecuente y poco conocida, que puede simular un proceso Linfoproliferativo maligno, es importante realizar un estudio exhaustivo para evitar errores diagnósticos.

<sup>1</sup> Histopathological and molecular features of persistent polyclonal B-cell lymphocytosis with progressive splenomegaly. Ilaria Del Giudice et al. British Journal of Haematology, 2009. 144, 726-31.

**PROFILAXIS SNC MEDIANTE CITARABINA  
LIPOSOMAL EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS  
DE LINFOMA NO HODGKIN B CÉLULA GRANDE.  
EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

A. de la Fuente, R. de Oña, M. Estévez, R. Iglesias, R. Lillo, A. Martínez, J. Fernández de Velasco, J.F. Tomas  
*Hospital MD Anderson IE. Madrid*

**Pb-097**

**Introducción y objetivos:** La progresión en el SNC en ptes con diagnóstico de LNHBCG, es poco frecuente pero de pronóstico infausto. Aproximadamente el 80% de los ptes que presentan evolución a meningitis linfomatosa (ML), la sufren en los primeros 18 meses tras diagnóstico. Se han identificado con anterioridad, los factores de riesgo (FR) para esta complicación. Citarabina liposomal (CL) ha mostrado mayor efectividad frente a citarabina convencional para el tratamiento de ML, con buena tolerancia. Revisamos en nuestro centro, la experiencia de profilaxis del SNC mediante CL en ptes de nuevo diagnóstico de LNHBCG y FR para ML. Evaluando la tolerancia de la profilaxis con CL como objetivo principal y su efectividad como objetivo secundario.

**Pacientes/métodos:** Desde enero08-marzo09 se programó profilaxis del SNC (3 dosis CL 50mg it) en 10 ptes con LNHBCG tras la objetivación de al menos uno de los siguientes FR: anillo de Waldeyer, masa bulky retroperitoneal, esqueleto axial, LDH elevada y VIH+. Para valoración de la tolerancia se revisó el historial clínico de los ptes, recogiendo toxicidad extrahematológica según escala CTCAE of NCI (cefalea, náuseas, vómitos y neuropatía periférica). La efectividad se evaluó por la incidencia de ML (seguimiento hasta junio09).

**Resultados:** 10 ptes iniciaron profilaxis del SNC. Edad media 52.2 años (31-78); sexo V/M: 6/4. 7 ptes estadio IV Ann Arbor. 3 ptes presentaron síntomas B. IPI: bajo 3; interm-bajo 1; interm-alto 3 y alto 4. (70% de los ptes presentaron IPI > o igual a interm-alto). 7 ptes presentaban afectación del esqueleto axial, 4 LDH alta, 2 anillo Waldeyer, 1 masa Bulky retroperitoneal y 1 VIH+.

**Tratamiento:** Todos CHOP-R. Profilaxis SNC: 9/10 ptes completaron las 3 dosis de CL programadas; un paciente recibió sólo 2 dosis por Exitus secundario a sepsis tras el 3º ciclo CHOP-R. Todos los pacientes realizaron prevención de aracnoiditis mediante Actocortina 20mg it y Dexametasona oral. Toxicidad: 80% de los ptes sufrieron toxicidad extrahematológica resultando en su totalidad reversible, 5 ptes presentaron cefalea, 2 grado III. 8 ptes presentaron neuropatía: 3 ptes grado III en los que se redujo Vincristina al 75% tras 4º ciclo. Ningún pte presentó náuseas-vómitos. Con seguimiento medio de 11.9 meses (5-18) no se ha observado ningún caso de ML. 9/10 ptes están vivos y en RC. Conclusión: En nuestra experiencia CL es una opción de profilaxis bien tolerada y con una efectividad alta con un seguimiento aun corto. Son necesarios estudios prospectivos y randomizados comparativos frente a esquema profilaxis convencionales.

**TRATAMIENTO COMBINADO CON RITUXIMAB-ALEMTUZUMAB EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LLC-B EN RECAÍDA O PROGRESIÓN**

**Pb-098**

M. Varela Pérez, E. Lavilla Rubira, A. Palomo Hernández, J. Arias Sampedro, H. García Quiroga, N. Díaz Varela, M.A. González López  
Hospital Xeral-Calde de Lugo

**Introducción:** La leucemia linfática crónica-B (LLC-B) es la leucemia más frecuente en los países occidentales. El curso clínico es muy variable, la mediana de supervivencia es de unos 10 años. Se han hecho grandes avances en el tratamiento, pero la enfermedad sigue siendo incurable. El tratamiento actual ha incluido análogos de las purinas y los anticuerpos monoclonales.

**Objetivo:** Analizar los resultados en nuestro centro en tratamiento combinado rituximab y alemtuzumab, en pacientes con diagnóstico de Síndrome linfoproliferativo crónico tipo LLC-B, que presentan progresión o recaída tras varias líneas de tratamiento.

**Materiales y métodos:** Se han tratado 4 pacientes de nuestro hospital, 2 de ellos con diagnóstico de LLC-B típica, y 2 con diagnóstico de LLC prolifocítica B y linfoma no Hodgkin bajo grado tipo LLC-B. Se administró de forma combinada alemtuzumab y rituximab en ciclos de 28 días según protocolo: rituximab 375mg/m<sup>2</sup> días 1,8,15,22 de cada ciclo. Alemtuzumab 15 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua los días 2-7 de cada ciclo, y 30mg/m<sup>2</sup>/día subcutáneo los días 10,12,17,19,24,26 de cada ciclo. Todos recibieron aciclovir y cotrimoxazol de forma profiláctica con antigenemia semanal para citomegalovirus. El tratamiento inicial programado era de 2 ciclos.

**Resultados:** Pacientes: La mediana de edad al diagnóstico fue de 55 años (48-71), todos del sexo masculino. Dos pacientes recibieron primera línea de tratamiento al diagnóstico, mientras que en los otros 2 se inició tratamiento a los 10 y 5 años del mismo. El número medio de líneas previas de tratamiento recibidas era de 3; que incluían en todos los pacientes análogos de purina en monoterapia o combinación con otros quimioterápicos o anticuerpos monoclonales. De los 4 pacientes, 3 presentaban cariotipo complejo y anomalías citogenéticas de mal pronóstico. Dos de los cuatro pacientes habían recibido previamente tratamiento con alemtuzumab y rituximab en monoterapia con buena respuesta parcial en ambos casos y una supervivencia libre de tratamiento de 14 y 7 meses. Complicaciones: Las principales complicaciones que presentaron fueron hipotensión arterial en relación con la infusión y neutropenia. En uno de los pacientes esta neutropenia se prolongó 2 meses después de finalizar tratamiento, sin complicaciones infecciosas.

**Respuesta:** Dos de los pacientes no fueron evaluables por muerte precoz, uno por progresión de enfermedad y otro por toxicidad en relación con infusión, con shock cardiogénico de causa no filiada. Un paciente progresó durante tratamiento cambiando de línea (R-CHOP). Sólo un paciente completó el tratamiento y permanece en muy buena remisión parcial a 10 meses de finalizar tratamiento.

**Conclusiones:** Los pacientes con LLC-B y linfoma linfocítico de células pequeñas, resistentes o progresivos podrían obtener supervivencias prolongadas con nuevas terapias o nuevos enfoques de los tratamientos estándar. El tratamiento combinado en pacientes resistentes a análogos de purinas sólo ofrece ventajas en uno de nuestros pacientes con muy buena respuesta parcial (tras 4 líneas de tratamiento y trasplante autólogo de sangre periférica). El pequeño número de pacientes observados no es determinante para concluir el papel definitivo a favor de la combinación de rituximab y alemtuzumab.

**CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DE LA TRANSFORMACIÓN DE LLC-B A LINFOMA DE ALTO GRADO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO EN CINCO AÑOS**

**Pb-100**

C. Bombín, R. Ríaza, M.J. Requena, M.A. Peñalver, C. Pérez-Pons, R. Rodríguez, M. Berberana, E. Anduaga, P. Sánchez-Godoy  
Servicio de Hematología. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

El síndrome de Richter, se define como la transformación clínico-patológica de la LLC a un linfoma agresivo, más frecuentemente a un linfoma difuso de célula grande B (LDCGB). La incidencia en 10 años es de alrededor del 8%. Los factores de riesgo biológicos predictivos para su desarrollo al diagnóstico de la LLC son: la expresión del CD 38 y la ausencia de la del 13q14. Siendo la definición clínica muy heterogénea se pueden definir dos entidades desde el punto de vista biológico: la transformación a un LDCGB clonalmente relacionado y el desarrollo de un clon diferente al de la LLC.

Describimos tres casos que se presentaron en nuestro centro, en cinco años de seguimiento. Características: edad media de 56 años (A: 53, B: 59 y C: 58), tiempo hasta la progresión de 2,8 años (A: 2, B: 1 y C: 5). Clínicamente: síndrome constitucional con rápido crecimiento adenopático, con hipercalemia severa en los pacientes A y B. Las características biológicas en el momento inicial del diagnóstico de la LLC son las siguientes: Paciente A: citogenética con del 11q (ATM) y trisomía del 18, siendo inmunofenotípicamente CD38 positivo. Paciente B: citogenética con del p53 y del 13S318 siendo CD 38 negativo. Paciente C: citogenética con traslocación (11;14), siendo CD38 positivo y ZAP- 70 positivo. Estudio inmunofenotípico en el momento de la progresión: Paciente A: negatividad para CD5 (inicialmente positivo), expresión intensa de CD20 y patrón heterogéneo para CD23. Paciente B: se identifican dos poblaciones, una de ellas de menor tamaño y complejidad con patrón débil de CD22 y expresión intensa de CD23 y la otra población de mayor tamaño y complejidad con patrón CD22 intenso siendo ambas CD5 y CD38 negativo. Paciente C: no se observaba infiltración por síndrome linfoproliferativo crónico (no datos de EMR). Su evolución clínica se caracteriza por una refractariedad a varias líneas de tratamiento falliendo por progresión de la enfermedad los pacientes A (rápida leucemización) y C. El paciente B en RC tras minialotrasplante de hermano HLA idéntico. La supervivencia media alcanzada fue de 17 meses (A 4 meses, B 33meses permaneciendo vivo en el momento actual y C 15 meses).

En nuestro centro no parece existir una clara correlación entre los factores pronósticos biológicos y el desarrollo de Síndrome de Richter (Positividad de CD 38 y la existencia de la del 13). Creemos necesario establecer y estandarizar parámetros biológicos que definan de forma más precisa la evolución a síndrome de Richter, así como su respuesta al tratamiento quimioterápico.

**LINFOMA LEUCEMIA T DEL ADULTO: UNA PATOLOGÍA EMERGENTE**

**Pb-099**

P. Beltrán, S. Gil, R. Forés, C. Bellas, I. Vicuña, P. Martín, B. Navarro, C. Regidor, A. Sebrango, J. Bravo, N. Claros, M. Cabero, I. Krsnik, E. Ojeda, B. Bautista, I. Sanjuan, R. Cabrera  
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

La infección por HTLV-I (estimada en 15 millones de personas en el mundo) es capaz de causar dos enfermedades letales: mielopatía asociada a HTLV-I y el linfoma-leucemia T del adulto. Aunque la infección tiene alta prevalencia en el sur de Japón y el Caribe y es endémica en Perú, es muy rara en nuestro medio, circunstancia que está cambiando por la movilidad poblacional. La mayoría de los pacientes se presenta con adenopatías generalizadas y expresión periférica. La enfermedad es habitualmente extensa, con afectación esplénica, pulmonar, hepática, neurológica, aparato digestivo y piel (>50% los casos). Se comunica un caso de presentación atípica.

Mujer de 37 años procedente de Perú, con dolor abdominal de 1 mes de evolución, enzimas hepáticas elevadas y bilirrubina de 11 g/dl. Hemograma con 25x10<sup>9</sup> leucocitos (48% s y 6% c, 40% l y 6% m) con linfocitos de núcleo irregular, alguno trebolado. En ecografía abdominal se objetivó una tumoración de cabeza y cuerpo pancreático, y en TC abdominal una masa de 12cm con afectación vascular y de vía biliar, implantes diseminados, y múltiples adenopatías, sugestivas de proceso linfoproliferativo. La inmunohistoquímica de la masa correspondía a linfoma T periférico p53 y Ki67 muy positivos, negativo para EBERs. El inmunofenotipo de los linfocitos de sangre periférica fue CD3, CD4, CD25 positivos, y CD5, CD7 y TdT negativos; en la médula ósea el patrón de infiltración era intersticial. La serología para HTLV-I, fue positiva. Con el diagnóstico de linfoma-leucemia T del adulto, se inició tratamiento con corticoides y ciclofosfamida, con buena evolución inicial, recibiendo posteriormente 2 ciclos de EPOCH escalado. Se biopsiaron lesiones cutáneas poco prominentes en región esternal que resultaron positivas para infiltración tumoral. A los dos meses del diagnóstico la paciente falleció por hemorragia digestiva incoercible secundaria a necrosis tumoral.

**Conclusión:** Aunque el linfoma-leucemia T del adulto es raro en nuestro medio y habitualmente su presentación es diseminada, debe sospecharse en otras formas de inicio cuando el paciente procede de áreas endémicas, solicitando serología para el HTLV-I ya que el tratamiento precoz con retrovirales y quimioterapia puede alargar la supervivencia entre 6-11 meses

**PEGFILGRASTIM EN PROFILAXIS REDUCE LA INCIDENCIA DE NEUTROPENIA Y LA DURACIÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN EN CASOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LA PRACTICA CLINICA HABITUAL**

**Pb-101**

A. Salar<sup>1</sup>, A. López<sup>2</sup>, J.P. Torres<sup>3</sup>, M.D. López<sup>4</sup>, E. Prieto<sup>5</sup>, D. Caballero<sup>6</sup>, P. Giraldo<sup>7</sup>, M. Batlle<sup>8</sup>, P. Benedi<sup>9</sup>, T. Garrido<sup>9</sup>  
<sup>1</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Universitario Juan Canalejo. La Coruña. <sup>4</sup>Hospital Santa María del Rosell. Cartagena (Murcia). <sup>5</sup>Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>6</sup>Hospital Universitario de Salamanca. <sup>7</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>8</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona. <sup>9</sup>Dpto. Médico. Amgen. Barcelona

**Objetivo:** Los pacientes con linfoma que reciben quimioterapia (QT) habitualmente desarrollan neutropenia. Esta complicación puede comprometer la eficacia del tratamiento puesto que genera retrasos o reducciones de dosis. Las actuales guías recomiendan el uso preventivo de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF) en todos los pacientes con riesgo elevado de neutropenia febril (NF). El objetivo del estudio fue describir la incidencia de neutropenia y el uso de G-CSF en el manejo habitual de los pacientes con linfoma y QT.

**Métodos:** Estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, llevado a cabo en 21 centros españoles entre nov-05 y dic-08. Se incluyeron de manera consecutiva todos los pacientes con linfoma que presentaban riesgo alto o intermedio (≥10% de desarrollar NF al iniciar la QT. Se excluyeron los pacientes con QT diaria o con infección activa. La variable principal fue la incidencia de neutropenia grado 3-4 (NG3-4, recuento de neutrófilos <1,0x10<sup>9</sup>/L) en los primeros 4 ciclos de QT.

**Resultados:** Se incluyeron 294 pacientes (96,6% con linfoma no Hodgkin y 3,4% con linfoma Hodgkin), 52,4% hombres, mediana de edad 58,0 años (rango: 19-85), el 87,4% en ECOG 0-1 y el 61,7% en estadio III-IV (44,5% estadio IV). El 88,8% de los pacientes completó al menos 4 ciclos de QT (duración mediana del ciclo: 21 días, rango: 14-42). El régimen más frecuente (75,7% de los casos) fue CHOP-rituximab. Se administró G-CSF como tratamiento profiláctico en alguno de los 4 primeros ciclos en el 83,3% de pacientes: 76,6% desde el primer ciclo (profilaxis primaria, PP) y el 23,4% en profilaxis secundaria (PS). El factor utilizado fue filgrastim en el 48,3% de pacientes y pegfilgrastim en el 51,7%. La incidencia de NG3-4 y NF durante los 4 primeros ciclos fue de 40,4% y 14,9% respectivamente. La incidencia de NG3-4 fue similar entre PP y PS (44,7% vs 49,1%, p=0,575), pero se apreció una tendencia hacia una menor incidencia de NF con PP (15,8% vs 21,8% con PS, p=0,271). La incidencia de NG3-4 fue ligeramente más elevada con filgrastim con respecto a pegfilgrastim (50,0% vs 41,1%, p=0,055), pero la tasa de NF fue similar (15,8% vs 18,1%, p=0,665). El 67,8%/66,1% de los pacientes con PP/PS recibió la dosis completa programada en el momento previsto (≤15% reducción de dosis y ≤3 días de retraso en administración), sin diferencias entre filgrastim y pegfilgrastim (61,2% vs 72,1%, p=0,092). La aparición de NF requirió hospitalización en un 12% de pacientes. La duración media (DE) de la hospitalización fue menor para pacientes con pegfilgrastim (5,9 (5,8) días vs 12,4 (11,1) con filgrastim, p=0,042).

**Conclusión:** La mayoría de pacientes con linfoma y riesgo de neutropenia inducida por quimioterapia recibe tratamiento con G-CSF en la práctica clínica. La incidencia de neutropenia de grado 3-4 y los retrasos o reducciones de dosis de quimioterapia afectan a más de un tercio de nuestra población, pese a la administración de profilaxis con G-CSF. El uso de pegfilgrastim reduce la duración de la hospitalización por neutropenia con respecto a filgrastim.

### LINFOMA DE HODGKIN DE PREDOMINIO LINFOCITO NODULAR (NLPHL) TRATADO CON RITUXIMAB. EXPERIENCIA DE DOS HOSPITALES GALLEGOS

Pb-102

J.M. Paz-Carreira<sup>1</sup>, G. Deben<sup>2</sup>, R. Vázquez<sup>2</sup>, R. Losada<sup>3</sup>, A. García-Rivero<sup>4</sup>, A. Alvarez<sup>5</sup>, J. Alba<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Centro Oncológico de Galicia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Centro Hospitalario Universitario. La Coruña. <sup>3</sup>Laboratorio Genética, Centro Oncológico de Galicia. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Centro Hospitalario Universitario. La Coruña. <sup>5</sup>Servicio de Anatomía Patológica, POLUSA

**Introducción:** El linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (NLPHL) es una enfermedad rara que representa el 5% de los casos con Hodgkin (HL). El NLPHL difiere del HL clásico (cHL) en sus características clínicas e histopatológicas. Los pacientes con NLPHL generalmente presentan estadios clínicos iniciales, afectación cervical o inguinal y pocos factores pronósticos adversos. El NLPHL afecta con mayor frecuencia a varones entre los 25 y 45 años. La enfermedad progresa lentamente con recidivas frecuentes que rara vez son fatales. El tratamiento con anticuerpos monoclonales es una opción terapéutica asociada con menor toxicidad y pocos o ningún efectos a largo plazo. Comunicamos nuestra experiencia con rituximab en pacientes con NLPHL. Describimos casos de novo y pacientes en recaída tras radio y quimioterapia.

#### Pacientes y métodos:

**Paciente 1:** mujer de 43 años diagnosticada en 1983 de NLPHL estadio IIIaA. Tras diez ciclos con ABDVD alcanzó remisión completa. En Julio de 2008 acudió al hospital con adenopatías axilares e inguinales izquierdas. Tras la biopsia fue diagnosticada de NLPHL estadio IIIA. Recibió rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> 4 ciclos semanales durante 4 semanas. Obtuvo remisión completa. En el último seguimiento, nueve meses más tarde, permanecía en remisión completa.

**Paciente 2:** Varón de 41 años diagnosticado en 1999 de NLPHL estadio IIA. Recibió radioterapia tipo Mantle y obtuvo remisión completa. En febrero 2008 presentó una adenopatía inguinal derecha de 2 cms. Tras biopsia se diagnosticó de NLPHL en recaída estadio IIIA sin otros factores de riesgo. En junio 2008 comenzó rituximab semanal durante 4 semanas cada 6 meses. En el último seguimiento, doce meses más tarde, permanecía en remisión completa.

**Paciente 3:** Varón 55 años diagnosticado en abril 2009 de NLPHL estadio IIA sin factores de riesgo. Dos meses más tarde recibió rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> 4 ciclos semanales obteniendo remisión completa. Seis meses más tarde recibió el siguiente ciclo permaneciendo en remisión completa doce meses desde el inicio de tratamiento.

**Conclusiones:** El rituximab es efectivo en NLPHL en pacientes en recaída tras quimio y radioterapia así como en pacientes tratados de novo. Teniendo en cuenta la ausencia de efectos secundarios asociados, puede ser una opción prometedora en esta rara enfermedad, tanto en pacientes en recaída como de nuevo diagnóstico

### SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO: A PROPOSITO DE DOS CASOS

Pb-104

C. Encinas, J. Anguita, A. Pérez, P. Font, J. Gayoso, G. Rodríguez, D. Serrano, J. Menarguez, I. Buño, M. Kwon, J.L. Díez  
 Servicio de Hematología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

**Introducción:** PTLD (SLP posttrasplante) es un heterogéneo grupo de neoplasias que ocurre en pacientes tras trasplante de órgano sólido o AtoTPH. La supervivencia global de estos pacientes es corta y hasta el 50% fallece en un corto periodo de tiempo. Presentamos dos casos de PTLD diagnosticados en nuestro hospital en 2009.

**Caso clínico 1:** Mujer de 38 años con trasplante renal hace 11 años. Presenta historia de linfoctosis de un año de evolución y aparición de adenopatías laterocervicales, sin síntomas B. Desarrolla bicitopenia con anemia y neutropenia, iniciando síntomas B, la exploración física muestra adenopatías en varios territorios y esplenomegalia. Pruebas complementarias LDH normal con anemia y trombopenia con leucocitos 6200, con frotis con segmentados 8% y linfoctosis del 76% (atípica y pleomórfica, un 38% sonLGL). Se ve un 7% de blastos de talla pequeña, con citoplasma escaso y con 1-2 nucleolos. Se realiza biopsia de adenopatía y BO y TAG. En AMO el 70% de la CNT está constituido por una población "linfocítica" con 31% de células linfocíticas maduras de talla pequeña y citoplasma escaso y un 33% de células blásticas de tamaño heterogéneo con nucleos de cromatina laxa y 1-2 nucleolos. El inmunofenotipo en MO muestra una población homogénea CD45-d (90% del recuento leucocitario total de la MO). La MPO-, el CD22cito-, el CD79a- y CD3cito+ y la Tdt+, estudiando la población blástica presenta CD34-parcial (37%), CD38+, CD5w (20%), CD7+, CD2+, HLA-DR+, CD11b+, CD13w (30%). El resto de los marcadores son todos negativos. Presenta otras dos poblaciones expandidas: Una primera población de estirpe NK sin marcadores de inmadurez (14%). Una 2ª de linfocitos de estirpe T maduros. Se realiza FISH en MO: t(12;21) TEL-ETO negativo. Si bien, no se observa reordenamiento TEL-AML1. En el 42% de los núcleos estudiados, se observa la pérdida de una copia de TEL (12p13). FISH t(9;22) BCR-ABL negativo. Si bien no se observa fusión BCR-ABL, el 16% FISH t(14;var) IGH break-apart, FISH t(11;var) MLL, FISH t(3;var) BCL6 break-apart en MO negativos y un Cariotipo que muestra la presencia de un clon celular con alteraciones cromosómicas que afectan a los cromosomas 11,12 y 14. PCR en MO muestra reordenamiento TcR gamma. Por último la biopsia de ganglio inguinal muestra también infiltración generalizada por Linfoma/Leucemia linfoblástica T. La Carga viral VEB fue negativa, así como HTLV1-2 fueron negativos. Se trata pues de un paciente con diagnóstico de Leucemia linfoblástica de estirpe T (El perfil inmunofenotípico podría corresponder con el subtipo Pre-T). El primer paso terapéutico fue reducir inmunosupresión (IS) y posteriormente tras confirmar diagnóstico se inicia tratamiento según protocolo PETHEMA LALAR03 recibiendo el 100% de las dosis con buena tolerancia clínica y manteniendo injerto renal estable y en remisión completa hematológica.

**Caso clínico 2:** Varón 50 años con hepatitis C hace 18 años (ex-UDVP) con cirrosis hepática por virus C y etílica. Trasplante hepático cinco meses antes. Contactan con nuestro servicio por pancitopenia, síntomas B, presencia de adenopatías en varios territorios (máximo 2cm) detección de CM IgGk. La BO muestra infiltración multifocal nodular intersticial (20% CT) por elementos linfocitos maduros, numerosas células plasmáticas, algunas con restricción monoclonal IgGK y células grandes dispersas de fenotipo B (CD45/20/79a/55/LMP4+, CD3/15/30+). La biopsia ganglionar muestra elementos linfocitos B y T e intensa plasmocitosis (CD79/38+) monoclonal IgGK+. La Tinción HGO para LMP1 (EBV), EBER+, La PCR muestra IgH clonal. Carga viral de VEB en suero es positiva. Se trata de un desorden linfoproliferativo polimórfico asociado a VEB, la reducción de la IS mejoró la pancitopenia y tras confirmar el diagnóstico se asocia al tratamiento con rituximab con respuesta de la pancitopenia, desaparición de síntomas B y reducción de las adenopatías sin asociar QTIP. Discusión: La presencia de PTLD exige manejo terapéutico rápido. Los subtipos histológicos son según la WHO: lesiones tempranas asociadas a VEB, PTLD plasmocítico, PTLD monoclonal (neoplasias B o neoplasias T) y EH. Lo más frecuente es que sean VEB+, fenotipo B y CD20+, por el contrario los LNHT son menos frecuentes y principalmente son VEB-. A propósito de dos casos de PTLD (PTLD polimórfico VEB+ y LAL-T) revisamos el manejo terapéutico de esta complicación siendo la primera actitud reducir la IS. El rituximab es efectivo en PTLD CD20+ y se propone como segunda línea tras el fallo de reducción de la IS en estos pacientes antes de la quimioterapia que se reserva para pacientes en los que falla la IS o tienen un curso agresivo.

### LINFOMA DE HODGKIN: DESCRIPCIÓN Y EVOLUCIÓN DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS 8 AÑOS

Pb-103

J.L. López-Lorenzo, E. Prieto Pareja, A. Román, C. Soto, E. Askari, R. Mata, S. Sánchez, P. Llamas  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid

**Introducción:** El linfoma de Hodgkin (EH) supone aproximadamente un 8% de los linfomas. Los pacientes recién diagnosticados con enfermedad localizada y avanzada tienen un excelente pronóstico y se curan habitualmente con la primera línea de tratamiento. La quimioterapia se está imponiendo como tratamiento óptimo a pesar de ser un tumor extraordinariamente radiosensible, con intención de evitar segundas neoplasias y complicaciones cardiovasculares a largo plazo. Revisamos nuestra experiencia en los 8 últimos años.

**Pacientes y tratamiento:** Desde enero/01 hasta agosto/08 hemos diagnosticado 24 pacientes de EH. La edad media fue de 39,8 (20-76) años; 15 hombres y 9 mujeres. El número de casos con síntomas B fue de 9 (37.5%). El diagnóstico se realizó en biopsia de adenopatía en 23 casos y en 1 en medula ósea. Los subtipos histológicos fueron: esclerosis nodular 20, celularidad mixta 2, clásico rico en linfocitos 1 y depleción linfocítica 1. Siete pacientes presentaron enfermedad localizada sin factores de mal pronóstico, 9 enfermedad localizada con factores de mal pronóstico, y 8 eran estadios avanzados. Las regiones afectas por orden de frecuencia fueron cervical (70.8%), mediastino (62.5%), axilar (37.5%), retroperitoneo (29.2%) e inguinal (16.7%). La enfermedad se documentó como voluminosa en el 37.5% de los casos. Se observó enfermedad extranodal (hepática, esplénica u otra) en el 20.8% de los casos. Dos pacientes eran VIH positivos. Todos los pacientes recibieron quimioterapia en primera línea, 22 tipo ABVD y 2 BEACOPP. El número de ciclos de ABVD osciló entre 4 y 8 según el estadio, factores pronósticos y respuesta al tratamiento. El 45.8% de los pacientes recibió radioterapia sobre área afectada.

**Resultados:** Veintitrés pacientes están vivos (95.6%), 20 en remisión completa continuada (83.3%) y 3 recayeron/progresaron a los 5, 6 y 23 meses de finalización del tratamiento, rescatándose con ESHAP y trasplante autólogo en 2 casos. El tercer rechazo el trasplante. Ninguno de los 3 alcanzó una remisión completa. La mediana de seguimiento de la serie es de unos 4 años. Un paciente de 76 años falleció de sepsis por S. aureus tras la primera dosis de tratamiento. Se han observado 3 casos sugestivos de toxicidad por bleomicina y 1 caso de cardiotoxicidad severa.

**Comentarios:** Se confirma el buen pronóstico general de la EH a medio plazo. Existe un predominio marcado de la variante esclerosis nodular. Los pacientes que progresaron correspondían a dicha variante histológica. Los escasos pacientes que recaen/progresan tras un tratamiento de primera línea tienen mal pronóstico. La mitad de los pacientes recibieron radioterapia. La toxicidad es significativa.

### TROMBOPENIA AGUDA RELACIONADA CON LA INFUSIÓN DE RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE UNA TRICOLEUCEMIA

Pb-105

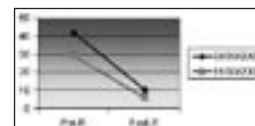
M.D. García Malo<sup>1</sup>, M.C. Fernández Miñano<sup>1</sup>, M. Rodríguez Manotas<sup>2</sup>, A. Acedo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hematología. <sup>2</sup>Servicio de Laboratorio, Hospital Vega Baja, Orihuela

**Introducción:** Las reacciones agudas en relación con la infusión de Rituximab son frecuentes y se relacionan con el síndrome de liberación de citocinas. Sin embargo, los efectos hematológicos secundarios son muy infrecuentes. Describimos el caso de un paciente diagnosticado de una tricoleucemia en recaída, tratado con rituximab, que desarrolló una trombopenia aguda con síndrome hemorrágico tras la infusión de este fármaco.

**Caso clínico:** Varón de 67 años diagnosticado de una tricoleucemia en progresión. Seis años antes se diagnosticó tras acudir al Hospital por una infección necrotizante muscular que obligó a un drenaje quirúrgico. En ese momento presentaba una pancitopenia, que se acompañaba de una discreta esplenomegalia e infiltración en médula ósea por una Tricoleucemia. Recibió tratamiento con Cladribina y se obtuvo una respuesta parcial. El paciente permanece asintomático y sin tratamiento hasta el momento actual en el que se evidencia progresión de la enfermedad, con aparición de esplenomegalia, anemia progresiva y trombopenia. Se decide, con estos datos, tratamiento con Rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 dosis. Previamente a la primera infusión, la cifra de plaquetas era de 42 x 10<sup>9</sup>/L. No presentó ninguna reacción aguda en relación con la infusión. Cuatro horas después del tratamiento, comienza con gingivorragia y en el hemograma de control realizado presentaba una cifra de 9 x 10<sup>9</sup>/L plaquetas. Se transfundió un pool de plaquetas y cesó el sangrado alcanzando 30x 10<sup>9</sup>/L plaquetas post-transfusión. Siete días más tarde se administró la segunda dosis de Rituximab. La cifra de plaquetas previa al tratamiento era de 29 x 10<sup>9</sup>/L. Dos horas después de finalizar el tratamiento vuelve a presentar gingivorragia y en el hemograma de control realizado, presenta una cifra de 6 x 10<sup>9</sup>/L plaquetas. Tras la suspensión definitiva del Rituximab el paciente ha recibido un nuevo ciclo de Cladribina, con respuesta hematológica parcial (plaquetas: 96 x 10<sup>9</sup>/L).

**Conclusión:** Hay muy pocos casos referidos en la literatura de trombopenia aguda secundaria a la infusión de Rituximab. La mayoría de ellos se han descrito en linfomas del manto, postulándose como factores de riesgo la presencia de esplenomegalia y la infiltración de la médula ósea. Se recomienda pues, en estos casos, una monitorización estrecha del paciente aunque, en general, no es frecuente la presencia de un síndrome hemorrágico en este contexto.



**LINFOMA T ANGIOINMUNOBLÁSTICO, RESPUESTA EXAGERADA A ANTÍGENOS Y MANIFESTACIONES SISTÉMICAS**

**Pb-106**

B. Cabanas López de Vergara, A. Fernández Fernández, A. Cabanas López de Vergara  
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

**Introducción:** La linfadenopatía angioinmunoblástica se consideró una entidad premaligna pero actualmente la OMS la considera dentro de las formas nodales de neoplasias de células maduras T y NK. En algunos casos se desarrollan LNH-B de células grandes asociadas a EBV. Existe una activación inmune con aumento de expresión de citocinas, defectuosa respuesta funcional T, expresión aumentada de factor de crecimiento endotelial y activación de mastocitos. El diagnóstico es muy difícil por las alteraciones que se producen en la estructura de los ganglios linfáticos. Requiere descartar otros procesos como adenopatías reactivas, motivo por el que se realiza esta comunicación.

**Caso clínico:** Varón 71 años. Intolerancia a la lactosa. Febrícula, astenia, exantema cutáneo pruriginoso, artralgias desde meses, cefalea y disnea de esfuerzo. Adenopatía laterocervical derecha. Edemas en MMII. Tos seca. En frotis de sangre periférica inmunocitos, eosinofilia. IgM anti-C. Burnett+, IgG anti-VCA VEB+, IgM anti-VCA VEB-. Ecocardiograma normal. Anemia hemolítica autoinmune, trombopenia. Crioglobulinas positivas. Hiperfibrinogenemia policlonal. Transaminasas elevadas. Coluria. Biopsia de adenopatía laterocervical de difícil valoración por presencia de proliferación vascular y granulomas de linfocitos T que enmascaran clones malignos. Inmunoblastos de aspecto normal que demuestran diferenciación plasmocítica, eosinofilia y células plasmáticas. Linfoma T Angioinmunoblástico. Ingresa en UCI por insuficiencia respiratoria importante. En TAC imágenes parcheadas aumento de densidad en vidrio deslustrado, derrame pleural izquierdo. Adenopatías mediastínicas prevasculares y subcarinales. Ag. A. Fumigatus + Ag. A. Niger + Ag. A. Nidulans + en hemocultivo. Ag. de Legionella positivo en orina.

**Conclusiones:** Aunque sólo representen un 25% de los Linfomas T, que puede estar precedido por proliferaciones oligoclonales B, la asociación de adenopatías, rash cutáneo, crioglobulinemia e inmunocitos en sangre periférica debe hacer pensar en linfoma T angioinmunoblástico. Tiene mal pronóstico los pacientes se suelen diagnosticar en estadios avanzados y fallecen debido a infecciones más que al desarrollo de crecimiento tumoral por trastornos en la regulación del sistema inmune, que determinan respuesta exagerada a antígenos y resistencia disminuida a infección. Menos de un tercio de los pacientes con linfadenopatía angioinmunoblástica tendrán una enfermedad benigna, producida por una reacción inmunitaria o medicamentos como la penicilina o la metildopa, que regresa espontáneamente con la retirada de los mismos.

**DARBEPOETIN ALFA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA: RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO RADAR**

**Pb-108**

A. Alegre<sup>1</sup>, M.J. Allegue<sup>2</sup>, A. Fernández de Sevilla<sup>3</sup>, J.L. Bello<sup>4</sup>, R. de Paz<sup>5</sup>, J.M. Mayans<sup>6</sup>, M.J. Romero<sup>7</sup>, E. Rámila<sup>8</sup>, M. Rodríguez<sup>9</sup>, B. Aguado<sup>1</sup>

Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Montecelo. Pontevedra. <sup>3</sup>Institut Català d'Oncologia. Barcelona. <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. <sup>5</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>6</sup>Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. <sup>7</sup>Hospital Rafael Méndez. Lorca (Murcia). <sup>8</sup>Hospital Parc Taulí. Sabadell (Barcelona). <sup>9</sup>Complejo Hospitalario de Orense

**Introducción y objetivos:** Darbepoetin alfa (DA) es un potente agente estimulador de la eritropoyesis (AEE) que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia (AIQ) tanto en pautas semanales como cada tres semanas. El objetivo de este trabajo es describir el patrón de uso de DA en pacientes con enfermedad linfoproliferativa y AIQ, dentro del contexto de la práctica clínica en España.

**Metodología:** Estudio observacional, abierto, retrospectivo, realizado en 58 centros españoles (estudio RADAR). Pacientes:  $\geq 18$  años, diagnosticados de neoplasia no mielóide con AIQ y tratados con DA entre octubre 2005 y octubre 2006. Se recogieron datos demográficos y características clínicas, quimioterapia (QT) y radioterapia (RT), administración de DA, transfusiones y niveles de hemoglobina (Hb) desde el inicio del tratamiento con DA hasta un máximo de 16 semanas o la interrupción del tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 187 pacientes con enfermedad linfoproliferativa. La edad mediana fue de 71,6 años (rango: 23,8-88,9) con un 64,7% de los pacientes con edad  $> 65$  años, el 50,3% eran mujeres y ECOG 0-1 en el 67,4% de los pacientes. La mayoría de los pacientes presentaban estadio III (35,8%) o estadio IV (27,3%) en el momento de la inclusión. El 64,7% de los pacientes no había recibido QT/RT previa y un 7,5% había recibido tratamiento con AEE anteriormente. Los tumores primarios más frecuentes fueron mieloma múltiple (44,4%) y linfoma no Hodgkin (38,5%). Al inicio del tratamiento con DA, la Hb media fue de 9,7 g/dl (DE 1,1) con la mayoría de los pacientes (62,5%) con Hb basal entre 9-11 g/dl. DA se administró una mediana de 91,0 días (rango: 16,0-112,0) siendo la administración semanal (58,3%) y cada tres semanas (32,1%) las más habituales. La Hb media a las 4, 8, 12 y 16 semanas de tratamiento con DA fue de 10,9 g/dl (DE 1,8), 11,2 g/dl (DE 1,8), 11,3 g/dl (DE 1,9) y 11,5 g/dl (DE 2,0) respectivamente. El 70,9% (IC 95% 63,3%-78,6%) de los pacientes alcanzaron el nivel de Hb objetivo (Hb  $\geq 11$  g/dl). Un total de 32 pacientes (17,8%) requirieron recibir transfusiones de hemáties desde la semana 5 al final del periodo de observación. En general, el tratamiento con DA fue bien tolerado. Tan sólo en cinco pacientes (3%) se reportó un acontecimiento adverso relevante (eventos trombóticos).

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio demuestran que el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia con Darbepoetin Alfa en pacientes con procesos linfoproliferativos resulta efectivo en la práctica clínica habitual y es bien tolerado. Estudio realizado gracias a una beca educacional de AMGEN S.A.

**FORODESINA COMO TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: INFORME DE UN CASO**

**Pb-107**

J. Loscertales, R. Vidal, A. Velasco, S. Martínez, N. García-León, S. Martínez-González, M. Roig, A. Alegre  
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

La forodesina es un fármaco en investigación en la leucemia linfática crónica (LLC). Es un nuevo análogo de las purinas que inhibe la enzima *purine nucleoside phosphorylase* (PNP). Se presenta el caso de una mujer de 59 años.

Se diagnosticó en noviembre de 1998. Requirió tratamiento en enero/2000, con adenopatías crecientes y tiempo de duplicación linfocitaria (TDL) corto: recibió clorambucil, 0,8 mg/kg en ciclos quincenales, durante un año, con respuesta parcial (RP). En octubre/2001, de nuevo por TDL corto, se pauta fludarabina+ciclofosfamida (FC), junto con rituximab, completando 3 ciclos. Alcanzó remisión completa (RC), pero se suspendió por neutropenia prolongada.

En octubre de 2008 presenta adenopatías cervicales, axilares e inguinales bilaterales de 2 cm; esplenomegalia a 2 cm, sin citopenias significativas ni síntomas B, leucocitos (L)  $199 \times 10^9/L$  (neutrófilos 4%, linfocitos 96% -duplicados en menos de 6 meses-), hemoglobina (Hb) 11 g/dL, plaquetas  $172 \times 10^9/L$ , beta2 microglobulina normal, LDH 692 U/L (límite alto de lo normal 480); CD38 negativo y ZAP70 positivo; FISH: 10% deleción (17p13) (en el límite de detección); biopsia de MO: patrón nódulo-intersticial.

Se inicia el 3/11/08 Forodesina a 40 mg/m<sup>2</sup>/d IV de lunes a viernes, por 4 semanas. Recibió hidratación y allopurinol desde 48 horas antes, hasta el inicio de la 3ª semana, así como cotrimoxazol y valaciclovir. La tolerancia clínica fue excelente, sin efectos adversos. Reevaluada tras la 4ª semana de tratamiento, presenta respuesta parcial (RP); hemograma con L  $34,5 \times 10^9/L$ , Hb 10,4, plaquetas  $140 \times 10^9/L$ , y exploración sin adenopatías ni visceromegalias palpables. Continuó hasta una 8ª semana de tratamiento, presentando después adenopatías laterocervical (1 cm) y axilar izquierda (2,5 cm), coincidentes sin embargo con la máxima reducción leucocitaria (L  $24 \times 10^9/L$ ), Hb 10,8 g/dL, plaquetas  $151 \times 10^9/L$ . Requiere 2 meses más tarde nueva línea de tratamiento: L  $83,46 \times 10^9/L$ , junto con adenopatías axilares de hasta 4 cm. Actualmente está en RP tras un 3er ciclo de FC.

Forodesina a la dosis referida parece un tratamiento muy bien tolerado, con una aparente actividad clínica dada la reducción apreciada en la leucocitosis y enfermedad palpable, si bien es probable que con dosis más altas se alcancen respuestas mejores y más duraderas. Asimismo, la potencial combinación con otros fármacos activos en LLC, junto a su formulación oral -actualmente en desarrollo- hacen de este fármaco una opción que merece ser explorada con más estudios.

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ALEMTUZUMAB EN UNA LEUCEMIA REFRACTARIA DE LINFOCITOS T GRANDES GRANULARES**

**Pb-109**

I.L. San Román, N. Golbano, R. Herrera, D. de Miguel Llorente, B. Pinedo  
Hospital Universitario de Guadalajara

**Introducción:** Los síndromes linfoproliferativos de linfocitos grandes granulares son raros ( $< 3\%$  de todas las leucemias de linfocitos) y generalmente indolentes, por lo que aproximadamente el 50% de los pacientes no precisan tratamiento. En caso de precisar, el tratamiento estándar incluye inmunosupresores y/o agentes citotóxicos. Sin embargo, ninguna de estas estrategias ha demostrado su efectividad en alcanzar un control durable de la enfermedad, aunque los datos son escasos por el número limitado de pacientes.

**Caso clínico:** Describimos el curso de la enfermedad de un varón de 76 años de edad, con una leucemia de linfocitos T grandes granulares CD52+, dependiente de transfusiones desde el momento en el que falló el tratamiento estándar (ciclosporina A y metotrexato oral a dosis bajas), y alcanzó un buen control de la enfermedad a largo plazo con Alemtuzumab (30 meses). El alemtuzumab fue administrado primero intravenoso (día 1, 3 mg; día 2, 10 mg; día 3, 30 mg, posteriormente 30 mg iv 3 veces por semana, durante 6 semanas; luego una vez a la semana durante 3 semanas), y posteriormente subcutáneo (30 mg cada 3 semanas durante 16 meses; luego 30 mg mensuales, durante 21 meses).

**Resultados:** el paciente llegó a ser independiente de transfusiones (Hb máxima 15g/dl y plaquetas  $140.000/mm^3$ , al inicio Hb 7,8 g/dl y plaquetas  $< 10.000/mm^3$ ) y permanece en remisión, 30 meses después de la dosis inicial y 9 meses después de suspender el tratamiento. No se observó ningún efecto adverso.

**Conclusiones:** 1) Aunque el metotrexato y la ciclosporina son efectivos como tratamiento de primera línea de la leucemia de linfocitos T grandes granulares, probablemente el alemtuzumab pueda jugar un papel adicional, sobre todo en el caso de enfermos

**LINFOMA NK BLÁSTICO. APORTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

M. Bourgeois García, G. Martínez García<sup>1</sup>, L. Medina Marrero, E.J. Díaz Gálvez, M. Álvarez Quiñonez<sup>2</sup>, J. Fernández Calvo  
Servicios de Hematología y <sup>1</sup>Anatomía Patológica.  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

**Pb-110**

El linfoma NK blástico es un tipo infrecuente de linfoma no Hodgkin, que se incluye en la clasificación EORTC-WHO como entidad independiente. Suele cursar con afectación extraganglionar, principalmente cutánea. La inmunohistoquímica presenta positividad para marcadores de células NK inmaduras, siendo negativos para antígenos panT y B.

Varón de 74 años consulta por lesión cutánea y masa femoral de un mes de evolución. *Exploración:* palidez cutáneo-mucosa, lesión violácea indurada en pierna izquierda de 2 cm y masa femoral de 5 cm, de consistencia dura, adherida a planos profundos. *Hemograma:* hemoglobina 9,5gr/dl, leucocitos  $3,38 \times 10^9$ , plaquetas  $97 \times 10^9$  y fórmula normal. Serología VEB negativa. *Biopsia ganglionar:* arquitectura alterada por infiltrado linfoide de predominio difuso y focalmente patrón paracortical permeando centros germinales residuales, elevado índice mitótico, apoptosis y fagocitosis de restos nucleares, elevada relación núcleo/citoplasma, cromatina grumosa, nucleolo poco evidente y fenotipo CD3+, CD5+, coexisten células con hábito blástico de mayor tamaño que expresan TdT+, CD4+, CD56+, CD43+, CD20-, CD68-. *Biopsia cutánea:* infiltrado dermo-hipodérmico de elementos linfoides con patrón difuso y áreas vagamente nodulares de morfología y fenotipo similares a las observadas en el ganglio. *Biopsia de médula ósea bicrestal anterior:* Infiltración por células dendríticas similares a las observadas en ganglio y piel. TC tóraco-abdominal: imágenes nodulares en región interaortocava e hilio renal izquierdo de 3 cm y en región obturatriz e inguinal izquierda de 5 y 6 cm, respectivamente. *Tratamiento:* CHOP 21 (x6) con remisión parcial. Seis meses después consultó por sudoración y lesiones cutáneas. objetivándose además de numerosas lesiones papulosas en parte alta de tórax y nódulo violáceo en la región inferior derecha de 3x2cm, adenopatía axilar de 3cm y aumento del tamaño parotídeo izquierdo con dos nódulos de 1,5cm. *Hemograma:* hemoglobina 10,4 gr/dl leucocitos  $14,85 \times 10^9/l$  plaquetas  $39 \times 10^9/l$  y fórmula normal. *Bioquímica:* LDH 459,  $\beta$ 2micro 3,6. *Biopsia de cavum:* Infiltrado linfoide difuso con fenotipo TdT+, CD4+, CD56+. Punción ganglionar y biopsia de MO compatible con infiltración por linfoma NK blástico. Quimioterapia de rescate con hiperCVAD.

**Conclusión:** Se describen las características clínicas, los hallazgos histopatológicos, y la pobre respuesta al tratamiento de un linfoma NK blástico con expresión cutánea significativa, tanto al diagnóstico como en la recaída precoz. Se ha revisado la literatura de esta entidad poco frecuente, generalmente VEB+, sin embargo se ha descrito algún caso con asociación de VEB- y CD68-.

**DESARROLLO DE LINFOMA T PERIFÉRICO CON EXPRESIÓN CUTÁNEA EN UN PACIENTE CON LIPODISTROFIA AUTOINMUNE EN TRATAMIENTO CON LEPTINA**

R. García-Muñoz, J. Feliu, J. Calavia, P. Herrera, M.J. Nájera, B. Moreno, R. Jiménez, V. Roldán, A. Campeny, M.P. Rabasa, C. Panizo<sup>1</sup>  
Hospital San Pedro. Logroño. La Rioja. <sup>1</sup>Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

**Pb-112**

**Introducción:** La asociación entre linfoma T periférico y lipodistrofia adquirida es extremadamente raro.

**Caso clínico:** Mujer de 61 años de edad, con diagnóstico en 2006 de lipodistrofia autoinmune adquirida, hepatoesplenomegalia y neutropenia autoinmune. En el estudio de médula ósea se detectó una pequeña población clonal CD4+, CD7-, CD2débil y CD3+. La paciente inició tratamiento con leptina con un adecuado control de la diabetes asociada a la lipodistrofia. En enero de 2009, la paciente ingresa por presentar una gran ulceración en talón izquierdo, aparición de nódulos subcutáneos, linfocitosis y sudoración profusa. Se realizó biopsia de la ulceración y de los nódulos subcutáneos con resultado anatomopatológico de linfoma T periférico. En el estudio de extensión con PET-CT, biopsia ósea y muestra de LCR se diagnostica de linfoma T periférico estadio IV-B con afectación ganglionar, médula ósea, lesiones cutáneas y afectación de SNC. Se inició tratamiento con un esquema de poli-quimioterapia con fludarabina-ciclofosfamida-doxorubicina (GDP) alternando con gemcitabina-ifosfamida-oxaliplatino (GIFOX) y Depocyt intratecal, con muy buena respuesta parcial después de 5 ciclos (cada 14 días) y desaparición de la infiltración de SNC por inmunofenotipo. Se decidió consolidar la respuesta con alemtuzumab debido a que la paciente no tiene donante familiar para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y se encuentra actualmente en búsqueda de donante no emparentado. Se administró tratamiento con alemtuzumab, presentando en la tercera dosis (30mg por vía endovenosa) una reacción anafiláctica y pancitopenia prolongada. Inmediatamente después de la salida de aplasia sucedió una rápida progresión (en 48 horas) de las lesiones en la piel, con aparición de nuevos nódulos subcutáneos y conglomerados adenopáticos. Actualmente la paciente presenta buen estado general, tolerando adecuadamente el tratamiento de rescate con metotrexato-Ara-C en espera de encontrar un donante no emparentado para intentar trasplante alogénico si se consigue una buena respuesta con la quimioterapia.

**Comentario:** Después de una revisión bibliográfica sólo hemos encontrado dos casos parecidos a nuestra paciente. Podría existir una asociación entre la lipodistrofia adquirida (enfermedad autoinmune contra células adiposas) y la generación de linfoma de células T. No está claro si la leptina (estimula los linfocitos T) puede tener como efecto adverso la proliferación de clones T anómalas, con la subsiguiente generación de síndromes linfoproliferativos.

**RESPUESTA RÁPIDA EN UN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO TRATADO CON DOSIS BAJAS DE LENALIDOMIDA EN MONOTERAPIA**

E. Clavero, F. Hernández, M.J. Rodríguez  
Hospital Santa Ana. Motril (Granada)

**Pb-111**

**Objetivos y fundamentos:** El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna que se caracteriza por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, la producción de una inmunoglobulina monoclonal detectable en suero y/u orina, y la presencia de lesiones osteolíticas (1). El pronóstico de los pacientes con MM ha mejorado en los últimos años con la aparición de nuevos agentes terapéuticos. El último agente en llegar, lenalidomida en combinación con dexametasona, fue aprobada para el tratamiento de pacientes con MM que se han sometido como mínimo a una terapia anterior (2). Recientemente se ha comunicado la eficacia de la monoterapia de lenalidomida en MM (3). Nuestro trabajo presenta la evolución de un paciente multitratado al que se le administra lenalidomida en monoterapia.

**Métodos y pacientes:** Varón de 78 años diagnosticado de MM en octubre de 2001 con dolor lumbar invalidante, síndrome constitucional asociado con pérdida de peso, ECOG 2-3 y presencia de IgA  $\lambda$ . Radiológicamente se observaron lesiones líticas y en el aspirado medular infiltración de un 30% de células plasmáticas maduras. El paciente recibió previamente VAD, melfalán+TASPE, dexametasona, bortezomib, zolendronato, dexametasona, melfalán, por este orden y en un periodo de 7 años. En septiembre de 2008 se comienza el tratamiento con lenalidomida 25mg/día cada 21 días en ciclos de 28 días.

**Resultados:** Concentración basal de IgA  $\lambda$  de 3,7g/dl. Concentración IgA  $\lambda$  tras 6º ciclo: 1g/dl de IgA  $\lambda$ . Actualmente recibe lenalidomida 5mg/día/21 días con descansos de 10 días, en mantenimiento con eritropoyetina y G-CSF. Se documenta hipertransaminasemia en el día 12 del primer ciclo de 25mg (3x límite superior de normalidad), reduciéndose la dosis de lenalidomida a 10mg. La dosis se reduciría a 5mg en el siguiente ciclo (3er ciclo de tratamiento) por erupción cutánea.

**Conclusión:** Esta experiencia muestra respuesta con lenalidomida en monoterapia en un paciente con MM al que se le administró previamente múltiples esquemas terapéuticos. El ajuste de dosis de lenalidomida, a una dosis de 5mg/día cada 21 días, es una alternativa eficaz en el tratamiento de pacientes con MM, cuando el perfil de tolerancia del paciente así lo aconseje. Para la realización de este trabajo no se ha contado con ayudas o fuentes de financiación.

**LINFOMA PANCREÁTICO PRIMARIO. A PROPÓSITO DE UN CASO**

I. Nieves, J.D. González San Miguel, M. Caballero, J.M. Bosch, J. Afonso, J.M. Santana, R. Fernández, M.C. Losada, J. Ruano, F. Fernández, M. Tapia, S. Soler, S. Guedes, V. Peri, J.M. Díaz Cremades  
Servicios de Hematología, Radiología y Anatomía Patológica.  
Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria

**Pb-113**

**Introducción:** El linfoma pancreático primario (LPP) es una enfermedad extremadamente rara. Representa menos del 2% de los linfomas extranodales y el 0,5% de todas las masa pancreáticas.

**Caso clínico:** Varón de 67 años, fumador, que acude a urgencias por dolor epigástrico de un mes de evolución acompañado de náuseas, febrícula, vómitos biliosos y pérdida de un 10% de peso en dos semanas. En la analítica destacaba amilasa de 300 U/l y lipasa de 600 U/l con transaminasas normales. La ecografía mostraba un lesión hipodensa en proceso uncinado pancreático con dos quistes adyacentes planteando la posibilidad de neoplasia pancreática vs pancreatitis focal. En TAC se objetivó tumoración de cabeza pancreática con adenopatías retroperitoneales. Tras biopsia se diagnostica de LNH foliular grado 3 con focos de transformación a difuso de células grandes. Tras 8 ciclos de R-CHOP y en mantenimiento con Rituximab el paciente alcanzó la remisión completa manteniéndola 44 meses después. Las series publicadas presentan escaso número de pacientes siendo la mayoría varones de mediana edad con LNH células grandes B difuso en el 60% de los casos y siendo el pronóstico favorable en gran parte de los casos.

**Conclusiones:** El LPP tiene características clínicas y radiológicas indistinguibles de un adenocarcinoma pancreático por lo que es vital un diagnóstico histológico precoz por ser este linfoma potencialmente curable.

**COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ATRIBUIDAS A LA ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE CITARABINA LIPOSOMAL**

**Pb-114**

E. Jaro Arias, J. Sánchez-Calero Guilarte, M.A. Andreu Costa, B. Fernández Jiménez, D. Monteagudo Sáiz, M.J. Gómez Vázquez  
*Hospital de Móstoles. Madrid*

La administración intratecal (i.t.) de citarabina liposomal (Depocyte) ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la meningitis linfomatosa; sin embargo, el uso concomitante con quimioterapia sistémica como dosis altas de metotrexato puede aumentar su neurotoxicidad. Comunicamos el caso de un varón de 61 años diagnosticado en septiembre 2006 de linfoma del manto variante blástica que alcanzó remisión completa tras tratamiento con R-hipercVAD. En abril-08 presentó recidiva neuromeningea y se trató con dosis altas de metotrexato (8g/m<sup>2</sup>) (x4) junto con Depocyte intratecal en los dos primeros ciclos, seguido de autotrasplante de progenitores hemopoéticos y continuando después con la administración i.t. cada 2 semanas de Depocyte. Previo a la administración de la 5ª dosis el paciente comenzó con mareo/inestabilidad, visión borrosa/diploplía referida a visión lejana, cefalea intermitente, falta de atención y alteraciones del comportamiento. Se realizó una valoración neurológica completa y estudios complementarios que incluyeron P. Lumbar con estudio del LCR mediante citometría de flujo, RNM cerebral y PCR en LCR y sangre para virus JC. No se administraron nuevas dosis de Depocyte y el paciente evolucionó satisfactoriamente hasta la resolución de los síntomas en el plazo aproximado de un mes. El cuadro neurológico fué atribuido a la administración de la citarabina liposomal intratecal habiéndose descartado razonablemente otras causas como recaída linfomatosa, leucoencefalopatía multifocal progresiva u otras infecciones del SNC.

**LINFOMA MALT TIROIDEO. ENTIDAD POCO FRECUENTE. DIFICULTAD ANATOMOPATOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO**

**Pb-116**

S. García-Fernández<sup>1</sup>, A. Pascual Martínez<sup>2</sup>, M.A. Pozas Mañas<sup>1</sup>, C. Castejón<sup>2</sup>, B. Escudero<sup>2</sup>, J. Fortés Alen<sup>3</sup>, C. Santonja Garriga<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Infanta Elena Valdemoro (Madrid). <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Los Linfomas no Hodgkin de la glándula tiroidea es una entidad muy poco frecuente, suponen el 1% de neoplasias tiroideas. Los Linfomas MALT son linfomas asociados a mucosas, comprenden un 7% de todos los linfomas. Es frecuente su asociación a trastornos autoinmunes. Se afecta en primer lugar y como más frecuentemente el tracto gastrointestinal, seguido de pulmón, cabeza y cuello, anejos oculares, piel y tiroides. Material y métodos: Presentamos el caso de una paciente de 55 años, vista por cirugía por bocio tiroideo para tiroidectomía total. La anatomía patológica comenta como resultado una tiroiditis linfocitaria con extenso componente linfocitario, con zonas que sugieren presencia de linfoma tipo MALT y otras zonas con nódulo blástico, correspondiente a transformación a linfoma de alto grado. Al realizar el estudio inmunohistoquímico, los datos no eran concluyentes para estructuras foliculares (bcl-2, bcl-6, CD10, MUM-1), CD 20 negativo. No se detectaba reordenamiento molecular clonal de estirpe B o T. Existía un predominio leve-moderado de células plasmáticas que expresan cadenas ligeras kappa. El TAC demostraba adenopatías laterocervicales bilaterales de 1-1.5 cm de diámetro, no se evidenciaban adenopatías ni lesiones a otros niveles. Tanto el hemograma, como bioquímica (con LDH en rango normal) y proteinograma eran normales. IgG 1449 mg/dl, IgA 529 mg/dl, IgM 142 mg/dl. Beta-2 microglobulina 2.77 mg/ml (referencia 1.5-2.4). Inmunolectroforesis en suero y orina sin alteraciones. Se realiza aspirado de médula ósea y biopsia que no demuestra alteraciones significativas y sin evidencia de infiltración por linfoma. Citogenética en médula ósea normal. Ante el diagnóstico de Linfoma MALT tiroideo con nódulo de transformación a linfoma de alto grado, estadio IIE, decidimos iniciar tratamiento quimioterápico según esquema CHOP (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, prednisona) por 6 ciclos, con excelente respuesta. Debido a tiroidectomía total no se considera la radioterapia asociada a la quimioterapia. Conclusión: Presentamos el caso por lo poco frecuente y la dificultad diagnóstica que resultó desde el punto de vista anatomopatológico. La coexistencia de Linfoma MALT con histología de linfoma alto grado debe plantear el esquema de tratamiento como linfoma agresivo. El pronóstico depende de la histología, la extensión y el estadiaje de la enfermedad al diagnóstico. La combinación de quimioterapia +/- radioterapia +/- cirugía es de elección para linfomas de alto grado del tiroides, con excelentes respuestas.

**LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS CON INMUNOFENOTIPO Y CUADRO CITOMORFOLÓGICO ATÍPICO**

**Pb-115**

A. Azevedo1, J. Pereira1, M. Acosta1, A. Reichert<sup>2</sup>, A. Reis<sup>1</sup>, C. Silva<sup>1</sup>, M. Steglich<sup>1</sup>, P. Silva<sup>1</sup>, F. Lima<sup>2</sup>, E. Júnior<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Laboratorio de Hematología y <sup>2</sup>Servicio Hematología. Hospital S. Francisco Xavier. Lisboa. Portugal

**Fundamento/objetivo:** Leucemia de Células Plasmáticas (LCP) y Mieloma Múltiple (MM) corresponden a neoplasias diseminadas de células plasmáticas. LCP es una condición rara que puede estar presente en el momento de diagnóstico (LCP primario) o durante la fase terminal de MM (LCP secundario), o transitoriamente en un paciente con MM infectado. Una proporción más alta de mieloma IgD, IgE o de cadenas ligeras presentan como LCP, comparado a IgG o IgA. Las células plasmáticas patológicas circulantes mientras totalizan 2x10<sup>9</sup>/L o más de 20% del total de leucocitos. Pueden parecer células plasmáticas maduras o ser muy anormales con rasgos mínimos de diferenciación celular, pero a menudo son pequeñas con poco citoplasma, como linfocitos plasmocitoid.

**Paciente:** Mujer de 73 años, señales clínicas de anemia, marcado cifosis y dolor de espalda. Tratada con Bortezomib.

**Resultados:** Totales de leucocitos y plaquetas normales, linfocitosis relativa y absoluto (57%). Anemia normocromic/normocítica, no célula plasmática, coloración del fondo o rouleaux observados. Componente M (cadenas ligeras libres kappa) y proteína Bence-Jones, beta2-microglobulina, kappa/lambda total y libre elevados, Ig policlonal disminuido. Médula ósea: 85% de células plasmocitoid y 8% de células plasmáticas dismórficas (dos núcleos, cromatina difusa, citoplasma hipobasófilo y Golgi pobremente desarrollado), indicando MM. Biopsia médula ósea: infiltración difusa de pequeños linfocitos CD20 positivo, diferenciación plasmocitoid y expresión de cadenas ligeras libres kappa. Inmunofenotipo médula ósea: 85% de células plasmáticas, expresando CD138 y CD38, CD19 negativo. CD56 en 40% de células plasmáticas, CD117 +/-, CD20 y cadenas kappa positivo, indicando MM. Inmunofenotipo sangre periférica: 20% de células plasmáticas CD138, CD38 (débil) y CD56 positivo, CD45 y CD19 negativos, mientras indicando LCP. Radiografía del esqueleto y resonancia magnética de columna y craneal: lesiones osteolíticas múltiples. Cariotipo y técnica del FISH esperan resultados. Guarda el tratamiento con una buena respuesta clínica y laboratorial.

**Conclusiones:** Este es un ejemplo raro de LCP con expresión morfológica periférica atípica en que el inmunofenotipo fue crucial para el diagnóstico (expresión de CD56 aberrante, en lugar de ser CD56 negativo, como él se espera en 80% de casos de LCP). La mayoría de las señales clínicas es similar en el mieloma, pero LCP es una enfermedad agresiva caracterizada por un curso fulminante y prognosis pobre, en que ha habido una escasez de estudios que evalúan las estrategias del tratamiento óptimas.

**SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN PACIENTE CON LLC-B**

**Pb-117**

E. Anduaga, P. Sánchez Godoy, C. Pérez Pons, M. Berberana, M. Riaza, Peñalver, C. Bombin, M. J. Requena, R. Rodríguez, E. Yebra  
*Servicio de Hematología. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés (Madrid)*

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico (SHF) es un estado hiperinflamatorio caracterizado por fiebre prolongada, citopenias, hepatoesplenomegalia y hemofagocitosis por macrófagos activados morfológicamente normales. Es típica la elevación de ferritina, triglicéridos y alteraciones de la coagulación. Suele asociarse a una función inadecuada de células NK y T citotóxicas. Los desencadenantes más frecuentes son los agentes infecciosos (especialmente los virus del grupo herpes), los linfomas y las leucemias.

**Caso clínico:** Varón de 63 años diagnosticado de LLC-B que recibió 5 ciclos de fludarabina y ciclofosfamida, con respuesta parcial (reducción de adenopatías, infiltración medular < 1% por CME, recuentos normales en SP y persistencia de esplenomegalia). A las 3 semanas del último ciclo presentó fiebre, mialgias, astenia, tos, aumento de esplenomegalia y edemas en mmii. En la analítica presentaba: pancitopenia, LDH 975 U/L y ferritina 1679 ng/ml. Los Hemocultivos, la antigenemia para aspergillus, toxoplasma y criptococo, la PCR para VEB Y CMV y el antígeno en orina para neumococo y legionela fueron negativos. En el AMO se objetivan macrófagos y células histiocitarias con aisladas imágenes de eritrofagocitosis. A pesar de la instauración de antibioterapia de amplio espectro con antifúngicos y antivirales presenta empeoramiento progresivo clínico y analítico con neutropenia severa y requerimientos transfusionales casi a diario llegando a alcanzar ferritina de 32000ng/ml, LDH de 2736U/L y bilirrubina de 13mg/dl. Se inició tratamiento con corticoides, inmunoglobulinas, ciclosporina y rituximab sin respuesta favorable falleciendo por fallo multiorgánico.

**Conclusiones:** En nuestro caso llama la atención la escasa asociación de SHF con LLC, con pocos casos descritos al revisar la literatura, sin embargo nuestro paciente presentaba varios criterios para SHF. La aparición de SHF en hemopatías es un fenómeno conocido que cursa en general con el fallecimiento del paciente, a pesar del tratamiento inmunosupresor, por lo que se deben investigar nuevos esquemas de tratamiento que den mejores resultados en pacientes con hemopatías, junto a las medidas habituales de soporte. En LLC la demostración de infección por virus oportunistas, debido a su inmunodepresión por la LLC y/o al tto citotóxico, hace sospechar que agentes infecciosos desconocidos estén implicados en su etiología.

### LINFOMA T HEPATOESPLÉNICO GD: UN ÉXITO TERAPÉUTICO TRAS ESHAP Y AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. IMPORTANCIA DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN SU DIAGNÓSTICO

Pb-118

M. Callejas<sup>1</sup>, D. Subirá<sup>2</sup>, A. Román<sup>2</sup>, E. Prieto<sup>2</sup>, C. Soto<sup>2</sup>, S. Castañón<sup>2</sup>, J. Outeiriño<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid).  
<sup>2</sup>Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Introducción:** El linfoma T hepatoesplénico  $\gamma\delta$  es una entidad clinicopatológica infrecuente. Usualmente se manifiesta con esplenomegalia, hepatomegalia y sin adenopatías. La MO se encuentra afectada en 2/3 de los pacientes al diagnóstico. Revisando la literatura, la mayoría de ellos recibieron CHOP o esquemas tipo CHOP-like, con una alta tasa de mortalidad, a pesar de tratamientos de consolidación y/o citostáticos a dosis altas.

**Objetivo:** Describir el papel de la citometría de flujo en el diagnóstico de esta patología y la evolución del paciente tras ESHAP y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

**Caso clínico:** Varón de 36 años sin antecedentes de interés, que acudió por dolor en FII. Origen rumano, vivía en España desde hacía 6 años y no había realizado ningún viaje al extranjero desde entonces. No refería fiebre, anorexia ni pérdida de peso. ECOG 1. En las pruebas complementarias destacaban citopenias (leucocitos 3,350/mm<sup>3</sup> con 1,190 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, Hb 11,7 g/dl y plaquetas 39,000/mm<sup>3</sup>) y esplenomegalia en la exploración. Las pruebas de función hepática y LDH no estaban alteradas. Frotis de sangre periférica sin linfocitos atípicos. La serología viral (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV) y estudios de autoinmunidad fueron también normales. Beta2-microglobulina: 2.16  $\mu$ g/ml. El inmunofenotipo de SP no mostró ninguna población monoclonal. TAC: esplenomegalia de 26 cm, sin linfadenopatías patológicas ni hepatomegalia. En el estudio citológico e histopatológico de la MO no se vieron linfocitos patológicos; sin embargo su estudio mediante citometría de flujo detectó una población que suponía el 2,85% de la celularidad global con los siguientes marcadores: CD45+hi, CD3+hi, CD8+low, CD2+, CD7+, TCR  $\gamma\delta$ +, CD45Ro+, CD16+, CD56+, CD5-, CD57-, CD4-, CD10-, CD34-and TdT-. Basándonos en estos hallazgos, se realizó estudio molecular de MO y de pieza de esplenectomía, hallando reordenamiento monoclonal de TCR y en ambas muestras. Con el diagnóstico de LNH-T hepatoesplénico  $\gamma\delta$  el paciente recibió quimioterapia tipo ESHAP (etopósido, cisplatino, citarabina y metilprednisolona) x 6, seguido de TASPE como consolidación.

**Conclusiones:** 1) Estos resultados sugieren que la citometría de flujo podría ser realmente útil en el correcto diagnóstico de esta entidad y evitar la esplenectomía. 2) En algunas series de casos, los pacientes que recibían esquemas de quimioterapia basados en platino y citarabina alcanzaban supervivencias más largas; por lo tanto esta fue la opción para el paciente y aun permanece vivo y en remisión completa continuada tras 17 meses de seguimiento.

### HEMOPATÍAS DEL ANCIANO EN LA ACTUALIDAD: ANÁLISIS DE VEINTISIETE CASOS DE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA DESDE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Pb-120

M.C. Rodríguez Recio, I. Montero, A. Martín Noya, D. Alonso, A. Urbano Ispizua  
 Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** Los SMD/SMP son enfermedades clonales mieloides con rasgos de mielodisplasia y mieloproliferación. En ellos se incluye la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), que ocurre generalmente en mayores de 70 años, con una incidencia creciente dado el alargamiento en la esperanza de vida. Viene definida por monocitosis persistente mayor  $1 \times 10^9/L$  ( $>10\%$  monocitos), Ph negativo, BCR/ABL negativo y porcentaje de blastos en sangre periférica (sp) y médula ósea (MO) inferior al 20%. Presenta gran heterogeneidad clínica y evolutiva. La mediana de supervivencia se estima en 20-40 meses y la progresión a leucemia mieloblástica aguda en 15-30%. En los últimos estudios se concluye que la dependencia transfusional se encuentra íntimamente relacionada con la supervivencia global y la progresión a leucemia mieloblástica aguda. El tratamiento incluye soporte hemoterápico y quimioterapia a dosis bajas (Hydrea) como más habitual aunque también se contempla el trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (Alo-TPH) como única opción potencialmente curativa.

**Objetivos:** Análisis retrospectivo de los casos de LMMC encontrados en nuestro servicio con objeto de clasificar LMMC en bajo y alto riesgo, valorar tratamientos realizados y determinar su influencia en la esperanza de vida fijando la mediana de supervivencia en estos pacientes.

**Material, método y resultados:** Realizamos búsqueda retrospectiva de los casos de LMMC diagnosticados en los últimos 15 años (1993-2009) en nuestro servicio, revisando la base de datos de citomorfología, complementada con los casos que se siguieron en consultas de hematología. Se realizó búsqueda en el archivo de dichas historias clínicas. Se encontraron 27 casos (20  $\sigma$  y 7  $\rho$ ), con mediana de edad al diagnóstico de 71 años (59-87). Fueron clasificados según el Score Bournemouth modificado (valora hemoglobina, neutrófilos absolutos, plaquetas y blastos en MO) en bajo riesgo (9 casos, 33%) y alto riesgo (18 casos, 67%). Todos los casos recibieron quimioterapia a bajas dosis con hydrea y ocasionalmente corticoides y tan sólo en un caso se realizó Alo-TPH (varón de 66 años que tras 2 años de tratamiento con hydrea recibe Alo-TPH de hermana HLA idéntica, con acondicionamiento de intensidad reducida, ante progresión de la enfermedad). Actualmente el 50% de los pacientes permanecen vivos, incluido el paciente que recibió Alo-TPH (+24 meses post-Alo-TPH). Fueron exitos el 44% de LMMC de alto riesgo y el 33% de LMMC de bajo riesgo. La mediana de supervivencia global encontrada en nuestros pacientes es de 44 meses, con lo que, teniendo en cuenta que la esperanza de vida media de la población es 83 años para la mujer y 77 para el varón, el acortamiento de dicha esperanza con respecto a la edad mediana de los enfermos sería de 12 y 9 años respectivamente.

**Conclusiones:** La LMMC es una patología frecuente entre pacientes mayores de 70 años. El manejo con tratamiento de soporte y quimioterapia a bajas dosis permite obtener supervivencias globales aceptables, mejorando la esperanza de vida en estos pacientes. El Alo-TPH con acondicionamiento de intensidad reducida podría plantearse en casos muy seleccionados, minimizando toxicidades en este grupo de pacientes con comorbilidades asociadas propias de su edad.

### PRESENTACIÓN ATÍPICA DE LINFOMA MALT

Pb-119

A. Godoy, P. Delgado, J.C. García-Zueco, C. Sierra, N. Fernández, A. Iborra, B. Soria, F. Sevilla, D. Rubio  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
 Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Introducción:** Se han descrito casos de linfoma MALT cerebral, aunque de forma muy infrecuente.

**Caso clínico:** Paciente de 51 años, con antecedentes de enfermedad de Still y asma bronquial. En Agosto de 2007 ingresa por presentar crisis parcial somatosensitiva de inicio crural derecho. En RMN craneal se observa masa de 3x2 cm, en hoz cerebral, rodeada de fino halo hiperintenso en lado izquierdo y que se mantiene sin cambios tres meses después. Tras completar el estudio se plantea el diagnóstico diferencial entre Paquimeningitis inflamatoria crónica, enfermedad de Rosay-Dorfman o absceso encapsulado. Se decide actitud expectante. Nueve meses después ingresa por presentar una crisis parcial tónica en EID. La RMN cerebral no muestra cambios en la lesión dural de la hoz cerebral. Se realiza craniectomía, siendo el diagnóstico histopatológico de LNH marginal tipo MALT extraganglionar primario con afectación meníngea; CD20 ++, CD5 ++, CD43 +, bcl2 ++, Kappa y Lambda: ++. Exploración Física: Paciente levemente bradipsíquico. Resto de la exploración sin hallazgos. Pruebas complementarias: Hemograma, hemostasia y bioquímica sin hallazgos patológicos. Serologías de virus hepatotropos, CMV, VEB, VIH y Toxoplasma negativas. TAC toracoabdominal: Sólo se aprecian signos de enfisema centrolobulillar de predominio en lóbulos superiores. Biopsia ósea con aspirado medular, citogenética e inmunofenotipo por CMF: Sin alteraciones. Citología y estudio por CMF de LCR: Negativos. Evolución: En Junio de 2008, el estudio de imagen postquirúrgico, evidencia hiperseñal, en hemisferio cerebral derecho, de similares características, a las observadas anteriormente a nivel contralateral. Ante los nuevos hallazgos, se decide iniciar poli-quimioterapia sistémica con esquema Rituximab (500 mg/m<sup>2</sup>, día 1), Metotrexato (3,5 g/m<sup>2</sup>, día 2), Vincristina (1,4 mg/m<sup>2</sup>, día 2) y Procarbazona (100mg/m<sup>2</sup>, días 1 a 7) 5 ciclos, con buena tolerancia. La RMN de reevaluación, muestra remisión completa de la lesión derecha, con importante reducción de la colección postquirúrgica del lado izquierdo. Posteriormente se procedió a la administración de radioterapia holocraneal (45 Gy, dosis total). Actualmente el paciente se encuentra asintomático y sin evidencia de enfermedad.

**Conclusión:** Nuestra experiencia nos indica, que ante la aparición de una tumoración cerebral, es necesario el diagnóstico diferencial con el Linfoma cerebral primario, incluido este subtipo, para poder aplicar el tratamiento específico.

## SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS

**RIESGO TROMBÓTICO Y MUTACIÓN JAK2 V617F EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL**

**Pb-121**

S. Beltrán, A. del Rey, R. Collado, A. Cerveró, A. Regadera, F. Ibáñez, F. Carbonell  
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
 Hospital General Universitario de Valencia y Requena

**Introducción:** La trombocitemia esencial (TE) es una entidad encuadrada dentro de los denominados síndromes mieloproliferativos crónicos filadelfia negativos, que se caracterizan por trombocitosis en sangre periférica ( $\geq 459 \times 10^9/L$ ), número aumentado de megacariocitos maduros y de tamaño grande en médula ósea. Además, episodios de trombosis y/o hemorragia. La mutación JAK2 V617F se detecta en la mitad de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad.

**Objetivo:** Estudiar la incidencia en nuestro centro de la mutación JAK2 V617F y su relación con parámetros clínicos – biológicos de riesgo trombótico en la Trombocitemia Esencial.

**Material y métodos:** Se estudiaron, retrospectivamente, 51 pacientes con TE diagnosticados según los criterios de la OMS, con edad media de 69 años (rango: 35-91), 17 hombres y 34 mujeres. El análisis de la mutación JAK2 V617F se realizó en muestra de sangre periférica mediante la técnica de ARMS-RCR. El estudio de las mutaciones FVLeiden (G1691A) y FII (G20210A) se llevó a cabo mediante PCR alelo específica. Se valoraron los siguientes parámetros: edad, sexo, fenómenos trombóticos mayores (TVP, TEP, ACV, IAM, angor, trombotosis portal), menores (tromboflebitis, eritromelalgia), hemorragias mayores (hemorragia cerebral y hemorragia digestiva), menores (epitaxis, equimosis, gingivorragias), número de plaquetas, Hb, ferritina, IST, LDH, creatinina y leucocitos.

**Resultados:** La mutación JAK2 V617F se detectó en 28/51 pacientes (54.9%). El grupo de TE con presencia de la mutación JAK2 V617F presentó diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo sin la mutación en cuanto al número de leucocitos ( $9,8 \times 10^9$  versus  $7,8 \times 10^9$ ;  $p=0,028$ ) y al nivel de ferritina (101,5 ng/ml versus 67,4 ng/ml;  $p=0,05$ ). En el resto de parámetros analizados no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Un paciente presentó la mutación FVLeiden (G1691A) (1/51) entre el grupo de JAK2 V617F negativo y 4 pacientes presentaron la mutación FII (G20210A) (4/51), 3 en el grupo de JAK2 V617F positivo y 1 en el de JAK2 V617F negativo.

**Conclusión:** 1. En la serie estudiada, no existe relación entre la presencia de mutación JAK2 V617F y los parámetros de riesgo trombótico analizados. 2. Los pacientes con mutación JAK2 V617F se correlacionan con mayores recuentos de leucocitos y niveles de ferritina que los pacientes que carecen de la mutación. 3. Entre los pacientes con TE, la incidencia de mutaciones FVLeiden (G1691A) y FII (G20210A) es baja, representando tan sólo un 1,9% para la mutación FVLeiden y un 7,8% para la mutación FII.

**MASTOCITOSIS SISTÉMICA CON NEOPLASIA MIELOIDE ASOCIADA**

**Pb-123**

N. Argotia, M. Araiz, N. Uresandi, M. Montes, M. Trasserras, M.J. Vidal, T. Artola, I. Egurbide, J.J. Ferreiro, J. Marín  
 Hospital de Donostia. San Sebastián

Paciente de 48 años, que ingresa por blastosis periférica objetivada en analítica, que se realiza con motivo de astenia, disnea de esfuerzo y febrícula de una semana de evolución. El paciente presenta una historia de año y medio de evolución de molestias abdominales y de tránsito inespecíficos en tratamiento con Cidine. Exploración física y pruebas complementarias: Febrícula. No adenopatías, ni visceromegalias. Ni otros hallazgos. Hemograma: Hb: 10,6 g/dl, Hto 26,2, leucocitos  $1.900/mm^3$  y plaquetas  $74.000/mm^3$ . Fórmula: neutrófilos 8%, metamielocitos 1%, linfocitos 69%, monocitos 2%, eosinófilos 1%, basófilos 4%, blastos 14% (agranular, de tamaño mediano, relación núcleo-citoplasma moderada alta, citoplasma basófilo sin diastomatosis, granulación ni bastones) y 1 célula fusiforme sugestiva de mastocito. Bioquímica: triptasa > 200, LDH 529. Coagulación y serologías: sin alteraciones significativas. Miograma: blastos agranulares 12,8%, blastos granulares 44,3% y mastocitos 17,5%, de aspecto fusiforme y distribución irregular de la granulación. En ocasiones núcleo bilobulado. Mieloperoxidasa positividad intensa en blastos granulares y negativa en agranulares y mastocitos. Biopsia medular: hiperplasticidad con agregados multifocales de células mastocíticas de aspecto inmaduro (triptasa+, CD117+) con morfología de aspecto blástico en áreas endosteales. Inmonofenotipo, H.U. Salamanca, Dr. Orfao: • Blastos (7-11%): CD 34+, CD 45+, CD83+, CD13+, CD 65+, CD 117+ débil, con expresión aberrante CD25 en el 50% de esta población. • Mastocitos (1,6-2,6%): CD 117 +++, CD 34-, CD 45+, CD 203+, todas con expresión aberrante de CD 25+.

• S. mieloides granulocitaria (63%): patrón madurativo alterado para CD 11b y CD 13, con bloqueo a nivel de promielocito. Estudio citogenético: cariotipo 46, XY sin otras alteraciones. Biología molecular: mutación D816V (A7176T) c-KIT en los mastocitos, células CD34 y promielocitos. Ausencia de mutación en serie linfóide. Ausencia de mutación: PML/RARA, PDGFR, JAK 2 (Val 617F), FLT-ITD y NPM, BCR/ABL negativo. Pruebas de imagen: Rx de tórax y serie ósea y huesos largos normal. TAC toracoabdominopélvico: hepatomegalia de 18cm y esplenomegalia de 16cm de carácter homogéneo. Edema peripartal. Circulación colateral en hilio esplénico. Líquido libre en peritoneo.

**Diagnóstico:** Mastocitosis sistémica con neoplasia mieloides asociada.

**Tratamiento:** El paciente fue tratado con dos ciclos de poliquimioterapia tipo FLAG-IIda y tratamiento preventivo con anti-H1 y anti-H2 (Polaramine, Cetiricina, Ranitidina y Singulair) y estabilizadores de membrana (Singulair). No presentó clínica de liberación de mediadores en ningún momento. Tras el primer tratamiento se objetivó Remisión Completa Hematológica medular, con EMR del 1% por inmunofenotipo, sin observarse mastocitos por morfología ni citometría y c-KIT negativo en médula ósea. Eco-doppler abdominal: esplenomegalia de 13cm. Actualmente, el paciente se encuentra en fase de recuperación tras trasplante de células progenitoras de cordón umbilical.

**Discusión:** En el diagnóstico diferencial nos planteamos si se trataba de una Mastocitosis Sistémica asociada a una blastosis mieloides o si los blastos que presentaban expresión aberrante de CD25 en el 50%, formaban parte del clon de mastocitos, así como no se podía descartar un posible Síndrome Mieloproliferativo, que ahora estuviera en transformación leucémica.

**Conclusión:** 1) La mastocitosis sistémica es una enfermedad poco frecuente caracterizada por una proliferación clonal de mastocitos en diversos tejidos como la piel, médula ósea y tubo digestivo. En nuestro caso, la única clínica que presentaba el paciente era de tipo gastrointestinal por lo que se debe buscar este dato en la anamnesis al diagnóstico. 2) Ante la sospecha de una posible mastocitosis se debían aplicar de forma inmediata todas las medidas necesarias para evitar un síndrome de liberación de mediadores mastocitarios (prostaglandinas, leucotrienos, TNF- $\alpha$ , triptasa, cinasa, y otros), incluso antes de realizar la punción medular y aplicar protocolos específicos para la anestesia general o local, así como evitar algunos fármacos que pueden producir la muerte en estos enfermos.

**DERMATITIS ESPONGIÓTICA POR INHIBIDORES TIROSINA-CINASA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

**Pb-122**

J. Groiss Buiza, I. Rangel Bravo, C. López Santamaría, A. Blesa Sierra, E. Delgado Salgado, N. Alonso, R. Elduayen, M.E. Díaz, R. Bajo, I. Catalina Fernández, J.M. Ramos  
 Hospital Infanta Cristina. Badajoz

**Introducción:** Los inhibidores de tirosina-cinasa (Imatinib, Nilotinib y Dasatinib) han revolucionado el tratamiento de la LMC. Las reacciones adversas cutáneas son frecuentes pero leves. Se ha sugerido un mecanismo farmacológico dosis-dependiente.

**Objetivo:** Descripción y análisis de un caso de reacción cutánea grave inducida por Imatinib y Nilotinib.

**Método:** Evaluación de la reacción adversa mediante los algoritmos de Naranjo y Karch-Lasagna modificado, búsqueda bibliográfica en PubMed y consulta a la base de datos nacional FEDRA.

**Resultados:** Varón de 82 años. Diagnosticado de LMC, se inicia Imatinib 400mg/24h. Tras 5 meses presenta reacción cutánea universal tipo papulorritematosa, eritrodermia, vesiculación y descamación sucesivamente. La anatomía patológica muestra parakeratosis focal, espongiosis epidérmica y exocitosis linfocítica. En dermis se observa un moderado-intenso infiltrado perivascular, intersticial y perifolicular de linfocitos y eosinófilos. En sangre periférica eosinofilia de hasta  $1.400\text{ cel}/\text{mm}^3$ . Con esteroides tópicos y sistémicos, escasa mejoría, por lo que se suspende Imatinib, observándose mejoría importante que es completa a los 14 días. Se reinicia tratamiento y aparece nuevamente idéntica reacción a los 7 días. A pesar de esteroides sistémicos empeora, con aparición de ampollas. Se suspende Imatinib definitivamente y a los 12 días la piel se normaliza. Se introduce Nilotinib 400mg/12h. A los 7 días de iniciar Nilotinib reaparece la eritrodermia importante, por lo que se suspende, con normalización cutánea a los 21 días. Dada la intolerancia se prueba tratamiento con Dasatinib 100mg/24h. El paciente se encuentra asintomático a los 5 meses de tratamiento. Tras aplicar los algoritmos de causalidad, la reacción adversa fue clasificada como definida para Imatinib y probable para Nilotinib, se notifica a Farmacovigilancia en ambos casos. A fecha 17/04/09, en FEDRA no hay registrada ninguna otra reacción similar imputable al uso de inhibidores tirosina-cinasa. En la búsqueda bibliográfica se localizaron algunas reacciones similares inducidas por Imatinib; ninguna por Nilotinib.

**Conclusiones:** 1. Hay una relación causa-efecto definida entre el uso de Imatinib y la dermatitis espongíotica. 2. Hubo reacción cruzada con Nilotinib (no descrita hasta la fecha). 3. Dada la histología y eosinofilia, estaría mediada por hipersensibilidad, no por mecanismo farmacológico. 4. El Dasatinib no parece presentar reacción cruzada y sería alternativa en estos casos.

**MIELOFIBROSIS IDIOPÁTICA: VALORACIÓN DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE CERVANTES EN UNA SERIE DE UN HOSPITAL TERCIARIO**

**Pb-124**

A. Hernández, R. Ríos, Z. Mesa, I. García, J.M. Puerta, C. de la Mata, J. Palacios, J.M. de Pablos, M. Almagro, P. Becerra, M. Jurado  
 Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** La mielofibrosis idiopática (MI) es una neoplasia mieloides caracterizada por fibrosis medular progresiva y hematopoyesis extramedular. La incidencia descrita es 0,4-1/100.000 individuos/año y es más frecuente en personas de edad avanzada. Aunque la mediana de supervivencia global (SG) es alrededor de 5 años, existe marcada variabilidad, lo que justifica la necesidad de una clasificación pronóstica (CP) fiable que sirva de ayuda para decidir el tratamiento óptimo. El Grupo de Trabajo Internacional para la Investigación y Tratamiento de la MI (Cervantes et al. Blood 2009;113: 2895-901) ha lanzado un nuevo sistema de estratificación del riesgo con mayor precisión y poder discriminativo, basado en 5 factores de riesgo: edad >65 años, síntomas constitucionales, hemoglobina <10 g/dl, leucocitos >25 x 10<sup>9</sup>/L y blastos en sangre periférica  $\geq 1\%$ . Se definen 4 grupos de riesgo: Bajo: B (0 variables), Intermedio 1 (I-1: 1 variable), Intermedio 2 (I-2: 2 variables) y Alto (A:  $\geq 3$  variables).

**Pacientes y método:** Desde mayo-1998 a diciembre-2008 hemos revisado los pacientes diagnosticados de MI en nuestro centro (población de referencia. 442.523), según los criterios OMS 2008. Hemos aplicado la CP de Cervantes a nuestra serie.

**Resultados:** Se han analizado 177 pacientes (13 varones y 4 mujeres) con una mediana de edad de 69 años (45-85). La mediana de supervivencia de la serie ha sido 26 meses. La clasificación de los pacientes según grupo de riesgo de la CP de Cervantes ha sido: B 2, I-1 3, I-2 7, A 5. Se ha calculado la mediana de sg de los pacientes con riesgo bajo e intermedio 1 y la de los pacientes con riesgo intermedio 2 y alto siendo de 55 y 22 meses respectivamente ( $p=0,083$ ). La edad por sí sola no ha resultado un factor de mal pronóstico. No se ha analizado la contribución de la citogenética ni el JAK2. Sólo un paciente fue sometido a trasplante.

**Conclusiones:** A pesar de que la serie es muy corta, los resultados parecen confirmar el valor de la CP de Cervantes, aunque es preciso un mayor número de pacientes para valorar su poder discriminativo. La escasa SG de nuestra serie está relacionada con la presencia de un mayor número de pacientes incluidos en los grupos de mayor riesgo.



**EXPERIENCIA CON NILOTINIB EN PACIENTES CON LMC RESISTENTES E INTOLERANTES A IMATINIB**I. Marchante Cepillo, J.M. Durán Cabral, M. González Silva  
*Hospital de la Línea de la Concepción. Cádiz***Pb-125**

**Introducción:** Imatinib ha supuesto un avance importante para la LMC que ha pasado a ser una enfermedad crónica, con supervivencias prolongadas en la mayoría de los pacientes, para aquellos que no responden o que no lo toleran, disponemos de inhibidores tirosina-cinasa de segunda generación, mucho más potentes y en general, bien tolerados. Presentamos nuestra experiencia con Nilotinib en cuatro pacientes, uno resistente y tres intolerantes a Imatinib.

**Pacientes:** El primer caso es un varón diagnosticado hace 10 años, con 54, de LMC Phi + en fase crónica. No tenía hermano compatible y tras cito-reducción inicial con Hydrea, entró en el protocolo GETH/LMC-001 del grupo español de trasplante: trasplante autólogo de sangre periférica seguido de interferón. Tras 15 meses sin respuesta citogenética, pasó al ensayo STI-571 (400 MG) con reducción de dosis e interrupción del tratamiento por neutropenia, consiguiendo respuesta citogenética parcial (35% Phi +) después de tres años y medio; se incrementó dosis (800 MG) sin obtener respuesta citogenética completa y con mayor toxicidad (aftas orales, aumento de transaminasas, edemas, anemia y neutropenia). La mutación T315I fue negativa y la secuenciación de Sanger detectó una alteración en el intrón 8 del dominio cinasa del gen abl. Comenzó con Dasatinib 70 MG/12 horas que abandonó a los ocho meses por fiebre y agravamiento de aftas orales a pesar de reducir dosis (100 MG/día). Después de varios meses con Imatinib 800 MG pasó a Nilotinib 400 MG/12h, que se interrumpió a los 3 meses, durante 6 semanas por LOES cerebrales y abscesos pulmonares atribuidos a infección por Nocardia Asteroides. A los 5 meses de estar tomándolo de nuevo, se ha suspendido por hepatotoxicidad, siendo el porcentaje de células Phi + del 3% en el último control. Tres pacientes pasaron a Nilotinib por intolerancia digestiva, una de ellas tenía enfermedad ulcerosa previa y hernia hiatal, había tomado anteriormente Dasatinib que le produjo aumento de los síntomas al igual que Nilotinib, por lo que volvió a Imatinib. Las otras dos pacientes han tolerado bien el medicamento con control de síntomas digestivos. Una de ellas había recibido Interferón y Citarabina a dosis bajas hasta que comenzó con Imatinib y necesitó incremento de dosis (800 MG) por respuesta subóptima; tuvo un absceso peri-rectal complicado que precisó colostomía para su resolución. Todas están en RMM.

**Conclusiones:** Nilotinib es un inhibidor tirosina-cinasa más selectivo y potente que consigue respuestas citogenéticas mayores, más rápidas y duraderas en pacientes resistentes a Imatinib, mejorando la supervivencia en este grupo. Es bien tolerado con escasa toxicidad extra-hematológica aunque mayor mielosupresión de grado moderado.

**FUNCIONALISMO PLAQUETARIO EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL CON O SIN MUTACIÓN V617F DE LA JAK 2 CINASA**E. Martín, A.G. Avello, J.G. Lalaña, J. Martínez<sup>1</sup>, J.M. Cesar  
*Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*  
<sup>1</sup>*Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid***Pb-127**

**Introducción:** Las disfunción plaquetaria afecta a más de un 50% de los pacientes con TE y es menos frecuentes en otros procesos mieloproliferativos como la Policitemia Vera (PV). La mitad de los casos con TE comparten con la PV la mutación V617F de la JAK 2 cinasa, por lo que algunos autores sugieren que son un misma entidad con diferente expresión. Este estudio buscó diferencias en la incidencia de disfunción plaquetaria entre pacientes con TE con o sin la mutación V617F.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 44 pacientes diagnosticados de TE, evaluándose los datos demográficos y parámetros hematológicos. Se estudió la función plaquetaria por turbidometría utilizando plasma rico en plaquetas (PRP) en un agregómetro de 4 canales. Las plaquetas se estimularon con ácido araquidónico (AA), ADP, colágeno y epinefrina, valorando el incremento de transmitancia.

**Resultados:** Un total de 22 pacientes (siete varones) con una edad media de 64,6 años (rango 32-91 años) presentaron la mutación y en otros 22 enfermos (8 varones) con una edad media de 61,4 años (rango 15-90 años) no se detectó. Los recuentos plaquetarios fueron similares en ambos grupos (793,3±197x10<sup>3</sup>/µl vs 750,8±151,1x 10<sup>3</sup>/µl). La Hb en el grupo positivo para la mutación fue de 14,5±1,3 g/dl sin diferencias significativas con el grupo negativo para V617F (14,1±1,0 g/dl). La agregación con epinefrina fue la más afectada (8 y 7 pacientes en cada grupo) sin diferencia entre los valores de transmitancia (50,7±35,2 vs 49,9±30,2%) seguida de la respuesta al colágeno (6 y 4 pacientes en cada grupo) con transmitancias de 51,7±30,1 vs 59,1±21,3% y ADP (3 y 2 pacientes afectados en cada grupo. La respuesta a AA fue normal en ambos grupos con transmitancias de 76,1±11,9% y 70,0±11,5%.

**Conclusiones:** Los pacientes con TE tienen un defecto de la función plaquetaria que afecta a la respuesta a diferentes agonistas. Este defecto afecta con la misma incidencia e intensidad a los enfermos con TE, pacientes con independencia de presentar o no la mutación V617F de la JAK 2 cinasa.

**TROMBOSIS FATAL DEL SISTEMA DE LA VENA PORTA-POLICITEMIA VERA Y RASGO BETA TALASEMICO. UN DIAGNÓSTICO DIFÍCIL**C.P. Silva, A.B. Reis, M. Steglich, I. Gaspar, S. Matos, A.P. Azevedo, P.N. Silva, E.C. Júnior  
*Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. EPE.*  
*Laboratório de Hematologia (HSFX) e UCIP (HEM)***Pb-126**

**Resumen:** En casi 20% de los pacientes un episodio de trombosis venosa o arterial se documenta en la historia médica y puede ser la primera manifestación de Policitemia Vera (PV). Como el diagnóstico de los neoplasmas mieloproliferativos (NMP) en estos pacientes es difícil por los criterios convencionales, clínicos y hematológicos, la contribución para lo diagnóstico de la mutación JAK2 V617F es muy fiable como un marcador molecular no invasivo para NMP. Esta mutación (un criterio de diagnóstico mayor) ocurre en más de 95% de los pacientes con PV (virtualmente todos los pacientes con PV tienen una aberración de JAK2).

**Objetivos:** Los autores presentan un caso de un paciente con rasgo beta talasémico y trombosis de las venas porta, esplénica y mesentérica cuyos resultados del laboratorio y el diagnóstico clínico fueran parcialmente enmascarados por la evolución del cuadro clínico. Un diagnóstico de NMP, probablemente PV, fue anticipado, y se pidieron varios exámenes complementarios para confirmarlo.

**Métodos y resultados:** El paciente fue admitido en el hospital debido a dolor abdominal relacionada con trombosis de las venas porta y esplénica. Durante la hospitalización él tenía algunos episodios de hemorragias gastrointestinales y la hemoglobina ha bajado de 15,7 a 8,8g/dL. Por último él tenía trombosis de la vena mesentérica con isquemia intestinal y murió ocho días después de la admisión. Basado en los recuentos de sangre iniciales (RBC-8,23x10<sup>12</sup>/L, HGB-15,7g/dL, HTC-47,3%, MCV-57,5fL, MCH-19,1pg, WBC-21,9x10<sup>9</sup>/L sin células inmaduras, PLT-374x10<sup>9</sup>/L), en los resultados morfológicos de la médula ósea y en la esplenomegalia, nosotros anticipamos el diagnóstico de PV (concomitante con rasgo beta talasémico). Pedimos la eritropoyetina sérica (normal - 10,9mIU/mL) y la mutación JAK2 V617F (positiva). La presencia del gene de fusión BCR-ABL no fue investigada y la biopsia de la médula ósea no fue hecha. No se hicieron los estudios de trombofilia porque el paciente estaba en fase aguda.

**Conclusiones:** Como los criterios de diagnóstico convencional de PV son de valor limitado en este contexto clínico (la hipertensión de la vena porta, el hiperesplenismo, las hemorragias gastrointestinales y el rasgo beta talasémico), nosotros resaltamos la utilidad de la mutación JAK2 V617F en el diagnóstico de PV en los pacientes con trombosis intraabdominal, como otros autores lo hicieron.

**CIRCUITOS REGULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LA VÍA JAK2/STAT5 EN LÍNEAS CELULARES DE NEOPLASIAS MIELOIDES**E.M. Salas, M.J. García-Barchino, I. Ortiz de Mendibil,  
J.L. Vizmanos, E.J. Novo  
*Departamento de Genética. Facultad de Ciencias. Universidad de Navarra***Pb-128**

**Objetivos:** La vía de transducción de señales JAK/STAT se halla frecuentemente alterada en neoplasias hematológicas. Existen numerosos estudios de los principales componentes de esta vía (JAKs y STATs), así como de los reguladores negativos de la misma (PTTs, SOCS y PIAS). Aunque estudios previos han identificado algunos genes regulados por esta vía, son muchos los genes diana todavía no descritos que pueden resultar importantes en la génesis tumoral, por lo que representarían potenciales dianas terapéuticas en estas neoplasias. En el caso de las neoplasias mieloproliferativas crónicas, se ha observado que los componentes de la vía JAK/STAT implicados más frecuentemente son JAK2/STAT5. Por ello, pretendemos identificar y caracterizar nuevos genes candidatos en líneas celulares donde modularemos el estado de activación de la vía JAK2/STAT5, además de analizar la existencia de mecanismos que pudieran cooperar o interferir en la activación de esta vía, así como las consecuencias en la expresión de sus genes diana. En concreto, estudiaremos la existencia de posibles circuitos regulados por microRNAs dentro de la vía.

**Métodos:** Utilizamos líneas celulares en las cuales la activación de la vía JAK2/STAT5 pueda modularse por factores de crecimiento (línea celular M-07e donde la vía se induce por IL-3), o bien se halle constitutivamente activa (línea celular HEL homocigota para JAK2 V617F). Mediante qRT-PCR, analizamos la expresión de 64 genes candidatos a ser regulados transcripcionalmente por STAT5, además de la expresión de 352 microRNAs que pudieran estar regulando dicha vía en estas líneas celulares.

**Resultados:** Seleccionamos aquellos genes cuya expresión varía al menos dos veces al estimular la vía en los que comprobaremos la interacción entre sus promotores y STAT5. También elegimos aquellos microRNAs cuya expresión varía en estas líneas de forma coherente. Es decir, si su expresión aumenta cuando se activa la vía, disminuye cuando se inhibe, o viceversa. Con todo esto creamos unas hipotéticas redes de interacción entre los genes candidatos y los microRNAs que podrían encontrarse regulándose.

**Conclusiones:** Hasta el momento, hemos logrado identificar 13 nuevos genes candidatos a ser regulados transcripcionalmente por STAT5, cuyos mecanismos de actuación podrían estar implicados en el desarrollo de estas neoplasias. Además, hemos identificado 21 microRNAs que podrían regular a estos genes candidatos. Utilizando las interacciones microRNA-gen diana predichas por herramientas informáticas hemos establecido nuevos hipotéticos circuitos de regulación de la vía JAK2/STAT5 en las neoplasias mieloides. Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III (FIS P1040037) del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2007-62473), del Plan de Investigación de la Universidad de Navarra (Línea especial) y de la Fundación Caja Navarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830)

**HIDROXIUREA Y ANAGRELIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL. RESULTADOS Y TOXICIDAD**

**Pb-129**

F. Almagro Torres, M. Anguita Arance, P. González Sierra, J.A. López López, S. Durán Nieto, S. Esteban Muñoz, C. de Santis Scoccia, A. Alcalá Muñoz  
*Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén*

**Introducción:** La trombocitemia esencial (TE) es un síndrome mieloproliferativo caracterizado por una profunda hiperplasia megacariocítica lo cual se manifiesta en un incremento del número de las plaquetas circulantes. Típicamente suele cursar con esplenomegalia y el desarrollo de episodios de hemorragia, trombosis o ambos. En el manejo del paciente con TE sintomática, además del uso con antiagregante, disponemos de la terapia mielosupresora, sola o en asociación. En esta línea se ha empleado clásicamente como tratamiento citoreductor la hidroxicarbamida (Hidroxiurea), utilizada como primer escalón en el tratamiento de estos pacientes. Actualmente han aparecido progresivamente nuevas alternativas terapéuticas, como es el caso del Anagrelide con escasa toxicidad hematológica, indicado en pacientes con trombocitemia esencial de alto riesgo (mayores de 60 años, plaquetas >1500 x 10<sup>9</sup>/L. con antecedentes trombóticos o hemorrágicos mayores) resistentes o intolerantes a hidroxiurea.

**Objetivo:** Analizar la eficacia del tratamiento con hidroxiurea en tiempo de respuesta y calidad de la misma, así como alternativas de segunda línea a pacientes no respondedores o intolerantes a hidroxiurea. Valorar el perfil de seguridad.

**Métodos:** Se revisan 22 pacientes afectos de trombocitemia esencial, valorando datos iniciales al diagnóstico de la enfermedad, alteraciones citogenéticas, moleculares, respuesta y efectos adversos al tratamiento. Se registraron eventos trombóticos y hemorrágicos y se realizó estudio de hipercoagulabilidad a todos los pacientes menores de 60 años que presentaron algún evento trombótico. Profilaxis con antiagregantes a pacientes de alto riesgo.

**Resultados:** La mediana de edad al diagnóstico fue de 62 años (33-82 años). La distribución por sexos fue de un 59% mujeres. Los datos citogenéticos al diagnóstico que presentaron los pacientes fueron un 83% cariotipo normal, 1 de los pacientes (4%) con del (7p), en el 13% no hubo crecimiento. Al determinar JAK2 por PCR, se obtuvo positividad en el 87% de los pacientes. Todos los pacientes que presentaron positividad para esta mutación debutaron con cifras de hemoglobina superiores a 16 g/dl. 3 de los pacientes debutaron por procesos tromboembólicos (2 TVP y 1 ACV isquémico). En uno de los pacientes con ETEV al inicio, se detectó mutación heterocigota del gen de la MTHFR. Al diagnóstico, el 21% de los pacientes presentaba esplenomegalia. Los niveles de hemoglobina al inicio fueron de 14.1 g/dl (rango 10.8 - 17.9) y la mediana de plaquetas de 753000 (rango 460000 - 1042000). Los niveles de LDH fueron de 459 U/L (rango 270 - 1854). Se constataron un 85% de respuesta totales a la Hidroxiurea (RC+RP) con una duración media de 60 meses (rango 3-92). A lo largo del tratamiento, 8 pacientes resultaron ser intolerantes o resistentes al tratamiento con Hidroxiurea. Los principales motivos de cambio a una segunda línea fueron toxicidad hematológica no aceptable y mal control de plaquetas en 6 pacientes (75%) y en dos pacientes por intolerancia al fármaco. El tratamiento de segunda línea empleado fue Anagrelide en 7 pacientes y Busulfán en 1 paciente, que presentaba trastornos severos de la conducción cardíaca. El 100% de los pacientes con Anagrelide obtuvieron respuesta, cuya duración fue de 22 meses (rango 4-40). Llamativamente se detecta hipertansinemia en el 50% de los pacientes e hiperuricemia en el 25% de ellos. Uno de los pacientes presentó trastornos de motilidad gastrointestinal (meteorismo). La mediana de seguimiento de todos los pacientes revisados fue de 60 meses (3-117), no produciéndose segundas neoplasias.

**Conclusiones:** 1- Durante el tratamiento no hemos constatado la presentación de ningún evento tromboembólico, principalmente debido al empleo de antiagregantes y al buen control de la cifra de plaquetas. 2- Aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de LDH y la presencia o no de esplenomegalia, se observa una tendencia a la significación y estudios con un mayor tamaño muestral podrían confirmar este parámetro. 3- La cifra de plaquetas elevada no condiciona la presencia de esplenomegalia, siendo la afectación esplénica menos característica que en otros síndromes mieloproliferativos Philadelphia negativos. 4- El óptimo manejo clínico de los pacientes con trombocitemia esencial pasa por una correcta valoración de la respuesta a un fármaco tan sencillo y eficaz como la hidroxiurea, valorando situaciones de resistencia al tratamiento o intolerancia ya que existen fármacos como el anagrelide que consiguen una tasa muy adecuada de respuestas en pacientes no respondedores a hidroxiurea. 5- Aunque no se ha descrito aparición de segundas neoplasias en nuestros pacientes, sería necesario un mayor seguimiento a largo plazo para constatar este hecho.

**ESTUDIO DEL ESTADO MUTACIONAL DE JAK2-VAL617F EN 128 PACIENTES CON SDR MIELOPROLIFERATIVO CRÓNICO PHI NEGATIVO**

**Pb-131**

A. Oliva, M. Ríos, C. Marrero, N. Hernanz, A. León, M. Herrera, M. Trujillo, J. Breña, M. Mesa, P. Ríos, S. Jover, J. García Talavera-Casañas  
*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife*

**Introducción:** Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) son un tipo heterogéneo de hemopatías. Recientemente, la mutación adquirida V617F en el gen JAK2 ha sido hallada en pacientes con SMPC y ha sido implicada en la patogenia de estas enfermedades.

**Objetivos:** Conocer el estado de JAK2 en pacientes con Dx de SMPC en nuestro Centro y comprobar si existe relación con lo comunicado en otras series.

**Pacientes y métodos:** Pacientes con diagnóstico o sospecha de TE y PV en los que hubiéramos determinado la mutación de JAK-2 -VAL 617F.

**Resultados:** Se realizaron un total de 128 determinaciones de JAK2-V617, 70 hombres y 59 mujeres, con una edad media de 56 años (21-85). Tenían diagnóstico bajo criterios del Polycytemia Vera Study Group un SMPC tipo Trombocitemia esencial (TE)=57 pac, Policitemia Vera (PV)=48 pac., Mielofibrosis (MF)= 5 pac. En 18 pacientes la determinación se realizó por sospecha de SMPC, sin cumplir criterios diagnósticos. La mutación JAK2-V617F fue positiva en 71 de ellos: (40) en PV, (28) en TE y (3) en M. En los 18 pacientes sin criterios diagnósticos, la mutación fue negativa en todos ellos. Habían presentado trombosis 37 pac (29%). De los 37 pacientes con trombosis en el grupo de SMPC, 22 (59%) tenían la mutación frente a 15 (41%) en los que no estaba mutado.

**Conclusiones:** En nuestra serie en el 83% de los pacientes con PV y el 51% de los pacientes con TE se detectó la mutación JAK2-V617, resultados superponibles a los publicados en la literatura. Las manifestaciones trombóticas también fueron mas frecuentes en los pacientes con la mutación JAK 2 aunque la diferencia en nuestra serie no resulta significativa.

**SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO ATÍPICO CON MUTACIÓN FIP1L1-PDGFRα Y T (8;11) (P23;Q12). CRISIS BLÁSTICA TRAS TRATAMIENTO CON IMATINIB**

**Pb-130**

A. Sebrango, R. Forés, J.A. García Marco, S. Gil, C. Bellas, J. Martínez, G. Bautista, I. Krsnik, C. Regidor, I. Sanjuán, E. Ojedra, B. Navarro, J. Cartier, A. de Laiglesia, P. Palomo, I. Vicuña, E. Ruiz, R. Cabrera  
*Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)*

El síndrome hipereosinófilo es una enfermedad multisistémica caracterizada por eosinofilia en sangre periférica junto con signos y síntomas de infiltración eosinofílica en distintos órganos, generalmente asociada al gen de fusión quimérico FIP1L1-PDGFRα, resultado de una delección intersticial submicroscópica en la región 4q12. Se han descrito también cuadros de neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia asociadas a reordenamientos  $\phi$ p11. Presentamos un caso de neoplasia mieloproliferativa atípica con alteración FIP1L1-PDGFRα y t(8;11)(p23;q12) que evolucionó a crisis blástica bajo tratamiento con imatinib.

Mujer de 74 años con antecedentes de diabetes mellitus y carcinoma de mama diagnosticado 25 años antes tratado con cirugía y radioterapia. Acude por anemia, síndrome constitucional y aparición de lesiones cutáneas a nivel de las cuatro extremidades, progresivas y pruriginosas. En el examen físico destacaba hepatoesplenomegalia y exantema maculo-papular generalizado, catalogado como vasculitis necrotizante. En sangre periférica se objetivaba leucocitosis llamativa con neutrofilia y desviación izquierda, eosinofilia, aislados blastos y células granulocíticas de morfología atípica; moderada anemia normocítica y plaquetas normales. Bioquímica con hipoproteinemia y LDH muy elevada (1660 U/l). En la TAC presentaba adenopatías mediastínicas e inguinales derechas, y hepatoesplenomegalia. La biopsia de médula ósea realizada fue compatible con SMP/SMD con eosinofilia. Presentaba hiperclerulancia con eosinofilia marcada y displasia en todas las series, especialmente granulocítica y eritroide. Nódulos linfoides polimorfos maduros. En el estudio de CMF destacaban numerosas células c-kit positivas.

Estudio de citogenética medular: 44, XX, -4, del (5)(q22), t(8;11)(p23;q12), der(15)t(15;21)(p13;q11), add(17)(p13), -21[11] 45, XX,-4, del (5)(q22), t(8;11)(p23;q12), add(17)(p13)[8] 46, XX [1]. El reordenamiento bcr-abl, los estudios moleculares de mastocitosis y el reordenamiento TCR fueron negativos. El estudio de la mutación FIP1L1-PDGFRα arrojó un resultado positivo. Con el diagnóstico de síndrome mieloproliferativo atípico con eosinofilia, visceromegalias y vasculitis cutánea, se inició tratamiento con hidroxiurea, imatinib y esteroides. En este momento la paciente presentaba mal estado general, con lesiones cutáneas generalizadas, leucocitosis de 58.7 x 10<sup>9</sup>, anemia y trombopenia. La BMO posterior al tratamiento objetivó casi ausencia de eosinófilos, sin acúmulos blásticos y dos nódulos linfoides constituidos por linfocitos maduros, de aspecto reactivo. Tras la mejoría clínica la paciente continuó tratamiento con imatinib y bajas dosis de esteroides, manteniendo buen estado general y sin aparición de lesiones cutáneas nuevas hasta pasados seis meses, cuando refiere deterioro progresivo y reaparición de lesiones cutáneas generalizadas y dolorosas. En la analítica destacaba una leucocitosis de 18x10<sup>9</sup>/μl con 50% de blastos de estirpe mioelode, anemia y trombopenia. Tras el diagnóstico de crisis blástica fallece la enferma pocos días después.

Queremos destacar la rareza del caso tanto en su expresión morfológica, datos clínicos, citogenética (con alteraciones distintas a las descritas previamente en neoplasias mieloproliferativas), así como la respuesta transitoria al tratamiento con imatinib.

**TROMBOCITEMIA ESENCIAL: REVISIÓN RETROSPECTIVA DE ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS Y TERAPÉUTICOS**

**Pb-132**

A. Iborra, C. Sierra, P. Mayayo, N. Fernández-Mosteirín, M. Abío, M. Guillén, C. Salvador Osuna, B. Soría, D. Rubio Félix  
*Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

**Introducción:** SMPc caracterizado por trombocitosis persistente y riesgo trombótico/hemorrágico. El hallazgo analítico casual y nuevos criterios diagnósticos han aumentado su incidencia. Hidroxiurea (HU) y anagrelide (AG) son los tratamientos más utilizados combinados con antiagregantes.

**Objetivos:** Estudio descriptivo de pacientes, datos demográficos, factores de riesgo asociados, clínica al diagnóstico y biología molecular. Analizar tratamientos utilizados en primera línea y causas de suspensión o modificación. MÉTODOS: Estudio retrospectivo de 47 pacientes con TE. Analizamos variables demográficas, comorbilidad, biología molecular, tratamientos y reacciones adversas.

**Resultados:** 29 mujeres (61.70%); 18 varones (38.30%), media de edad 66.5 (40-93). 14.89% (7) ningún factor de riesgo. 85.10% uno o varios: edad >60 años 51.06%, antecedentes trombóticos 29.78% (14); riesgo cardiovascular 68.08% (32); 34.04% (16) eritromelalgia/prurito al diagnóstico. Esplenomegalia 8.5% (4). JAK2: 36.17% (17) no mutado, 40.42% (19) mutación heterocigota, 2.12% (1) mutación homocigota. Citogenética: 1 presentó trisomía 9. Actitud terapéutica al diagnóstico: 10.6% (5) abstención terapéutica; 21.27% (10) antiagregación; 42.55% (20) HU; 23.44% (11) AG y 2.12% (1) interferón (gestante de alto riesgo). De los 47 pacientes, 34 han recibido HU en algún momento de su evolución y AG 27. Efectos adversos motivaron modificaciones en los tratamientos. Causas de suspensión de HU: hematológicas 32.35% (11): anemia, 2 trombocitopenia, 2 leucopenia, 1 anemia+leucopenia, 1 pancitopenia, lesiones cutáneas 11.76% (4), vasculitis 2.94% (1), insuficiencia renal 2.94% (1), falta de respuesta 2.94% (1), neo sólida (endometrio) 2.94% (1), prurito 2.94% (1) y taquicardia 2.94% (1). Sustitución de AG por aparición de alteraciones cardíacas 18.51% (5), depresión 3.7% (1), insuficiencia renal 3.7% (1), anemia 3.7% (1), artralgias 3.7% (1), falta de respuesta 3.7% (1). No complicaciones trombóticas/hemorrágicas graves por el tratamiento.

**Conclusiones:** 1) Predominio femenino. Edad media 66. Frecuentemente hallazgo casual de trombocitosis en pacientes asintomáticos. 85.10% factores de riesgo trombótico, condicionando la actitud terapéutica. 2) Porcentaje de mutación JAK2 similar a literatura. 3) HU sigue siendo el tratamiento de elección en primera línea. En <60 años AG se aconseja en primera línea, por no presentar efecto leucemógeno. Ningún caso de transformación leucémica en pacientes con HU. 4) Eventos adversos condicionan la suspensión de HU, destacando citopenias y lesiones cutáneas. Efecto secundario más frecuente con AG: taquiarritmias/palpitaciones, similares a la literatura.

**TROMBOCITEMIA ESENCIAL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE 33 PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN UN MISMO CENTRO**

A. Jaramillo, M. Navarrete, M. Cervera, C. Sánchez-Morata, M. Ortega, N. Martínez-Morgado, C. Palacio, J. Bueno  
*Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona*

**Pb-133**

**Introducción:** La trombocitemia esencial (TE) es una enfermedad mieloproliferativa caracterizada por trombocitosis y un alto riesgo de complicaciones vasculares y que, a largo plazo, puede desarrollar mielofibrosis, leucemias y síndromes mielodisplásicos. Cerca de la mitad de estos pacientes presentan JAK2V617F positivo. La expectativa de vida no se diferencia de la población general.

**Objetivos:** Evaluar los datos analíticos al diagnóstico de pacientes con TE y relacionarlos con la presencia de la mutación del JAK2V617F y valorar la evolución clínica y las complicaciones.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo (de septiembre de 2000 hasta febrero de 2008) de 33 pacientes (10 hombres y 23 mujeres). Variables estudiadas: edad, sintomatología, nivel de hemoglobina (Hb), leucocitos y plaquetas al diagnóstico y en el último control, presencia del JAK2, efectos secundarios y tratamiento.

**Resultados:** La edad media fue de 66 años (29-83). La media de seguimiento fue de 55 meses. El valor medio de la Hb al diagnóstico fue: 140 g/L (94-170), leucocitos:  $9,2 \times 10^9/L$  (4,7-17), plaquetas  $755 \times 10^9/L$  (473-1.054). Tratamiento: hidroxiurea 23 pacientes, anagrelide 1, busulfán 1, AAS 7 y un paciente no recibió ningún tratamiento. Sintomatología al diagnóstico: trastornos neurológicos 5 pacientes, problemas cardíacos 2, prurito 1, trastornos hemorrágicos 4, trombosis 1, trastornos vasculares 4 y 16 enfermos asintomáticos. De los 33 pacientes: 19 presentaban JAK2 (+) y 14 JAK2 (-). No se evaluó el estado mutacional en ninguno de ellos. No se observó ninguna diferencia significativa entre pacientes JAK2 (+) y JAK2 (-) en relación con la edad: (61 y 62 años), Hb al diagnóstico (143 y 137 g/L), leucocitos ( $9,8$  y  $8,3 \times 10^9/L$ ) y plaquetas ( $715,7$  y  $808,3 \times 10^9/L$ ). El paciente tratado con anagrelide presentó taquiarritmia por lo que se cambió la terapéutica por hidroxiurea. Dos pacientes evolucionaron hacia mielofibrosis en un periodo de 78 meses. Valores analíticos medios del último control (JAK+ y JAK-): Hb 132 g/L, leucocitos  $7,2 \times 10^9/L$  y plaquetas  $539 \times 10^9/L$ .

**Comentarios:** Los fenómenos vasculares, hemorrágicos y neurológicos son manifestaciones frecuentes. No se objetivó diferencias en cuanto a hemoglobina, leucocitos, plaquetas y presencia de la mutación JAK2V617F.

**MUTACIÓN V617F JAK2 EN MIELOMA MÚLTIPLE Y SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO CRÓNICO. A PROPÓSITO DE 3 CASOS**

A. Uresandi, M.A. Piñán, I. Hernández, M. Puente, I. Olazabal, A. Balerdi, L. Hernández, J. C. García Ruiz  
*Servicio de Hematología. Hospital de Cruces. Bizkaia*

**Pb-136**

**Pacientes:** **Caso clínico 1:** Mujer de 78 años con antecedentes de cardiopatía isquémica e insuficiencia renal crónica. Diagnosticada en junio de 2008 de Mieloma Múltiple IgG Lambda Bence Jones +. En el momento del diagnóstico presentaba creatinina 1.6 mg/dL, lesiones osteolíticas en pala iliaca y vértebras dorsales, CM 1.53. En el aspirado medular 22% de células plasmáticas, abundantes megacariocitos y acumulos plaquetares. En sangre periférica Hb 11.2 gr/dL, trombocitosis ( $890/103/mL$ ) y leucocitosis ( $12.8/103/mL$ ) con neutrofilia. BCR-ABL negativo y mutación V617F JAK2 heterocigoto. Tratamiento: 3 pulsos de Dexametasona y posteriormente un ciclo de Velcade y Dexametasona, sin alcanzar respuesta (CM 1.89). No continuó tratamiento por mala tolerancia. Mantiene plaquetas de 450-500/103/mL. **Caso clínico 2:** Mujer de 80 años con antecedentes de hipotiroidismo en tratamiento con Eutirox, insuficiencia renal crónica y miocardiopatía hipertrófica. Es remitida a consultas de Hematología por linfocitosis ( $25/103/mL$ ) y trombocitosis ( $1.127/103/mL$ ). Se realizó inmunofenotipo de sangre periférica, presentando 28% de linfocitos clonales CD19+, CD20bi+, CD45bi+, CD23+, FMC7+, CD22bi+, CD38-, CD43-, skappa+bi, slambda-, ZAP70-, compatible con LLC-B. No se realizó aspirado medular. La paciente presentaba mutación del V617F JAK2 en estado heterocigoto. En el momento actual no cumple criterios de tratamiento de LLC. **Caso clínico 3:** Mujer de 62 años sin antecedentes de interés. Es remitida a consultas de Hematología por leucocitosis ( $12/103/mL$ ) y trombocitosis ( $925/103/mL$ ). El inmunofenotipo de sangre periférica (CD19+, CD20+, CD5+, CD23+, FMC7-, CD22+, CD43-, CD10-, skappa-, slambda+) fue compatible con LLC-B. En el aspirado medular se objetivó una linfocitosis medular no atípica del 38%, junto con hiperplasia megacariocítica. La paciente presentaba la mutación V617F JAK2 heterocigoto.

**Conclusiones:** La asociación entre leucemia linfática crónica (LLC-B) o mieloma múltiple y trombocitemia esencial es infrecuente. No está claro si la mutación V617F JAK2 contribuye en la patogenia de otras hemopatías malignas o tumores extrahematopoyéticos. Queda por determinar el significado clínico de la mutación V617F JAK2 en estas patologías.

**IMATINIB COMO CAUSA DE CUADRO DE NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD Y TOXICODERMIA. SEGUNDA LÍNEA CON DASATINIB SIN INTOLERANCIA CRUZADA**

M.C. Ruiz Nuño, A.R. Martín Cerezo, P. Galera Martín, A.F. Jiménez Velasco, A.I. Heiniger  
*Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga*

**Pb-135**

**Introducción:** El Imatinib es un inhibidor potente de la tirosina-cinasa, que induce apoptosis de células bcr-abl positivas. Pero su especificidad no es total, inhibe también otros receptores tirosina-cinasa, lo cual puede condicionar la aparición de efectos adversos. Presentamos un caso de una paciente con LMC que durante el tratamiento con Imatinib presentó efectos adversos nada frecuentes con el mismo y para los que se intentó tratamiento de desensibilización al fármaco sin éxito.

**Caso clínico:** Mujer de 60 años sin antecedentes de interés, diagnosticada de LMC en 2002. Al diagnóstico: astenia, pérdida de peso, dolores osteomusculares y cefalea. Inició Interferón (3 mill UI 3 veces/semana) con mala tolerancia sustituyéndose por Imatinib (300 mg/día de inicio). Aparecieron edemas palpebrales y febrícula ocasional. A los tres meses de tratamiento (dosis de 400 mg/día), comenzó con lesiones dérmicas eritematosas y pruriginosas en piernas y tórax, con empeoramiento a pesar de corticoides tópicos y retirada del resto de medicación (calcio y furosemida). La biopsia de piel fue compatible con dermatitis liquenoide por fármacos. Además inició cuadro de disnea progresiva hasta hacerse de pequeños esfuerzos, con Rx tórax con patrón intersticio-álveolar predominantemente basal confirmado por TC. Se realizó broncoscopia con biopsia y LBA, objetivándose infiltrado mononuclear con presencia de linfocitos CD4, CD8 y eosinófilos. En Pruebas funcionales respiratorias: disminución de todos los parámetros espirométricos (mejoría retirada de Imatinib y tratamiento sistémico con corticoides). Tras resolver el cuadro agudo de neumonitis por hipersensibilidad, se intentó tratamiento de desensibilización para el Imatinib en tres ocasiones, reapareciendo las lesiones dérmicas y la alteración pulmonar con dosis de 200 mg/día (mejoría con la suspensión de Imatinib). No se pudo reintroducir el tratamiento ni establecer el mecanismo implicado en la reacción. En Junio de 2005, inició Dasatinib (70 mg/12h) con respuesta citogenética completa a los 3 meses y molecular mayor a los 6 meses. Al año de inicio, apareció derrame pleural moderado (inicio de corticoides más diuréticos con poca respuesta). Al regresar a nuestro centro en Junio de 2006 tomaba Dasatinib 40 mg/12h encontrándose en molecular completa pero con derrame pleural moderado a pesar del tratamiento específico. Ensayamos bajada de dosis de Dasatinib hasta una dosis de 50 mg/día que permite que actualmente la paciente lleve un año con mantenimiento de la respuesta molecular completa y desaparición total del derrame.

**Conclusiones:** Los inhibidores de 2ª generación demuestran ser efectivos en pacientes intolerantes a Imatinib y sin intolerancia cruzada. En nuestro caso, incluso ha sido suficiente la mitad de la dosis recomendada diaria de Dasatinib para mantener una repuesta óptima sin efectos secundarios.

**TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

**LA INDUCCIÓN CON HYPERCVAD EN PACIENTES AFECTOS DE LINFOMA DEL MANTO PERMITE OBTENER "HARVEST" NEGATIVOS PARA CONSOLIDACIÓN CON AUTO-TPH**

**Pb-137**

M.J. Uriz<sup>1</sup>, A. Sánchez<sup>1</sup>, N. Ugalde<sup>1</sup>, M.L. Antelo<sup>1</sup>, A. Gorosquieta<sup>1</sup>, A. Valiente<sup>2</sup>, L. Iturre<sup>1</sup>, S. Zalba<sup>1</sup>, A. Corcoz<sup>1</sup>, A. Zabalza<sup>1</sup>, E. Olavarria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S. Hematología y Hemoterapia. HU de Navarra. <sup>2</sup>S. Genética. HU Virgen del Camino. Pamplona

**Fundamentos:** El linfoma del manto (LM) se asocia a una alta tasa de recaídas y supervivencia pobre cuando se trata con quimioterapia convencional. Los pacientes que reciben autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (Auto-TPH) muestran mejor supervivencia respecto del grupo no trasplantado. El status de la enfermedad previa al Auto-TPH es el factor pronóstico más importante para la supervivencia global en estos pacientes. Nuestro objetivo es analizar si el uso de R-HyperCVAD como esquema de inducción permite obtener productos de aféresis en remisión molecular.

**Pacientes:** Realizamos un estudio observacional retrospectivo de los pacientes afectos de LM en estadio avanzado (IV-A ó B) que se consolidan con Auto-TPH en 1º RC. Entre 2001 y 2008, se remitieron para Auto-TPH 12 pacientes (3 no se trasplantaron por diferentes motivos). Todos fueron tratados según esquema poliquimioterápico Hiper-CVAD. La serie sometida a Auto-TPH estaba formada por 5 varones y 4 mujeres, con edad media de 63 años y 6/9 recibieron inmunoterapia asociada con Rituximab. Al diagnóstico, 8/9 pacientes presentaban la traslocación t(11; 14) (q13; q32). El producto de aféresis infundido fue negativo para el reordenamiento Ig H-CCND1 por FISH en todos. El 100% de los pacientes se encontraba en remisión completa hematológica y molecular en el momento del Auto-TPH.

**Resultados:** En nuestra serie fallecieron 5 de los 9 pacientes, aunque sólo 3 por progresión de la enfermedad, siendo coincidente el dato de que ninguno de los 3 había llevado inmunoterapia con Rituximab. En los 2 éxitos restantes la causa fue un shock séptico (uno tras Alo-TPH por progresión tras el auto-TPH realizado en 1ª línea). El tiempo medio desde el Auto-TPH hasta el fallecimiento fue de 32 meses. La media de SLE pos auto-TPH es de 17.6 meses, con una media de seguimiento desde el momento del diagnóstico de 45.55 meses. La supervivencia global de este grupo de pacientes tras el auto-TPH en nuestra serie es de 44.4%, comparable a la de otras series publicadas en la literatura. Observamos que aquellos pacientes que no recibieron purging "in vivo" con Rituximab presentan una evolución desfavorable frente al grupo tratado con inmunoterapia.

**Conclusiones:** HyperCVAD+R es un tratamiento factible y permite obtener "harvest" negativos previos a la realización del TPH. A nuestro parecer, es de utilidad analizar lo más exhaustivamente el producto de "harvest", si bien sería necesario un estudio prospectivo para valorar si supone una mejora en la supervivencia global en estos pacientes.

**QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS Y AUTOTRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS EN LINFOMAS. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN**

**Pb-139**

R. García Boyero, E. Donato, M. Mas Esteve, P. Martínez Pons, J.M. Clavel, J. Marco, I. García Navarro, M. Guinot, A. Escolá, M.C. Mas Ochoa, E. Esteve Mas, T. Gozalbo, J. Amela, G. Cañigal  
Servicio de Hematología. Hospital General de Castellón

**Objetivos:** Aportar información sobre la tolerancia y resultados terapéuticos del trasplante autólogo en linfomas y SLPC efectuados en nuestro centro.

**Pacientes y métodos:** En el periodo 1998-2009 se han efectuado, en el Hospital General de Castellón, 90 trasplantes autólogos. Corresponden a linfomas o SLPC, 39 trasplantes en 36 pacientes. La edad mediana al trasplante fue de 47 años (16-67), siendo varones 24 (67%). Fueron linfomas no Hodgkin (LNH) 26 trasplantes (24 pacientes), linfoma Hodgkin (LH) 11 trasplantes (11 pacientes) y 2 LLC. Dentro de los LNH la mayoría fue de estirpe B (88%) y de grado intermedio (79%). Se trasplantaron en respuesta completa 18 pacientes (46%) y 8 casos llegaron al trasplante en fase estable o refractaria (20%). Los esquemas de acondicionamiento utilizados fueron BEAM (n=25, 64%), CBV (n=12; 32%) y TBI-Cy (n= 2; 5%). Para graduar la toxicidad del procedimiento se utilizó la escala de la OMS y los días de recuperación hematológica. Se hizo un estudio descriptivo de frecuencias de variables clínicas, analíticas y terapéuticas, así como estimación de la supervivencia (SG), supervivencia libre de evento (SLE) y de los factores influyentes con el método Kaplan Meier y test de log rank, utilizando el paquete estadístico SPSS v10.1

**Resultados:** La tolerancia del procedimiento fue óptima, sin muertes relacionadas con el mismo. La toxicidad con grado>2 fue: cardíaca (n= 3, 8%), pulmonar (n=1; 3%); hepática (n= 4; 10%); digestiva (n= 7; 18%); cutánea (n=1; 3%) y mucositis (n= 4; 10%). La mediana de recuperación de 500 neutrófilos/ $\mu$ L fue de 11 días (9-18) y de 50.000 plaquetas 16 días (11-180). La SG de la serie a los 8 años es de 50,4% (mediana NA), siendo la SLE de 32% a partir de los 4 años (mediana de 27 meses). Las variables con influencia pronóstica positiva en la SG son: edad<50 años, situación de enfermedad previa al trasplante, albúmina>3,5 mg/dL y -2microglobulina<3 mg/L. Respecto a la SLE solo influyen la situación previa al trasplante y la -. La SG y SLE a 4 años de los LNH son respectivamente: 52,5% (mediana NA) y 30,2% (mediana 23,5 meses); y en los LH 79,6% (mediana NA) y 50,9% (mediana NA). En cuanto a los LNH difuso de células grandes (n=11) la SG y SLE a 4 años fueron 50% y 34,2% influyendo, como en los LNH en general, tanto la respuesta previa como los niveles de -.

**Conclusiones:** La experiencia aportada por nuestro grupo apoya la óptima tolerancia del procedimiento con una supervivencia global satisfactoria. La respuesta al tratamiento previo y la normalidad de -2 influyen en los resultados terapéuticos.

**PROFILAXIS ANTIFÚNGICA MANTENIDA CON VORICONAZOL EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

**Pb-138**

D. Tallón, J. Serrano, V. Martín-Palanco, C. Cerrato, R. Fernández, L. Quintana, N. Fernández, M. Labrador, R. Rojas, F. Martínez, C. Martín, P. Gómez, A. Rodríguez, J. Sánchez, A. Torres

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

**Objetivos:** Analizar eficacia y tolerancia de Voriconazol (VORI) empleado como profilaxis antifúngica mantenida en periodo precoz y tardío tras Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (Alo-TPH).

**Pacientes y métodos:** Entre Junio-04 y Diciembre-08 incluimos prospectivamente 128 pacientes sometidos a Alo-TPH, con mediana edad: 29 años (2-68), diagnosticados LAL (n=49); LAM (n=29); AA (n=12); MM (n=10); LMC (n=6); SMD (n=5); Otros (n=17). Donante No emparentado: 58 casos y fuente progenitores: MO (n=56); SP (n=48); SCU (n=24). Diez pacientes habían presentado IFI previa. Empleamos como profilaxis antifúngica VORI (4 mg/kg/12 horas), desde final del régimen de acondicionamiento hasta día +75 en pacientes con riesgo estándar de IFI ó hasta la reducción/retirada de inmunosupresión en pacientes con alto riesgo IFI (EiCHagudo-crónico). El tratamiento antifúngico empírico (Caspofungina ó Ambisome) se permitió en neutropenia febril post-trasplante durante  $\leq$ 14 días. Analizamos Supervivencia Libre de IFI en el post-trasplante precoz y tardío (Día +100, +180 y +360); mortalidad relacionada-IFI y supervivencia general, así como retirada-cambio de profilaxis por efectos secundarios atribuibles a VORI. Usamos los criterios de EORTC/MSG para definición de IFI (posible, probable y probada). Realizamos detección seriada Ag Galactomanano Aspergillus y TAC-Alta Resolución según criterios clínicos e índice de sospecha IFI.

**Resultados:** Con una mediana de seguimiento de la serie global de 23,3 meses (6-60), presentaron EiCHaguda Grados II-IV 58 pacientes (45%), y EiCH crónica 50 (39%), por lo que se usaron Esteroides  $\geq$ 1mg/kg/día en 78 pacientes (61%). La Supervivencia Global fue del 57% y la Supervivencia Libre Enfermedad:72%. La mediana de días en profilaxis con VORI fue 80 días (7-300), documentándose un total de 7 IFI: 4 probables/probadas (3.1%) y 3 posibles (2.3%); con una probabilidad de desarrollar IFI precoz (día +100) del 4%; IFI tardía (día +180) del 2% y total al año de seguimiento de 5,9%. La mediana de aparición de IFI fue 27 días (15-148). No se documentó ninguna zigosicosis ni hongos emergentes, siendo microbiológicamente 4 Aspergillus (1 Níger/3 Fumigatus). Sólo un paciente con IFI probable-probada falleció por la IFI. La Supervivencia Libre IFI fue 78,9% a los 6 meses y 70.4% a 12 meses. En 16.4% pacientes (n=21) recibieron tratamiento antifúngico empírico. El 71.9% (n=92) completaron tratamiento profiláctico, con interrupciones transitorias ( $\leq$ 7 días) por toxicidad hepática leve. El cambio definitivo a fluconazol/itraconazol por intolerancia a VORI fue necesario en 15.7% (n=20), de los cuales, 4 (20%) desarrollaron IFI probable/probada al menos 1 mes tras suspender VORI. Un 2.3% (n=3) iniciaron profilaxis tras la resolución de enfermedad venoclusiva. EiCH hepática supuso la retirada de VORI en un 8.6% (n=11). Se suspendió VORI por aparición de trastornos visuales (n=1) y toxicidad neurológica (n=1) en el 1.5% de los pacientes.

**Conclusiones:** El uso de VORI profiláctico reduce de manera significativa la frecuencia de IFI probables/probadas, mejorando además la supervivencia en los pacientes con IFI en nuestra experiencia. Asimismo, es un tratamiento bien tolerado, cuyos efectos secundarios no suelen requerir su suspensión definitiva.

**AUTOTRASPLANTE EN LA ERA DE LAS NUEVAS TERAPIAS EN MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

**Pb-140**

M. Callejas, J. García Suárez, J.J. Gil, E. Magro, Y. Martín, M. López Rubio, M.A. Calero, T. Pascual, C. Burgaleta

Servicio de Hematología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

**Introducción:** Con los avances en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) en los últimos años, se han conseguido respuestas de mayor calidad que nunca (RG>80-90%) y de una mayor duración, aunque la enfermedad sigue siendo invariablemente mortal. El autotrasplante de progenitores hematopoyéticos, hasta el momento, ha constituido un arma eficaz con escasa toxicidad capaz de mejorar la respuesta en estos pacientes.

**Objetivo:** Analizar los pacientes diagnosticados de MM sometidos a autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) en nuestro centro desde el 2007 hasta la actualidad, tratados con esquemas de inducción que incluían Bortezomid.

**PACIENTES:** Un total de 9 pacientes, con una mediana de edad de 46 (21-61), 5 varones y 4 mujeres. Tipos de paraproteína: IgG k (3/9), IgA k (2/9), IgA l (2/9), B-Jones k (1/9), B-Jones l (1/9). Estadíaje (International Staging System): ISS-1 (4/9), ISS-2 (3/9), ISS-3 (2/9). Citogenética: 3 de ellos tenían delección de p53 y otro paciente reordenamiento IgH-FGFR3 por técnicas de biología molecular. Las terapias de inducción recibidas previas al TASPE: VAD+Velcade/DXM (6/9), VAD+Velcade/DXM+DCEP (3/9). El acondicionamiento fue con Melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> (6/9), Melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> (1/9) y Melfalan 100 mg/m<sup>2</sup> (2/9). La mediana de CD34+/kg para el global de la serie fue 3.82 x 10<sup>9</sup>/kg (2.6-7.81).

**Resultados:** Se realizó una reevaluación a los 3 meses de la infusión de progenitores hematopoyéticos con los siguientes resultados según criterios de respuesta del "International Myeloma Working Group" (tabla). Los 2 pacientes que obtuvieron RC tras TASPE habían alcanzado RPMB pretrasplante. El que había conseguido RP alcanzó una RPMB tras TASPE. La paciente con EE no presentó ningún tipo de respuesta ni con quimioterapia ni con autotrasplante (del p53). Los otros 4 que habían obtenido una RPMB pre-TASPE mantuvieron su respuesta tras éste, sin mejorarla.

**Conclusiones:** 1)El tratamiento de inducción con esquemas basados en Bortezomid consigue un alto porcentaje de RC+RPMB pre-TASPE (77%). 2)En nuestra pequeña serie, el autotrasplante consigue mejorar la tasa de respuestas en un 33% de los pacientes. 3)Estos datos sugieren que en la era de las nuevas terapias, el TASPE es un tratamiento de consolidación que mejora la tasa de RC. Queda por demostrar que esto se traduzca en un aumento de la SG.

	PRE-TASPE	POST-TASPE
1	RPMB	RPMB
2	RPMB	RPMB
3	RPMB	RC (IF negativa)
4	RP	RPMB
5	RC (IF negativa)	Recaída precoz
6	RPMB	RC (IF negativa)
7	RPMB	RPMB
8	EE	EE
9	RPMB	RPMB

**TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES  
HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES  
DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA DE HODGKIN.  
EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

**Pb-141**

J. Breña, P. Ríos Rull, M. Trujillo, C. Marrero, N. Hernanz, C. Mesa, S. Jover, A. Cabello, M. Herrera, A. Oliva, M. Ríos, A. Sánchez, C. Notario, A. León, P. Pecos, G. Pérez, J. García-Talavera  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) primariamente refractarios o que sufren recidiva empeora notablemente. El tratamiento de rescate suele incluir altas dosis de quimioterapia con rescate de progenitores hematopoyéticos con buenos resultados. Presentamos la experiencia de nuestro Hospital en LH y TAPH.

**Objetivos:** Analizar de forma retrospectiva la respuesta obtenida en pacientes diagnosticados de LH sometidos a TAPH en nuestro Centro mediante el análisis de los siguientes parámetros: estado preTAPH, respuesta al TAPH, supervivencia global y mediana de supervivencia, mortalidad relacionada con el tratamiento y causa.

**Material y métodos:** Durante el período de sep 98 a jun 09, 18 pacientes diagnosticados de LH fueron sometidos a TAPH. Un paciente recibió doble TAPH. El tratamiento al diagnóstico fue ABVD (n=16) y MOPPABV (n=2). Los candidatos a TAPH fueron: a) pacientes primariamente refractarios (no alcanzan RC, progresan durante el tratamiento, duración de la RC < 2 m) (n=9) y b) pacientes con recidivas tardías (n=10). El acondicionamiento empleado para el TAPH fue BEAC (n=11), BEAM (n=3), ICE (n=1) y CBV (n=1). En 2 casos se consolidó la respuesta con RT. Se realizó control postTAPH en el día + 100 con estudio de imagen, posteriormente cada 3 meses y cada 4 meses a partir del 2º año.

**Resultados:** La respuesta al TAPH en el día + 100 fue: RC (n=13), RP (n=3), Progresión o enfermedad estable (n=3). La supervivencia mediana desde el TAPH fue de 43.9 meses con una supervivencia global del 67%. La MRT (antes del día + 100) fue n=1 (5%) por toxicidad pulmonar. De los otros 5 pacientes fallecidos, 3 fueron por progresión, 2 por neoplasias secundarias y 1 por complicaciones cardiovasculares.

**Conclusiones:** 1.- El TAPH es un tratamiento de rescate eficaz en nuestro medio con una mortalidad relacionada con el procedimiento baja. 2.- En nuestra corta serie, no parece existir diferencias en la supervivencia global entre los pacientes trasplantados refractarios y los que presentan recidiva tardía.

**RECOLECCION DE PROGENITORES  
HEMATOPOYÉTICOS EN SANGRE PERIFÉRICA.  
EFECTOS ADVERSOS Y SEGURIDAD EN DONANTES  
PEDIÁTRICOS**

**Pb-143**

M.I. Miranda Candón, A.I. Rodríguez Jiménez, A. Contento Gonzalo, M.E. González Valentin, J.A. Fenández, A.I. Heiniger Mazo  
Hospital Materno Infantil Carlos Haya. Málaga.

**Objetivos:** Es conocido el aumento del uso de células o progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica en la última década; éstas han ido sustituyendo progresivamente a la médula ósea como fuente de células madres. El uso de citocinas ha contribuido a acelerar su empleo. Aunque existen diversas publicaciones que aluden a la seguridad de la aféresis en la población pediátrica, continúa siendo un procedimiento controvertido desde el punto de vista ético, siendo quizás el punto más discutido el uso de G-CSF y sus efectos a largo plazo. En el siguiente estudio presentamos nuestra experiencia y la seguridad de esta técnica en la población pediátrica.

**Pacientes y métodos:** Se analizan los datos referentes a las aféresis realizadas en 9 donantes sanos en el Servicio de Hematología del HMI de Málaga, durante el período comprendido entre Septiembre/99 y Febrero/08. Se llevan a cabo en un separador celular cuyo modelo es COBE Spectra auto PBSC. Mediante catéres cuyo tamaño variaron entre 6-9 Fr. En la movilización se utilizó G-CSF a 5-6 mcg/kg/12h durante 5 días, como profilaxis de hipocalcemia Carbonato cálcico vía oral.

**Resultados:** Se trata de un grupo de 9 niños (4 niñas y 5 niños) con edades comprendidas entre los 2 y 12 años. El peso de dichos donantes oscilaba entre los 12 y 43Kg. En ellos se describen: el volumen de sangre procesado (volúmenes normales ó grandes volúmenes, cuando éstas eran superiores a 3 volémenes); días de aféresis requeridos (1-3), número de CD34 obtenidas (1.47 a 6.94x 10<sup>6</sup>/kg de receptor), leucocitos previos (20.74 a 78,00 x 10<sup>3</sup>/ul) plaquetas postaféresis (50 a 167 x10<sup>3</sup>/ul) y día del implante leucocitario, que se alcanzó en todos los casos. Tan sólo en una ocasión se precisó cebado de la máquina con hematíes filtrados e irradiados de donante único seleccionado por peso inferior a 15Kg. Como única complicación observada destacó cifra de plaquetas postaféresis de 50x10<sup>3</sup>/ul en el mismo caso.

**Conclusiones:** La aféresis pediátrica se trata de una técnica segura, con escasos efectos adversos (hipovolemia, hipocalcemia, trombopenia, relacionados con accesos vasculares, necesidad de transfusiones alogénicas...); así como eficaz, obteniéndose con ella la cantidad suficiente de CD34 para obtener un adecuado y más rápido implante leucocitario. Tan sólo sería necesario un seguimiento más prolongado de los donantes para analizar los posibles efectos adversos de G-CSF a más largo plazo.

**LEUCEMIA AGUDA EN CÉLULAS DE DADOR POST-  
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS  
EN UN CASO DE LINFOMA NO-HODGKIN FOLICULAR**

**Pb-142**

P. Santos-Sousa, F. Lourenço, J. Forjaz Lacerda, C. Martins, R. Moreno, S. Matos<sup>1</sup>, S. Santos<sup>1</sup>, C. Sousa<sup>1</sup>, A. Serra-Caetano<sup>1</sup>, M. Carmo-Fonseca<sup>1</sup>, J. Alves do Carmo  
Serviço de Hematologia e Transplantação de Medula. Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte. EPE / <sup>1</sup>Genomed-Diagnósticos de Medicina Molecular SA. Instituto de Medicina Molecular-Faculdade de Medicina de Lisboa

La leucemia en células de dador es una complicación rara del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Describimos el caso de una paciente con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular que desarrolló leucemia mielóide aguda (LMA) en células de dador, 13 meses después del alo-TPH de dador no relacionado HLA-identico. Se trata de una mujer de 37 años diagnosticada con LNH folicular (CD20+) en noviembre de 2005, estadio IV, FLIPI 3; cariotipo sin alteraciones; FISH positivo para t(14;18) (q32;q21). Sometida a alo-TPH de dador no relacionado HLA-identico, sexo masculino, en enero de 2008, como terapéutica de rescate post 2ª recaída - terapéuticas previas: CHOP+Rituximab (8 ciclos; respuesta completa), ESHAP (2 ciclos) + MINE (1 ciclo; respuesta parcial); FCM (4 ciclos; muy buena respuesta parcial). Condicionamiento: fludarabina, ARA-C, melfalán, ATG y prednisona. Reconstitución hematológica al 10º día post-trasplante. Complicaciones: enfermedad de injerto contra huésped cutánea; reactivación de CMV. Mantuvo remisión completa hasta noviembre de 2008, cuando se instaló un cuadro consuntivo, derrame pleural, hepatomegalia voluminosa, anemia, trombocitopenia y blastemia (4-10%); medulograma: médula normocelular con 19% de blastos (AREB-2). Se inició terapéutica con 5-azacitidina (75mg/m<sup>2</sup>/día x 7 días) con respuesta transitoria. En febrero de 2009 se verificó aumento de la blastemia (47% de blastos). Medulograma: médula hiperclular con infiltración por mieloblastos (73%) - inmunofenotipo: CD13+, CD33+, CD34+, CD117+, HLA-DR+ (LMA con diferenciación monocítica). Biopsia hepática transyugular: infiltración hepática por células leucémicas. El estudio de quimerismo en sangre periférica (leucocitos totales) mostró quimerismo de 100% del dador. Se procedió a la separación de células blásticas por el método de "cell sorting" con anticuerpos monoclonales anti-CD34, anti-CD117 e anti-HLA-DR. En estas células fue realizado FISH para búsqueda de número de copias de los cromosomas X e Y (99% de los núcleos eran XY), para detección de deleciones -7/7q31 (positivo en 96% de los núcleos analizados) y estudio del quimerismo (100% dador). Se inició quimioterapia de inducción con FLAG. La paciente falleció durante el período de aplasia por choque séptico. Se sugieren como mecanismos etiopatogénicos: transfección de oncogenes entre las células del huésped y del dador, envejecimiento prematuro de las células del dador como consecuencia del esfuerzo replicativo de repoblamiento de la médula del huésped, presencia de células pre-leucémicas del dador en el injerto.

**EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO DEL TRASPLANTE  
AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES  
DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE**

**Pb-144**

P. González Sierra, M. Anguita Arance, F. Almagro Torres, J.A. López López, J.M. Ramírez Huerta, M.S. Durán Nieto, A. Alcalá Muñoz  
Complejo Hospitalario de Jaén

**Introducción:** El trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica es un tratamiento habitualmente utilizado, en pacientes menores de 65 años con mieloma múltiple, como consolidación tras quimioterapia convencional. Este procedimiento ofrece buenas tasas de respuesta y de supervivencia libre de recaída.

**Objetivos:** Analizar los resultados obtenidos en nuestro centro en términos de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia global (SG) en un grupo de pacientes con mieloma múltiple tratados con este procedimiento.

**Material y métodos:** Desde el inicio de nuestra actividad trasplantadora en el año 2000, 23 pacientes, 14 hombres (60,9%) y 9 mujeres (39,1%), con una mediana de edad de 56 años (rango 41-65) con diagnóstico de mieloma múltiple, fueron sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. El tratamiento de primera línea consistió en esquema alternante VBCMP/VBAD en el 56,52% de los pacientes, y en el resto con el esquema VAD y Bortezomib. El acondicionamiento se realizó con el esquema BUMEL en 7 pacientes (30,4%) y el resto con MEL200 (69,6%). La fuente de progenitores hematopoyéticos fue siempre de sangre periférica, empleando únicamente factor estimulante de colonias granulocíticas a dosis movilizantes. Tras el autotrasplante, se inició terapia de mantenimiento con interferón y/o prednisona.

**Resultados:** La mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 8% (en 2 de los 23 pacientes). Las causas fueron shock séptico e insuficiencia respiratoria aguda. No detectamos diferencias estadísticamente significativas de la mortalidad relacionada con el trasplante en relación con el régimen de acondicionamiento empleado (p=0.52). En el 60% de los pacientes el rendimiento se produjo el día +10 del trasplante. El principal efecto secundario fue la mucositis en 31% de los pacientes. La mediana de supervivencia fue de 35 meses (rango 13-58). La mediana de tiempo de la supervivencia libre de recaída fue de 49 meses (rango 29-69). De todos los pacientes trasplantados, en la fecha del final del estudio, un 52,2% de los pacientes siguen vivos, con una SLR del 43,06%. Cuando se estratifica a los pacientes por periodo de realización del trasplante (previo o posterior a la aparición de nuevos tratamientos), se observan diferencias estadísticamente significativas en la SG 18% vs. 83% con una p=0,04. No ocurre así en la SLR donde a pesar de tender hacia la significación, no la alcanza (p=0,1). Los datos estimados al año y a los 3 años del trasplante son 81%, 42% de supervivencia global y 75%, 43%. En nuestra muestra no se obtienen diferencias entre el tipo y clase de mieloma en relación con la supervivencia.

**Conclusión:** Esta valoración de resultados muestra que en pacientes con mieloma múltiple, sobre todo en jóvenes, el auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos es un procedimiento con baja mortalidad y tasas aceptables de tiempo libre de enfermedad. Las diferencias observadas en relación a la mortalidad al estratificar en dos periodos, es indicativa de la existencia de un abanico mayor de fármacos y estrategias terapéuticas que tienden a modificar la historia natural de la enfermedad. Nuestros resultados sugieren que el uso de los nuevos agentes para el tratamiento del mieloma múltiple y el trasplante autólogo son terapias complementarias más que excluyentes una de otra y su incorporación a la práctica podrían considerarse durante la inducción o la consolidación con auto-trasplante de progenitores para mejorar la eficacia de este procedimiento.

**FRACASO DE LA MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES PROPUESTOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA**

R. Garrido Ruiz, M.M. Romero González, R. López Rodríguez, M. Yera Cobo, M.C. Fernández Valle  
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

**Pb-145**

**Objetivos:** La movilización de progenitores hematopoyéticos en sangre periférica es una práctica habitual para la obtención de stem cells con vistas a un futuro trasplante autólogo de médula ósea. El objetivo de este trabajo es revisar las características de los pacientes en los que han fracasado las estrategias de movilización, ya que la aparición de nuevos movilizadores puede aumentar las posibilidades terapéuticas en este grupo. **Material y métodos:** Analizamos los procedimientos de aféresis para obtención de progenitores hematopoyéticos llevados a cabo en nuestro centro entre 2004 y 2008, realizados con Haemonetic MCS+. Se definieron como "malos movilizadores" al grupo de pacientes que no superaron la cifra de  $1.5 \times 10^6$  CD34+/kg receptor, recogidas en 3 ó más aféresis e intentamos correlacionar el fracaso de la movilización con determinadas variables clínicas. Resultados: Se recogieron 84 pacientes sometidos a tratamiento de movilización, con una proporción de 40 mujeres y 46 hombres, que por patologías se distribuían en: 22 pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple (MM), 29 pacientes de Linfoma No Hodgkin (LNH), 10 de linfoma Hodgkin (LH), 20 de leucemia aguda (LA) y 3 de otras patologías (meduloblastoma, tumor de Ewing, amiloidosis). En el grupo en el que fracasó la movilización, se incluyeron 23 pacientes (13 hombres y 10 mujeres) con una media de edad de 51.17 años (Rango: 14-66), 6 pacientes estaban diagnosticados de MM (representando el 24% del total de los casos de MM), 6 de LA (30% del total), 10 de LNH (36%) y 1 de LH (10%). El 65% de los pacientes (15) recibieron una línea de quimioterapia antes de la primera movilización, el 41% recibió dos líneas y el 4% ninguna, tratándose sólo con radioterapia. La movilización se realizó en 17 pacientes con G-CSF a dosis de 10 microgramos/kg peso/12h, en 4 pacientes con Ciclofosfamida+G-CSF y en 2 con otras quimioterapias de movilización. No se realizó aféresis en 16 pacientes por presencia de cifras preaféresis menores de 10 células CD34+/microlitros. La media de CD34+/kg recogidas en los pacientes sometidos a aféresis fue  $0.76 \times 10^6$  CD34+/kg y 4 llegaron a trasplantarse. Posteriormente, se intentó de nuevo la movilización en 10 pacientes (en el 60% de los mismos no se cambió de movilizador), siendo eficaz en 3 de ellos. **Conclusiones:** La obtención de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica mediante aféresis sigue siendo un procedimiento eficaz en la mayoría de los pacientes candidatos a trasplante autólogo de médula ósea. Sin embargo, factores como la edad avanzada, determinadas patologías como los LNH o el uso de G-CSF aislado como movilizador, parece que empeora la recogida de stem cells por dicho procedimiento. No se demuestra, en nuestra serie, relación con el número de líneas de quimioterapia recibidas. Por otro lado, el uso del mismo movilizador en intentos posteriores, no mejora, generalmente, la eficacia del proceso.

**INFRECUENTES INHIBIDORES ADQUIRIDOS DE LA COAGULACIÓN. EXPERIENCIA CLÍNICA ANUAL DE NUESTRO CENTRO EN 2008**

J.D. Rodríguez Gambarte, M. Jiménez Rolando, A. Pardo Vigo, J. Gacia Laraña  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Pb-148**

**Fundamentos:** Existen cuatro causas de coagulopatías, a saber: el defecto cuantitativo de un factor de la coagulación, el defecto cualitativo del factor, el consumo de factores, y la existencia de un inhibidor contra uno o varios factores. Ante una coagulopatía se debe iniciar el estudio realizando una prueba de mezclas (inmediata y tardía a las 2 horas a 37°C), y si ésta no corrige, se objetiva la presencia de un inhibidor. Los inhibidores adquiridos de la coagulación son anticuerpos que inhiben la actividad de un factor (inhibidores neutralizantes) o incrementan su aclaramiento (inhibidores no neutralizantes). La manifestación clínica más evidente es la tendencia al sangrado. El más común de los inhibidores encontrados en la práctica clínica son los dirigidos frente al factor VIII. **Pacientes y métodos:** A continuación se comentarán dos pacientes de nuestro centro que sufrieron coagulopatía por inhibidores adquiridos, uno de ellos por un inhibidor neutralizante y el otro por un inhibidor no neutralizante. 1) Varón de 62 años que ingresa en shock séptico por colestitis, por lo que recibe tratamiento antibiótico con beta-lactámicos y se le practica colecistectomía realizando en el lecho quirúrgico hemostasia local con trombina humana y bovina. Previa a la cirugía presenta valores de tiempo de protrombina (TP) y tiempo de trombolastina parcial activada (aPTT) normales. A las dos semanas presenta melenas y coagulopatía, con TP 46.3', Actividad de Protrombina (AP) 15.8% (INR: 4.6) y aPTT 103' con tiempo de trombina (TT), fibrinógeno, T. de Reptilase, Dimero-D y n° de plaquetas normales. Dado que el TP y aPTT no se corrigen con la adición de plasma normal a partes iguales, se procedió al estudio de la presencia de un inhibidor, confirmando así un inhibidor anti-factor V. La dosificación del título del inhibidor se realizó de acuerdo al método Bethesda, siendo de 4 UI, que producía una dosificación de factor V/coagulante 0%. Asociamos metilprednisolona e inmunoglobulinas (a dosis de 2 g/kg/día (iv durante 2 días) y debido a la presencia de sangrado activo decidimos administrar también inicialmente complejo protrombínico, obteniéndose mejoría significativa tanto clínica como de los datos de laboratorio, presentando a los 7 días de iniciada esta fase de tratamiento los resultados siguientes: TP 16', AP 48%, INR 1.6, aPTT 46'. Dosificación FV/coagulante: 20%, y a los 20 días TP 11.4', AP 97%, INR 1, aPTT 29' y FV/coagulante: 117%. El paciente fue dado de alta del hospital con pauta descendente de corticoides y actualmente se encuentra en seguimiento en nuestra consulta externa, asintomático y sin alteraciones del laboratorio. 2) Varón de 84 años que ingresa por rectorragia, presentando TP 22' y aPTT 74'. En su historia clínica previa (registrado un ingreso previo 3 semanas antes por neumonía), nunca había presentado coagulopatía. Requiere cirugía de urgencia, por lo que se administra plasma, corrigiéndose los tiempos (TP 14', aPTT 38'). A los 4 días de la cirugía, presenta de nuevo tiempos alargados, con AP 57%, aPTT 49' y TT fibrinógeno y plaquetas normales. En la prueba de mezclas se corrigen los tiempos y al dosificar los factores encontramos déficit de factor II/coagulante (21%), siendo el resto de los factores normales. La determinación de factor II/antigénico fue del 28%. El hecho de presentar déficit de factor II con hemostasia previamente normal, nos hizo sospechar la presencia de un inhibidor. Mediante inmunoblot se demostró un anticuerpo IgG que se unía a la protrombina, demostrándose así el déficit adquirido del factor II por un anticuerpo no neutralizante, es decir, un anticuerpo que aumentaba su aclaramiento. Se descartó la presencia de anticoagulante lúpico. Iniciamos tratamiento con corticoides a dosis altas y complejo protrombínico, cesando el sangrado, sin embargo, el seguimiento fue escaso ya que el paciente falleció a las 48 horas por shock séptico. **Conclusiones:** En el primer caso descrito, la aparición de inhibidor frente al factor V, pudiera estar relacionado con la cirugía, el tratamiento antibiótico y/o la exposición a compuestos hemostáticos locales de trombina humana y bovina que en este caso se utilizaron en la cirugía. Dentro de lo poco frecuentes que son estos inhibidores, algunos autores consideran que la utilización de dichos hemostáticos locales suponen un factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de anticuerpos. La explicación sería que la trombina bovina es un antígeno potente que puede dar lugar a reacciones adversas con aparición de un anticuerpo anti-factor-V bovino, que presenta reacción cruzada con el factor V humano. Como tratamiento se administraron corticoides a dosis altas, inmunoglobulinas a dosis altas y complejo protrombínico. Acerca del segundo caso, en la literatura médica existen tan sólo descritos tres casos de déficit adquirido de factor II debido a anticuerpos no neutralizantes. La particularidad de dicho tipo de inhibidor es que los TP y aPTT corrigen en la prueba de mezclas, dado que el anticuerpo no inhibe la función del factor, sino que aumenta su aclaramiento plasmático. Por ello la actividad coagulante del factor y su cuantificación antigénica son bajas y concordantes. Se propone para estos casos el tratamiento con corticoides a dosis altas y complejo protrombínico si presenta diátesis hemorrágica.

**COAGULOPATÍAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS**

**HEMOFILIA A ADQUIRIDA EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE GRANULOMATOSIS DE WEGENER**

M.J. Romero, M.C. Ramos<sup>1</sup>, A.I. Arribas, E. Mingot<sup>2</sup>, L.A. Mayor, J.M. Laín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología-Análisis Clínicos y <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital C. de la Axarquía. Vélez-Málaga.

<sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Pb-149**

**Introducción:** La hemofilia adquirida es un trastorno de la coagulación causado por la producción espontánea de autoanticuerpos contra el factor VIII. Afecta a 1-4 personas por millón de habitantes y aparece por igual en ambos sexos y en todas las razas. Típicamente se presenta en la edad media de la vida y raramente ocurre en la infancia. El 50% de los casos es idiopático y el otro 50% se asocia a enfermedades autoinmunes, neoplasias, fármacos y postparto. El diagnóstico puede pasar desapercibido, si no aparece clínica hemorrágica.

**Caso clínico:** Mujer de 58 años de edad, diagnosticada de Granulomatosis de Wegener (afectación ocular y pulmonar) en 2003, actualmente sin tratamiento, que presenta equimosis holocorporales de predominio en tronco y extremidades inferiores, espontáneas y de gran tamaño, junto a alargamiento del Tiempo Parcial de Trombolastina Activada (TPPA). En las pruebas complementarias se objetiva un TPPA 74' (25-35'), ratio: 2.4. Tiempo de protrombina (TP), fibrinógeno derivado, tiempo de trombina y tiempo de reptilase normales. FVIII: 5%, inhibidor FVIII:8 UB (método original). Resto de los factores coagulativos normales (incluyendo factor XIII). Anticoagulante lúpico y anticardiolipinas negativos. ANA, anti-DNA y ANCA negativos.

**Evolución:** La clínica hemorrágica siempre fue cutánea y no precisó agentes bypass para su control. Se inició tratamiento erradicador con prednisona a 1 mg/kg/día y ciclofosfamida a 2 mg/kg/d sin respuesta tras 6 semanas, persistiendo el inhibidor a título de 8 UB aunque sin clínica hemorrágica. Se inicia tratamiento con anti-CD20 375 mg/kg/semana x 4 semanas, con reducción progresiva de esteroides y suspensión de la ciclofosfamida. Actualmente la paciente presenta un FVIII 60% y un título de inhibidor de 0 UB.

**Discusión:** Debe sospecharse hemofilia adquirida ante hemorragias de causa no detectable y sin historia de sangrado, con alargamiento de TPPa, especialmente si existen antecedentes de enfermedad autoinmune o en el embarazo/puerperio. Nuestra paciente estaba diagnosticada de granulomatosis de Wegener, sin actividad actual (ANCA negativos y asintomática). El patrón de sangrado es diferente al de la hemofilia congénita, predominando el sangrado cutáneo y de partes blandas. Un aumento del TPPa que no se corrige con la adición de plasma normal, con TP normal, más una concentración de Factor VIII disminuida, indica la existencia de un inhibidor. Estos anticuerpos son heterogéneos, IgG y tienen actividad variable contra el factor VIII. El tratamiento se basa en el control de la hemorragia con agentes bypass como el concentrado de factores protrombóticos activados y el Factor VIIa recombinante, y en la erradicación del inhibidor. En cuanto se establece el diagnóstico debe iniciarse tratamiento erradicador con terapia inmunosupresora: prednisona+ciclofosfamida. También se han comunicado respuestas con anti-CD20, azatioprina, ciclosporina y gammaglobulinas intravenosas. A veces es necesaria la realización de plasmaféresis. El alcance de la respuesta viene determinado por la recuperación de los niveles de FVIII y la disminución del título de inhibidor.

**RECTORRAGIA SECUNDARIA A NEOPLASIA DE COLÓN E INHIBIDOR ADQUIRIDO DEL COMPLEJO FVIII/FVW****Pb-150**

T.J. González-López, J.R. González-Porras, I.F. Graciani, J. Alonso, J. Olazábal, T. Caballero, E. Sebastián, M.L. López, I. Alberca-Silva  
*Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca*

**Caso clínico:** Mujer de 79 años de edad sin antecedentes personales y/o familiares de diátesis hemorrágica que acude a Urgencias por clínica de sangrado digestivo bajo objetivándose una neoplasia de colón trasverso. El TAC de extensión es negativo por lo que se programa cirugía. Ingresada en planta para la realización de cirugía programada, presenta importante sangrado tras venopunción (Drum) por lo que, se postpone la intervención quirúrgica y se solicita estudio de Coagulación a nuestro Servicio que muestra una alteración de la hemostasia primaria [PFA-100 >220 segs] y secundaria [TTPA: 57,5seg; TP: 91%] con descenso en los niveles plasmáticos de FVIII:C, FvWAG y FvW (todos <10%). [FIX:C, FXI:C y FXII:C y la cifra de plaquetas eran normales]. Nuestra sospecha diagnóstica era la de un déficit de complejo FVIII / FvW (enfermedad de Von Willebrand). Se realizó una prueba de tratamiento con 2000 UI de HAEMATE-P (Concentrados de FVIII de pureza intermedia) de manera previa a cirugía, objetivándose una escasa respuesta de la hemostasia 1ª y 2ª, por lo que nuestra sospecha diagnóstica pasó a ser la de un posible inhibidor del complejo FVIII/FvW. Ante el alto riesgo hemorrágico que suponía la cirugía, se planteó tratamiento prequirúrgico mediante plasmaféresis de 1 volemia y bolo iv de 7000 UI de Haemate-P con perfusión posterior de 1000 UI/hora, que permitió que la cirugía resultara mínimamente hemorrágica. Dado que en el postoperatorio inmediato se objetivó un leve sangrado por drenajes, se pautó tratamiento adicional ante un eventual sangrado grave (7 viales de DDAVP, 1 pool de plaquetas y 4.000 UI de Haemate-P) sin llegar a producirse éste. Dada la correcta evolución posquirúrgica de la paciente, se le dio el alta hospitalaria 10 días más tarde. Posteriormente se realizó titulación del inhibidor siguiendo el protocolo Bethesda: >16 UB (inhibidor de alta potencia).

**Discusión:** La enfermedad de Von Willebrand adquirida es un raro desorden hematológico (solo 280 casos descritos) que cursa con episodios de sangrado severo (elevada morbilidad). Se ha relacionado con enfermedades hematológicas, tumores sólidos, enfermedades autoinmunes... -Un diagnóstico precoz es fundamental: alteración de la hemostasia 1ª/2ª sin antecedentes personales/familiares de sangrado, debida a la presencia en plasma del paciente de un inhibidor que interfiere con la función del complejo F VIII/FvW. -El tratamiento tendrá 3 objetivos: tratamiento del sangrado activo, intentar la erradicación del inhibidor y tratar la enfermedad de base causante del Sd. Willebrand adquirido.

**TROMBOPENIA INMUNE INDUCIDA POR VANCOMICINA****Pb-152**

J.D. González San Miguel, S. Guedes, I. Nieves, M.C. Losada, R. Fernández, M. Caballero, J.M. Bosch, V. Peri, M. Tapia, F. Fernández, J. Ruano, S. Soler, J.M. Díaz Cremades  
*Hospital Insular de Gran Canaria*

**Introducción:** Si bien la trombopenia inmune inducida por Vancomicina (TIV) está perfectamente caracterizada desde 2007 su rareza hace que con frecuencia pase inadvertida lo que puede llevar a consecuencias fatales. Presentamos un caso con dos episodios de TIV tras una sola dosis de Vancomicina en cada episodio.

**Caso clínico:** Mujer de 23 años ingresada en Noviembre del 2008, para implante de marcapasos definitivo por enfermedad del nodo sinusal y bloqueo AV completo. En tratamiento con Cesplon desde hace años había sido sometida a cirugía correctora de Senning por D-trasposición de grandes vasos en 1991, habiendo recibido en dicha ocasión tratamiento profiláctico con Vancomicina sin problemas. 12 horas antes del procedimiento presentaba  $215 \times 10^6$  plaquetas/ml. Previa a la intervención recibió una dosis única de Vancomicina profiláctica no recibiendo ningún otro fármaco incluyendo heparina salvo anestesia local. A las pocas horas se objetiva diátesis hemorrágica con gran hematoma en punto de punción (subpectoral izquierdo) que ocasiona descenso de 2g/dl de hemoglobina (Hgb), petequias en miembros inferiores y leve hemorragia gingival. En esos momentos presentaba  $8 \times 10^6$  plaquetas/ml. Interpretado como Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) recibió tratamiento con gammaglobulinas y corticoides e incluso se le realizó mielograma compatible con dicho cuadro. Recuperó plaquetas a las 48 horas y fue dada de alta sin más problemas suspendiéndose los corticoides ambulatoriamente. En Marzo del 2007 (4 meses después) ingresa para recolocación de electrodo con el mismo procedimiento anterior. Dos horas antes de la intervención presentaba  $287 \times 10^6$  plaquetas/ml y 6 horas después volvió a presentar cuadro hemorrágico similar al ingreso anterior con pérdida de 5.5 g/dl de Hgb y mostrándose  $3 \times 10^6$  plaquetas/ml. Igualmente recibió corticoides y gammaglobulinas recuperando plaquetas a las 72 horas. En ese momento intentamos demostrar anticuerpos antiplaquetas dependientes de Vancomicina in Vitro sin conseguirlo dados los tratamientos recibidos y tiempo transcurrido.

**Discusión:** La TIV es un cuadro bien caracterizado desde 2007 pero que a menudo pasa desapercibido por presentar los pacientes cuadros graves u otros tratamientos susceptibles de producir trombopenia (ingreso en intensivos, heparina, sepsis, etc). Como en nuestro caso el cuadro puede desarrollarse en horas y presentan una respuesta anamnéstica muy potente siendo los ac IgG, IgM o ambos. Su identificación es fundamental toda vez que el cuadro no se resuelve mientras no se suspenda el fármaco a pesar de tratamientos de PTI y obviamente no responde a la transfusión de plaquetas produciendo sangrados potencialmente mortales. Hacemos una revisión de la literatura publicada.

**EXPERIENCIA CLÍNICA EN HEMOFILIA ADQUIRIDA****Pb-151**

J. Glez. Oliveros, N.F. Pérez, M. Castellanos, A. Sánchez, F. Giménez, A. Gracia  
*C. Hospital Torrecárdenas. Almería*

**Introducción:** Esta entidad es una enfermedad rara con una incidencia de 1-4/mill./año. Se ha asociado a puerperio, enfermedades autoinmunes y neoplasias aunque hasta en un 25% es idiopática. La diana de los sangrados no son las articulaciones sino los tejidos blandos y la piel.

**Pacientes y métodos:** Presentamos una serie de cinco casos (3 mujeres, 2 Hombres) de hemofilia adquirida diagnosticados y tratados en nuestro hospital. Los pacientes presentaban como antecedentes: embarazos, infección y ninguno en dos casos. Clínicamente presentaban hematomas tejidos blandos extensos, espontáneos, más de 10 días de evolución. El estudio analítico destacaba como alteración un TTPa aumentado que no corrige, nivel FVIII-c bajo, con el resto del estudio normal, en todos los casos el resto de pruebas complementarias fueron normales salvo Eco abdominal y TAC de 3er caso que presentaba hematoma del psoas iliaco. En todos los casos se inició tratamiento con esteroides a dosis terapéuticas con antifibrinolíticos, el rituximab y el rFVIIa se utilizaron en los casos donde las hemorragias fueron extensas y graves. Todos los casos eliminaron el inhibidor y normalizaron tiempos de coagulación y respondieron al tratamiento dirigido al control de las hemorragias rápidamente. Los tratados con rituximab presentaron descenso de CD20 tras 1ª dosis recuperando la normalidad posteriormente.

**Conclusión:** El tiempo de eliminación del inhibidor fue menor en los que recibieron rituximab, aunque no hay un número suficiente para obtener resultados significativos. En todos los casos se consiguió un control sangrado con reducción del riesgo inminente, igualmente se controló el inhibidor, cuanto más rápidamente se alcanza este objetivo más disminuyen las complicaciones, menor riesgo vital y menores son los gastos asociados. Dada la baja incidencia de esta entidad es importante tenerla presente en pacientes con hematomas espontáneos con TTPa alargado. Es importante un tratamiento intenso para controlar los sangrados e intentar eliminar el inhibidor en el menor tiempo posible.

**HEMORRAGIA INTRACRANEAL FETAL SECUNDARIA A TROMBOPENIA ALOINMUNE****Pb-153**

B. González-Mesones, R. Pérez Montes, C. Sedano, J. Núñez, J. Monge, J.M. Pastor, I. Romon, A. Iriando  
*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*

**Introducción:** La trombopenia aloinmune fetal/neonatal (TFNA) es una causa importante de hemorragia intracranial como resultado de la formación de anticuerpos producidos frente a los antígenos plaquetarios si existe incompatibilidad materno-fetal. Las plaquetas fetales son destruidas por los anticuerpos plaquetarios maternos que cruzan la placenta. En el 80% de los caucásicos son responsables los anticuerpos anti HPA-1a. La complicación más grave es la hemorragia intracranial que pueden condicionar la muerte fetal o severas secuelas neurológicas.

**Caso clínico:** Paciente de 38 años con antecedente en Febrero del 2006 de interrupción del embarazo por el III supuesto en la semana 20 por hemorragia fetal cerebral masiva. En octubre 2006 aborto en la semana 6 de gestación por causa desconocida. Sin otros antecedentes personales de interés. Antecedentes familiares: 3 abortos en abuela materna. Remitida a nuestra consulta en febrero 2008, en la semana 28 de gestación tras detectarse en una ecografía de rutina hemorragia intraventricular derecha. No antecedentes traumáticos maternos. La paciente presentaba un estudio de hemostasia (estudio de coagulación con dosificación completa de factores incluido F. XIII, funcionalismo plaquetar PFA-100, molécula de factor VIII/Von Willebrand y proteína C, antitrombina, y anticuerpos anticardiolipina) en rango normal. Se estableció el diagnóstico de sospecha de TFNA, confirmado tras evidenciarse tanto discrepancia en el genotipo plaquetario materno/paterno a nivel del HPA 15 (padre homocigoto para HPA 15a, madre homocigota para HPA 15b), como presencia de alo anticuerpos anti HPA 15a en suero materno mediante MAIPA. No se realizó funiculocentesis por elevado riesgo hemorrágico y rechazo de la paciente. Con estos datos se estableció el diagnóstico de sospecha de hemorragia cerebral fetal secundaria a TFNA. Se inició tratamiento con gammaglobulina semanal (1mg/kg) y esteroides con posterior cesárea programada en la semana 32. El recién nacido presentó una cifra de plaquetas al nacer de 270.000. Desarrollo psicomotor dentro de la normalidad.

**Conclusiones:** La TFNA debe sospecharse siempre que se produzca una hemorragia intracranial, hidrocefalia fetal (incluso en la primera gestación) o pérdidas fetales recurrentes. Un manejo adecuado con altas dosis de gammaglobulina, corticoides y cesárea programada pueden conseguir buenos resultados.

## COAGULOPATÍAS HEMORRÁGICAS CONGÉNITAS

### HEMOFILIA A MODERADA QUE DEBUTA CON CLÍNICA GRAVE SIMULANDO UN HEMANGIOMA

Pb-155

G. Iruin, A. Sojo<sup>1</sup>, R. Quintana, A. Gozalo<sup>2</sup>, A. Uresandi, M. Puente, L. Hernández, A. Balerdi  
Servicios de Hematología, <sup>1</sup>Pediatría y <sup>2</sup>Radiodiagnóstico.  
Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

**Introducción:** Se clasifica la hemofilia en función del nivel de F VIII o F IX: Grave, nivel de Factor menor o igual 1%, Moderada >1-5% y Leve >5-40%. Habitualmente hay concordancia entre el nivel de Factor y la clínica hemorrágica; Grave: hemartrosis/hemorragias espontáneas, Moderada: tras traumatismos menores, ocasionalmente espontáneas, y Leve: post-cirugía o traumatismo mayor.

**Caso clínico:** Niño (E. de n. 27/07/07) que acudió a Urgencias a los 11 meses de edad por dolor e impotencia funcional de rodilla derecha de 24 h de evolución, sin traumatismo ni proceso febril previo. No antecedentes clínico-quirúrgicos. Vacunación reglamentaria. En las 24 h siguientes sufrió un aumento de la tumefacción de rodilla y muslo, lo que motivó su ingreso en Pediatría.

**Radiología:** Ecografía: Gran masa sólida intra y extraarticular, que se extiende desde la raíz del muslo hasta la articulación de la rodilla (18 x 20 mm). RMN: Gran masa pre femoral y sinovial de muslo derecho compatible con hemangioma. AngioTC: Se observan al menos 2 ramas arteriales hipertrofiadas dependientes de la arteria femoral superficial distal, responsables de irrigar la masa angiomatosa.

**Análisis:** Hb 9,4 gr/dL, VCM 80,3 fL, Pl 332'103/mL, L 6.2 x 10<sup>9</sup>/mL (N 17%, L 67%, M 13%, E 3%). Estudio de coagulación: APTT 66"/28", IP 100%, F 324 mg/dL, T. Trombina 19"/16".

**- D. de factores:** FVIII/C 2,6-3,1%, FvW/coR 108%, FvW/Ag 118%, FIX/C 73%, FXI/C 115%, FXII/C 108%.

**Estudio genético:** Propositus, madre, abuela y tía materna: Mutación en el exón 26 del gen del factor 8 G>T, que predice el cambio en el codón 2307 (p. Arg2307Leu).

**Evolución:** Se interpreta que pueden concurrir dos patologías: hemangioma y hemofilia A moderada. Se inicia tratamiento con FVIII/Recombinante 250 U (Advate) 4 días consecutivos con respuesta favorable, pero parcial. - A los 10 días, ambulatoriamente, acudió a nuestro Servicio por inflamación de rodilla derecha, clínica y ecografía compatible con hemartrosis. Tratamiento: 4 días consecutivos de 250 U de Advate y posterior profilaxis con 250 U/2 veces a la semana. Ecografía a las 7 semanas del 1º episodio: no se objetiva malformación angiomatosa, discreto engrosamiento sinovial sin derrame. RMN a los 4 meses del 1º episodio: desaparición completa de las imágenes de efecto masa, no derrame articular ni otra patología objetivable. Desde abril de 2009, por dificultades de acceso venoso periférico, está con Advate 500 U una vez por semana, sin presentar clínica hemorrágica significativa y sin presencia de Inhibidores.

**Comentarios:** - Las dificultades en afinar en la dosificación de niveles bajos, 1-3%, puede ser en ocasiones el motivo de la discordancia entre analítica y clínica. - En nuestro caso el diagnóstico por imagen no fue eficaz en diferenciar entre hemangioma y hematomas, que dada la evolución era el diagnóstico más probable. - El manejo de los pacientes hemofílicos en los primeros años de vida es complejo, debido a los problemas con las vías de acceso venoso y el riesgo de desarrollar inhibidores.

### PROGRAMA DE SALUD BUCODENTAL PARA PACIENTES CON COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LAS ISLAS BALEARES

Pb-154

L. Lo Riso<sup>1</sup>, B. Galmés<sup>1</sup>, M. Canaro<sup>1</sup>, J.L. Flores<sup>2</sup>, C. Ballester<sup>1</sup>, A.M. Bautista<sup>1</sup>, C. Gual<sup>1</sup>, J. Besalduch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario Son Dureta. <sup>2</sup>Odontología PAC Son Rutllan

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 odontológicos.

Por esto desde principios del 2009 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 bucodental de Atención Primaria en Palma de Mallorca Son Rutllan, para agilizar las consultas odontológicas y optimizar el tratamiento sustitutivo según el tipo de intervención (ver tablá 1 en poster).

El Programa incluye un protocolo específico para atención pediátrica (prevención y tratamientos) y uno para adultos, especificando el tipo de cuidados preoperatorios, el tratamiento perioperatorio y las pautas de tratamiento sustitutivo por cada patología o intervención.

La finalidad del Programa ha sido permitir a todos los pacientes con coagulopatías congénitas de las islas Baleares ser atendidos por un equipo especializado, realizando programas de prevención y de tratamiento especializado con la colaboración de hematólogos de la Unidad de Coagulopatías Congénitas. De este modo se ofrece en cada situación el tratamiento sustitutivo más adecuado y se intenta disminuir o evitar las complicaciones hemorrágicas que presentan estos pacientes durante estos procedimientos.

Con este programa innovador se ha mejorado la atención bucodental a los pacientes (seis hasta el momento) 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.

### CASO CLÍNICO DE HEMOFILIA B Y NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Pb-156

R. Rubio Escuin<sup>1</sup>, J.E. Lucía Cuesta<sup>1</sup>, N. Galeano<sup>1</sup>, M. Torres<sup>1</sup>, N. Fernández<sup>1</sup>, S. Haya<sup>2</sup>, A. Cid<sup>2</sup>, J. Aznar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>2</sup>Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Introducción:** La neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) se caracteriza por neurofibromas, lesiones pigmentadas en la piel, hamartomas en el iris y tumores meníngicos con una frecuencia de casi 1 de cada 3000 personas. Raramente se asocia con sangrados espontáneos. Se cree que es resultado a tejido vascular friable secundario a displasia o invasión vascular por el neurofibroma. La hemofilia B (HB) se caracteriza por el déficit o ausencia congénita del factor IX de la coagulación (FIX). La frecuencia es 1 de cada 32000. El síntoma crucial son las hemorragias; todas las demás manifestaciones son su consecuencia. Caso clínico. Varón de 26 años con antecedentes personales de HB grave y NF-1 que acude al servicio de urgencias del HUMS por la aparición súbita y de crecimiento rápido y doloroso de tumoración interescapular de unos 20 cm de diámetro sobre lesiones previas de hamartomas. No relataba traumatismo alguno sobre la zona salvo el roce de una pequeña mochila de viaje. La tomografía axial computerizada manifestó la presencia de una gran colección densa dorsal, sugestiva de hematoma subaponeurótico de 147x93x73 mm, con volumen aproximado de 500 cc. Inicialmente se procedió a la evacuación mediante drenaje percutáneo de 1000 cc de contenido del hematoma. Antes se administró tratamiento sustitutivo (TS) con factor IX recombinante (FIXr). A las 12 horas se constata empeoramiento clínico y analítico como consecuencia de la reproducción del hematoma, a pesar de TS. Se decide, entonces, drenaje quirúrgico con electrofulguración de vasos sangrantes y extirpación del tejido neurofibromatoso. Dado que en las primeras horas del postoperatorio inmediato persiste sangrado, precisó soporte transfusional de 7 unidades de sangre junto con FIXr y traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Lograda la estabilidad clínica se decide el alta y pasa a cargo del servicio de cirugía plástica donde siguió tratamiento con curas locales, antibioterapia empírica y FIXr. El postoperatorio continuó en el HLF donde precisó dosis decrecientes de FIXr.

**Resumen:** El patrón de herencia de NF-1 es autosómica dominante y HB es recesivo ligado al sexo. La madre del paciente es afectada de NF-1 y portadora de HB. La probabilidad de padecer ambas enfermedades teniendo en cuenta su incidencia es 1/48x10<sup>6</sup>. El sangrado de la herida quirúrgica se debió, probablemente, a la friabilidad del tejido intervenido dado que el paciente mantuvo niveles seguros de FIX y el estudio de inhibidores fue negativo. Estamos ante un caso de sangrado grave con compromiso hemodinámico que precisó de la atención de UCI.



## LABORATORIO ESPECIALIZADO DE HEMOSTASIA

### HEMOFILIA ADQUIRIDA: IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO PRECOZ. DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS CLÍNICOS

**Pb-158**

A. Sebrango, S. Gil, M. Llanos, I. Vicuña, A. de Laiglesia, R. Forés, B. Navarro, G. Bautista, I. Krsnik, E. Ojeda, P. Martín, J. Bravo, P. Beltrán, N. Claros, M. Cabero, C. Regidor, I. Sanjuán, R. Cabrera

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid). Hospital El Escorial. Madrid

La hemofilia adquirida es un trastorno infrecuente y grave, que se caracteriza por el desarrollo espontáneo de autoanticuerpos contra el factor VIII de la coagulación (o excepcionalmente, contra el factor IX), en un paciente previamente sano. Estos autoanticuerpos neutralizan total o parcialmente la actividad coagulante de dicho factor, provocando hemorragias severas que pueden resultar mortales. Aparece con más frecuencia en pacientes con enfermedades autoinmunes, en ancianos, y en el puerperio. Es fundamental un diagnóstico precoz para instaurar un tratamiento inmediato que puede salvar la vida del paciente. Se describen dos pacientes ancianos vistos en el hospital El Escorial en el último año y medio: Paciente uno: Varón de 79 años, HTA, portador de marcapasos por bloqueo AV. Tratamiento médico habitual: Enalapril, Adiro. Acude a urgencias por hematomas múltiples espontáneos y generalizados de dos semanas de evolución, junto con síndrome anémico. En el hemograma, destacaba una Hb 6g/dl, con el resto de las series normales. Coagulación: TP 14.7seg (N: 11.1-15.3); Act 80% (N: 70-120); TTPa 88.8seg (N: 28-40); Mezcla TTPa: 56seg; Mezcla tras incubación a 37°C durante 2h: 43seg. FVIII: 0% (N: 60-150); FVIII con diluciones hasta 1/60: 0%. FIX: 41% (N: 60-150); FXI: 30% (N: 60-150); FXII: 48% (N: 60-150); FX: 80% (N: 70-120). Anticoagulante lúpico negativo. Recibió tratamiento con FVIIa, esteroides, inmunoglobulinas y anti-CD20, falleciendo a pesar del mismo, pocas semanas después. Paciente dos: Varón de 93 años con antecedentes de HTA, ulcus duodenal, IRC, ACVA isquémico, anemia multifactorial y demencia senil. Remitido a urgencias por cuadro de presíncope asociado a hipotensión arterial (TA: 75/50 mmHg), y baja saturación de O<sub>2</sub>. A la exploración presentaba un hematoma en cadera derecha y otro en antebrazo izquierdo. En el hemograma se objetivó una Hb 9.8, como única alteración. Varias determinaciones de TP y Actividad de Protrombina resultaron normales. Al comentar el caso con el Servicio de Hematología se realizó una coagulación completa, con los siguientes resultados: Coagulación: TP 15.1seg (N: 11.1-15.3); Act 75% (N: 70-120); TTPa 84.5seg (28.7-39.5); Mezcla TTPa 36seg (N: 29-40); FVIII: 1%; FVIII diluido hasta 1/80: 1%; FIX: 101% (N: 60-150); FXI: 42% (N: 60-140); FXII: 50% (60-140); FX: 69% (N: 50-100). Se propuso tratamiento que fue rechazado por la familia, falleciendo días después. En ambos casos el diagnóstico fue de Hemofilia Adquirida, con disminución leve del resto de los factores de la vía intrínseca de la coagulación, en probable relación con consumo de los mismos. Es destacable que ambos pacientes habían acudido en una ocasión previa a urgencias con hematomas espontáneos como motivo principal de consulta.

**Conclusiones:** La hemofilia adquirida es una enfermedad autoinmune grave que requiere un tratamiento inmediato una vez diagnosticada. A pesar de su baja incidencia (1 caso por millón de habitantes y año), una clínica hemorrágica moderada o severa en un paciente previamente sano, con un TTPa anormalmente elevado, debe hacer pensar en la existencia de un autoanticuerpo inhibidor.

	T.PROTROMBINA (seg) N: 11.1-15.3	ACT.PROTROMBI- NA (%) N: 70-120	TTPa (seg) N: 28.7-39.5	MEZCLA	FVIII (%)	Dilución FVIII a 1/60
Caso 1	14.7	80	88.8	56	0	0
Caso 2	15.1	75	84.5	36	1	1

### DÍMERO-D: ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS METODOLOGÍAS DE EXCLUSIÓN DE TVP/EP VIDAS D-DIMER EXCLUSIÓN (BIOMERIEUX) E HEMOSIL D-DIMER HS (IL)

**Pb-157**

M. Furtado<sup>1</sup>, F. Caldeira<sup>1</sup>, R. Gusmão<sup>1</sup>, G. Batista<sup>1</sup>, S. Monteiro<sup>1</sup>, P. Mendes<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Espírito Santo de Évora. EPE (HESE). Évora, Portugal

**Fundamentos y objetivos:** Na ausencia de un algoritmo patrón para el diagnóstico de TVP/EP, una evaluación clínica inicial apoyada con una cuantificación de Dímero-D (DD) es de práctica común. Para esa cuantificación, en ausencia de una estandarización real, cada prueba de DD deberá usar su propio cut-off para permitir la correcta interpretación de los resultados y la exclusión de TVP/EP. Después de la aprobación del reactivo HemosIL D-Dimer HS-IL (HDD) por la FDA como adecuado para la exclusión de TVP/EP, se realizó un estudio comparativo de este reactivo con el usado actualmente en el laboratorio, Vidas D-Dimer Exclusion-Biomérieux (VDD) para intentar demostrar la concordancia de los resultados y evaluar el grado de exclusión de ambas pruebas.

**Materiales y métodos:** Hemos estudiado 126 muestras, 108 de Departamento de Urgencias y 18 de pacientes ingresados. Inicialmente todas las muestras fueron analizadas utilizando la metodología del laboratorio, las plasmas fueron congelados a -70°C para la cuantificación posterior con el reactivo de IL. El reactivo VDD es una prueba cuantitativa semiautomática, realizada en el equipo Mini-Vidas, que permite la determinación inmunoenzimática de los productos de degradación de la fibrina, usando la técnica ELFA (Enzyme linked Fluorescent Assay). El reactivo HDD, es un inmunoensayo turbidimétrico de alta sensibilidad que utiliza partículas de látex, totalmente automatizado para la cuantificación de DD en ACL TOP. El análisis del seguimiento clínico de los pacientes permitió determinar si ellos tuvieron algún episodio de TVP o EP en la fecha en la que se solicitó la cuantificación de DD.

**Resultados y conclusión:** Al usar el cut-off, aconsejado por los fabricantes (500 ng FEU/mL para VDD y 230 ng/mL para HDD), verificamos que en 116 muestras, los resultados obtenidos han sido concordantes (27 negativas y 89 positivas con ambas metodologías). De las 10 muestras no concordantes, HDD excluyó a 8 pacientes de TVP/EP mientras que el reactivo VDD excluyó a 2. El análisis del seguimiento clínico de los pacientes permitió concluir que en ninguno de estos 10 pacientes se verificó un evento de TVP o EP. Los resultados de este estudio indican que existe una buena correlación entre los dos métodos, que el porcentaje de exclusión es superior con el reactivo HDD en comparación con VDD y que no se observó ninguno caso de exclusión impropia por el reactivo HDD.

### VALORACIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTI-BETA2 GLICOPROTEÍNA I EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

**Pb-159**

C. Martínez Redondo, A. Pérez, V. Pérez-Andreu, J. M. Egea, E. Pérez-Ceballos, M.L. Amigo, V. Vicente, V. Roldán  
Servicios de Hematología y Oncología Médica y de Análisis Clínicos.  
Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por eventos trombóticos y/o obstétricos junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en plasma, siendo necesario para su diagnóstico tanto un criterio clínico como uno de laboratorio. Dentro de las determinaciones que comprenden los anticuerpos antifosfolípidos se consideraban válidas como criterios biológicos los anticuerpos anticardiolipina (ACA) o la presencia de anticoagulante lúpico (AL) (determinado según recomendaciones de ISTH), y recientemente tras el consenso de Sidney 2006, se han incluido los anticuerpos anti-Beta 2 glicoproteína I (antiβ2GPI) isotipo IgG. Se ha sugerido que los pacientes portadores de AL + antiβ2GPI presentan una mayor severidad clínica\*. El objetivo de nuestro trabajo fue analizar la presencia de anticuerpos antiβ2GPI en los pacientes con SAF primario seguidos en nuestra consulta, todos ellos con trombosis venosa profunda y/o arterial.

Incluimos 49 pacientes con SAF (61% varones, edad 50±16) y 49 controles sanos de similar edad y sexo. Determinamos el anticoagulante lúpico siguiendo las recomendaciones de ISTH (LAC screen/confirm y SCT screen/confirm, Instrumentation Laboratories) y realizamos las determinaciones de anticuerpos anticardiolipina (ACA) tanto IgG como IgM y de antiβ2GPI IgG e IgM mediante fluoroenzimoinmunoanálisis (Phadia, Freiburg, Alemania). La positividad para ACA, tanto IgG como IgM se estableció en 40 GPL y MPL, y para los antiβ2GPI en 10 U/mL.

**Resultados:** De nuestros pacientes el 100% presentaron positividad para el AL y en el 26% además mostraban positividad para ACA IgG. El valor de antiβ2GPI en los pacientes era de 4.4 (0.8-53) U/mL. 13 pacientes fueron positivos, de los cuales en 11 además detectamos ACA. Todos los controles eran AL negativos y tan sólo 1 mostró positividad para ACA. Respecto a los valores de antiβ2GPI eran significativamente inferiores 1.10 (1.20-1.45), p<0.001, y ninguno se consideró positivo. Encontramos una correlación positiva entre los ACA y los antiβ2GPI tanto para IgG como para la IgM (r:0.821, p<0.001 y r:0.489, p=0.001, respectivamente). Desde el punto de vista clínico, no encontramos ninguna asociación especial ni severidad a la asociación de las tres pruebas biológicas.

**Conclusiones:** En nuestra población de pacientes con síndrome antifosfolípido, la prueba más sensible sigue siendo el AL y la adición de la determinación de ACA o antiβ2GPI no ofrece ninguna información adicional al diagnóstico o a la severidad clínica. \* Giannakopoulos et al., Blood 2009; 113: 985-94.

**ESTANDARIZACIÓN DEL ANALIZADOR MULTIPLATE®**

D. Llobet, R. Felices, V. Orantes, C. Vallvé, A. Fernández, M. Font, M. Borrell, J. Fontcuberta  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Pb-160**

**Introducción:** La agregometría plaquetar se ha determinado clásicamente con plasma rico en plaquetas (prp), recientemente se ha comercializado un agregómetro que usa sangre total ya que está basado en la agregación por impedancia, el multiplate®. Dicho analizador hasta ahora ha sido empleado en el seguimiento/monitorización de fármacos antiplaquetarios. Con el fin de usar el multiplate® para valorar la agregación plaquetar se ha establecido el rango de normalidad de dicho analizador en nuestro laboratorio.

**Material y métodos:** Agregometría en sangre total (ST):

**Resultados:** La normalidad del analizador multiplate® se ha calculado con los percentiles de 2.5 y 97.5. Se ha establecido para cada inductor: se recolectó la sangre en tubos de hirudina 25µg/ml (3.0ml Hirudin Blood Tube), se analizó añadiendo los siguientes inductores a concentraciones finales de: Ác Araquidónico (0.5mM), Ristocetina (0.8mg/ml), ADP (6µM), colágeno (3.3µg/ml) y trombina (0.03mM). Se obtiene la gráfica de agregación por duplicado. Se miden tres parámetros: área bajo la curva (AUC), la agregación máxima (AU) y la velocidad de agregación (AU/min). Se analizaron 48 controles sanos que no

	Ac.araquidónico	Ristocetina	ADP	Colágeno	Trombina
Área bajo la curva (AUC)	46-124	43-167	25-97	38-117	57-139
Agregación máxima (AU)	81-204	137-325	50-153	74-205	94-225
Velocidad de agregación (AU/min)	11-37	13-54	7-26	10-34	13-39

En la tabla se muestra el coeficiente de correlación (r) entre los tres parámetros medidos con el multiplate® para cada inductor:

	AUC/agreg. Máx (r)	AUC/velocidad (r)	Agreg máx/velocidad (r)
Ác. Araquidónico	0.968	0.938	0.885
Ristocetina	0.959	0.885	0.921
ADP	0.976	0.952	0.879
Colágeno	0.975	0.936	0.873
Trombina	0.977	0.814	0.698

habían tomado ningún antiagregante en los 15 días anteriores.

**Conclusiones:** Hay una buena correlación entre los tres parámetros medidos con el multiplate®: área bajo la curva, agregación máxima y velocidad de agregación. El rango de normalidad obtenido en nuestro laboratorio es inferior al ofrecido por el fabricante, es importante por ello establecer el rango de normalidad en cada laboratorio con la población que se va a estudiar.

**EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES**

J. Peris, E. Pina, E. Rossello, P. Domenech  
Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

**Pb-161**

**Objetivos:** Actualmente los pacientes que requieren tratamiento anticoagulante a largo plazo reciben antagonistas de la vitamina K (AVK). Cuando estos pacientes necesitan revertir su efecto se administra vitamina K y habitualmente en unas horas se normalizan las pruebas de coagulación. Si se requiere una corrección inmediata por hemorragia o cirugía urgente, se suele administrar concentrado de complejo protrombínico (CCP). En un futuro próximo, probablemente los nuevos anticoagulantes orales, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa, sustituirán ampliamente a los AVK. Estos medicamentos no tienen un antídoto específico, pero su corta vida media (dabigatran 12-14 horas; rivaroxaban 7-11 horas) sugieren que sólo en casos de extrema urgencia, será necesario revertir su efecto de forma inmediata. Aunque existen pocas evidencias, parece que el tratamiento más eficaz en estos casos sería el factor VII activado recombinante (rFVIIa). Basados en datos de estudios con ximelagatran, creemos que la incidencia de episodios hemorrágicos en la población anticoagulada con los nuevos fármacos no diferirá significativamente de la actual. Suponemos que la indicación para administrar rFVIIa en nuestra zona será similar a la actual de CCP. Tratamos de evaluar el impacto económico de este cambio.

**Métodos:** Nuestro hospital tiene una población de referencia de aproximadamente 1.300.000 habitantes. Controlamos de manera directa unos 3500 pacientes en tratamiento con AVK y otros 2500 se controlan en atención primaria. Hemos recopilado todos los pacientes en tratamiento con AVK que recibieron CCP en 2008 a causa de hemorragias o por la necesidad urgente de cirugía o procedimientos invasivos.

**Resultados:** Durante el año 2008, 39 pacientes que tomaban AVK recibieron CCP: 20 a causa de la cirugía de urgencia, 15 a causa de hemorragia mayor espontánea y 4 debido a hemorragias después de un traumatismo; 22 (56,4%) pacientes estaban tomando acenocumarol y 17 (43,6%) warfarina; 11 (28,2%) pacientes tenían un nivel excesivo de anticoagulación y 28 (71,8%) estaban en rango terapéutico. La dosis media de CCP utilizada en nuestros pacientes fue de 1500 UI FIX, cuyo coste es de 579€ y el coste de la dosis recomendada de rFVIIa (90 mg / kg) calculada para un peso medio es 3.225€. Esto representa un aumento de 2.646 € por paciente tratado. Puesto que en nuestra zona hay unos 6000 pacientes en tratamiento con AVK, el cambio de estos por los nuevos anticoagulantes supondría un incremento de 17.199 € por cada 1.000 pacientes

**Conclusiones:** La recomendación de administrar rFVIIa en pacientes tratados con los nuevos fármacos anticoagulantes para revertir su efecto de forma inmediata puede representar un aumento de costes de 17.199 € / 1000 pacientes tratados por año.

**TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO**

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL: IMPORTANCIA DE SU VIGILANCIA**

R. Pérez Moyano, I. Gómez Gamez, M.A. Molina Arrebola, M.J. Giménez López, J.A. García Bautista, C. Avivar Oyonarte  
Empresa Pública Hospital de Poniente. Almería

**Pb-162**

**Fundamentos:** En España se cifra actualmente en 350.000 a 400.000 los pacientes anticoagulados (1% de la población). Los fármacos disponibles son acenocumarol y warfarina, con necesidad de controles periódicos, estrecho margen terapéutico, interferencia con dieta y fármacos, variabilidad individual, etc, que hacen necesario un cuidadoso control y continua vigilancia clínica. Hasta ahora, los estudios sobre interacciones no incluyen un amplio número de fármacos, de algunos se desconoce el mecanismo de interacción y suelen describirse para warfarina.

**Material y métodos:** En la Empresa Pública Hospital de Poniente de Almería se realiza control periódico de anticoagulación a un total de 7000 pacientes. Hemos establecido 5 grupos de variaciones posibles de INR: Grupo A (INR≤1,5), Grupo B (INR 1,5-2), Grupo C (INR 3-4), Grupo D (INR 4-5) y Grupo E (INR≥5). Desde Mayo-08 a Abril-09, se han valorado cambios de tratamientos en pacientes con mal control de INR, descartando otras circunstancias médicas o mal cumplimentación.

**Resultados:** De un total de 32416 controles realizados en dicho periodo, han sido registradas 89 interacciones farmacológicas significativas, asignadas a 27 fármacos (antibióticos, antimicóticos, hipolipemiantes, diuréticos, antihipertensivos, cardiológicos, antiepilépticos, antidepresivos) y herbáceos (vegetales de hoja verde, habas, brócoli, col, soja, té). Los 3 fármacos más frecuentemente recogidos son Miconazol (17,9%), Amiodarona (12,3%) y Atrovastatina (8,9%). La interacción más desarrollada ha sido la recogida en el Grupo E (47,5%), distribuyendo el resto de los grupos como sigue: A 9%, B 9%, C 24,5% D 10,1%. Entre los antimicóticos (29,2%) destaca Miconazol (16 casos) siendo, además, el más frecuente en el grupo E (14/42). Los antibióticos suponen el 19,1%, siendo las Quinolonas el 58,8% de ellos. Los herbáceos intervienen en el 75% de los casos de resultado de INR< 2, revelando la influencia de la dieta.

**Conclusiones:** Es importante la entrevista clínica dirigida a pacientes con TAO para valorar causas de incorrecta anticoagulación. Ante cualquier complicación hemorrágica y/o trombótica en un paciente bajo TAO se deben investigar cambios terapéuticos previos. El grupo farmacológico más frecuentemente implicado en nuestra estudio es el de antimicóticos, destacando Miconazol como el de mayor potencial para provocar complicaciones hemorrágicas. Los pacientes bajo TAO suelen estar polimedicados y, para asegurar el control adecuado, es necesaria una colaboración estrecha entre los diferentes profesionales implicados.

**TRATAMIENTO CON ANTI VITAMINA-K EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

J. Sánchez, A.R. Huerta, C. Muñoz, M. Infante, F. Carretero, G.P. Rus, A.G. Pineda, J.L. Díez, C. Pascual  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

**Pb-163**

**Introducción:** Los avances en los cuidados médicos especializados en pacientes pediátricos ha dado lugar a un aumento del uso de agentes antitrombóticos en estos pacientes en los últimos años.

**Objetivos y métodos:** Hemos realizado una revisión retrospectiva de pacientes pediátricos tratados con tratamiento anti-vitamina K (AVK-acenocumarol) en nuestra Unidad de Anticoagulación, desde Febrero de 1995 hasta Enero de 2009. El control de INR se realizó en sangre capilar con el coagulómetro portátil Coagucheck® Roche.

Las indicaciones para el tratamiento con AVK fueron las siguientes:

- Válvula cardiaca protésica: 6 casos.

- Tromboprofilaxis primaria: 13 casos; fibrilación auricular (1), enfermedad de Kawasaki (5), miocardiopatía dilatada (4), y asociados a prótesis (stent) cardiacos (3).

- Tratamiento de eventos tromboticos: 29 casos; trombosis venosas con factores de riesgo (22 casos, incluyendo 10 casos de trombosis relacionadas con catéter), trombosis venosas espontáneas (2), y trombosis arteriales (5).

- Tromboprofilaxis primaria después de Cirugía de Fontan, 38 casos.

En todos, la dosis inicial de acenocumarol fue de 0.2 mg/kg, excepto en los casos de cirugía de Fontan que fue de 0.1 mg/kg.

**Resultados:** Tabla1. Se registraron 86 pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 18 años, 49 varones y 37 hembras, de los cuales 22 de ellos (26%) iniciaron AVK antes del año de edad. La mediana de seguimiento fue de 10.5 meses (1-157). Observamos una alta proporción de controles fuera del rango de INR en todos los grupos, mayoritariamente por debajo del rango terapéutico. Hubo escasas complicaciones: 4 casos de epistaxis leve y 2 casos de eventos tromboembólicos; uno en un niño con miocardiopatía dilatada, y el otro en una enfermedad cardiaca congénita englobado en el grupo de eventos tromboticos. Ambos evolucionaron satisfactoriamente.

**Conclusiones:** en nuestra experiencia, el tratamiento con AVK en pacientes pediátricos es muy segura y efectiva; una alta proporción de niños tienen controles fuera del rango terapéutico INR, mayoritariamente por debajo, lo cual sugiere una tendencia a infradosificar el acenocumarol por temor a complicaciones hemorrágicas en este grupo de pacientes.

	Válvulas cardiacas		Profilaxis enfermedad trombotica		Eventos tromboticos		Cirugía de Fontan	
	<12	>12	<12	>12	<12	>12	<12	>12
Meses	4	2	2	11	16	13	38	
N	4	2	2	11	16	13	38	
Media de edad de inicio	7.5m	10a	5.5m	7a	8m	7a	6a	
Rango INR	2.5-3.5		2-3		2-3		2-3	
Media de seguimiento (meses)	44 (3-157)		9 (2-49)		6 (1-39)		8 (1-64)	
Rango INR encima	13.37% (0%-29.41%)		34.11% (0%-77.78%)		15.08% (0%-66.67%)		11.61% (0%-33.33%)	
Rango INR debajo	45.2% (25%-57.14%)		35.27% (5.26%-50%)		44.37% (0%-100%)		41.7% (0%-100%)	
Trombosis/hemorragias	2 epistaxis leves		1 embolismo cardiaco		1 ACV		2 epistaxis leves	

**CONTROL DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL: SANGRE CAPILAR VS SANGRE VENOSA.****ANÁLISIS COMPARATIVO**

R. Ríos, F. Cabezas, M.I. Castellón, Z. Mesa, A. Hernández, C. de la Mata, J. Palacios, M. Gómez, F.J. Pérez, M. Jurado  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Pb-165**

**Fundamentos:** El control del tratamiento anticoagulante oral (TAO) mediante la determinación del INR en sangre capilar (sc) está desplazando progresivamente al control en sangre venosa periférica (sp), por su mayor rapidez y simplicidad, aunque el resultado está influenciado por diversas variables. Cada laboratorio debería realizar una validación interna del método utilizado y definir sus propios objetivos de calidad. Hemos analizado la correlación y concordancia de los resultados obtenidos en el coagulómetro portátil INRatio (Hemosense®) (rango medición INR:0.7-7.5) con dos métodos de referencia (mr): STA-R (Sysmex) / STA Neoplastin® Plus (ISI=1.23) y BCS-XP (Siemens) / Tromborel® S (ISI=1.02).

**Pacientes y métodos:** 65 pacientes consecutivos de la Unidad de TAO de nuestro centro fueron elegidos al azar al acudir a su control rutinario, hasta completar 3 grupos: 1.RI (n=20): Rango Infraterapéutico (INR < 2), 2.RT (n=20): Rango Terapéutico (2-3.5) y 3.RS (n=25): Rango Supraterapéutico (INR > 3.5). Tras firmar un consentimiento informado, se extrajo una muestra de sp que fue procesada en ambos equipos en un plazo inferior a las 3h de la extracción.

**Resultados:** La media de resultados para los 3 métodos (INRatio/ STA/ BCS) por grupos fue respectivamente RI 1.55 (0.9-1.96)/ 1.45/ 1.39, RT 2.59 (2.03-3.46)/ 2.25/ 2.21, RS 5.52 (3.54-9.05)/ 4.16/ 4.01. La correlación entre ambos mr fue r=0.980. La correlación del INRatio con STA y BCS fue r=0.934 y r=0.892. El 80% de los resultados del RT presentaron una desviación <0.5 INR, cayendo al 12% en el GS. La concordancia entre métodos fue medida por el método de Bland-Altman.

**Conclusión:** El INRatio es un método eficaz para el control del TAO en sc, aunque produce una sobreestimación de los resultados en los 3 grupos con respecto a los mr. La correlación con los mr es muy buena, sin embargo la concordancia es variable encontrando discrepancias relevantes en el GS. Se resalta la necesidad de un método estandarizado para la evaluación externa de la calidad en este contexto.

**ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA DETERMINACIÓN DEL INR EN SANGRE VENOSA Y CAPILAR**

S.L. Valencia Castillo, R.M. Fisac-Herrero, J.M. Hernández, C. Nkoue, C. Olivier, M.P. Fisac-Martín, J.A. Queizán, M. Martínez, M.J. Calmuntia  
Servicio de Hematología. Hospital General de Segovia

**Pb-164**

El propósito del tratamiento con anticoagulantes orales (TAO) es conseguir una protección eficaz frente a determinadas patologías tromboembólicas, arteriales o venosas, en especial en los embolismos cardiogénicos y en el tromboembolismo venoso. Los ACO más empleados son el acenocumarol (Sintrom®) y la warfarina sódica (Aldocumar®). Los pacientes en TAO deben mantener un INR comprendido entre 2 y 4 de modo global, dependiendo de su patología, salvo las prótesis metálicas que pueden llegar a ser hasta 4,5 en el caso de las válvulas mitrales. Actualmente, es cada vez más frecuente la determinación de INR en sangre capilar, mediante la extracción en el pulpejo del dedo, por ser esta determinación menos cruenta y mejor aceptada por los pacientes. Los rangos terapéuticos de INR empleados en sangre capilar son los mismos que en sangre venosa.

**Objetivos:** Analizar la concordancia entre los valores obtenidos en la determinación del INR en sangre venosa y capilar para el control del TAO. Determinar si es válido realizar el seguimiento del TAO midiendo el valor del INR en sangre capilar.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de 129 pacientes en TAO por fibrilación auricular, trombofilia, TVP, portadores de prótesis mitral o aórtica. Se hicieron en total 253 determinaciones de INR, tanto capilar (Protain-ZASa®) como venoso (Neoplas;Roche-Sta-RACK®), con centrifugación a 3000rpm durante 10 minutos, procesándose el test por punción directa sobre el tubo sin retirar el tapón.

**Resultados:** Cuando se analiza la distribución por subgrupos con diferentes puntos de cortes de INR en vena, se puede observar que: Cuanto más alto es el INR venoso aparece un descenso en la correlación con el INR capilar, llegando inclusive a perder significación estadística cuando los niveles son > 4.

**Conclusiones:** Observamos una alta correlación entre las determinaciones de INR en sangre venosa y en sangre capilar (r = 0,873); (p<0,0001). Asumimos por tanto que los pacientes en TAO se pueden beneficiar del seguimiento con valores de INR>3,5 podrían no beneficiarse de este método, al no mostrarse estadísticamente significativo. La muestra con INR > 4 fue muy escasa, por lo tanto para confirmar esta hipótesis necesitaríamos completar el estudio con una muestra más amplia

**EVALUACIÓN DE LA MEDICIÓN DE INR PARA EL CONTROL DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL EN SANGRE CAPILAR MEDIANTE EL SISTEMA HEMOSENSETM INRATIO**

P. Llamas, R. Mata, R. de las Heras, E. Askari, E. González, D. Mínguez, M.J. Barchin, J. Outeiriño  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid

**Pb-166**

**Introducción:** La determinación del INR en sangre capilar, se utiliza cada vez más para la monitorización del tratamiento anticoagulante oral (TAO), aunque existe variabilidad en los resultados obtenidos entre los diferentes laboratorios y en función del la técnica utilizada.

**Objetivo:** Evaluar la medida de INR para control del TAO realizado en sangre capilar con el sistema HemosenseTM INRatio, en relación con resultados obtenidos en sangre venosa como técnica de referencia.

**Material y métodos:** Se incluyeron en el estudio 120 pacientes que acudieron a nuestro Servicio para monitorización del TAO. Se obtuvo una muestra venosa de plasma citratado y posteriormente se solicitó la colaboración del paciente para realizar una punción en el pulpejo del dedo para la determinación del INR capilar. El INR en sangre venosa se realizó en el autoanalizador BCS (Siemens), utilizando la tromboplastina Tromborel S (Siemens) con un ISI de 1.01.El INR capilar se midió en el sistema HemosenseTM INRatio siguiendo las indicaciones de la casa comercial. Todas las punciones (venosas y capilares) fueron realizadas por la misma persona. No se incluyeron en el estudio los pacientes que tenían un S. Antifosfolípido o que estaban en tratamiento concomitante con HBPM.

**Resultados:** La media y desviación estándar de distintos rangos de INR obtenidos en sangre venosa y capilar se muestran en la tabla. El coeficiente de correlación de Pearson entre las dos técnicas fue r= 0.925 (p<0.001). El coeficiente de correlación intraclase con intervalo de confianza del 95% fue de 0.94 (0.9-0.96, p<0.001). El análisis de Bland-Altman mostró una buena concordancia entre los dos métodos.

	INR 1.0-1.99 (n=38)	INR 2.0-2.49 (n=32)	INR 2.5-2.99 (n=30)	INR>3.0 (n=20)
Tromborel	1.61±0.23	2.15±0.19	2.66±0.11	3.61±0.53
INRatio	1.55±0.21	2.21±0.36	2.73±0.34	3.94±1.1
	r = 0.925 (p<0.001)			

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el control de INR capilar con el sistema HemosenseTM INRatio ha mostrado un alto índice de concordancia con el INR realizado en sangre venosa. Queremos destacar la importancia de estandarizar la técnica de punción capilar para conseguir la mínima variabilidad en los posibles parámetros que puedan influir en los resultados.

**EDAD E INICIO DE LA ANTICOAGULACIÓN CON ACENOCUMAROL**

**Pb-167**

R. Fernández, M. Collado, S. Lozano, A.G. Avello, J.G. Laraña, J.M. Cesar  
*Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

**Introducción:** Previos estudios han encontrado que la dosis media semanal de antagonistas de la vitamina K (AVK) disminuye con la edad. Esta circunstancia debería de considerarse para las pautas iniciales de anticoagulación. En este trabajo se analizaron, las dosis, INR y tiempo de entrada en rango terapéutico en un grupo de pacientes, entre 45 y 90 años, hospitalizados en los que se indicó la administración de acenocumarol.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron un total de 269 pacientes (119 varones) que se estratificaron por edades (décadas) y que iniciaron tratamiento con AVK. Se realizó un control de INR basal y cada 48 horas, administrándose dosis entre 1 mg y 3 mg/día. El INR se valoró en plasma obtenido de sangre citratada en un equipo BCS usando una tromboplastina (Thromborel) con ISI de 1,04 (Siemens).

**Resultados:** Se estudiaron 4 grupos de edades; 49,2±9,0 (n=40), 65,0±2,6 (n=52), 74,4±2,9 (n=111) y 83,6±3,1 (n=67). Los INR basales no difirieron oscilando entre 1,01-1,04, ni las dosis iniciales que variaron entre 2,2 y 2,4 mg/día. Los INR al segundo (rango 1,4-1,5) y cuarto día (rango 2,5 a 2,8) fueron similares, pero se detectó al sexto día un mayor INR entre los octogenarios (2,9±0,9 vs 2,5±0,7 p<0,05). El tiempo para entrar en rango en este grupo fue menor que en los menores de 60 años (4,1±1,2 vs 5,4±2,1, p<0,0001) así como la dosis total que necesitaron (9,7±4,3 mg), respecto al grupo de pacientes menores de 60 años (15,5±5,9 mg, p<0,0001). Los estudios con tablas de contingencia (rango de Spearman) detectaron que las posibilidades de excesiva anticoagulación aumentaban con la edad del enfermo.

**Conclusiones:** La edad debe de ser tenida en cuenta para la iniciar el tratamiento con AVK. Los pacientes octogenarios necesitan dosis más bajas y tienen más posibilidades de excesiva anticoagulación.

**ESTUDIO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO ANTI-COAGULANTE ORAL (TAO) EN LA ISLA DE EL HIERRO EN FUNCIÓN A SU ESTADO EN RANGO TERAPÉUTICO: ANÁLISIS COMPARATIVO PACIENTES ≥ 85 AÑOS VS < 85 AÑOS**

**Pb-169**

J. Spinoza Pineda<sup>1</sup>, A. Román Barbero<sup>1</sup>, M. Garcés Santos<sup>2</sup>, M. Moreno Moreno<sup>2</sup>, P. Rojas López<sup>3</sup>, E. Pérez Pastor<sup>3</sup>, D. Izquierdo Pérez<sup>3</sup>, I. Flores Fernández<sup>1,2</sup>, J. Espinosa Padrón<sup>1,2</sup>, Y. Pérez Ayala<sup>1,2</sup>, M. Abreu González<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos. <sup>3</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Nuestra Señora de los Reyes. El Hierro

**Introducción:** La prevalencia de indicaciones clínicas con potencial complicación tromboembólica y requiriendo terapia antitrombótica se incrementa con la edad. Sin embargo, existe cierta tendencia a sobreestimar el riesgo de sangrado entre los pacientes ancianos potencialmente candidatos a terapia anticoagulante.

**Objetivos:** Análisis comparativo del estado de rango terapéutico en pacientes ≥85 vs. <85 años, en control durante los últimos 12 meses.

**Material y métodos:** Se analizaron prospectivamente los INR de las visitas en dos grupos de pacientes. Se incluyeron aquellos pacientes que tenían 3 ó más visitas. El INR se determinó por punción capilar empleando el coagulómetro INRatio (Grifols). El rango terapéutico se consideró de: 2,5 a 3,5 para pacientes con prótesis cardiacas y rango 2,0-3,0 para el resto de diagnósticos, siguiendo las guías clínicas vigentes.

**Resultados:** Entre 01-junio-2008 y 31-mayo-2009 se realizaron 2306 visitas para control de TAO en 203 pacientes (114 varones [68%]), mediana edad: 75 años (r: 17-98). 36 pacientes eran ≥85 años (18 varones [50%]) mediana edad: 88 años (r: 85-98). 167 pacientes eran <85 años (96 varones [57%]) mediana edad: 73 años (r: 17-84) Las indicaciones de anticoagulación en ≥85 años vs. <85 años fueron: fibrilación auricular (83% vs. 71%), TVP/TEP (8% vs. 13%), Prótesis valvular (00% vs. 7%), ACVA/AIT (6% vs. 2%), Otros (3% vs. 5%). El índice de visitas por debajo de rango en el grupo ≥85 años fue del 26% vs. 23%. El índice de visitas por encima de rango fue del 27% y 21%, respectivamente. En la tabla adjunta se reportan los hallazgos comparativos.

**Conclusiones:** Los pacientes ancianos representan una población con elevado riesgo tromboembólico; sin embargo, para una anticoagulación en rango terapéutico la edad del paciente requiere especial atención para evitar la sobrecoagulación y minimizar las complicaciones hemorrágicas. En este análisis no se han observado mayores diferencias entre los dos grupos estudiados, excepto para las dosis medias prescritas. El beneficio en términos de riesgo de sangrado reduciendo la intensidad de la anticoagulación no está ampliamente aceptado, y el INR diana de 2,0-3,0 debe ser el mismo como en pacientes con similares indicaciones.

**PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K CON EXCESO DE ANTICOAGULACIÓN: UTILIZACIÓN DE VITAMINA K ORAL**

**Pb-168**

E. Askari<sup>1,2</sup>, M.A. Rodríguez<sup>2</sup>, A. Cecilia<sup>2</sup>, S. Cruz<sup>2</sup>, R. Mata<sup>1,2</sup>, E. Prieto<sup>1,2</sup>, M.S. Sánchez<sup>1,2</sup>, A. Román<sup>1,2</sup>, P. Llamas<sup>1,2</sup>  
*Consulta Anticoagulación. <sup>1</sup>Servicio de Hematología FJD y <sup>2</sup>CEP Pontones. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid*

**Introducción:** La clave para prevenir los eventos hemorrágicos en los pacientes que reciben tratamiento con fármacos anti-vitaminas K (AVK) es actuar de forma rápida para corregir la anticoagulación excesiva.

**Objetivos:** a) Cuantificar el número de pacientes en tratamiento con AVK que acuden a consulta de anticoagulación (CA) con un INR> 6. b) Analizar en este subgrupo la actitud terapéutica y las complicaciones hemorrágicas.

**Pacientes y métodos:** Hemos analizado los pacientes con AVK que han acudido a la CA de nuestro Hospital durante 3 meses consecutivos (1 marzo-31 mayo/09), y con un INR >6. Seguimos dos actitudes terapéuticas: a) suspensión del tratamiento anticoagulante, o disminución de la dosis; b) además de lo planteado en el apartado a), añadir una dosis de 1-2 mg de vitamina K oral. A todos los pacientes se les citó de nuevo en consulta y se realizó un nuevo INR a las 24-48 horas. Se recogieron las complicaciones hemorrágicas de este subgrupo de pacientes en el momento de la consulta y en los 3 días posteriores.

**Resultados:** En los tres meses de estudio se realizaron 6.325 consultas en la CA (fibrilación auricular -FA- 62%, trombosis venosa 12%, prótesis valvulares mecánicas 18%, otras patologías 8%). En 59 visitas (0,93%) obtuvimos un INR entre 6 y 7,8 (pacientes con FA o prótesis valvular mecánica). Se siguieron pautas de tratamiento: a) en el 85% de los pacientes se discontinuó 1 o 2 días el tratamiento con AVK, o bien se disminuyó la dosis, y no se administró ninguna dosis de vitamina K oral, consiguiéndose a las 48 horas en todos los casos un INR < 3,0. b) en el 15%, además de seguir la pauta a), añadimos dosis bajas (1-2 mg) de vitamina K oral. Incluimos en el protocolo b) pacientes mayores de 80 años con FA, pluripatología, y con mayor dificultad en la deambulación y probable riesgo de traumatismo. Durante este tiempo de evaluación, ningún paciente con INR > 6, presentó complicaciones hemorrágicas mayores en el momento de la primera consulta, ni en los tres días posteriores, ni ha precisado acudir a un Servicio de Urgencias.

**Conclusiones:** En nuestra serie de estudio, solo un 0,93% de los pacientes ha presentado INR entre 6 y 8. En la mayoría de los casos hemos conseguido disminuir el INR en un plazo de 24-48 horas, solo con suspensión puntual de los AVK o bajando la dosis. Hay un subgrupo de pacientes que puede beneficiarse, además, de la administración de dosis bajas de vitamina K (>80 años con FA, pluripatología, dificultad de deambulación...). No hemos observado complicaciones hemorrágicas mayores en estos pacientes.

**TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO TRIPLE Y RIESGO HEMORRÁGICO TRAS LA IMPLANTACIÓN DE STENTS CORONARIOS**

**Pb-170**

N. García-Muñoz, E. Pina, J. Peris, E. Rossello, P. Domenech  
*Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)*

**Introducción:** Un gran número de pacientes a los que se implanta un stent coronario y que precisan ser doblemente antiagregados durante un / unos meses, son tributarios de tratamiento anticoagulante por diversos motivos. Actualmente no disponemos de datos rotundos sobre eficacia y seguridad del tratamiento "triple".

**Objetivos:** Revisar la seguridad del tratamiento "triple" de los stents implantados los últimos 5 años en nuestro centro.

**Pacientes y resultados:** Han sido tratados con stents coronarios un total de 43 pacientes con una media de edad de 66,31 años. En el 69,79% de los pacientes se implantaron stents metálicos y en el 30,23% stents farmacoactivos. Los stents metálicos fueron doblemente antiagregados (AAS 100mg/día + clopidogrel 75mg/día), durante un mes. Los recubiertos lo fueron durante 6 meses en nueve pacientes y 12 meses en otros 4 pacientes. El tratamiento triple total acumulado fue de 132 meses. La indicación de terapia anticoagulante fue: 16 fibrilación auricular; 11 prótesis valvulares (10 mecánicas, 1 biológica); 6 miocardiopatía dilatada; 8 IAM reciente y 2 por TVP. La media global de INR en los pacientes estudiados fue de 2,37. El 32,55% de los INR se hallaba entre 2,5-3; 30,23% entre 2-2,5; 27,9% < 2 y 9,30% > 3.

Hemorragias clínicamente relevantes (HCR que precisaron actuación médica y /o condicionaron el tratamiento antitrombótico), afectaron a un 14,0% de los pacientes (6/43; 54,5% pacientes-años). 3 de los 6 pacientes con HCR presentaron hemorragias gastrointestinales. 3 de las HCR fueron inmediatas al procedimiento (2 hematomas locales, 1 HDA).

**Conclusión:** La incidencia de HCR asociada al tratamiento antitrombótico "triple" es muy superior a la habitualmente descrita en pacientes anticoagulados, doblemente antiagregados o con la asociación anticoagulación + AAS dosis baja.

## TROMBOSIS E HIPERCOAGULABILIDAD

### EVALUACIÓN DE LA CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE INHIBIDOR DE LA FIBRINOLISIS ACTIVABLE POR LA TROMBINA (TAFI) Y EL Dímero-D EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETV)

J. Verdú, P. Marco, J. Lucas, F. Tarín  
*Hospital General de Alicante*

**Pb-172**

**Fundamentos:** El TAFI, ejerce su principal función bloqueando los residuos fibrino-terminales de lisina y arginina, ralentizando así el proceso fibrinolítico. Hay publicaciones que apoyan que el TAFI elevado es un marcador de riesgo para padecer ETV. El dímero-D es un producto de degradación de la fibrina y sus niveles también se hallan elevados tanto en el episodio agudo como en la recurrencia de la ETV. La relación entre los niveles de TAFI y las concentraciones de dímero-D en diferentes situaciones clínicas es todavía incierta, y aún no existen estudios suficientes que correlacionen estos dos marcadores en pacientes con ETV.

**Métodos:** Hemos incluido 131 pacientes diagnosticados de ETV (TVP y/o EP) idiopática y 100 controles. La ETV fue confirmada mediante ECO doppler-compresión, AngioTAC y/o Gammagrafía de ventilación-perfusión. Los niveles de TAFIag fueron determinados por la técnica polimorfismo-independiente Asserachrom TAFI® y los niveles de dímero-D mediante un método inmunoturbidimétrico convencional (STA-Liatest® D-Di). En los pacientes con ETV las determinaciones se realizaron tras la suspensión de la anticoagulación. Análisis estadístico: programa SPSS v.12 (coeficiente de correlación de Spearman).

**Resultados:** En nuestro trabajo, no se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles de TAFIag y los niveles plasmáticos de dímero-D, tanto en los pacientes ( $r=0.070$ ;  $p=0.649$ ) como en los sujetos sanos ( $r=0.130$ ;  $p=0.198$ ).

**Discusión:** Ya que ambas proteínas son consideradas marcadores de riesgo de ETV, era de esperar que existiera una correlación entre ellas, en nuestros pacientes. La literatura es contradictoria ya que, excepto un trabajo en fase aguda del embolismo pulmonar, en el cual sí que se encontró correlación inversa, otros estudios coinciden con nuestros resultados, en mujeres embarazadas o en pacientes neoplásicos. Es posible que en estas discrepancias influyan muchos factores (momento de la realización de las pruebas, métodos de valoración del TAFI...), indicando la necesidad de profundizar en el estudio del sistema fibrinolítico mediante nuevos trabajos.

### PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE 6 CASOS CONSECUTIVOS DE PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA (PTT) EN NUESTRO CENTRO

C. Muñoz Novas, C. Pascual, J. Sánchez Ramírez, A. Rodríguez Huerta,  
G. Pérez Rus, J. L. Díez- Martín  
*Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid*

**Pb-171**

**Introducción:** La PTT es una enfermedad infrecuente, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombopenia y disfunción orgánica isquémica. Suele deberse a deficiencia de ADAMTS13, una metaloproteasa que cliva del factor de V. Willebrand evitando la formación de trombos rico en plaquetas en la circulación. En muchos casos se demuestra la presencia de autoanticuerpos (antic) que inhiben la actividad (act) ADAMTS13. El tratamiento (tto) de elección ha sido el recambio plasmático ya que normaliza la actividad del ADAMTS13.

**Pacientes:** Tomando en cuenta que la incidencia de esta enfermedad es 4 casos/millón/año, describimos las características clínicas, parámetros de laboratorio y ttos administrados en 6 pacientes (pcs) diagnosticados de PTT en nuestro hospital en el último año (marzo a octubre 2008).

**Resultados:** la mediana de edad fue 36,5 años (30-47), 4M y 2H. Ningún pc presentó alteraciones neurológicas ni fiebre como síntoma, 4/6 pcs presentaron sangrado cutáneo mucoso y 3/6 insuficiencia renal. La causa detectada de la PTT fue: idiopática (3), puerperio/Lupus (1), pancreatitis (1), primoinfección por HIV (1). La hemoglobina media fue de 8,8 g/dl (5,8-15), plaquetas 15,000/mm<sup>3</sup> (10- 27,000), reticulocitos 4,5% (1,5-7), esquistocitos 12/campo (5-20), LDH 2,243 U/L (623-2,892). Todos los pcs recibieron tto con plasmaféresis (pfrs) con plasma fresco congelado inactivado y corticoides a dosis de 1mg/kg/día. La media de pfrs fueron 13 sesiones (7-22), con un volumen medio de 2,300 ml (2,200-3,000). 1/3 PTT idiopática tuvo una recaída precoz tras la disminución de la frecuencia de las pfrs, la act ADAMTS13 en esta pc fue 0,22% (33-100%) y se detectaron antic contra ADAMTS13. Se añadió Vincristina 1mg/m<sup>2</sup> c/72h 3 dosis y se reanudaron las pfrs diarias, tras lo cual la pc respondió rápidamente. Todos los demás pcs (5/6) alcanzaron respuesta completa estable, no hubo complicaciones durante el tto y la supervivencia fue del 100% tras un seguimiento de 6 meses.

**Conclusiones:** La PTT sigue siendo una enfermedad grave y rara, un rápido diagnóstico y tto precoz con pfrs son cruciales para la supervivencia de los pcs. Con nuestros datos no podemos afirmar que ha habido un aumento en la incidencia de las PTT, pero queremos resaltar curiosamente que este año en nuestro centro hemos superado la incidencia anual descrita en la literatura. La disponibilidad de técnicas para determinar la act ADAMTS13 es de gran utilidad pronóstica, tal y como hemos observado en nuestro estudio, deficiencias severas de ADAMTS13 pueden ayudar a predecir recaídas y respuesta al tto.

### ESTUDIO DE PREVALENCIA DEL POLIMORFISMO C46T DEL GEN DEL FACTOR XII EN PACIENTES CON ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO

A. Valdivielso López, R. Fe Bitaubé, C. Couto Caro, I. Simón Pilo,  
A. Torre Sabariego, R. Gutiérrez Tous  
*Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla*

**Pb-173**

**Introducción:** El Accidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico, al igual que otras manifestaciones trombóticas, es un proceso multifactorial, donde los factores genéticos se interrelacionan con los medioambientales. La disminución de la actividad plasmática del factor XII se relaciona con trombosis arterial y/o venosa. Los diversos genotipos del polimorfismo C46T del gen del factor XII se correlacionan con los niveles plasmáticos del factor XII.

**Objetivos:** 1) Determinar la prevalencia del polimorfismo C46T del gen del factor XII de la coagulación en pacientes con trombosis cerebral de origen isquémico (no cardioembólico). 2) Comparar las prevalencias obtenidas para el genotipo TT del polimorfismo C46T del gen del factor XII en la población de pacientes con la del grupo control, para determinar el factor de riesgo trombofílico (OR) de dicho alelo.

**Pacientes, materiales y métodos:** Pacientes: constituido por un grupo de 133 individuos recogidos desde el año 2001 al 2008, con AVC isquémico constatado mediante TAC y RNM. Controles: grupo de 401 individuos sanos. La determinación del polimorfismo C46T del gen del factor XII, se realiza por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en tiempo real, en fase líquida, adaptada y automatizada en el Termociclador LigthCycler, a partir del ADN extraído de muestras de sangre periférica. Para comparar los porcentajes de presentación del alelo T homocigoto entre cada grupo de pacientes y el grupo control, se aplicará el test de homogeneidad de Chi-cuadrado. Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se complementan con intervalos de confianza al 95% para odds ratio.

**Resultados:** En el grupo de pacientes 70.5% son hombres y 29.5% mujeres, de edad media 56.25 años (29-86); en el grupo control el 68.4% son hombres y 31.6% mujeres, de edad media 38 años (22-73). La prevalencia del polimorfismo en los pacientes: normales (CC) 59%, heterocigotos (CT) (33,8%) y homocigotos (TT) (2,9%). Prevalencia en controles: CC 65,9%, TT 29,7% y TT 2,7%. La relación de prevalencias del genotipo T homocigoto entre pacientes y controles no fue significativa, Odds ratio 1.26 (0,84-1,9) con un IC 95%.

**Conclusiones:** Según este estudio, podemos concluir que los resultados no son significativos. No pudiéndose demostrar que el polimorfismo C46T del gen del factor XII esté implicado como factor de riesgo para sufrir AVC isquémico.

**SAF Y HELLP, UNA ASOCIACIÓN EXTRAÑA**  
 P. Beneit, A. Moya, J. Bernabéu, E. López, J. Lucas, P. Marco  
*Hospital General Universitario de Alicante*

**Pb-174**

**Introducción:** El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (APS), produce activación plaquetaria y endotelial desencadenando eventos trombóticos, tanto en arterias como venas. Durante el embarazo los anticuerpos antifosfolípidos actúan como desencadenante de trombosis y vasoconstricción de los vasos placentarios, desencadenando un daño isquémico y ocasionalmente abortos espontáneos.

El síndrome de HELLP es una enfermedad de etiología desconocida, asociado al embarazo, se considera una forma severa de preeclampsia, asociada a hemólisis, disminución en el recuento plaquetario y alteraciones histológicas características.

La incidencia de HELLP en población general es del 0,01-0,2%, y en los embarazos complicados con preeclampsia-eclampsia es del 10-12%.

La prevalencia de la asociación de SAF-HELLP es muy infrecuente, estimándose en 3-6% del total de casos con Síndrome HELLP.

**Pacientes y métodos:** Presentamos 2 casos de esta asociación con síndrome HELLP completo. Los dos casos se dieron durante el tercer trimestre, precisando ambos de cesárea, con recién nacidos vivos. Preeclampsia se presentó en los dos casos. Ninguna estaba diagnosticada previamente de Síndrome Antifosfolípido, y tras la resolución del parto, han persistido títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos (ELISA), y anticoagulante lúpico. Tras un año de seguimiento, persisten los criterios clínicos y biológicos de síndrome antifosfolípido, que hemos catalogado como SAF primario.

**Comentarios y conclusiones:** La revisión de un estudio retrospectivo, el más amplio de la literatura, presenta 16 casos en 15 mujeres de síndrome de HELLP complicado con un SAF primario (en 9 casos) o secundario (en 6), desarrollado en un periodo de 15 años. HELLP aparece de forma más grave asociado a SAF. Más de 2/3 de los casos se asociaron a preeclampsia/eclampsia, y 2 casos se complicaron con coagulopatía microangiopática. No hay datos acerca del riesgo de recurrencia de HELLP en SAF. SAF puede ser puesto de manifiesto por el síndrome HELLP. La búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos debe ser rigurosa en estas circunstancias. En el SAF, HELLP se asocia a preeclampsia/eclampsia en la mayoría de los casos, y parece ser que ocurre antes que en la población general.

**HALLAZGOS EN EL ESTUDIO DE TROMBOFILIA EN PACIENTES CON ABORTOS DE REPETICIÓN**

M.M. Nieto Hernández, P. González Sierra, M. Anguita Arance,  
 F. Almagro Torres, J.A. López López, A. Alcalá Muñoz  
*Complejo Hospitalario de Jaén*

**Pb-176**

**Fundamento:** La gestación se asocia a un riesgo aumentado de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE), considerándose esta como la primera causa de muerte asociada a embarazo y parto en países desarrollados. Además de la ETEV como manifestación de trombofilia, algunas complicaciones obstétricas, como abortos de repetición, abrupto, retraso del crecimiento intrauterino, preeclampsia, síndrome HELLP, etc., también se consideran manifestaciones de trombofilia.

**Objetivos:** Describir y señalar la prevalencia de las alteraciones encontradas en los estudios de trombofilia en pacientes con historia de abortos de repetición.

**Pacientes, material y métodos:** Se presentan los resultados de los estudios de trombofilia de 27 mujeres derivadas a nuestro Servicio desde la Unidad de Reproducción asistida desde Octubre de 2008 hasta Febrero de 2009, por historia de abortos de repetición.

**Resultados:** Se estudiaron un total de 27 pacientes. Todas ellas habían presentado al menos dos o más abortos y 3 de ellas estaban embarazadas en el momento del estudio. La edad media de las pacientes fue de 33,56 años, con un rango de 22 a 41. Solo 5 de las 27 pacientes estudiadas no presentaron ningún tipo de alteración en el estudio, siendo este positivo en el 81,48% restante. Las alteraciones encontradas fueron: datos biológicos confirmados de anticoagulante lúpico, con criterios de síndrome antifosfolípido primario: 1 paciente. Mutación G1691A del Factor V Leiden (FVL) 1 paciente portadora homocigota y 1 paciente heterocigota. Ambas presentaron una disminución concordante de la resistencia a la proteína C activada. Mutación G20210A de la protrombina: 1 paciente heterocigota; Polimorfismo C461T del Factor XII: 8 portadoras heterocigotas y 1 portadora homocigota; Mutación C677T de la MTHFR: 15 portadoras heterocigotas y 3 homocigotas. Se encontraron niveles de Factor VIII > 200 en 1 paciente, y >150 en 2 pacientes. Se encontraron niveles descendidos de Proteína S libre únicamente en las 3 pacientes gestantes, que no se han excluido del análisis por presentar además dos de ellas otras anomalías combinadas. Ninguna paciente presentó alteraciones en los niveles de antitrombina, proteína C ni homocisteína. 11 pacientes (40.7%) eran portadoras de 2 alteraciones combinadas: la combinación más frecuente fue portadora heterocigota del polimorfismo del factor XII y heterocigosis para la C677T de la MTHFR (6 pacientes).

**Conclusiones:** La alta prevalencia de alteraciones con carácter trombofílico en mujeres con pérdidas fetales de repetición, y/o otras complicaciones del embarazo (eclampsia/preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, síndrome HELLP, etc.), justifica plenamente su realización. Los hallazgos de estos estudios serán una guía muy importante a la hora de proponer tratamientos en caso de nueva gestación. Destacar que la combinación de varios factores de riesgo de trombofilia está presente en una proporción elevada de ciertas poblaciones, habiéndose documentado ser más prevalentes en pacientes con pérdidas gestacionales que en pacientes sin estos antecedentes.

**RETRASO PSICOMOTOR EN PACIENTE DE 5 AÑOS Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF) PEDIÁTRICO**

N. Fernández-Mosteirín, C. Salvador-Osuna, M. Abio, A. Iborra, C. Sierra, N. Padrón, B. Soria, F. Sevil, M. Guillén, M. Torres, J.E. Lucía, D. Rubio-Félix  
*Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

**Pb-175**

**Introducción:** La prevalencia de SAF en la infancia es desconocida. Los datos de estudios realizados en población infantil indican que existen rasgos diferenciales característicos de la población pediátrica: ausencia de factores de riesgo protrombótico, mayor incidencia de anticuerpos antifosfolípido asociados a infección y peculiaridades en el manejo terapéutico a largo plazo. A continuación presentamos el caso clínico de un paciente con SAF pediátrico.

**Caso clínico:** Paciente de 5 años de edad oriunda de la India adoptada a los 19 meses y sin antecedentes conocidos. Al llegar a nuestro país presentaba retraso psicomotriz importante con ausencia de lenguaje y dificultad para la deambulación. Al adquirir la marcha se apreció tendencia al equinismo y arrastre de EID. A la exploración hemiparesia derecha con claro menor tamaño de las mismas, sin espasticidad. RMN cerebral: Lesión hiperintensa a nivel lenticular y cápsula interna izquierdas que no capta contraste ni presenta brillo con difusión. Hipoplasia del cuerpo calloso cerca del esplenio. Compatible con ACV antiguo. EEG: Normal. Serologías: Negativas. Estudio de hemoglobiopatía y/o enzimopatía: Negativo. Estudio metabolopatías: Negativo. Ecocardiograma: Normal. Estudio trombofilia: todo normal a excepción de TTPA 41,1 seg y anticoagulante lúpico (AL) Positivo moderado. En estudio confirmatorio AL Positivo débil, 3ª determinación Negativa, 4ª determinación Positiva débil (tanto Test de Veneno de Víbora de Russell diluido como Sílica Clotting Time) y 5ª determinación Positiva débil. Autoinmunidad: Negativa (incluyendo anticuerpos anticardiolipina y anti-Beta-2-Gpl). Ausencia de patología autoinmune. Se diagnostica de SAF pediátrico primario. La paciente ha seguido tratamiento rehabilitador con importante mejoría clínica. No se han observado nuevos episodios isquémicos arteriales y/o venosos, y dado que se desconoce el momento en el que tuvo lugar el primer episodio se optó por no antiagregar ni anticoagular y mantener actitud expectante con controles clínico radiológicos.

**Conclusiones:** 1) Los niños con SAF primario son significativamente más jóvenes y presentan una mayor frecuencia de fenómenos arteriales trombóticos (fundamentalmente ACV), tal y como ocurre en nuestro caso. 2) En estos pacientes se ha observado una mayor frecuencia de AL positivo comparado con adultos, aunque con frecuencia sólo 1 de los anticuerpos antifosfolípido es positivo como sucede en nuestra paciente. 3) A diferencia de los pacientes con fenómenos trombóticos venosos, hasta un 25% de los pacientes con trombosis arterial no reciben ningún tipo de tratamiento antitrombótico.



# Índice de autores

Aabad-Franch, L	CO-145	Almagro Torres, F	PO-043,	Amigo, V	PO-267	Arnan, M	CO-008, CO-141,
Abáigar, M	CO-057, CO-083,	PO-101, PO-175, PB-030,	Amutio, E	PO-195, PB-008		PO-051, PO-086	
	CO-086, CO-088	PB-044, PB-129,	Anadón Ruiz, A	PB-059, PB-060		PO-027	
Abella, E	CO-016, CO-143,	PB-144, PB-176	Ancin, I	CO-160		CO-014, CO-047	
	PO-126, PO-271		Andersen, M	SP-10		CO-103	
Abio, M	PO-103, PO-146,	Almasy, L	SP-08, SP-10	Andrade, A	PO-206	CO-030, PB-021	
	PO-225, PO-318, PO-424,	Alonso Alonso, JJ	CO-144,	Andrade, J	PO-224	CO-097,	
	PO-428, PB-072, PB-089,	PO-040, PO-048,		Andrés, M	PO-014	PO-110, PO-179	
	PB-132, PB-175	PO-133, PB-096		Andrés Arribas, I	PO-421	PB-006	
Abizanda, G	CO-001	Alonso, D	CO-060, PB-120	Andreu, MA	PB-064, PB-114,	CO-009	
Abreu González, M	CO-045,	Alonso Domínguez, JM	PO-311		PO-245	PB-149	
	PB-169	Alonso Escobar, N	PB-068, PB-087	Andreu, R	CO-082, PO-118,	PO-078	
Abrisqueta, P	CO-106, PO-109,	Alonso, I	PB-037		PO-147, PO-249, PO-267		
	PO-274	Alonso, J	PO-243, PO-317,	Anduaga, E	PO-254, PB-043,	CO-058, CO-062,	
Acedo, A	PB-105		PO-372, PB-150		PB-062, PB-066,	CO-063, CO-084,	
Acosta, J	PB-067, PB-068	Alonso, JM	CO-086, CO-088,		PB-100, PB-117	PO-192	
Acosta, M	PB-115		CO-090, PO-155	Anglés Cano, E	PO-211	PO-042, PO-371	
Acquadro, F	CO-130	Alonso, MC	PO-156	Anguita Arance, M	PO-043,	CO-111, PO-088,	
Achaerandio, MA	PO-330	Alonso, N	CO-107, PO-247,		PO-101, PO-175,	PB-123	
Afonso, C	PB-067, PB-068		PB-020, PB-065,		PO-219, PO-220,	CO-011, PO-028	
Afonso, JL	PO-308, PB-075	Alonso Rosa, D	PB-083, PB-122		PB-030, PB-044, PB-080,	PO-277	
	PB-095, PB-113	Alonso Vence, N	PO-171		PB-129, PB-144, PB-176	PO-430, PO-435,	
Agirre, X	SP-01, CO-001,	Altés, A	PO-094, PO-324	Anguita, E	PO-258, PO-340,	PB-103, PB-166, PB-168	
	CO-003, PO-264	Altisent, C	CO-072, CO-146,		PO-343		
Aguado, B	CO-011, CO-041,		CO-148, CO-149, CO-150	Anguita, J	CO-023, CO-103,	PO-380A	
	CO-116, PO-028, PB-108		PO-389, PO-392, PO-393,		PO-055, PO-301, PB-104	PO-216	
Aguado, C	CO-044, PO-210		PO-401, PO-404, PO-415	Ansó, V	CO-011, PO-028	CO-046	
Aguilar, C	CO-011, CO-086,	Álvarez, A	CO-025, CO-143,	Antelo, ML	PB-137	PO-086	
	CO-088, PO-027, PO-028	PO-144, PO-278, PB-102		Antigüedad, MTR	PO-088	CO-094, PO-043	
Aguilar Guisado, M	PO-071,	Álvarez, E	SP-04	Antón, AI	CO-113	PB-127, PB-167	
	PO-072, PO-241	Álvarez, JM	PO-363	Antón AI	CO-116, CO-120,	CO-007, CO-124,	
Aguilar, MS	PO-289, PB-022	Álvarez, MT	PO-400, PO-405,		CO-154, CO-155,	PO-260,	
Aguilera, C	PO-041		PO-406, PO-410	Antona, M	PO-245	PO-285, PO-293	
Aguilera, I	CO-017	Álvarez, S	CO-130, CO-133,	Antonijoan, RM	CO-158, CO-159	PO-229,	
Aguinaco, R	CO-128, CO-142,		PB-024	Araiz, M	CO-111, PO-088,	PO-296, PO-351,	
	PO-298	Álvarez, Y	PB-016, PO-277,		CO-328, PB-123	PB-084, PB-162	
Aguirre, A	PO-088		PO-279, PO-286	Arambarri, S	CO-046, PO-103	PO-282	
Aguirre, X	CO-130	Álvarez Argüelles, H	PO-120	Aranaz, P	PO-158, PO-163,	PO-145, PO-427	
Alamillo, S	PB-021	Álvarez-Fernández, S	PO-029,		PO-164, PO-166, PO-272	CO-135, PO-404	
Álamo, JM	PO-289, PB-022	Álvarez Laderas, I	CO-024,	Arbelo, E	PO-250, PO-305,	PO-165	
Alarcón, M	PO-380A, PB-079	CO-069			PB-017	PB-006	
Alba García, PM	PO-355, PO-357	Álvarez Larrán, A	CO-016, PO-126,	Arbesú, I	SP-08	PB-052, PB-067,	
Alba, J	CO-025, PO-144,		CO-93, CO-96	Arbeteta, J	PO-186, PB-025	PB-068, PB-115, PB-126	
	PO-278, PB-102		PO-153, PO-159, PO-165,		PB-053, PB-063,	PB-071	
Alberca, I	CO-155, PO-372		PO-167, PO-168, PO-173		PB-082, PB-094	PO-216	
Alberca-Silva, I	PB-150	Álvarez Morezuélas, MN	PO-330	Arbona, C	PO-073	CO-044, CO-070,	
Alberti, FM	PO-356			Arce-Franco, MT	PO-091	CO-145, PO-210, PO-403	
Albizua, E	PO-161	Álvarez Quiñonez, M	PB-110	Arcos, MJ	PO-116	PO-360, PB-156	
Albizua, Q	CO-095	Álvarez, R	PO-100	Ardanaz MT	CO-081, CO-082,	CO-101, PO-081	
Albo, C	PB-091	Álvarez Rivas, MA	CO-051,		PO-022	PO-293	
Albors, M	CO-025, PO-144		PB-039	Arefi, M	CO-028,	PO-404	
Alcalá, M	PO-253	Álvarez Román, MT	CO-151,		PO-261	PO-276	
Alcalá Muñoz, A	PO-043, PO-101,		PO-190, PO-215, PO-380,	Arellano Rodrigo, E	PO-165	CO-071, CO-073	
	PO-175, PO-219, PO-220,		PO-397, PO-399, PO-429		PO-165	SP-05, PO-094	
	PB-030, PB-044, PB-080,		PO-030	Arenillas, L	CO-081, CO-106,	CO-082, CO-084,	
	PB-129, PB-144, PB-176				PO-161, PO-191,	PO-11, PO-044, PO-179,	
Alcalá Peña, M	CO-018, CO-100	Alves do Carmo, J	PO-013,		PO-271	PO-195, PO-196,	
			PO-148, PB-034,	Ares, J	CO-016	PO-199, Po-201, PB-028	
Alcalde Bezhhold, G	PO-330		PB-142	Argiles, B	PO-349, PO-350,	PO-247, PB-020,	
Alcántara, J	PO-050	Allegue, MJ	PO-016, PB-108		PO-403	PB-065, PB-69, PB-083,	
Alcoceba, M	CO-129, CO-132,	Amado, F	PO-075	Argoitia, N	CO-111, PO-088,	PB-087, PB-122	
	PO-256, PO-273	Amat, JC	PO-124		PO-328, PB-002, PB-006,	CO-025, PO-144, PO-278	
Alcocer, M	PO-136	Amat, P	PO-073, PO-115, PO-117,		PB-123	CO-129,	
Alcover, AM	CO-054		PO-159, PO-168, PO-239	Arias, A	PO-274, PO-280	CO-132, PO-256, PO-273	
Alegre, A	CO-009, CO-011,	Amela, J	PO-012, PO-017,	Arias, J	CO-107, PO-331	CO-094	
	CO-031, CO-041,		PO-018, PO-019, PO-411,	Arias Salgado, EG	PO-373	CO-145	
	PO-028, PB-107, PB-108		PB-050, PB-139	Arias Sampedro, J	PB-098	PB-008, PB-136,	
Alfonso, P	CO-043, CO-123,	Amenedo, B	PO-331	Arija, O	PO-331	PB-155	
	CO-134, PO-217	Amian, A	CO-065, PO-212	Arilla, MJ	CO-011, CO-082,	CO-103, PO-055,	
Alkorta, A	PO-328, PB-002,		PO-222		PO-028	PO-063, PO-067,	
	PB-006	Amigo, ML	CO-002, CO-004,	Arjona Rueda, I	PO-371	PO-301	
Almagro, M	PO-033, PO-106,		CO-012, CO-084, PO-034,	Armenter Ferrando, C	PO-344	PO-021, PB-040,	
	PB-019, PB-124		PO-107, PO-123, PB-159			PB-049	



Baltasar, R	PO-213	Bello, IF	CO-151, PO-215	Blanco, J	CO-136, PO-032	Buil, A	SP-08, SP-10, CO-113,
Baltazar, P	PO-078	Bello López, JL	PO-303, PB-108	Blanco, JF	PO-030		CO-120, CO-125
Ballester, C	PO-353, PO-356,	Bellosillo, B	CO-029, CO-093,	Blanco, MT	PO-248	Buño, I	CO-020, CO-021,
	PO-380, PB-031, PB-154		CO-096, PO-153,	Blanchard, MJ	CO-090, PO-155		CO-023, CO-103,
Ballesteros I	PO-039, PO-135,		PO-161, PO-165,	Blanes Company, M	PO-419		PO-055, PO-063, PO-074,
	PO-232, PO-236,		PO-167, PO-168, PO-173	Blanes, M	PO-169		PO-141, PO-301, PB-104
	PO-313, PB-027	Benavente, C	PO-193	Blangero, J	SP-08	Bureo Dacal, E	CO-122
Baray, J	SP-06	Beneit, P	PO-434, PO-438,	Blanquer, M	PO-321	Bureo, E	PO-064
Barba, I	PO-096		PB-011, PB-101, PB-174	Blas, C	PB-021	Burgaleta, C	CO-030, CO-091,
Barba, P	PO-293	Beneítez Pastor, D	CO-058,	Blázquez, M	CO-139		CO-092, PO-151, PO-165,
Barbanoj, MJ	CO-158, CO-159		CO-059, PO-344	Blesa, A	PO-247, PB-020,		PO-314, PO-334, PB-140
Barberà, A	CO-005, PO-096	Benet, I	CO-022, PO-115		PB-065, PB-069, PB-083,	Burgaleta, MC	PO-129
Barbero, J	PO-213	Bengochea, ML	PO-116		PB-087, PB-122	Bussaglia, E	CO-124, PO-260,
Barbosa de Carvalho, N	PB-059,	Bengoetxea, E	SP-06, PO-088	Bobillo, F	PO-245		PO-285,
	PB-060	Benito, AM	PO-307	Boixadera, J	SP-06		PO-293
Barbosa, I	PO-075	Benito, JA	CO-042	Bolufer, P	CO-131, PO-006,	Bustelos, R	PO-427
Barceló, BP	O-124	Benito, R	CO-028, CO-083,		PO-015, PO-269	Busto, MJ	PO-136
Barcelos, A	PB-086		PO-261, PO-262	Bombín, C	PO-254, PB-043,	Bustos, MJ	PO-131, PB-036
Barchín, MJ	PB-166	Benlloch, L	CO-084		PB-062, PB-066,	Butta, N	CO-151, PO-190,
Barchino, MJ	PO-170	BenMarzouk Hidalgo, OJ	PO-062		PB-100, PB-117		PO-215, PO-373, PO-380,
Bardán, D	PO-102	Bentahar, A	PO-206, PB-052	Bonafonte, E	PO-037, PO-138,		PO-397, PO-399, PO-400,
Bardán Rebollar, D	PO-044,	Bento, C	PO-335, PO-345		PO-252, PO-440,		PO-405, PO-406,
	PO-199	Berberana, M	PO-254, PB-043,		PB-032		PO-410, PO-429
Bargay, J	CO-008, CO-031,		PB-062, PB-066,	Bonadad, S	CO-081, CO-082	Caballero, D	CO-097, CO-099,
	CO-054, CO-082, CO-084,		PB-100	Boqué, C	CO-094, PO-154,		CO-107, CO-108, PO-085,
	CO-094, CO-108, PO-025,	Berberana Riaza, M	PB-117		PO-162		PO-092, PO-256, PO-273,
	PO-026, PO-192,	Berenguer, J	CO-103, PO-122	Bordejé, ML	PO-214		PB-101
	PO-251, PB-031	Berenguer, M	PO-360	Borrego Barquero, D	PO-304	Caballero, G	PO-103
Barlera, S	SP-10	Berenguer Piqueras, M	PO-080	Borrego, D	PO-169, PO-419	Caballero Gómez, M	PB-045,
Barnues, M	CO-007	Berenguer, T	CO-135	Borrell, M	CO-158, PO-383,		PB-075, PB-095
Baró, CP	PO-275	Bergón, E	PO-299		PO-412, PB-160	Caballero, M	PB-113, PB-152
Baro, J	PO-005,	Bergua, JM	CO-002, PO-001,	Bosch, A	CO-020, CO-021	Caballero, MD	PO-243
	PO-056, PO-057,		PO-095, PO-116	Bosch Benítez, JM	PO-308,	Caballero, S	PO-398
	PO-059, PO-060, PO-064	Berlanga, P	PO-349, PO-350,		PB-045, PB-075,	Caballero, T	PB-150
Barragán, E	CO-131, PO-006,		PO-403		PB-095	Caballero Velázquez, T	SP-02,
	PO-014, PO-015,	Bermejo, N	PO-116	Bosch, F	CO-106, CO-112,		PO-085, PO-243, PO-317
	PO-269	Bermejo, T	PB-081		PO-109, PO-284	Caballo, C	PO-379
Barranco, C	PO-257	Bermúdez, A	CO-002, PO-005,	Bosch, J	PO-097	Cabanas, A	PB-091, PB-106
Barranetxea, C	PB-058		PO-056, PO-057,	Bosch, JM	PO-120, PB-113,	Cabanas, B	PB-001,
Barreira, R	PO-221		PO-059, PO-060,		PB-152		PB-091, PB-106
Barreiro García G	CO-144,		PO-064, PO-076,	Bosch, M	PO-366	Cabañas, V	PO-080,
	PB-096		PO-077, PO-245	Botelho, E	PO-345		PO-321, PO-360
Barrenetxe, J	PO-211, PO-436	Bermudo Guitarte, C	PO-042,	Botella, C	PB-011	Cabello, A	PB-033, PB-141
Barrenetxea, C	PO-092, PO-240		PO-371	Bourgeois, M	PO-304,	Cabero, M	PB-099, PB-158
Barrio, S	CO-095	Bernabéu, J	PO-434, PB-011,		PB-110	Cabeza Barrera, MI	PO-296
Barrios, M	CO-018, CO-100,		PB-174	Bravo, G	PO-092	Cabezas, F	PB-165
	PB-028	Bernal, A	CO-071, CO-073	Bravo, J	PB-099, PB-158	Cabezas Fernández, MT	PO-296
Barrios Suvelza, M	CO-045	Bernal, M	PO-033	Bravo, P	PO-047	Cabezón, M	CO-135, PO-154,
Barros, I	PB-086	Bernal, MT	CO-002, CO-006	Braza-Boils, A	CO-077, CO-078		PO-162, PO-270,
Bastande, N	PO-438	Bernal, T	CO-081, CO-082,	Breña, J	PB-033, PB-131, PB-141		PB-012
Bastida, JM	PO-035		CO-084, PO-001	Briones, J	CO-097, CO-108,	Cabezudo, M	CO-006
Bastida, P	PO-001,	Bernárdez Ferrán, B	PB-091		SP-04, PO-053, PO-070	Cabrera, A	PO-024
	PO-218	Bernardo A	PO-075, PO-382	Brito, A	PB-086	Cabrera, C	PO-116
Bastos Oreiro, M	PO-078,	Berruico, R	PO-008, PO-223	Brito, L	PO-282	Cabrera, N	CO-070
	PO-213, PO-312	Berrueto, MJ	PO-323, PB-092	Brito, ML	PO-023, PO-120,	Cabrera, R	CO-009, PO-031,
Batista, G	PB-157	Berruga J	PO-228, PO-231,		PO-156, PO-227		PO-092, PB-099,
Batle, M	PO-356		PO-235, PB-054	Briz, M	PO-005		PB-130, PB-158
Batlle, J	CO-119, CO-145	Besalduch, J	CO-008, CO-009,	Brocal, C	PO-438	Cabriada, V	CO-160
Batlle, M	PB-101, PO-007,		CO-031, PO-025,	Brocal, I	PO-438	Caetano, G	PO-335, PB-071
	PO-086, PO-174		PO-026, PO-124, PO-322,	Brouard, MT	CO-152	Calabuig, M	PO-073, PO-117
Batorova, A	CO-148		PO-352, PO-353,	Brugués, R	PO-292	Calasanz, MJ	SP-01, CO-001,
Bautista AM	PO-124,		PO-356, PO-380, PB-031,	Brunet, S	CO-002, CO-004,		CO-081, CO-130,
	PO-322, PO-352,		PB-154		CO-006, CO-007, CO-008,		PO-158, PO-163, PO-164,
	PO-353, PO-380B,	Besses, C	CO-016, CO-029,		CO-020, CO-021, CO-124,		PO-166, PO-272
	PB-031, PB-154,		CO-093, CO-096, CO-143,		PO-001, PO-025, PO-026,	Calavia, J	PO-105, PO-114,
Bautista, G	PB-099,		PO-126, PO-153, PO-161,		PO-053, PO-070, PO-095,		PO-139, PO-198, PO-242,
	PB-130, PB-158		PO-165, PO-167, PO-168,		PO-122, PO-179, PO-260,		PO-302, PB-112
Bea, MD	PO-124		PO-173, PO-309		PO-285	Calbacho, M	CO-090, PO-090,
Becerra, P	PB-124	Bethancourt, C	CO-002, PO-001,	Brunso, L	CO-076		PO-155
Becerro de Bengoa, B	PO-152		PO-245	Buces González, E	PO-348	Calbacho Robles, M	PO-087
Belda, FJ	PO-398	Biedma, A	PO-228, PO-231,	Buch, J	CO-135	Caldeira, F	PB-157
Belkaid, M	PO-187, PO-280		PO-235, PB-054	Buelga, JA	CO-042	Calderón C	CO-049, CO-126
Beltrame, L	PO-327	Bilbao, C	PO-103	Bueno, J	CO-002, CO-004,	Calero, MA	PO-129, PO-314,
Beltrán, P	PB-099, PB-158	Bladé, J	SP-06, CO-009, CO-014,		CO-008, CO-081, CO-082,		PB-140
Beltrán, S	PO-073, PO-117,		CO-031, PO-032, PO-035		PO-020, PO-025, PO-026, PB-133	Calmuntia, MJ	PO-049, PB-164
	PO-239, PB-121	Blanco, A	CO-012	Bueno, JL	PO-131	Calvo, C	PO-001
Belzunce, M	PO-211	Blanco, B	SP-02, SP-03, CO-104	Bueno, J	PO-001	Calvo, JM	CO-011, PO-028,
Bellas, C	PB-099, PB-130	Blanco, F	SP-10	Bueren, JA	SP-07		PO-196

Calle, C	PO-131	Carrascosa, T	CO-046	Cervera, A	CO-058	Contreras, MT	CO-044, CO-117, PO-210, PO-378
Callejas, M	PO-129, O-334, PB-118, PB-140	Carreras, E	CO-079, PO-058, PO-066	Cervera, J	CO-003, CO-081, CO-131, PO-006, PO-014, PO-015, PO-159, PO-267, PO-269	Corbacho, A	PO-247, PB-020
Camacho, FI	PO-299	Carreras, MC	PO-349, PO-350, PO-403			Corbillón, L	PO-422
Cámara, C	CO-041			Cervera, M	CO-142, PO-121, PB-133	Corcia, Y	CO-052
Cámara, R	CO-137, PO-425	Carrero González, A	PO-329			Corcoz, A	PB-137
Camí, J	PO-324	Carretero, F	PO-141, PO-407, PB-163	Cerveró, A	PB-121	Cordeu, L	SP-01, CO-001, PO-264
Caminos N	PO-088, PO-328, PB-002, PB-006	Carretero, R	PO-033	Cerveró C	PO-131, PO-136	Córdoba, I	CO-082, CO-084
Camós M	CO-047, PO-008, PO-159, PO-223	Carricondo, A	PO-285	Cesar J	PB-081, PB-127, PB-167	Córdoba, R	PO-179
Campenya, A	PO-105, PO-139, PO-198, PO-242, PO-302, PB-112	Carricondo, M	PO-260, PO-293	Céspedes, P	PO-374	Cordón, L	PO-014
Campo, C	CO-139, PO-300	Carrillo, E	CO-126, CO-140, PO-038, PO-368	Cibeira, MT	CO-014	Corella, D	CO-034, PO-425
Campo, E	CO-106, CO-112, PO-109, PO-187, PO-274, PO-275, PO-280, PO-284	Carrió, A	PO-187, PO-268, PO-274, PO-280, PO-284	Cid AR	CO-070, CO-392, PO-403, PB-156	Cornudella, RM	PO-440
Campo, JT	PO-065	Carrión, B	PO-261	Cid J	CO-128, CO-142, PO-298, PO-316	Corral, J	SP-09, CO-038, CO-039, CO-040, CO-113, CO-114, CO-115, CO-116, CO-120, CO-154, CO-155, PO-069, PO-416
Campo, T	PO-204	Carrión, R	CO-103	Cidoncha, B	PO-250, PO-305, PB-017	Corral, M	PO-317
Campos, A	CO-121, PO-009, PO-127, PO-180, PO-189, PO-297, PO-346, PO-370, PO-377, PB-023, PB-046, PB-076, PB-085	Cartier, J	PO-092, PB-130	Cigudosa, JC	CO-133, PO-257, PO-275, PB-024	Corral, R	PO-273
Campos, M	PO-390, PO-409	Carvalho, C	PO-075, PO-206	Cisneros, A	PO-162, PO-270	Corrales, I	CO-068, CO-072, CO-401
Campos, RM	CO-065	Casado, MS	PB-090	Cisneros, G	PO-042		
Canales Albendea, MA	PO-021, PB-040	Casado, JA	SP-07	Cisneros JM	PO-062, PO-072	Correa, MA	PB-004
Canales, M	CO-031, CO-105, CO-108, PO-078, PO-213, PO-342, PB-049	Casado, L	CO-137	Cladera, A	CO-002, CO-054, PO-251	Correia, A	PO-075
Canaro, M	PB-031, PB-154	Casado, LF	CO-091, CO-092, PO-131, PO-151, PB-036, PB-037	Clapés, V	PO-051, PO-113	Correia, E	PB-052
Cancino, V	PB-079	Casado, MS	PO-247, PB-020, PB-065	Clari, MA	CO-022, PO-061	Corte Buelga, JR	PO-382
Candela, MJ	PO-310, PO-320	Casado, TM	PO-041	Clarke, R	SP-10	Cortés, C	CO-046
Cannata, J	PO-152	Casanova M	CO-011, PO-028, PO-039, PO-106, PO-127, PO-135, PO-232, PO-236, PO-313, PB-027	Claros, N	PB-099, PB-158	Cortés, M	PB-042, PB-048
Cánovas, A	CO-011, PO-028	Casas, A	PO-379	Clausell, P	PO-022	Cortés Vázquez, MA	PO-203
Cánovas, Fernández A	CO-144, PO-040, PO-048, PO-133, PB-096	Cassola, L	PO-206	Clavel, J	PO-411	Cortina, B	CO-074, CO-075
Cantalapiedra, A	PO-245	Castañeda, M	PO-077	Clavel, JM	PO-012, PO-017, PO-018, PO-019, PB-050, PB-139	Cosín, R	CO-077
Cantalapiedra Díez, A	PB-074	Castaño, J	CO-019, PO-194			Costa, A	PB-086
Cañas, T	PO-031	Casaus, A	PO-323, PB-092	Clavero, E	PO-196, PB-111	Costa, D	CO-007, CO-081, PO-187, PO-268, PO-274, PO-280, PO-284
Cañete, N	PO-134	Cascales, A	PO-310, PO-320	Clavero, C	PB-035	Costa, E	PO-239
Cañigral, G	PO-012, PO-017, PO-018, PO-019, PO-411, PB-050, PB-139	Cases, A	PO-379	Climent, F	PO-113	Costa, MJ	PO-013
		Cassola, L	PO-206	Cobas, A	PO-331	Costa, T	PO-206, PB-003, PB-007, PB-052
Cañizo, C	SP-02, CO-104, PO-085	Castañeda, V	PB-011	Codony, C	CO-027		
Capablo, JL	CO-043	Castaño, V	PB-011	Colado, E	CO-087, PO-179, PO-243	Coucelo, M	PO-150
Caparrós, I	PO-009, PO-189, PO-195, PO-346, PO-370, PO-377, PO-402, PB-023, PB-056, PB-085	Castañón, S	PB-118	Colomer, D	PO-274, PO-284	Coutinho, R	CO-112, PO-120, PO-187
Capote, J	CO-107	Castejón, C	PB-116	Colomina, MJ	PO-415	Couto, C	PO-417, PB-173
Carbonell, F	CO-081, CO-082, PO-108, PB-121	Castellá, E	PO-291	Colomo, L	CO-106, CO-112, PO-109	Crespo, A	PO-031
Cardaba, S	PO-056	Castellanos, M	PO-395, PB-035, PB-151			Crespo, M	CO-055
Cardeñoso, L	CO-022	Castellón, MI	PB-165	Colorado M	CO-006, PO-059, CO-122, PO-060, PO-064	Crusoe, E	CO-030
Cardesa Cabrera, R	CO-017, PO-171, PO-368	Castilla, C	PO-068, PO-084, PO-266	Colunga, C	CO-042	Cruz Cigudosa, J	CO-081, CO-130
Cardesa, JJ	PB-083	Castilla LLorente, C	CO-138, PO-123, PO-244	Coll, R	PO-134, PO-325, PO-333, PB-041	Cruz Díaz, LM	PO-348
Cardesa, T	CO-106	Castillejo, JA	PO-230	Colla, P	PO-355	Cruz, E	PO-390, PO-409
Carmo-Fonseca, M	PB-142	Castillo, A	PO-291	Collado, M	CO-093, PO-168, PB-167	Cruz, M	CO-107
Carmona, A	CO-107	Castillo, I	PO-169			Cruz, S	PB-168
Carmona, M	CO-049, PO-038, PO-050, PO-065	Castillo, N	PO-169	Collado, R	CO-081, PO-108, PO-234, PO-267, PO-268, PB-121	Cuadrado del Barrio, MA	CO-122
Carnerero, L	PO-286	Castillo Valero, I	PO-419	Comín, J	PO-126	Cuello, R	CO-026, PO-041
Carnicero, F	PO-116	Castro, B	PO-056	Conde, J	PB-074	Cuenca, J	CO-061, PO-318, PO-326, PO-332
Caro, R	CO-015	Castro, I	PO-224	Conde, E	SP-06, CO-009, CO-031, CO-103, CO-107, PO-056, PO-059, PO-060, PO-064	Cuenca-Estrella, M	CO-141
Carrancio, S	SP-02, CO-104, CO-127, CO-136	Castro, M	CO-063, PO-209			Cuesta, A	PO-057, PO-060
Carrasco, V	PO-138, PO-421	Castro, N	PO-427	Conde, I	PO-407	Cuesta, MA	CO-018, CO-100, PO-089, PO-253
Carrasco, G	PO-380A	Castro Quismondo, N	PB-014, PB-070	Conde, N	PO-223		
Carrasco, M	CO-055, PO-309	Catalá, A	PO-008, PO-223	Conesa, V	PB-022	Cuéstara, M	PO-254
Carrascosa, C	PO-336	Català-Temprano, A	CO-047	Conesa-Zamora, P	CO-040	Cueto Felgueroso, C	PO-422
		Catalina, I	PB-122	Constans, M	PO-366	Cuevas, B	PO-333
		Catalina, P	PO-282, PO-290, PB-013	Constantino, M	PO-250, PO-305, PB-017	Chabert, T	PO-281
		Cecilia, A	PB-168			Chacón, A	PO-354
		Cedena, MT	CO-062, CO-082, PO-193, PO-334	Constenla, M	PO-016, PO-128	Chamorro, C	CO-042
		Cejalvo, MJ	PO-118, PO-147, PO-249	Contento, A	PO-253	Chasqueira, J	PB-086
		Cerezuela P	CO-049, CO-109, PO-171			Chicano, M	PO-277, PO-279, PO-286, PB-016
		Cerrato C	PO-054, PB-039, PB-138	Contreras, JF	CO-012	Chillón, MC	CO-129, CO-132, PO-256, PO-273
		Cervantes, F	PO-157, PO-159, PO-161, PO-165			China, A	CO-090, PO-155
						Chirivella, M	CO-077, CO-078
						Chirlaque, MD	PO-034
						Dapena, JL	PO-218
						Dasí, MA	PO-181
							PO-349, PO-350, PO-403
						Davenport, E	PO-282

Davies, FE	PO-282	del Río, J	CO-006	Domínguez del Castillo, I	PO-395	Escudero Severín, C	PB-055
de Andrés, A	PO-331	Delgado, E	PO-247, PB-020, PB-065, PB-083	Domínguez, F	PO-262	España, F	CO-034, CO-077, CO-078, CO-117
de Arriba, F	SP-06, CO-012, CO-013, CO-138, PO-034, PO-035, PO-068, PO-084, PO-123, PO-244	Delgado, I	PO-155, PO-294	Domínguez Luis, MJ	PO-091		
		Delgado, J	PO-053, PO-070	Domínguez, MC	PO-276	Español, I	CO-013
de Blas, J	CO-126, PO-368	Delgado, P	PO-146, PB-119	Domínguez, MG	PO-247, PB-020, PB-065, PB-083	Espeso, M	PO-102
de Falco, L	CO-059	Delgado Parra, I	PO-090	Donato, E	PO-012, PO-017, PO-018, PO-411, PB-050, PB-139	Espigado, I	CO-103, CO-117, CO-140, PO-038, PO-050, PO-065, PO-071, PO-179, PB-061
de Juan, I	PO-269	Delgado, R Ga	PB-023	Donato, EM	PO-019	Espigado Tocino, I	CO-024, PO-061, PO-062, PO-072
de la Cámara, R	CO-021, CO-022, PO-240	Devesa, A	PO-086	Dourdil, V	PO-103, PO-252, PO-440		
de la Cruz, F	CO-109, PO-061, PO-062, PO-071, PO-072,	Díaz, A	CO-088	Drowsdoskj, A	CO-045	Espinet, B	CO-095, PO-161, PO-191, PO-257, PO-268, PO-271, PO-275
de La Fuente, A	PO-099, PO-119, PO-132, PO-142, PB-097	Díaz Arias, J	PO-303	Duarte, J	CO-041, PB-023		
		Díaz Canales, D	PO-387	Duarte, JJ	CO-007		
de La Fuente Graciani, I	CO-097, CO-105, PO-110	Díaz Cremades, J	PB-075, PB-045	Duarte, M	PO-150, PO-221, PB-071	Espinosa Padrón, J	CO-045, PB-169
de la Iglesia, S	CO-058, PO-207, PO-327, PO-338, PO-347	Díaz Cremades, JM	PO-308, PB-095, PB-113, PB-152	Duarte, R	CO-007, CO-008, CO-063, CO-082, CO-084, PO-025, PO-026, PO-081, PO-086, PO-092	Espinoza Pineda, J	CO-045
de la Mata, C	PO-024, PB-124, PB-165	Díaz de Heredia, C	PO-218	Duarte, RF	CO-141, PO-051	Esquirol, A	PO-423
de la Maya, MD	PO-247, PB-020, PB-065, PB-083	Díaz Gálvez, FJ	PO-304, PB-110	Dueñas, M	PB-008	Esquius, P	PO-324
de la Morena ME	CO-040, CO-113, CO-115, CO-116	Díaz Gallardo, MS	PO-201, PO-306, PO-431, PB-028	Dummer, R	PO-257	Esteban, D	CO-005, PO-007, PO-111, PO-365, PO-408
de la Puerta, E	CO-046	Díaz, L	CO-028	Durán Cabral, JM	PB-125	Esteban Muñoz, S	PB-044, PB-129
de la Rúa, A	PO-388	Díaz, M	PO-322, PO-356	Duran, I	PO-291	Esteban, P	CO-046
de la Rubia, J	CO-004, CO-009, PO-027, PO-035	Díaz, MA	PO-092	Durán, JM	CO-060	Estella Aguado, J	CO-047
		Díaz Martín, A	PO-091	Durán, M	PO-106	Estella, J	PO-008, PO-223
de la Serna, J	CO-011, PO-028, PO-092, PO-145	Díaz, ME	PO-122	Durán, MA	PO-352, PO-353, PO-380B, PB-031	Estellés, A	CO-077, CO-078, CO-117
de la Torre, S	PO-009, PO-189, PO-297, PO-377, PB-023	Díaz Mediavilla, J	PO-240	Durán, MS	PO-183	Esteve, J	CO-002, CO-007, CO-008, PO-025, PO-026, PO-095, PO-122
de la Iglesia, A	PB-130, PB-158	Díaz Mestre, ME	PB-069, PB-087	Durán Nieto, MS	PB-144	Esteve Mas, E	PB-139
de las Heras, N	CO-086, PO-032	Díaz Morfa, M	PO-186, PB-025, PB-053, PB-063, PB-081, PB-094	Durán Nieto, S	PO-043, PO-101, PO-175, PB-129	Esteves, G	PO-148, PB-034
de las Heras, R	PB-166	Díaz, N	PB-079	Durán, S	CO-094	Estevez, M	PO-119, PO-132, PO-142, PB-097
de las Rivas, J	CO-026, CO-057	Díaz Ricart, M	PO-379	Duran Suárez, JR	CO-059, PO-344	Estival, C	PO-260
de Linares Fernández, S	PO-083	Díaz Sayas, L	PO-213	Duro Millán, R	PO-371	Estivill, C	PO-293, PO-285
de Miguel, D	PO-183, PO-196, PO-186, PB-025, PB-053, PB-063, PB-082, PB-094, PB-109	Díaz, T	CO-027	Eciolaza, L	PO-022	Estrach, T	PO-257
de Miguel, D		Díaz Varela, N	PO-331, PB-098	Egea, JM	PB-159	Etxebeste, A	PO-088
de Oña, R	PO-110, PO-119, PO-132, PO-142, PB-097	Díaz-Mediavilla, J	CO-129	Egea, M	PO-108	Euba Rementeria, B	PO-170
de Pablos, JM	PB-019, PB-124	Díaz-Ricart, M	CO-076, CO-079, CO-080	Egea, S	PO-391	Facchini, L	PO-053, PO-070
de Paz, FJ	PO-169	Dickens, NJ	PO-282	Egido Soria, S	CO-111, PO-088, PB-123	Falantes González, JF	CO-140
de Paz, P	PO-213	Diéguez, JC	PO-212, PO-222	Egurbide, I	CO-111, PO-088, PB-123	Falantes, J	PO-038, PO-065, PO-194, PO-195, PO-287, PB-013
de Paz, R	SP-06, CO-082, CO-091, CO-092, PO-021, PO-078, PO-151, PO-190, PO-193, PO-342, PB-040, PB-049, PB-108	Díez, Z	PO-059	Eisman, M	CO-053	Falantes, JF	CO-109, PB-061
		Díez Campelo, M	SP-02, CO-057, CO-087	Elaluf, D	CO-093, PO-073	Fanjul, E	PO-137
de Queiroz, E	CO-010	Díez, JL	CO-097,	Elduayen Izaguerri, R	PB-069, PB-087	Faria, S	PO-409
de Santis Scoccia, C	PB-129	Díez, JM	PO-398	Elduayen, R	PB-122	Fau, R	PO-422
Debén, G	CO-006, CO-025, CO-107, PO-144, PO-184, PB-102	Díez Martín, JL	CO-023, PO-055, PO-067, PO-141, PB-171	Elena, M	CO-014	Fdez-Mera, JJ	PB-065
del Campo, R	CO-054, PO-027, PO-251	Díez, Z	PO-060	Elicegui, L	PB-041	Fe Bitaubé, R	PO-417, PB-173
del Cañizo, C	CO-081, CO-082	Díez-Campelo, M	CO-082, CO-083, CO-088, CO-104	Elorza, I	PO-218	Fé, R	PO-426
del Cañizo, MC	CO-048, CO-084, CO-085, CO-094, CO-127, CO-136	Díez-Gallarreta, Z	PO-005	Elosua, C	PO-282, PO-290, PB-013	Felices, R	PO-383, PO-412, PB-160
del Castillo, S	CO-089, CO-121, PO-009, PO-127, PO-180, PO-189, PO-297, PO-346, PO-370, PO-377, PB-023, PB-046, PB-056, PB-076, PB-085	Díez-Martín, JL	CO-103, PO-063, PO-074	Eloy-García Carrasco, C	PO-055	Feliu, E	CO-002, CO-005, CO-006, CO-135, PO-001, PO-007, PO-086, PO-111, PO-162, PO-174, PO-214, PO-270, PO-359, PO-408, PB-012
		Digón, J	CO-069	Ellaluf, D	PO-239	Feliu, J	PO-105, PO-114, PO-139, PO-198, PO-242, PO-302, PO-408, PB-112
del Rey, A	PB-121	Dios, A	PO-016	Encinas C	PO-067, PO-074, PB-104	Fermián, E	CO-026
del Rey, M	CO-057, CO-083, CO-086, CO-087	Dios, AM	CO-094	Entrena Ureña L	PO-172	Fernández, A	CO-094, PO-185,
		Diosdado, A	PO-323	Erquiaga I	PO-158, PO-163, PO-164, PO-166, PO-272	Fernández, B	CO-023
		Do Nascimento, J	CO-128, CO-142, PO-298, PO-316	Escoda, L	CO-103, CO-142, PO-026, PO-095, PO-316	Fernández, C	CO-042, PO-337,
		Dolz, S	PO-269	Escol, J	PO-404	Fernández, D	PO-029, PO-030
		Domènech, P	CO-153, PB-161, PB-170	Escolá, A	PO-012, PO-017, PO-018, PO-019, PB-050, PB-139	Fernández, F	PB-113, PB-152
		Domingo, A	PO-358, PO-362, PB-042, PB-048		CO-050, CO-076, CO-079, PO-292, CO-369, PO-376, PO-379, PO-413	Fernández, G	PO-152, PO-209
		Domingo Domènech, E	PO-098,	Escobar, G	CO-050, CO-076, CO-079, PO-292, CO-369, PO-376, PO-379, PO-413	Fernández, I	PO-397, PO-399, PO-400, PO-405, PO-406, PO-410
		Domingo Domènech, E	PO-110, PO-113,	Escribano, E	PO-312		
		Domingo, JM	CO-094	Escrivá, A	PO-118, PO-147, PO-249	Fenández, JA	PB-143
		Domingo, S	PB-027	Escudero, B	PB-116	Fernández, M	PO-104, PO-147, PO-249
del Potro, E	CO-002, PO-001, PO-122	Domínguez Arranz, A	PO-175, PB-030	Escudero Piedra, ML	PO-101	Fernández, N	PO-054
		Domínguez Cruz, B	PB-035				
		Domínguez, D	CO-135, PO-162, PB-012				

Fernández, N	PO-146, PB-119, PB-138	Fernández-Redondo, E	CO-031	Francisco, C	PB-006	García, JM <sup>a</sup>	CO-042
Fernández, P	CO-103, PO-289	Fernández-Rueda, D	CO-095	Francisco, MC	PO-328, PB-002	García, M	PO-099, PO-207, PB-017
Fernández, R	PO-054, PO-388, PB-113, PB-138, PB-152	Fernández-Villalta, MJ	CO-041 PB-077, PB-160, PO-380, PO-429, PO-415 PO-432, PO-433	Franco García, E	PO-100, PO-421	García, MC	PO-289
Fernández, RS	PB-167	Ferrá, C	CO-097, CO-099, CO-137, PO-007, PO086, PO-214, PB-012	Franco Osorio, R	PO-323, PB-092	García, MJ	CO-083
Fernández, S	PO-396, PO-420	Ferrán, N	PO-134	Freire, A	PO-050	García, N	PO-154, PO-366
Fernández, T	PO-286	Ferrando, F	CO-044, CO-117, CO-155, PO-210	Frutos, L	CO-012	García, O	CO-006, CO-107, PO-007, PO-095, PO-111, PO-122
Fernández, V	CO-052, PO-275	Ferrari, A	CO-124, PO-053, PO-260, PO-285	Fuertes, F	PB-025, PB-063, PB-082	García, R	PO-088, PO-105, PO-198, PO-242, PO-292, PO-302, PO-369
Fernández Abellán, P	CO-002, CO-006	Ferreira Almeida, C	PO-345	Fuertes, M	CO-011, CO-086, PO-028	García, T	CO-048
Fernández Alba, JJ	PO-418	Ferreira, BI	CO-133, PO-275, PB-024	Fuertes, MA	PO-037, PO-138, PO-252	García, V	PO-047
Fernández Álvarez, C	PO-137	Ferreira, J	PO-221	Fumeral, S	PO-369	García, Y	PB-093
Fernández Álvarez, R	PO-090	Ferreira, S	PO-075	Fumero Guersi, S	PO-188	García Alonso, L	PO-299
Fernández Avilés, F	PO-058, PO-066	Ferreira, JJ	CO-111, PO-088, PB-123	Fumero, S	CO-139, PO-295, PO-300, PO-327, PO-338, PO-347	García Arias, A	CO-035, PO-433
Fernández Baca, V	PO-251	Ferrer, A	PO-191, PO-271, PO-275	Furió, S	PO-239	García Arroyo, FR	PO-128
Fernández Bello, I	PO-190,	Ferrer, F	PO-084	Furtado, M	PB-157	García Barberá, N	SP-09, PO-416
Fernández Calvo, J	PO-304, PB-110	Ferrer, G	CO-027	Furundarena, JR	PO-328, PB-002, PB-006	García Bautista, J	PO-229
Fernández Canal, C	CO-035,	Ferrer, S	CO-108, PO-118, PO-147, PO-249	Fuster, O	CO-131, PO-006, PO-015, PO-269	García Bautista, JA	PO-296, PO-351, PB-084,
Fernández Carreira, JM	CO-035,	Ferrero, A	PB-026	Fuster, O	CO-131, PO-006, PO-015, PO-269	García Blanco, MJ	PO-116
Fernández Cisneros, V	PO-197,	Fidalgo, T	CO-067, CO-118, PO-150, PO-384, PO-439	Gacia Laraña, J	PB-148	García Boyero, R	CO-002,
Fernández de Larrea, C	CO-014	Figueiredo, AC	PB-003, PB-007	Gainza, E	CO-106, PO-109	García Candell, F	PO-012, PO-017, PO-018, PO-019, PO-411, PB-050, PB-139
Fernández de Sevilla, A	PO-051, PO-081, PO-098, PO-113, PO-154, PB-108	Figuero, A	PO-287	Gajardo, R	PO-398	García Bueno, MJ	PO-259
Fernández de Velasco, J	PO-132, PO-142, PB-097	Filella, X	CO-014	Galán, AM	CO-050, CO-076, PO-376, PO-413	García Cabrera, I	PB-018
Fernández Escalada, N	PO-177A, PB-039	Fisac Herrero, RM	PO-049	Galeano, N	PB-156	García Candel, F	PO-360, PO-392
Fernández Fernández, A	PB-106	Fisac Martín, MP	PO-049	Galende, J	CO-032, CO-094	García Carpintero, G	PO-100
Fernández Fernández, E	PB-074	Fisac, R	CO-032	Galera, M	PO-089, PB-135	García Castellano, JM	CO-019
Fernández Fernández, R	PO-177a, PB-039	Fisac, RM	CO-060, PO-041	Galera, P	PO-102, PO-253	García Cerecedo, T	PB-026
Fernández Fontecha, E	PB-074	Fisac-Herrero, RM	PB-164	Galmés, A	PO-356, PB-031	García de Coca, A	CO-032, CO-088, PO-032,
Fernández Fuertes, F	PO-308, PB-045, PB-075	Fisac-Martín, MP	PB-164	Galmés, B	PO-322, PB-031, PB-154	García de la Torre, A	PO-370
Fernández Galán, MA	PO-363, PB-090	Flechoso, F	PB-014	Gallardo, A	CO-121, PO-189	García Delgado, M	PO-158, PO-163, PO-164, PO-166, PO-170, PO-272
Fernández González, MD	PO-203	Fleitas, T	CO-037	Gallardo, AI	PO-180, PO-370, PB-023, PB-046, PB-056, PB-085	García Delgado, R	PO-009, PO-127, PO-180, PO-183, PO-184, PO-194, PO-195, PO-196, PO-297, PO-346, PO-377
Fernández Guijarro, M	CO-133, PB-014	Florensa, L	CO-095, PO-161, PO-191, PO-271, PO-275	Gallardo, D	CO-008, CO-020, CO-021, PO-086, PO-134, PO-325, PB-041	García Díez, M	PO-250, PO-305
Fernández Jiménez, B	PB-064, PB-114	Flores, A	PO-111, PO-174	Gallardo, F	PO-257	García Donas, G	PO-307
Fernández Jiménez, D	PO-241	Flores Fernández, I	CO-045, PB-169	Gallart, M	PB-026	García Erce, JA	PO-318, PO-326, PO-332, PO-337
Fernández Jurado, A	PO-212, PO-222	Flores, JL	PB-154	Gallego, P	CO-138, PO-123, PO-244	García Fernández, ME	PB-025
Fernández Leyva, HN	PO-116	Flores, T	SP-02, CO-028	Gallego, T	PO-230	García Fernández, S	PO-205
Fernández Luna, JL	SP-07	Floristán, F	PO-103	Gallur, L	PB-029	García Frade, LJ	PB-074
Fernández Martín, R	PB-045, PB-075, PB-095	Foncillas, MA	PB-051, PB-088	Gamero, E	PO-267	García Gemar, G	PB-010
Fernández Mercado, M	PO-170	Fonseca, A	PO-206	Gámez Gómez, I	PB-084	García Guiñón, A	PB-026
Fernández Miñano, MC	PB-105	Font Gonzalo, C	PO-303	Garabaya, C	SP-05	García Gutiérrez, JV	CO-090, PO-155
Fernández Montoya, A	PO-315	Font, L	CO-008, PO-025	Garate, L	SP-01, CO-001, PO-264	García Hernández, A	PO-360
Fernández Mosteirín, N	PO-225, PO-318, PO-424, PO-428	Font, M	PB-160	Garau, M	PO-251	García Herrera, A	PO-109
Fernández Ramos, A	PO-180	Font, P	PO-067, PO-074, PO-193, PO-334, PB-104	Garaulet, M	CO-080	García Huertas, E	PB-018
Fernández Rodríguez, A	PO-382	Fontanes, E	PO-340, PO-343	Garayo, M	PO-029	García Laraña, J	SP-06, CO-009, CO-090, PO-087, PO-155
Fernández Sánchez, FJ	PO-175	Fontanillo, C	CO-057	Garayoa, M	CO-136, PO-030	García Malo, MD	PB-105
Fernández Urgellés, M	PO-382	Fontcuberta, J	SP-08, SP-10, CO-113, CO-158,	Garcés Santos, M	CO-045, PB-169	García Marcilla, A	PB-067
Fernández Valle, MC	PO-248, PB-145	Forés, R	CO-091, CO-092, PO-092, PO-151, PB-099, PB-130, PB-158	García, A	CO-008, CO-094, CO-106, CO-136, PO-026, PO-259, PO-289, PB-022	García Marco, J	PO-092, PO-110
Fernández Villamor, RA	PO-114	Fortés Alen, J	PB-116	García, B	PO-194	García Marco, JA	CO-105, PB-130
Fernández-Avilés, F	CO-079, CO-099	Forteza, A	PO-322, PO-356	García, C	PO-169	García Materos, E	CO-064
Fernández-Fernández, A	PB-091	Forteza, J	PO-278, PO-245	García, DK	PO-105	García Muñoz, N	PO-098
Fernández-Guijarro, M	CO-031, PB-015	Fortuna, M	PO-150	García, E	CO-028, PO-261	García Muñoz, R	PO-114
Fernández-Jurado, A	PO-354	Fragua Gil, MS	CO-015	García, EMa	PO-033	García Navar, M <sup>a</sup> P	PO-257
Fernández-Lago, C	CO-063	Fraila, V	PO-245	García, F	CO-042	García Navarro, I	PO-012, PO-017, PO-018, PO-019, PO-411, PB-050, PB-139
Fernández-Lázaro, D	CO-010			García, FR	PO-016	García Noblejas, A	PO-152
Fernández-Mosteirín, N	PB-089, PB-132, PB,175			García, G	CO-142	García Oria, A	PO-137
Fernández-Navarro, JM	PO-014			García, I	CO-094, PO-024, PO-027, PO-230, PO-306, PB-124	García Pallerols, F	PO-126
Fernández-Ramos, A	CO-121			García, J	CO-101, CO-108	García Perea, A	PO-348
				García, JL	CO-028, CO-085, PO-261, PO-262		

García Pérez, F	PO-043	Gavin, O	PO-440	Gómez de Salazar, E	PB-081	González López, TJ	PO-125,
García Pérez, MJ	PB-035	Gaya, A	CO-027, CO-060,	Gómez Gámez, I	PB-162		PO-240, PO-243,
García Pintos	PO-195		PO-157, PO-165	Gómez García de Soria, V	PO-193		PO-372
García Quetglas, E	PO-245	Gayoso, J	CO-023, CO-097,	Gómez García, JC	PO-045,	González Macías, C	PO-418
García Quiroga	PO-184		CO-103,		PO-046, PO-143, PO-246	González Manchón, C	PO-407
García Quiroga, H	PO-331, PB-098		PO-055, PO-063, PO-067,	Gómez García, P	PO-177A	González Menchen, A	PO-177A
García Raso, A	PO-259,		PO-074, PB-104	Gómez Pineda, A	CO-023,	González Mesones, B	PO-057,
	PO-430, PO-435	Gel, B	CO-027, CO-096		PO-055, PO-067, PO-074,		PO-381, PO-394
García Rivero, A	PO-144,	Geli, C	PO-402		PO-301	González Oliveros, J	PO-395
García Rodríguez, MC	PO-373	Gervás, J	CO-043, CO-123,	Gómez Rodríguez, MJ	PB-014	González Ordóñez, A	PO-432,
García Rodríguez, MJ	PO-078,		PO-217, PO-367	Gómez Sánchez, JC	PB-047		PO-433
	PO-213	Ghita, EG	CO-112	Gómez Vázquez, MJ	PB-064,	González Outon, J	PO-355
García Ruiz, JC	CO-009, PB-008,	Ghita, G	CO-106, PO-109		PB-114	González Ponte, ML	PO-203
	PB-136	Gich, I	CO-124	Gómez Villagrán, JL	CO-051,	González Porras, JR	CO-082,
García Sánchez, P	PO-245	Gil Espárraga, E	PO-003, PO-004,		CO-053, CO-056		CO-087, PO-184, PO-317,
García Sánchez, R	PO-009,		PO-050	Gómez, Núñez M	PB-078		PO-372
	PO-127, PO-189, PO-370	Gil Fernández, JJ	PO-314	Gómez-García de Soria, V	CO-084	González Rodríguez, AP	PO-137
García Sanz, R	PO-125, PO-256,	Gil Gas, C	PO-010	Gómez-Lechón, MJ	CO-077	González San Miguel, JD	CO-009,
	PO-273	Gil Guillén, VF	PO-419	Gómez-Pineda, A	CO-103,		PO-002, PB-045, PB-075,
García Sola, A	PO-212, PO-222	Gil, JJ	PO-129, PB-140		PO-063		PB-095, PB-113, PB-152
García Suárez, J	PO-129, PO-314,	Gil, R	PO-426	Gómez-Roncero, MI	PB-037	González Serna, A	CO-110
	PB-140	Gil, S	PB-099, PB-130, PB-158		PB-016, PB-036	González Sierra, P	PO-043,
García Talavera-Casañas, J	PB-131,	Gilabert, J	CO-077, CO-078	Gomis, F	PO-014		PO-101, PO-175, PO-219, PO-220,
	PB-033	Gilabert-Estellés, J	CO-077,	Gomis, R	CO-080		PO-329, PB-030,
	CO-056		CO-078	Gonçalves, E	CO-067, CO-118,		PB-044, PB-080, PB-129,
García Vera, A	CO-056	Gil-Fernández, JJ	CO-030		PO-384, PO-439		PB-144, PB-176
García Zueco, JC	PO-146	Giménez, F	PB-151	Gonsalves, P	PO-221	González Silva, M	PB-125
García-Barberá, N	CO-154	Giménez Garrido, F	PO-395	González, A	CO-013, CO-073,	González Valentín, ME	CO-018,
García-Barchino, MJ	PB-128	Giménez López, MJ	PO-229,		PO-325		CO-100, PB-143
García-Castellano, JM	CO-098		PO-296, PO-351, PB-084, PB-162	González, AP	CO-011, PO-028	González Villambrosia, S	PO-059, PO-064
García-Dabrio, C	CO-125	Giménez Mesa, E	PO-095	González, BG	PO-104		PO-059, PO-064
García-Delgado, R	PO-189,	Giménez MT	CO-143, PO-126	González, BJ	PB-057	González-Barca, E	CO-105,
	CO-121, PB-076	Giménez Pérez, T	PO-191	González, C	PO-106, PO-440,		CO-107, CO-108, CO-137, PO-98
García-Dorado, D	PO-096	Giménez, T	CO-016		PB-027	González-Conejero, R	CO-116,
García-Erce, JA	CO-061	Gimeno, E	CO-016, CO-029,	González, D	PO-282		CO-120, CO-154,
García-Fernández, S	PB-116		CO-143, PO-126	González, E	CO-054, PO-251,		CO-155
García-Frade, J	PO-041	Giné, E	CO-106, CO-112,		PB-166	González-del-Castillo, LM	CO-
García-Frade, L	CO-032		PO-109	González, FA	CO-062, PO-340,		152,
García-García, M	CO-029	Ginés, J	PB-031		PO-343		PO-023
García-Gómez, A	PO-029, PO-030	Giraldo, P	CO-011, CO-043,	González, G	PO-104, PO-124	González-López, TJ	PB-150
García-Laraña, J	CO-031,		CO-088, CO-091, CO-092,	González, J	CO-008, PO-065,	González-Mesones, B	PB-153
	PO-035, PB-081		CO-094, CO-123, CO-134,		PO-204, PB-013	González-Ordóñez, A	CO-035
García-León, N	CO-030, PB-107		PO-028, PO-100, PO-103,	González, JR	PO-194	González-Ordóñez, JR	CO-063,
García-Lozano, R	CO-066		PO-138, PO-151, PO-217,	González, LM	PO-104, PB-057		CO-083, CO-086,
García-Malo, D	CO-137		PO-367, PB-072, PB-101	González, M	SP-03, CO-021,		CO-088, PB-150
García-Marco, J	CO-137	Gironella, M	PO-097, PO-112,		CO-026, CO-032, CO-058,	González-Serna, A	PO-107
García-Mouriz, A	CO-033		PO-121, PO-288		CO-129, CO-132, PO-196,	González-Cámpora	PO-287
García-Muñoz, N	PB-170	Goberna Ortiz, R	PO-042, PO-371		PO-256, PO-273	González-Oliveros, J	PB-151
García-Muñoz, R	PO-139, PB-112	Godoy, A	PO-099, PO-146,	González, MA	PO-331	González, L	CO-015
García-Noblejas, A	CO-022		PO-225, PB-089,	González, N	PO-103, PO-138,	Goodrich, R	CO-050
García-Rivero, A	CO-025,		PB-119		PO-237	Gordillo Martín, M	PO-357
	CO-119, PB-102	Godoy Sánchez, C	PB-030	González, O	PB-021	Gordiño, M	PO-207
García-Rodríguez, B	CO-134	Goekbuget, N	CO-006	González, P	PO-025,	Gorosquieta, A	PB-137
García-Sánchez, R	PB-046,	Golbano, N	PO-186, PB-025,		PO-039	Gotteris, R	CO-008, PO-073,
	PB-056, PB-085		PB-053, PB-063, PB-081,	González, S	PO-137, PO-262		PO-117
García-Sanz, R	CO-129, CO-132		PB-094, PB-109	González, T	PO-262	Govantes, JV	PO-023, PO-104
García-Talavera, J	PB-141	Gómez, A	CO-141	González, Y	SP-06,	Gozalbo, T	PO-012, PO-017,
García-Vela, JA	CO-107	Gómez, B	PO-013		PO-134, PB-041		PO-018, PO-019,
García-Zueco, JC	PB-119	Gómez, C	PO-274, PO-284	González Barca, E	PO-098,		PO-411, PB-050, PB-139
	PB-162, PO-278	Gómez, D	CO-054, PO-251		PO-113	Gozalez, A	CO-071
Gardella, S	CO-108, PO-134,	Gómez, E	CO-137	González Brito, G	PO-156	Gozalo, A	PB-155, PB-151
	PB-041	Gómez, I	PO-006, PO-014,	González Campos, J	CO-006,	Gracia Ahufinger, I	PO-061,
Garrastazul, MP	PO-323		PO-015, PO-104		CO-140, PO-171,		PO-062, PO-071
Garrastazul Sánchez, MP	PB-092	Gómez, J	PO-056, PO-245		PO-241	Gracia Escudero, A	PO-395, PB-035
Garrido Collado, P	PB-018	Gómez, JC	PO-010	González Carrasco, N	PB-055	Gracia, R	PO-227
Garrido Jiménez, S	PO-219,	Gómez, K	PO-212, PO-222,	González Conejero, R	PO-416	Graciani, I	CO-057
	PO-220, PB-080		PO-354, PB-016	González del Castillo, LM	PO-091,	Graciani, IF	PO-125, PB-150
Garrido, M	PO-236	Gómez, M	PO-276, PB-093,		PO-227	Granada, I	CO-007, PO-007,
Garrido, P	PO-033, PB-019		PB-165	González Díaz, L	PO-387		PO-262, PO-270,
Garrido, T	PB-101	Gómez, MC	CO-009	González Fernández, FA	CO-058		PB-012
Garrido Ruiz, R	PO-248, PO-319,	Gómez, MT	CO-131	González García, E	CO-035,	Grande, C	CO-002, CO-108,
	PB-145	Gómez, N	CO-116		PO-137, PO-433		PO-001, PO-095
Garzón, FT	PO-030	Gómez, P	CO-019, CO-080,	González González, B	PO-156	Grande García, C	PB-067
Garzón López, S	PO-093		CO-098, PO-054, PB-138	González González, BJ	PO-091	Grande, S	PO-427
Gascón, A	PO-014	Gómez, V	CO-011, CO-081,	González Huerta, AJ	PO-137	Granel Gorchateguil, M	PO-070
Gascón Kabat, M	PO-312		CO-082	González Hurtado, JA	PB-090	Granel, M	PO-053, PO-161
Gaspar, I	PB-126	Gómez Casares, MT	PO-002,	González López, J	PO-255	Grau, J	PO-111, PO-162,
Gasto, C	PO-413		PO-295, PO-300	González López, MA	PB-098		PO-268, PO-270, PO-291,
Gavilán, F	PO-230						

	PO-359, PB-012	Hermida, J	CO-155	Herreras Martínez, RM	PO-203		PO-214
Grifols, JR	CO-135	Hermosilla, M	CO-094, PO-162	Herrero, C	CO-127	Jiménez, S	CO-139, PO-300
Gringeri, A	PO-393	Hernández, A	PO-024, PO-258,	Herrero, J	PO-099	Jiménez, V	PO-392, PO-405,
Groiss Buiza, J	PB-069, PB-087,		PO-340, PO-343, PB-124,	Herrero, M	CO-048		PO-406, PO-410
	PB-122		PB-165	Herrero Sánchez, C	SP-02	Jiménez, P	PO-033, PB-019
Groiss, J	PB-083	Hernández, B	PO-131	Hidalgo, E	CO-069	Jiménez, R	PO-105, PO-139,
Gual, C	PO-322, PB-154	Hernández, D	CO-008, PO-078,	Hoelzer, D	CO-006, PO-095		PO-198, PO-242, PO-302,
Guardia, R	CO-002, CO-007,		PO-213	Horcajada, JP	CO-143		PO-408, PB-112
	CO-008, CO-135,	Hernández, F	PB-111	Hoyos, M	CO-007, CO-008,	Jiménez Alonso, MA	CO-051,
	PO-001, PO-025, PO-026,	Hernández, I	PB-136		PO-025, PO-026		CO-053, CO-056
	PO-086, PB-041	Hernández, JA	CO-032, PO-261,	Huergo Zapico, L	PO-137	Jiménez Bárcenas, R	PO-248,
Gudiol, C	CO-141		PO-334	Huerta, AR	PO-407, PB-163		PO-319
Guedes Mesa, S	PO-308,	Hernández, JM	SP-06, CO-015,	Huertas, EM <sup>a</sup>	PB-019	Jiménez Gámiz, P	PB-018
	PB-045, PB-075, PB-095		CO-026, CO-028, CO-032,	Hueso García, JA	PO-238	Jiménez Gil, AM	PB-084
Guedes, S	PO-120, PB-113, PB-152		CO-083, CO-086, CO-088,	Hueso, JA	PO-234, PB-009	Jiménez Jiménez, J	PB-059, PB-060
Guerra, JM	CO-054, PO-251		PO-041, PO-049, PO-261,	Humala Barbier, K	PO-078	Jiménez Rolando, M	CO-090,
Guerra, L	PO-013, PO-327		PO-262, PB-164	Hurtado, C	PO-158, PO-163,		PB-148
Guerrero, JA	SP-09, CO-038,	Hernández, L	PB-008, PB-136,		PO-164, PO-166,	Jiménez Velasco, A	CO-018,
	CO-120, PO-374, PO-375		PB-155		PO-272		CO-21, CO-100, PO-264
Guillén, H	PO-129, PO-314	Hernández, M	PO-386, PO-437	Ibáñez, A	SP-07, CO-011,	Jiménez Velasco, AF	PO-176,
Guillén, M	PO-146, PO-225,	Hernández, MT	PO-104, PB-057		PO-027, PO-028, PB-036		PO-177, PB-135
	PO-318, PO-332, PO-424,	Hernández, R	PO-022, PO-103	Ibáñez, F	PB-121	Jiménez Yuste, V	CO-145, CO-147,
	PO-428, PB-072, PB-089,	Hernández Boluda, JC	PO-073,	Ibáñez, G	PO-289		CO-151, PO-190, PO-215,
	PB-132, PB-175		PO-117, PO-159, PO-165,	Ibáñez García	PO-195		PO-380, PO-397, PO-399,
Guillén, V	CO-020, CO-021		PO-168, PO-267	Ibáñez, MA	PO-267		PO-400, PO-429
Guimarães, J	PO-345	Hernández Campo, P	SP-02,	Iborra, A	PO-225, PO-318,	João Oliveira, M	PO-390
Guimarães, M	PO-224		SP-03, CO-085		PO-424, PO-428, PB-072,	Jorquera, JI	PO-398
Guinea, J	PO-022	Hernández Castellet, JC	CO-093,		PB-089, PB-119,	Jou, JM	PO-358, PO-362, PO-369
Guinot, M	PO-012, PO-017,		PB-004		PB-132, PB-175	Jover, E	CO-156
	PO-018, PO-019, PB-050,	Hernández García, MT	PO-120,	Icaza, G	PB-079	Jover, R	PO-119
	PB-139		PO-156	Iglesias, D	PO-332	Jover, S	PB-033, PB-131, PB-141
Guisado, P	PO-047	Hernández Hdez., MC	PB-090	Iglesias, L	PO-394	Juan, ML	PO-118, PO-147, PO-249
Guitart, M	PO-276	Hernández Mijares, A	PO-425	Iglesias, R	PO-119, PO-132,	Juliá, A	PO-192
Gusmão, R	PB-157	Hernández Navarro, F	PB-049		PO-142, PB-097	Juncà, J	CO-005, PO-007,
Gutiérrez, A	PO-124, PO-322,	Hernández Nieto, L	PO-023,	Infante, M	PO-407, PB-163		PO-270, PO-365, PB-012, PB-042
	PO-380B, PB-031		PO-104, PO-120,	Infante, MS	PO-141	Júnior, E	PB-067, PB-068, PB-086,
Gutiérrez, G	PO-292, PO-358,		PO-156, PO-165,	Iniesta, F	CO-084		PB-115, PB-126
	PO-362		PO-227, PB-057	Insunza, A	PO-057, PO-064	Jurado, M	PO-024, PB-019,
Gutiérrez, M	PO-005, PO-380A,	Hernández Pérez, JM	PO-341	Insunza Gaminde, A	CO-122		PB-124, PB-165
	PB-021, PB-032	Hernández Poveda, G	PO-045,	Iolascon, A	CO-059	Jurado Chacón, M	PO-083,
	CO-132, CO-133		PB-047	Iraheta, S	PO-104, PB-057		PO-172, PB-018
Gutiérrez, V	PO-261	Hernández Rivas, JA	PO-193,	Iriarte, JA	PO-414	Kaeda, JS	PO-150
Gutiérrez Cosío, S	SP-02		PB-021	Iribarren, JL	CO-152	Kerguelen Fuentes, A	PO-070
Gutiérrez Fernández, C	PO-348	Hernández Rivas, JM	CO-002,	Iriondo, A	PO-005, PO-056,	Kopieczny, A	PO-418
Gutiérrez García, G	PO-109		CO-057, CO-081, CO-087,		PO-057, PO-059, PO-060,	Kristensen, S	CO-040
Gutiérrez Tous, M <sup>R</sup>	PO-426		PO-001		PO-064, PO-076, PO-077,	Kristensen, SR	CO-038
Gutiérrez Tous, R	PO-417, PB-173	Hernández Sampelayo, P	PO-373		PO-381, PO-394, PB-153	Krsnik, I	PO-031, PB-099,
		Hernández-Bayo, JM	PB-090	Iriondo Atienza, A	CO-122		PB-130, PB-158
		Hernández-Boluda, JC	CO-022,	Iruin, G	CO-160, PB-155	Kwon, M	CO-023, PO-055,
			CO-093	Irún, P	CO-043, CO-123, PO-217		PO-141, PB-104
Guzmán, JL	CO-011, CO-082,	Hernández-Campo, P	CO-104	Isidro, I	CO-132	La Cruz, J	PO-122
	PO-028, PO-106, PO-184	Hernández-Campo, PM	CO-127,	Iturre, L	PB-137	Labrador, M	PO-054, PB-138
Guzmán, L	PO-380A		CO-136	Ivanova, R	PB-056	Labrador Mateo, M	PB-039
Haman Alcober, S	PO-326	Hernández-García, MT	PO-023	Ivars, P	CO-044, PO-210	Lacerda, J	PB-034
Hamiti, S	PO-276	Hernández-Maraver, D	PO-021,	Izquierdo, I	PO-037, PO-138,	Lacoma, A	PO-214
Hamsten, A	SP-10		PB-040		PO-252, PO-440, PB-032	Lafita, M	PO-414
Hanzu, F	CO-080	Hernández-Romero, D	CO-156	Izquierdo Pérez, D	PB-169	Lahuerta, JJ	SP-06, CO-004,
Hawari Meilud, A	CO-045	Hernanz, N	PB-033, PB-131,	Jara, I	PO-237		CO-009, CO-011, CO-031,
Haya, S	CO-070, CO-147,		PB-141	Jara López, I	PB-055		CO-133, PO-032, PO-035,
	PO-403, PB-156	Herraez, R	PO-131, PO-186,	Jaramillo, A	PO-020, PO-112,		PB-015, PB-038
Hdo de Larramendi Martínez, C	PB-059, PB-060		PB-109		PO-121, PB-029,	Lahuerta Palacios, JJ	PB-014
Hedner, U	PO-376	Herrera, A	PO-326, PO-332		PB-058, PB-133		PB-149
Heiniger, AI	CO-018,	Herrera, AM	PO-091	Jarilla, M	PO-131	Lakhwani, S	PO-023, PO-091,
	CO-100, PO-011,	Herrera, C	CO-003, CO-019	Jarilla, MC	PB-051, PB-088		PO-104, PO-227, PB-057
	PO-044, PO-089, PO-102,	Herrera, E	PO-117	Jaro Arias, E	PB-064, PB-114	Lalaña, JG	PB-127
	PO-176, PO-177, PO-199,	Herrera, J	PB-079	Jarque, I	CO-137, PO-240	Lapeña, JM	PO-114
	PO-201, PO-253, PO-306,	Herrera, M	PB-033, PB-131,	Jean-Paul, E	PO-093, PB-004	Lara, F	CO-011, CO-041, CO-028
	PO-387, PO-431, PB-010,		PB-141	Jenner, MW	PO-282	Laraña, JG	PO-090, PB-167
	PB-028, PB-135, PB-143	Herrera, MP	PO-105, PO-198,	Jerez, A	CO-013, CO-110,	Larraz, L	PO-440
Henry, M	PO-227		PO-302		CO-138, PO-068, PO-069,	Larregla, S	PB-014
Heras Benito, C	CO-062	Herrera, P	CO-090, PO-090,		PO-107, PO-185, PO-363	Lasa, R	PO-088
Heras, I	CO-008, CO-097,		PO-114, PO-139,	Jiménez, A	CO-131, PO-427	Latorre, A	CO-074, CO-075
	CO-138, PO-001,		PO-155, PB-081, PB-112	Jiménez, F	CO-065	Latre, P	CO-043, PO-217
	PO-025, PO-034, PO-068,	Herrera Arroyo, C	PB-039	Jiménez, JJ	CO-152	Lavilla, E	PO-331
	PO-069, PO-084, PO-123,	Herrera Díaz Aguado, A		Jiménez, M	CO-052, PO-155,	Lavilla Rubira, E	PB-098
	PO-244, PO-245, PO-266		PO-368		PO-230, PO-311	Leal, H	PO-075
Heredia, M	PO-245	Herrera Puente, P	PO-087	Jiménez, MJ	CO-005, CO-006,	Leal, SR	CO-052
					CO-015, PO-111,	Lecumberri, R	CO-033, CO-157,

	PO-386, PO-437	López Rodríguez, R	PO-319, PB-145	Llompарт, I	PO-358	Márquez, F	PO-065
Leiva, E	PB-079			Llopis, G	PO-216	Márquez Malaver, FJ	CO-024
Lemes, A	PO-120, PO-207, PO-295, PO-300, PO-338, PO-347	López Rubio, M	CO-060, PO-129, PO-314, PO-140	Llorente, A	CO-002, CO-007, CO-008, CO-128, CO-142, PO-025, PO-026, PO-245, PO-298, PO-316	Marrero, C,	PB-033, PB-131, PB-141
Lemes Castellano, A	PO-188	López Sampayo, M	CO-035, PO-433			Marrero, M	PB-075
León, A	PB-033, PB-131, PB-141	López San Román, I	PB-025	Llort, A	PO-218	Marrero Quintana, MT	PO-308, PB-095
Leone, PE	PO-282, PO-290, PB-013	López Santamaría, C	PO-087, PO-247, PB-020, PB-065, PB-069, PB-122	Lloveras, N	CO-005, CO-135, PO-174, PO-291, PO-365, PB-012	Marrugat, J	PB-079
Letamendi, G	CO-046	López Vilchez, I	PO-376, PO-413	Maceira Quintás, C	PO-303	Marschner, S	CO-050
Lillo, R	PO-132, PB-097	López Villar, I	PO-145	Macià, JM	PB-026	Martí, E	PO-333, PO-385, PO-423
Lima, F	PB-067, PB-068, PB-115	López Villar, O	SP-03, CO-048, CO-085	Macías Robles, D	PO-432	Martí, JM	CO-008, PO-025, PO-026, PO-082
Limão, L	PB-052	López-Corral, L	CO-132	Machado, P	CO-152, PO-104	Martí, N	CO-142
Linares, M	PO-234	López-Fernández, M	CO-146, CO-148	Madrigal, JA	CO-101	Martí Fábregas, J	PO-388
Linares, MD	PO-216			Maestre, A	CO-052	Martín, A	SP-06, CO-086, PO-041, PO-179
Lizuaín, M	PO-088	López-Fernández, MF	CO-119	Maestro, B	CO-091, CO-092, PO-151, PO-152	Martín, AR	PO-102
Lo Riso, L	PO-322, PB-154	López-Garrido, P	CO-094	Maffioli, M	PO-157	Martín, C	CO-019, CO-098, PO-054, PB-138
Longarón, R	CO-029, CO-096, PO-173	López-Guillermo, A	CO-106, CO-112	Maffiotte, E	PO-352, PO-353	Martín, E	PO-212, PO-222, PO-294, PO-311, PB-127
Lopes, C	PO-148, PB-034	López-Holgado, N	CO-104, CO-127	Magro, E	PO-314, PB-140	Martín, J	CO-049, PO-243
Lopes, S	PO-075			Magro, MH	PO-129	Martín, M	PO-397, PO-399, PO-405, PO-406, PO-410
López, A	CO-011, PO-028, PO-097, PO-112, PO-121, PB-101	López-Jorge, CE	PO-002	Mahillo, B	PO-122	Martín, ML	SP-06, CO-031, PB-024
López, C	PO-274, PO-284	López-Lorenzo, JL	PB-103	Mahillo Fernández, E	PO-435	Martín, P	CO-032, PO-120, PO-245, PB-099, PB-158
López, E	CO-013, CO-110, PO-068, PO-069, PO-084, PO-107, PO-169, PO-185, PO-266, PB-011, PB-174	López-Núñez, G	CO-032	Mahillo Fernández, I	PO-259	Martín, T	PO-104, PB-057
López, J	CO-022, CO-090, CO-097, CO-137, PO-002, PO-155, PO-200, PO-327	López-Santamaría, C	PB-083	Maia, S	PO-224	Martín, V	SP-01, CO-001, CO-003, PO-264
		López-Soques, M	CO-055	Maiques, A	CO-130	Martín, Y	CO-129, PB-140
López, JL	PO-430	López-Vilchez, I	CO-076	Majado, M <sup>a</sup> J	PO-321, PO-360	Martín Aguilera, C	PO-116
López, L	PO-041, PO-103, PO-154, PO-174, PO-243, PO-279, PO-359	Lopez-Villar, O	CO-084, CO-136	Mälärstig, A	SP-10	Martín Calvo, C	PB-039
				Malo, M	PO-037, PO-252, PO-440, PB-032	Martín Cerezo, AR	PO-176, PO-177, PB-135
López, M	PO-060, PO-064, PO-179, PO-309	Lorente, L	CO-036	Mallo, M	CO-081, PO-191, PO-267, PO-288	Martin Clavero, E	CO-090
López, MD	PB-101	Lorente, P	PO-216			Martín Guerrero, Y	PO-314
López, MF	CO-039, CO-149, CO-150, CO-155, CO-156, PB-150	Lorenzo, E	CO-048	Manso Mercado, JF	PO-046	Martín Henaó, G	PO-086
López, O	CO-127	Lorenzo, I	PO-016, PO-128	Manú Pereira, M	CO-064, PO-339	Martin Herrero, F	PO-372
López, P	PO-016, PO-033, PB-019	Lorenzo, J	PO-422	Manuel Sancho, J	PO-110, PO-174	Martin Martín, A	PO-201
López, R	PO-094, PO-271, PO-324, PO-366, PB-042, PB-048	Losada Castillo, MC	PB-045, PB-075, PB-095	Manzanares, B	CO-056	Martín Mateos, ML	PO-116
López, S	SP-08	Losada, MC	PB-113, PB-152	Manzano, C	CO-020, CO-021	Martín Noya, A	PO-265, PB-120
López Abadía, E	PO-438	Losada, R	CO-025, PO-144, PO-278, PB-102	Mañú Pereira, M	PO-341	Martín Nuñez, G	CO-058, PO-363, PB-090
López Andreoni, L	PO-098	Loscertales, J	CO-030, PO-110, PB-107	Mar, R	PO-014	Martín Palanco, V	CO-051
López Clemente, PM	PO-128	Lourenço, F	PB-142	Marcé, S	CO-135, PO-154, PO-162, PB-012	Martín Ramos, J	PO-156
López Corral, L	PO-317	Lourés, E	CO-119	Marco, A	CO-142, PO-162	Martín Ramos, M	PB-014
López de Frutos, L	PO-286	Lourenço, J	PO-161	Marco, J	PO-012, PO-017, PO-018, PO-019, PO-103, PO-411, PB-050, PB-139	Martín Ramos, ML	CO-133
López de la Guía, A	PO-021, PO-078, PO-213, PB-040, PB-049	Lozano, J	CO-050, CO-071, PO-058, PO-328, PB-002, PB-006	Marco, P	PO-169, PO-434, PO-438, PB-011, PB-172, PB-174	Martín Reina, V	CO-002
López Duarte, M	PO-059	Lozano, ML	CO-073, PO-310, PO-320, PO-374, PO-375	Marco, V	CO-081, CO-082, PB-026	Martín Rubio, I	PO-299
López Fernández, E	PO-083	Lozano Ortiz, R	PO-421	Marcos Gragera, R	PO-134	Martín Salces, M	CO-151, PO-190, PO-215, PO-380, PO-400, PO-429
López Fernández, J	PO-091	Lozano, S	PB-167	Marcos, P	PO-214	Martín Sánchez, J	CO-087
López Fernández, MF	PO-392, PO-393	Luaña, A	PB-026	March, M	PO-356	Martín Santos, T	PO-091, PO-120, PO-227
López Garrido, P	CO-089, PO-083, PO-173	Lucas, J	PO-169, PO-438, PB-172, PB-174	Marchante Cepillo, I	PB-125	Martín Tomero, E	CO-015
López Gómez, L	PO-421	Lucena, J	PO-426	Marín, A	PO-010, PO-065, PO-204, PO-290	Martín Velázquez, M	PO-306
López Guillermo, A	PO-109, PO-120	Lucía, JF	PO-391, PB-156, CO-145, PO-225, PO-424, PO-428, PB-175	Marín, F	CO-156, PB-022	Martín-Antonio, B	CO-024, CO-050
López Holgado, N	CO-048	Lumbreras, E	CO-026, CO-028, CO-086, CO-088, PO-262	Marín, J	PO-088, PB-123	Martín-Cabrera, P	PO-002
López Jiménez, J	PO-245	Luño, E	CO-063, CO-081, CO-094, PO-267	Marín, L	CO-129, PO-256, PO-273	Martín-Cerezo, A	PB-028
López Longo, FJ	PO-429	Luque Ortega, P	PO-329	Marín, P	PO-058, PO-066	Martínez, A	CO-027, CO-106, CO-112, CO-120, PO-010, PO-092, PO-132, PO-142, PO-326, PB-097
López López, JA	PO-043, PO-101, PO-175, PO-219, PB-030, PB-129, PB-144, PB-176	Luzardo, H	CO-139, PO-300, PO-327	Marín Jiménez, I	PO-373	Martínez, C	SP-09, CO-020, CO-038, CO-046, CO-099, CO-114, CO-125, PO-058, PO-066, PO-068, PO-069, PO-374, PO-375
López López, RM	PO-363, PB-090	Luzardo Henríquez, H	PO-188	Marín Mori, K	PB-067	Martínez, D	PO-006, PO-014, PO-015, PO-088
López Otín, C	SP-05	Llagostera, MJ	PO-344	Marín Niebla, A	PO-038, PO-265	Martínez, E	CO-042
		Llamas, P	PO-259, PO-430, PO-435, PB-103, PB-166, PB-168	Marqués, A	PO-045, PO-046, PO-143, PO-246		
		Llanos, M	PB-158	Marqués, D	CO-067, CO-118, PO-384, PO-439		
		Llobet, D	PO-383, PO-412, PB-160	Marqués, M	CO-033		

Martínez, F	CO-019, CO-098, PO-054, PB-138	Martins, N	CO-067, CO-118, PO-150, PO-263, PO-384, PO-439	Méndez de Paz, GD	PO-093, PB-004	Montero, I	PO-171, PB-061, PB-120
Martínez, J	SP-06, CO-011, CO-062, CO-091, CO-092, CO-131, PO-006, PO-015, PO-028, PO-035, PO-047, PO-124, PO-151, PO-159, PO-161, PO-427, PB-127, PB-130	Martín Santos, T	CO-152, PO-023	Mendíbil, A	PB-006	Montero, JC	PO-030
Martínez, JV	PO-277, PO-279, PO-286, PB-016	Martín Subero, I	CO-130	Mendizábal, A	PO-022	Montero, MI	PO-204, PO-241
Martínez, M	CO-012, PO-049, PB-164	Martorell, JG	CO-065	Mendoza, CA	PO-355, PO-357	Montes, C	CO-122, PO-005, PO-057, PO-064, PO-076, PB-006
Martínez, ML	CO-034	Martorell, C	PB-031	Menezes, C	PO-150, PB-071	Montes, M	PB-123
Martínez, P	PB-050	Martorell Cedrés, L	CO-068	Mercadal, S	PO-113	Montes, MC	CO-111, PO-088, PO-328, PB-002
Martínez, R	SP-06, CO-004, CO-009, CO-031, CO-152, PO-027	Martorell, M	PO-389, PO-404	Merino, A	PO-292, PO-358, PO-362	Monteserín, M	CO-006
Martínez Avilés, L	CO-093, CO-096, PO-153, PO-167, PO-168, PO-173	Martos, C	PO-100	Merino, MD	PO-289, PB-022	Montesinos, P	CO-131, PO-006, PO-015, PO-179
Martínez Bravo, M	CO-017	Marugán, I	CO-007, CO-093, PO-115	Mesa, C	PB-141	Montilla, C	PO-237
Martínez Calvo, A	PO-143, PO-246, PB-047	Marugán, MI	PO-168	Mesa, M	PB-131	Montori, L	CO-036
Martínez Climent, JA	CO-028, PO-262	Mas Esteve, E	PO-012, PO-017, PO-018, PO-019- PO-411, PB-050	Mesa, MC	PB-033	Montserrat, E	CO-106, CO-008, CO-027, CO-112, PO-109, PO-187, PO-284
Martínez Chamorro, C	PB-021	Mas Esteve, M	PO-012, PO-017, PO-018, PO-019, PO-411, PB-050, PB-139	Mesa, Z	PO-024, PB-124, PB-165	Monzó, M	CO-027
Martínez de Carvajal, C	PO-230	Mas Ochoa, MC	PO-012, PO-017, PO-018, PO-018, PO-019, PB-139	Mezzano, D	CO-120	Moore, R	PO-380A, PB-079
Martínez de Lizarrondo S	CO-036, PO-436	Mascaró, M	CO-007, CO-054, PO-251	Mier Mota, J	PO-062	Mora, A	PO-334
Martínez García, G	PB-110	Masons, J	PO-415	Miguel, A	PO-108	Mora, C	PO-234, PO-238, PB-009
Martínez García, P	PO-245	Massagué, I	CO-091, CO-092, PO-151	Miguel, D	PO-194	Mora, ML	CO-152
Martínez González, J	CO-158, CO-159, PO-436	Massuet, L	PO-081	Millá, F	CO-005, CO-007, CO-135, PO-007, PO-111, PO-162, PO-174, PO-270, PO-291, PO-359, PO-365, PO-408, PB-012	Mora, ML	CO-152
Martínez González, S	PB-107	Mastrobuoni, S	CO-157	Millán, A	PO-086, PO-325	Mora Ortiz, D	PO-344
Martínez Guibelalde, F	PO-177A, PB-039	Mata, C	PO-276	Mingot, ME	PO-011, PO-387, PO-431	Morabito, L	CO-152, PO-023, PO-091, PO-104, PO-120, PO-156, PB-057
Martínez López, J	CO-009, CO-031, CO-095, PO-145, PB-038	Mata, M	PO-232	Mingot, E	CO-065, PO-392, PO-396PB-149	Morado, M	CO-060, CO-107, PO-342, PO-388
Martínez Martínez, I	SP-09, CO-038, CO-039, CO-040, CO-113, CO-114, CO-115, CO-116	Mata, MI	PO-039, PO-236, PP-135, PO-313	Mingot, ME	PO-201	Morais, S	PO-390, PO-499
Martínez Morgado, N	PO-020, PO-288, PB-133	Mata, R	PO-430, PO-435, PB-103, PB-166, PB-168	Mínguez, D	PB-166	Moraleda, JM	CO-009, PO-080, PO-321, PO-360
Martínez Pérez, A	CO-125, PO-391	Mataix, R	CO-139, PO-200, PO-402	Miñano, A	CO-113, SP-09, CO-038, CO-039, CO-040, CO-114, CO-115, CO-116	Morales, A	PO-360, PO-080, PO-321
Martínez Pons, P	PO-017, PO-018, PO-019, PO-411, PO-012, PB-139	Mate, JL	PO-096, PO-111, PO-270	Mir, M	CO-055	Morales, D	PO-186, PB-025, PB-053, PB-063, PB-082, PB-094
Martínez Pozo, A	PO-109	Mateo, J	PO-333, PO-385, PO-412, PO-423	Mira, Y	CO-044, CO-117, PO-210	Morales, R	PO-227, PO-265
Martínez Puente, ML	PO-003, PO-004	Mateos, J	PB-008	Mirallas, P	CO-103	Morales Camacho, R	PO-197, PB-077
Martínez Redondo, C	CO-110, CO-156, PO-107, PB-159	Mateos, MC	CO-107	Miranda, MI	PB-143	Morán, M	CO-035, PO-432, PO-433
Martínez Rodríguez, S	CO-030	Mateos, MV	SP-06, CO-004, CO-009, CO-031, PO-035	Miranda, M	PO-409	Moratalla, L	PO-083
Martínez Sales, V	PO-378	Matos, R	PO-390	Miras, F	PO-144	Moratalla, A	PO-083, PB-018
Martínez Sánchez, P	CO-031, PB-067, PB-070	Matos, S	PB-052, PB-067, PB-068, PB-126, PB-142	Miris, M	PO-214	Moreira, L	PO-409
Martínez Serra, J	CO-037	Mayans, JM	PB-108	Moga, E	SP-04	Moreira, M	PB-086
Martínez Triguero, ML	PO-322	Mayans, JR	CO-063	Molero T	CO-107, CO-139, CO-107, CO-139, PO-002, PO-120, PO-002, PO-120, PO-188, PO-200, PO-207, PO-295, PO-300, PO-327, PO-338, PO-347	Moreno, A	PB-054
Martínez Trillos, A	PO-157	Mayayo, P	PB-132	Molina, I	PO-240	Moreno, B	PO-105, PO-114, PO-139, PO-198, PO-242, PO-302, PB-112
Martinho, P	CO-067, CO-118, PO-384, PO-439	Mayor, LA	PB-149	Molina, J	PB-022	Moreno, E	PO-135, PO-236, PO-427, PB-027
Martino, M	CO-109	Mazorra Macho, F	CO-122	Molina, JR	CO-098	Moreno, C	CO-001
Martino, R	CO-084, CO-097, CO-099, PO-053, PO-070, PO-293	Medel, R	PO-112	Molina, MA	PO-229, PO-229, PO-296, PO-351, PB-084, PB-162	Moreno, D	CO-060, PO-081, PO-098, PO-154
Martino Galiana, ML	PO-171, PO-204	Medel, R	PO-112	Molina, P	CO-050, CO-076, CO-079, CO-080, PO-379	Moreno, G	PO-279, PO-286
Martín-Palanco, V	PB-138	Medina, A	PO-039, PO-183, PO-236, PB-027	Molina, E	PO-414	Moreno, I	PB-023
Martins, C	PB-142	Medina, J	CO-042	Molinero, E	PO-002	Moreno, M	CO-005, CO-045, PO-007, PO-111, PO-174, PO-359, PO-408, PB-012, PB-169
Martins, J	PO-345	Medina, JI	PO-081	Molinés, A	CO-028	Moreno, ME	PO-232, PO-039, PO-313
		Medina, MA	PO-232	Mollejo, M	CO-028	Moreno, MJ	CO-002, CO-012, PO-001, PO-009, PO-034, PO-189, PO-266, PO-310, PO-320, PO-374, PB-046, PB-085
		Medina, P	CO-117	Moneva Jordán, J	PO-421	Moreno, MV	CO-094, PO-106, PO-212, PO-222
		Medina Marrero, L	PO-304, PB-110	Monge, J	PO-060, PO-064, PO-394, PB-153	Moreno, R	PO-148, PB-034,
		Medina Pérez, A	PO-135, PO-313	Monge Gil, M	PO-355, PO-357, PO-418		
		Medina Rodríguez, J	PO-432	Monje, M	CO-065		
		Megido, M	CO-088	Monreal, M	CO-158, CO-159		
		Melado, ME	PO-415	Monserrat, E	PO-274		
		Melero, C	PO-271	Monserrat, J	PO-321		
		Melero, J	PB-020, PB-065, PB-083	Montalbán, C	PO-047		
		Melguizo, E	PO-042	Montalbán, MA	PB-014, PB-015, PB-067		
		Mellado, A	PO-395	Monteagudo, D	PB-064, PB-114		
		Membrilla, O	CO-055	Monteagudo, MD	CO-060		
		Menarguez, J	PO-141, PB-104	Monteiro, S	PB-157		
		Menchaca, C	CO-011, PO-022, PO-028	Montejano, L	PB-038		
		Menchén, L	PO-373				
		Menchero, A	PO-307				
		Menchón, P	PO-321				
		Mendes, P	PB-157				
		Méndez, C	CO-025, PO-144				



Moreno, V	PB-142 CO-135	Nieto, J	PO-028, PO-183 CO-022, CO-094, PO-068, PO-069	Ormazábal, C	PO-096, PO-122 PO-158, PO-163, PO-164, PO-166, PO-272	Panadero, C	PO-045, PB-047
Moreno, VP	PO-259	Nieto, JB	CO-021, CO-138, PO-084, PO-244, PO-266	Orna, E	PO-007, PO-291, PO-365, PO-408	Panadero Moratalla, C	PO-143, PO-246
Moreno Gusmao, B	PO-022, PO-214	Nieto, MJ	PO-317	Orrriols, J	PO-094	Pandiella, A	CO-010, PO-029, PO-030
Moret, A	CO-070	Nieto, MM	CO-065, PB-044, PB-176	Ors, MB	PO-184	Panés, J	PO-058
Morey, M	PO-380BPB-031	Nieves, I	PO-308, PB-045, PB-075, PB-095	Orset, C	PO-211	Paniagua, C	PO-430
Morfa, M	PO-131	Nistal, S	PO-193, PB-113, PB-152	Ortega, JJ	CO-002	Panizo, C	CO-107, PO-099, PO-110, PO-114, PO-139, PO-140, PO-386, PO-437, PB-112
Morgades, M	CO-002, CO-005, PO-007, PO-122, PO-174, PO-214	Nkoue, C	PO-049, PB-164	Ortega, M	PO-020, PO-279, PO-286, PO-288, PB-016, PB-133	Panizo, E	CO-033, CO-157, PO-140, PO-386, PO-437
Morgan, GJ	PO-282	Noguerol, P	CO-049, CO-052	Ortega, S	PO-081, PO-098, PO-154, PO-162	Páramo, JA	CO-033, CO-036, CO-157, PO-211, PO-386, PO-436, PO-437
Moro, MJ	PO-041	Nomdedeu, B	CO-081, CO-082, PO-187, PO-280	Ortega, V	PO-407	Pardal, E	PO-363, PB-090
Moscardó, A	CO-074, CO-075	Nomdedeu JF	CO-008, CO-124, CO-125, PO-025, PO-026, PO-260, PO-285, PO-293	Ortín, X	PO-026	Pardo, A	PO-311, PB-148
Moscardó, F	PO-001, PO-006, PO-014, PO-015	Noriega, V	PO-063	Ortiz, B	PO-216	Parente, A	PO-293
Mota, J	PO-075	Notario, C	PB-033, PB-141	Ortiz, M	CO-018, PO-253	Paricio, M	PO-440
Motlló, C	CO-005, PO-007, PO-111, PO-162, PO-365, PO-408	Novelli, S	PO-385, PO-423	Ortiz, PL	PO-257	Parody, R	CO-141, CO-002, CO-109, PO-051, PO-086
Moya, A	PB-174	Novo, A	PO-380B, PB-031	Ortiz, R	PO-134	Parra R	CO-072, CO-145, PO-389, PO-401, PO-404, PO-415
Moya, R	PO-237, PB-055	Novo, FJ	PO-158, PO-163, PO-164, PO-166, PO-170, PO-272, PB-128	Ortiz de Landázuri, M	CO-041	Parra, V	PO-307
Muiña, B	CO-138, CO-156, PO-244	Nualart, R	PO-082	Ortiz de Mendíbil, I	PB-128	Pascual, A	PO-231, PB-054
Mújica, V	PB-079	Núñez, A	CO-017	Ortiz Pareja, M	PO-089	Pascual, AI	PO-228, PO-235
Mulloy, JC	CO-130	Núñez, I	PO-057	Ortuño, FJ	CO-013, CO-110, PO-107, PO-185	Pascual, C	CO-115, PO-407, PB-163, PB-171
Muntañola, A	PO-082, PO-165	Núñez, J	PO-056, PO-060, PO-064, PO-076, PO-381, PO-394, PB-153	Osma, MM	CO-013, CO-110, PO-106, PO-107, PO-185, PO-244	Pascual Martínez, A	PO-205, PB-116
Muntion, S	CO-085, CO-104, CO-127, CO-136	Núñez, R	CO-065, CO-066, CO-069, PO-294, PO-392	Otegui, M	PO-398	Pascual, MJ	CO-018, CO-100, PO-089, PO-092, PO-184, PO-253
Muñoz, C	CO-041, CO-042, CO-141, PO-055, PO-325, PO-407, PB-163	Ocampo, R	PB-001	Outeirinho, J	PO-430, PB-118, PB-166	Pascual, T	CO-062, PO-314, PB-140
Muñoz, H	CO-015	Ocio, EM	CO-010, PO-029, PO-030	Oyonarte, S	CO-049, PO-202	Pastor, A	PB-021
Muñoz, I	PO-213	Odriozola, J	CO-090, PO-155	Pablos, P	PO-372, PB-014	Pastor, JM	PO-381, PB-153
Muñoz, JA	CO-060, CO-58, CO-082, PO-081, PO-192, PO-319	Ojartzabal, I	CO-022	Padilla, I	PB-014	Pastrana, M	PO-031
Muñoz, L	PO-276, PB-078	Ojanguren, JM	CO-046	Padilla, J	CO-040, CO-114, CO-115, CO-116	Paz, JM	CO-025, PO-144, PO-278, PB-102
Muñoz, M	CO-061, PO-326, PO-186, PO-322, PO-337, PB-063	Ojeda, E	CO-060, PB-099, PB-130, PB-158	Padrón, N	PO-225, PB-175	Paz Colla, A	PO-357
Muñoz, C	PO-067, PO-301, PB-171	Ojinaga, MJ	CO-046	Paez, D	PO-094	Pecos, P	PB-033, PB-141
Muñoz, MC	PO-422	Olalla, I	PO-005	Paíno, T	PO-029, PO-030	Peden, J	SP-10
Muñoz, MF	CO-088	Olalla, JI	CO-011, PO-028, PO-103	Pairat S	CO-029	Pedersen, S	CO-038
Muñoz Pérez, MI	PO-011, PB-010	Olavarría, E	PO-137	Paiva, B	PO-032	Pedreño, M	PO-147, PO-249
Muñoz, R	PO-325	Olave, M	PO-099, PO-138, PO-252, PB-032	Pajuelo, JC	PO-269	Pedrero, S	CO-160
Muresan, M	PO-269	Olaya Costa, L	PO-339	Palacio, C	PB-029, PB-133	Pedro, C	CO-008, CO-016, CO-081, CO-082, CO-143, CO-025, PO-026, PO-126, PO-191, PO-192
Muro, M	PO-068	Olazábal, I	PB-136	Palacios, A	CO-107, PO-097, PO-121	Pegenaute, C	CO-033, CO-157, PO-140, PO-386, PO-437
Murtula, A	PO-289, PB-022	Olazábal J	PO-243, PO-372, PB-150	Palacios, J	PO-024, PB-124, PB-165	Peinador, M	PO-349, PO-350, PO-403
Nacle, I	PB-054	Oliva, A	PB-033, PB-131, PB-141	Palacios, P	PO-016, PO-128	Pemán, J	PO-245
Nájera, MJ	PO-105, PO-114, PO-139, PO-198, PO-242, PO-302, PB-112	Olivé, T	PO-218	Palacios, S	PO-069	Pena, C	PO-016, PO-128
Navajas, A	CO-058	Oliveira, A	PO-113, PO-221	Palanca, S	PO-269	Peña, M	PO-077
Navalón, F	CO-050, CO-076, CO-079, PO-379, PO-413	Oliveira, L	PB-052	Palma, A	PO-212, PO-222, PO-354	Peñalver, FJ	CO-107
Navarrete, M	PO-020, PO-112, PO-288, PB-029, PB-133	Oliveira, MJ	PO-390	Palma, C	PO-282, PO-290, PB-013	Peñalver, J	PO-099
Navarro, A	CO-027, CO-096	Oliver, A	PO-383	Paloma, M	PO-392	Peñalver, M	PB-117
Navarro, B	CO-093, PO-099, PO-115, PB-099, PB-130, PB-158	Oliver, I	PO-108	Palomares, I	PO-152	Peñalver, MA	PO-254, PB-043, PB-060, PB-062, PB-066, PB-100, PB-059,
Navarro, D	CO-022, PO-061	Olivier, C	PO-041, PO-049, PB-164	Palomera, L	SP-06, CO-004, CO-091, CO-092, PO-027, PO-035, PO-037, PO-138, PO-151, PO-252PB-032	Peñarrubia, MJ	CO-091, CO-092, CO-105, CO-107, PO-151
Navarro, I	SP-06	Oltra, S	PO-267	Palomo, A	PO-396, PO-420	Peral, L	PO-363
Navarro, JT	PO-365	Orantes, V	PO-383, PO-412, PB-160	Palomo, AM	PO-331	Peralta, T	PO-051, PO-086
Navarro, N	CO-071, CO-073, CO-139, PO-200, PO-338, PO-347	Orbe, J	PO-211, PO-436	Palomo Bravo, A	PO-387	Perdiguer, L	PO-103
Navarro, ML	PO-374	Orbel, J	CO-036	Palomo Hernández, A	PB-098	Perea, G	PO-276PB-078
Navarro, P	PO-033, PB-019	Ordóñez, A	CO-038, CO-039, CO-040, CO-114, CO-115, CO-116	Palomo, I	PO-380A, PB-079	Pereda Vicandi, A	PO-330
Navarro, S	CO-117	Orero, M	PO-108	Palomo, M	CO-079, CO-080, PO-379	Pereira, A	PO-157, PB-005, PB-071
Navas E	CO-105, PO-323, PB-092	Orfao, A	CO-105, CO-107, PO-032	Palomo, MA	CO-065	Pereira, F	PB-003
Nebro, M	PB-076	Oriol, A	SP-06, CO-002, CO-004, CO-005, CO-006, CO-008, CO-011, CO-108, PO-001, PO-028, PO-35, PO-095,	Palomo, P	PB-130		
Nicolás JN	CO-011,			Pallarés, P	PO-082		
				Pallejá, M	PO-086		
				Pallés, L	PB-038		
				Pampin, S	CO-134		

Pereira, I	PO-206		PO-191	Puerta, JM	PO-024,	Rangel, I	PB-069, PB-122
Pereira, J	PO-263, PO-281,	Pérez Trueba, E	PO-313		PO-172, PB-124	Rapado, I	CO-095, PO-145,
	PB-067, PB-068, PB-115	Pérez Vaca, L	PO-011,	Puertas, V	PO-045,		PB-038
Pereira, M	PO-390		PO-306		PO-046, PB-047	Raposo, J	PO-148, PB-034
Perera, C	PO-114	Pérez Vacas, ML	PB-028	Puget, G	PO-352, PO-353	Raumell, S	PO-159
Perera, M	PO-188, PO-200	Pérez Valero, I	PO-245	Puig, L	PO-279, PO-286, PB-016	Raya, C	CO-055
Pérez, A	PO-358, PO-362,	Pérez Vázquez, G	PO-	Puig, N	CO-129, CO-132,	Raya, JM	CO-152, PO-023,
	PB-104, PB-159	005 Pérez Vila, E			PO-256, PO-273		PO-091, PO-104, PO-120,
Pérez, B	PO-340, PO-343	PO-191		Puigdecamet, E	CO-095, PO-161		PO-156, PO-227, PB-057
Pérez, E	CO-107, PO-039,	Peri, V	PO-308, PB-045,	Pujana Zaldegi, MI	PO-330	Raya, M	PO-291
	PO-179,		PB-075, PB-095,	Pujol, MM	PO-082	Recio I	CO-026, CO-032,
	PO-277, PO-279		PB-113, PB-152	Pujol, RM	PO-257		CO-51, CO-086, CO-088
Pérez, FJ	PB-165	Pericacho, M	CO-087	Pujol-Moix, N	CO-125, PO-402	Redín, ME	PO-361,
Pérez, G	PO-060, PO-131,	Peris, J	CO-153, PB-161, PB-170	Pulgar Buendía, A	PO-219,		PO-364
	PO-422, PB-141	Peris, M	PO-279, PO-286, PO-016		PO-220, PB-080	Redondo, S	PO-340, PO-343
Pérez I	PO-009, PO-106,	Petit, J	CO-011, PO-028,	Purroy, N	PO-097, PO-121,	Regadera, A	PB-121
	PO-189, PB-023, PB-046,		PO-098, PO-179		PO-404	Réganon, E	CO-037, PO-378
	PB-085	Piazza, B	PO-426	Queipo de Llano, MP	CO-008,	Regidor, C	PB-099, PB-130,
Pérez, J	PO-002	Picón, I	PO-027, PO-216		CO-121, PO-009,		PB-158
Pérez Hurtado, JM	PO-003,	Piarnas, S	PB-078		PO-025, PO-180, PO-189,	Reguant, F	PO-324
	PO-004, PO-197,	Piferrer, M	PO-286		PO-297, PO-346, PO-377,	Rei, A	PB-067, PB-068
	PO-265, PB-077	Pimentel, MJG	CO-065		PB-023, PB-056, PB-076	Reichert, A	PB-115
Pérez, LM	CO-152	Pina, P	PO-150	Queizán, JA	CO-015, PO-049,	Reis A	PB-052,
Pérez, NF	PO-395, PB-151	Pina, E	CO-153, PB-161, PB-170		PB-164		PB-086, PB-115, PB-126
Pérez, O	CO-017	Pineda, AG	PB-163	Queraltó, JM	PO-336	Relvas, L	PO-335, PO-345
Pérez, R	CO-011, CO-065,	Pinedo, B	PO-186, PB-025,	Querol, S	CO-101	Remacha, A	SP-05,
	CO-066, CO-069, CO-145,		PB-053, PB-063,	Quesada, JA	PO-212, PO-222		CO-063, PO-184, PO-192,
	CO-146, CO-147, CO-148,		PB-082, PB-094, PB-109	Quesada, V	SP-05		PO-336, PO-358, PO-362
	CO-149, CO-150, PO-028,	Pinho, N	PO-409	Quijano, S	CO-107	Remigia, MJ	CO-022, PO-073,
	PO-047, PO-185, PO-393	Pino, M	PO-413	Quintana, L	PO-054, PO-367,		PO-117
Pérez, V	PO-374	Piñán, MA	PB-136		PB-138	Remirez de Esparza, M	PO-237
Pérez Almeida, Y	CO-045	Piñana, JL	CO-097	Quintana París, L	PO-177A, PB-039	Renedo, M	PB-021
Pérez Andrés, M	PO-032	Piñar, D	PO-434	Quintana, R	PB-155	Renovales, A	PB-006
Pérez Andreu, V	CO-154,	Pipaón, C	SP-07	Quintero, A	PO-008, PO-223	Renshaw, A	PO-227
	CO-155, CO-156,	Pires, F	PO-075	Quiroz, K	CO-139, PO-327,	Requena, MJ	PO-193, PO-254,
	PO-084,	Piris, MA	CO-095		PO-347		PB-043, PB-059, PB-060,
	PO-165, PO-266,	Pita, G	CO-071, CO-073	Rábago, G	CO-157		PB-062, PB-066,
	PO-416PB-159	Plaja, A	PO-288	Rabasa, MP	PO-114, PO-139,		PB-100, PB-117
Pérez Ayala, Y	PB-169	Plaza, J	CO-107		PB-112	Reverter, JC	PO-358, PO-362,
Pérez Calvo, J	PO-140, PO-386,	Plaza, JP	PB-001, PB-091	Rabuñal, MJ	CO-002		PO-436
	PO-437	Plazas, JM	PO-353	Rafecas, J	PO-118, PO-147,	Rey Zamora, D	PO-348
Pérez Ceballos, E	CO-137,	Plazas, M	PO-352		PO-249	Reyes, C	PB-079
	PO-123, PB-159	Poca, MA	PO-389	Ramentol, P	CO-142	Reyes del Paso, G	PO-219,
Pérez Corral, A	CO-023,	Pocovi, M	CO-043, CO-123,	Rámila, E	SP-06, PO-094,		PO-220, PB-080
	PO-055, PO-301		CO-134, PO-217, PO-367		PO-276, PB-078,	Reyes, G	CO-041
Pérez de Mendiguren, B	CO-060	Poch, JM	PO-389		PB-093, PB-108	Reyes, J	PB-017
Pérez de Oteyza, J	CO-062,	Polo, M	PO-334	Ramírez C	PO-010	Reyes Rodríguez, J	PO-305
	PO-193, PO-196	Polo, S	PO-409	Ramírez, DA	PO-038, PO-065	Riaño Galán, I	PO-432
Pérez de Soto, C	CO-049	Ponce, L	PO-011,	Ramírez Duque D	CO-126	Riaza, R	PO-254, PB-043,
Pérez de Soto, I	PO-003,		PO-044, PO-199, PO-387	Ramírez, G	CO-011, PO-009,		PB-062, PB-066, PB-100
	PO-004, PO-197,	Pons, A	CO-027, CO-029,		PO-028, PO-039, PO-127,	Rib, L	SP-08
	PO-265, PB-077		CO-096		PO-180, PO-189, PO-297,	Ribas, P	PO-118, PO-147, PO-249
Pérez Encinas, M	CO-091,	Pons, V	PO-344, PB-058		PO-346, PO-370, PO-377,	Ribeiro, LM	PO-150, PB-071
	CO-092, PO-151	Ponseti, M	CO-054		PB-023, PB-046,	Ribeiro, ML	CO-067, CO-118,
Pérez García, A	CO-020, CO-021	Porrino Herrera, MC	PO-229,		PB-076, PB-085		PO-221, PO-263, PO-281,
Pérez Layo, A	PO-421		PB-084	Ramírez Huerta, JM	PB-144		PO-335, PO-384, PO-439
Pérez López, O	PO-171, PO-368	Portal, I	CO-135	Ramírez, L	PO-389	Ribeiro, S	PB-007
Pérez Montes, R	PO-057, PO-381,	Portero, MA	PO-287, PB-017	Ramírez Orihuela, L	CO-068,	Ribera, C	PO-427
	PO-394, PB-153	Pozas, MA	PO-205, PB-116		CO-072, PO-401	Ribera, J	CO-071, CO-135,
Pérez Moyano, R	PO-229,	Pozo, MJ	CO-026	Ramírez, T	PO-002		PO-162, PB-012
	PO-296, PO-351,	Prat Arrojo, I	PB-010	Ramiro, S	PB-021	Ribera, JM	CO-001, CO-002,
	PB-084, PB-162	Prat, C	PO-291, PO-265	Ramis, A	PO-380B		CO-005, CO-006, CO-007,
Pérez Pastor, E	PB-169	Prieto, E	PO-430, PB-101,	Ramón, C	PO-366		CO-008, CO-020, CO-099,
Pérez Persona, E	PO-022, PB-036,		PB-118, PB-168	Ramón, LA	CO-077, CO-078		CO-103, CO-107,
	PB-037	Prieto, J	PO-116	Ramos, F	CO-081, CO-082,		CO-135, PO-001, PO-007,
Pérez Piño, T	PO-021	Prieto, M	PO-392		CO-086, CO-088,		PO-025, PO-026, PO-086,
Pérez Pons, C	PO-254, PB-062,	Prieto, MR	PO-201,		CO-129, PO-256		PO-092, PO-095, PO-096,
	PB-043, PB-066,		PO-306, PO-431	Ramos, JM	PB-122		PO-111, PO-122, PO-162,
	PB-100, PB-117	Prieto, T	CO-132	Ramos, L	CO-090, PO-031,		PO-174, PO-214,
Pérez Rodríguez, A	CO-119	Prieto Bonilla, MR	PB-028		PO-155		PO-262, PO-270, PO-359,
Pérez Romero, P	PO-061,	Prieto Pareja, E	PB-103	Ramos, MA	CO-057		PO-408, PB-012
	PO-062, PO-071	Profitós, J	PO-325	Ramos, MC	PB-149	Ribes Rubió, A	PO-341
Pérez Rus, G	PB-171	Prósper, F	SP-01, CO-001,	Ramos, P	CO-090, PO-155	Ricart, E	PO-058
Pérez Seoane, C	PO-177A		CO-003, CO-130, PO-140,	Ramos, R	PO-124	Ricart, JM	PO-378
Pérez Simón, JA	SP-02,	Provencio, M	CO-107	Ramos, Y	CO-139, PO-207,	Rico, S	CO-158, CO-159
	CO-084, CO-099,	Puente, M	CO-160, PO-056,		PO-338, PO-347	Richard, C	PO-005, PO-056,
	CO-104, PO-085		PB-136, PB-155	Ramsay, AJ	SP-05		PO-057, PO-059, PO-060,
Pérez Sirvent, ML	PO-014,			Ranera, L	PB-016		PO-064, PO-076

Riera, M	PO-324	Rodríguez Jiménez, AI	PB-001	Rovira, M	CO-014, CO-079,	PO-225, PO-318,	
Rifón, J	SP-01, CO-001,	Rodríguez López, MA	PB-001		PO-058, PO-066,	PO-424, PO-428,	
	PO-140,	Rodríguez Macías, G	PO-063,		PO-240	PB-132, PB-175	
	PO-386, PO-437		PO-067, PO-074, PO-301	Royg, M	CO-030, PB-107	Salvatierra, MG	PO-021, PO-405,
Río, P	SP-07	Rodríguez Manotas, M	PB-105	Royo, MT	PO-336		PO-406, PO-410
Ríos, E	CO-011, CO-137, PO-028,	Rodríguez Martín, JM	CO-152	Rozada, S	CO-042	Salleras, M	PO-344
	PO-065, PO-426	Rodríguez Otero, P	SP-01,	Rozman, M	PO-120, PO-274,	Sampol, A	PO-124,
Ríos Herranz, E	PO-038, PO-106,		CO-001, CO-003,		PO-284		PO-179, PO-356,
	PO-417		PO-140, PO-264,	Ruano, J	PB-113, PB-152		PO-380B, PB-031
Ríos, M	PB-033, PB-131, PB-141	Rodríguez Perales, S	CO-130	Ruano León, JA	PO-308, PB-045,	San José Eneriz, E	SP-01, CO-001,
Ríos, P	CO-011, PO-028,	Rodríguez Pinto, MC	PO-382		PB-075		CO-003, PO-264
Ríos, R	PB-033, PB-131	Rodríguez Recio, MC	PB-061,	Rubio, D	PO-146, PO-225,	San Miguel, J	SP-03, CO-009,
	PO-024, PB-124,		PB-120		PO-332, PB-089,		CO-010CO-031,
	PB-165				PB-119		PO-243
Ríos Rull, P	PB-141	Rodríguez Rey, JC	CO-134	Rubio Escuin, R	CO-145, PB-156	San Miguel, JF	SP-02, SP-06,
Ríos-Herranz, E	CO-109	Rodríguez Salazar, MJ	PO-023,	Rubio, F	CO-061		CO-004, CO-085, CO-104,
Ripollés, L	PO-277, PO-279		PO-091, PO-156	Rubio, J	PB-009		CO-129, CO-132, PO-032,
Risueño, A	CO-026	Rodríguez Sánchez, RF	PO-023	Rubio, R	PO-318		PO-035, PO-041, PO-085,
Rivas, C	PO-001	Rodríguez Santamarta, M	PB-001	Rubio Félix, D	PO-318, PO-424,		PO-125, PO-255, PO-256,
Rivas, I	PO-215, PO-397,	Rodríguez Segura, E	PO-285		PO-428, PB-132, PB-175		PO-273, PO-372
	PO-399, PO-400	Rodríguez Trillo, A	CO-119	Rubio Sánchez, V	PO-093	San Pol, A	CO-102
Rivas MI	PO-021,	Rodríguez Vicente, P	CO-042	Rueda, A	PO-039,	San Román, F	CO-042
	PO-405, PO-406, PO-410	Rodríguez Villa, A	CO-		PO-232, PO-135	San Román, IL	PO-186,
Rivera, J	CO-073, CO-120,		098		PO-236, PO-145, PB-027		PO-131, PB-053,
	PO-310, PO-320, PO-374,	Roig, I	PO-276,	Ruedas, A	PO-047		PB-063, PB-082,
	PO-375		PB-078, PB-093	Ruiz, E	PB-130		PB-094, PB-109
Rivero, A	PO-145	Roig, M	PO-006,	Ruiz, I	PO-240, PB-058	San Segundo, L	CO-010
Rivero Cava, S	PB-087		PO-015, PO-027	Ruiz, J	PO-127	Sanches Margalet V	PO-371
Rives, S	PO-008, PO-223	Roig, T	PO-020, PB-029	Ruiz, JC	CO-160	Sánchez, A	PB-033, PB-137,
Rives Solà, S	CO-047	Rojas, R	CO-098,	Ruiz, L	PO-207		PB-141, PB-151
Robledo, C	CO-028, PO-261,		PO-054, PB-138	Ruiz, M	PO-334	Sánchez, B	CO-016, CO-143,
	PO-262	Rojas Contreras, R	PO-177A,	Ruiz, MD	PB-010		PO-094, PO-126
Rocino, A	CO-146		PB-039	Ruiz Ayúcar, JM	PB-090	Sánchez, C	PB-019, PO-207,
Rocha, P	PO-409	Rojas López, P	PB-169	Ruiz Cabello, F	PO-033,		PO-259
Rodil, I	PB-001	Roldán, V	CO-013, CO-154,		PB-018, PB-019	Sánchez, E	PO-082
Rodrigo E	PO-021,		CO-155, CO-156, PO-069,	Ruiz Gutiérrez, M	PO-203	Sánchez, G	PB-023
	PO-342, PO-405,		PO-105, PO-139, PO-185,	Ruiz Marcellan, C	PO-112	Sánchez, J	CO-098, PO-183,
	PO-406, PO-410		PO-198, PO-242, PO-302,	Ruiz Nuño, MC	PO-176,		PO-197, PO-265, PO-407,
			PO-416, PB-112, PB-159		PO-177, PB-135		PB-077, PB-138, PB-163
Rodriguez, MJ	PO-281	Romagnoli, M	PO-425	Ruiz Xivillé, N	PO-270	Sánchez, JM	PO-141
Rodriguez, R	PB-052	Romagosa, V	PO-098, PO-113,	Rus, GP	PO-407, PB-163	Sánchez, M	SP-05
Rodríguez, A	CO-019, CO-032,	Román, A	PB-103, PB-118,	Sabater, M	SP-08	Sánchez, MC	PO-279
	PO-287, PB-017,		PB-168	Sabin, P	PO-047	Sánchez, MS	PO-430, PO-435,
	PB-051, PB-138	Román Barbero, A	CO-045,	Sabrisqueta, ME	CO-032		PB-168
Rodríguez, AE	CO-026, PO-261		PB-169	Sánchez-Calero, J	PB-064, PB-114	Sánchez, P	CO-137
Rodríguez, C	CO-131, CO-139,	Román Gómez, J	SP-01, CO-001,	Sáenz, A	PO-128	Sánchez, R	PO-434
	PO-200, PO-327,		CO-003, CO-021, PO-264	Sáenz de Cabezón, A	CO-043	Sánchez, S	PB-103
	PO-347, PO-436	Romero, A	PO-247	Sáenz de Miera, A	PO-016	Sánchez, W	PO-189
Rodríguez, G	CO-023, CO-103,	Romero, AB	PO-230	Sáez de Lafuente, JP	PO-414	Sánchez Abarca, LI	SP-02
	PO-055, PO-141, PB-104		PB-018	Sáez, G	PO-108		CO-104
Rodríguez, I	CO-005, PO-007,	Romero, E	CO-107, PB-049	Sáez, Y	PO-414	Sánchez Blanco, JJ	CO-110,
	PO-111, PO-174, PO-262,	Romero, M	CO-032, PO-014	Sagastagoitia, JD	PO-414		PO-123
	PO-359, PO-408	Romero, MJ	PB-108, PO-212,	Sala, F	PO-103	Sánchez Castro, J	PB-026
Rodríguez, JA	CO-036, PO-211,		PO-222, PO-354, PB-149	Salamero, O	PO-007, PO-291,	Sánchez Crespo, A	PO-395,
	PO-436	Romero, MS	PB-032		PO-365		PB-035
Rodríguez, JN	PO-027, PO-212,	Romero, R	CO-082	Salar, A	CO-016, CO-029,	Sánchez de Toledo, J	PO-218
	PO-222, PO-354	Romero Aguilar, A	PO-083,		CO-105, CO-107, CO-108,	Sánchez García, I	PO-093,
Rodríguez, M	PO-098, PO-271	Romero González, MM	PO-248,		CO-143, PO-099, PO-110,		PB-004
	PO-209, PB-108		PO-319, PB-145	Salas EM	PO-126, PO-275, PB-101	Sánchez García, J	CO-019,
Rodríguez, MA	PB-168	Romón, I	PO-064, PO-381,	Salas G	PB-128		PO-177A, PB-039
Rodríguez, MJ	PO-104, PB-057,		PB-153	Salas Coronas, J	PO-296, PO-351	Sánchez García, R	PB-023
	PB-111	Roncalés, FJ	PO-408	Saldaña, R	CO-009, PO-093	Sánchez Godoy, P	PO-254,
Rodríguez, R	PO-254, PB-043,	Roncero, JM	PB-041	Salgado, L	PO-016, PO-128		PB-043, PB-059,
	PB-062, PB-066,	Roncon, S	PO-075	Salgado, R	PO-257, PO-271		PB-060, PB-062, PB-066,
	PB-100, PB-117	Ropero, P	PO-340, PO-343	Salido, E	PO-080,		PB-100, PB-117
Rodríguez, RF	PO-104	Rosales, M	PO-058, PO-075		PO-156, PO-360	Sánchez González, B	CO-029,
Rodríguez, S	CO-106, PO-109	Rosas, F	PO-420	Salido, M	PO-191,		PO-110
Rodríguez, Y	PO-145	Rosell, A	CO-121, CO-137,		PO-271, PO-275	Sánchez Guijo, FM	SP-03,
Rodríguez Barbero, A	CO-087		PO-009, PO-127, PO-179,	Salinas, R	CO-094, PO-082,		CO-048, CO-085, CO-094,
Rodríguez de la Rua, A	CO-151,		PO-189, PO-370, PB-046		PO-366		CO-104, CO-127, CO-136,
	PO-021, PO-190	Rosell, AI	PO-180, PO-297,	Salmerón, D	PO-034		PO-030, PO-085
	PO-215, PO-312, PO-342,		PO-346, PO-377, PB-023,	Salvado, M	CO-143	Sánchez Ibáñez, V	PO-321
	PO-380, PO-397, PO-399,		PB-056, PB-076	Salvado, R	CO-067, CO-118,	Sánchez Izquierdo, MD	PB-015
	PO-405, PO-406, PO-410,	Rosiñol, L	CO-014, CO-031,		PO-221, PO-263,	Sánchez Jiménez, F	PO-042
	PO-429, PB-040		PO-035, PO-058, PO-066	Salvador, C	PO-384, PO-439	Sánchez Madrid, F	CO-041
Rodríguez Fernández, A	PO-305	Rosón, C	CO-042		PO-146,	Sánchez Montero B	PO-363
Rodríguez Gambarte, JD	PB-148	Rossello, E	CO-153, PB-161,		PO-217,	Sánchez Morata, C	PO-020,
Rodríguez García, G	PB-039		PB-170				PO-288, PB-029,
Rodríguez Huerta, A	PB-171						

Sánchez Moreno, G	PB-133 PB-046, PO-297, PO-346, PB-056, PB-076, PB-085	Sebastián, E	PO-243, PO-255, PO-273, PO-317, PB-150	Solans, R	PO-097	Toll, T	CO-047, PO-008, PO-223	
Sánchez Ortega, I	CO-141, PO-051	Sebrango, A	PO-031, PO-092, PB-099, PB-130, PB-158	Solé, F	CO-007, CO-081, PO-191, PO-257, PO-267, PO-271, PO-275, PO-288	Tomás, FJ	CO-108	
Sánchez Ramírez, J	PO-301, PB-171	Sedano, C	PO-381, PO-392, PO-394, PB-153	Solés, F	PO-161	Tomás, JF	CO-031, CO-097, PO-099, PO-119, PO-132, PO-142, PB-097	
Sánchez Ramos, CC	PO-202, PO-315	Seedorf, U	SP-10	Soler, A	CO-094	Tomé Arnal, PM	PO-419	
Sánchez Real, J	CO-057, CO-088	Segura Sánchez, J	PB-055	Soler, JA	PO-276, PB-078, PB-093 PB-045, PB-075	Tormo, M	CO-006, CO-007, CO-008, CO-081, CO-082, CO-084, PO-001, PO-025, PO-026	
Sánchez Salinas, A	CO-080, PO-321	Selva O'Callahan, A	PO-097	Soler, R	PO-277	Tormo, N	CO-022, PO-061	
Sánchez Schmidt, JM	PO-257	Sempere, A	PO-014	Soler, S	PO-308, PB-113, PB-152	Tormos, C	PO-108	
Sánchez Varela, JM	CO-094	Senent, L	PO-006, PO-015, PO-191	Soria, A	CO-142, PO-298, PO-316	Tornero, MD	PB-011	
Sánchez Vega, B	SP-09, CO-071, CO-073, CO-114, PO-226	Senent, ML	CO-081, PO-014, PO-267	Soria, BCO-061, PO-104, PO-225, PB-057, PB-072, PB-119, PB-132, PB-175	Soria, JM	SP-08, SP-10, CO-113, CO-120, CO-125	Torrabadella, M	CO-101, PO-086
Sancho, E	PO-359	Seoane, A	CO-029	Soria, M	PO-277	Torre Cisneros, J	PO-054	
Sancho, F	PO-103	Serí, C	PO-340, PO-343	Soriano, F	CO-044, PO-210	Torre Sabariego, A	PO-417, PB-173	
Sancho, JM	CO-005, CO-105, CO-107, PO-007, PO-086, PO-111, PO-214, PO-270, PO-408	Serna, J	CO-137, PO-179	Sorli, L	CO-143	Torregrosa, JM	CO-138, PO-123, PO-244	
Sanchotello, R	PO-195	Serra, E	PB-086	Soto, C	PO-193, PO-209, PO-334, PO-430, PB-103, PB-118	Torres, A	SP-01, CO-001, CO-003, CO-098, PO-054, PO-264, PB-138	
Sandoval, V	CO-026, CO-032	Serrablo, A	PO-318	Soto, I	PO-382, PO-392	Torres, C	PO-380A	
Sanduende, Y	PO-245	Serra Caetano, A	PB-142	Sousa, C	PB-142	Torres Gómez, A	CO-019, PO-177A, PB-039	
Sanginés, M	PO-227	Serrano, A	PO-359	Souto, JC	SP-08, SP-10, CO-113, CO-125, PO-333, PO-402, PO-412	Torres, JP	PB-101	
Sanjuan, I	PB-099, PB-130, PB-158	Serrano, C	PO-430	Suárez, A	CO-139, PO-002, PO-200, PO-295, PO-300	Torres, M	PO-225, PO-424, PO-428, PB-156, PB-175	
Sanjurjo, MJ	PB-049	Serrano, D	CO-023, CO-103, PO-055, PO-063, PO-067, PO-074, PO-141, PO-301, PB-104	Spinoza Pineda, J	PB-169	Torres, P	CO-008, PO-025, PO-075	
San Miguel, JF	PO-029, PO-030	Serrano, E	PO-360	Steggmann, JL	CO-091, CO-092, PO-151, PO-152	Torres González, N	PO-395	
Sanroma, P	PO-005	Serrano, J	CO-019, CO-098, PB-138	Steglich M	PB-052, PB-067, PB-068, PB-115, PB-126	Torrico, C	PO-081	
San Segundo, L	PO-029, PO-030	Serrano López, J	CO-010, CO-019, PO-177A	Suárez, I	PO-307	Tortosa, J	PO-034	
Santafé, E	PO-270	Serrano, R	PO-211	Suárez, M	PO-109	Totaro, F	CO-059	
Santamaría, A	PO-333	Serrano, S	CO-029, CO-096, PO-153, PO-161, PO-167, PO-173, PO-191, PO-271, PO-275	Suárez, Ordóñez, S	PO-303	Trassorras, M	CO-111, PB-006, PB-123	
Santamaría, C	SP-02, SP-03, CO-085, CO-129, CO-132, CO-136, PO-256, PO-273	Servitje, O	PO-257	Subirá, D	PO-259, PB-118	Trigo, I	PO-287	
Santana, G	PO-002	Setoain, J	PO-109	Subirà, M	PO-324, PO-366	Trujillo, FJ	PO-227	
Santana, JM	PB-113	Setoain, X	CO-106	Such, E	CO-081, CO-082, CO-131, PO-006, PO-014, PO-015, PO-267	Trujillo, J	PO-396, PO-420	
Santiago, JC	CO-049	Seuma, J	PO-369	Suela, J	CO-130	Trujillo, M	PB-033, PB-131, PB-141	
Santis Scoccia, C	PO-101	Sevil, F	PB-119, PB-175	Suh, H	PO-016, PO-128	Trujillo, P	PO-050	
Santonja Garriga, C	PB-116	Sevilla, J	PO-179	Sureda, A	SP-06, CO-009, CO-099, PO-053, PO-094, PO-159	Trujillo Hacha, P	CO-024	
Santos, AB	PO-136, PO-430, PB-036	Sevivas, T	CO-116, PO-384	Tajada, P	PO-070	Trujillo Pérez, MM	PO-329	
Santos, MT	CO-074, CO-075, PO-414	Siebert, R	CO-130	Talarn, C	CO-142	Truyols, C	PO-356	
Santos, S	PO-150, PB-142	Sierra, C	PO-146, PO-225, PO-318, PO-424, PO-428, PB-072, PB-089, PB-119, PB-132, PB-175	Tallón, D	PB-138	Tusell, J	PO-376	
Santos, SA	PO-221	Sierra, J	SP-04, CO-007, CO-008, CO-124, PO-025, PO-026, PO-053, PO-070, PO-260, PO-285, PO-293	Tallón, I	CO-017, PO-204	Úbeda, J	CO-124, CO-125, PO-293	
Santos Rey, K	PO-371	Sierra, M	CO-006	Tallón, JD	PO-054, PB-039	Ugarte, M	CO-157	
Santos Romero, A	PO-348	Silva, C	PB-052, PB-067, PB-068, PB-086, PB-115, PB-126	Tallón Ruiz, I	PO-241	Ugalde, N	PB-137	
Santos-Sousa, P	PO-013, PB-142	Silva, F	PO-085	Tamayo, N	CO-055	Ugarriza, A	CO-128, CO-142, PO-248, PO-316	
Sanz, C	PO-066, PO-096	Silva, L	PB-086	Tapia, G	PO-096	Upegui, I	PB-026	
Sanz, E	PO-360	Silva, P	PB-115	Tapia, M	PO-023, PO-104, PO-308, PB-045, PB-075, PB-113, PB-152	Urbano, A	CO-017, CO-024, CO-049, CO-052, CO-109, CO-126, CO-140, PO-004, PO-033, PO-038, PO-050, PO-061, PO-062, PO-065, PO-071, PO-072, PO-171, PO-197, PO-204, PO-241, PO-265, PO-368, PO-290, PB-013, PB-061, PB-077	
Sanz, G	CO-020, CO-084, PO-006, PO-015, PO-183, PO-191	Silva Pinto, C	CO-067, CO-118, PO-384, PO-439	Tarin, F	PO-169, PO-419, PB-022, PB-172	Uresandi, A	CO-160, PB-136, PB-155	
Sanz, GF	CO-101, CO-081, CO-082, PO-267	Silva, PN	PB-126	Tassies, D	PO-358, PO-362	Uresandi, F	CO-160	
Sanz, J	CO-101, PO-006, PO-015	Silva, Y	PO-383	Teixeira, I	PB-086	Uresandi, N	CO-111, PO-088, PO-328, PB-002, PB-006, PB-123	
Sanz, M	CO-131, PO-269	Silveira, A	SP-10	Teixeira, V	PB-052	Uriz, MJ	PB-137	
Sanz, MA	CO-002, CO-003, CO-030, CO-101, PO-006, PO-014, PO-015, PO-267	Simiele, A	PO-209	Teixidó, M	CO-007, PB-026	Urza, A	PB-079	
Sarasqueta, C	PO-088	Simões, AT	PO-221	Tellez, MJ	PO-122	Vacas, M	PO-358, PO-362, PO-414	
Sarasquete, ME	CO-129, CO-132, PO-256, PO-273	Simón, A	CO-057	Tena, J	CO-016, PO-126, PO-309	Vagace, JM	PO-247, PB-020, PB-065, PB-083	
Sardà, MP	SP-05, PO-336	Simón Pilo, I	PO-417, PB-173	Terol, MJ	SP-06, PO-115, PO-117	Vahi, M	PO-426	
Sarmiento, E	PO-301	Sirvent, M	PO-088, PO-328, PB-002, PB-006	Teruel, AI	PO-115, PO-117	Val, J	PO-136	
Sarrá, J	CO-002, CO-006, PO-098, PO-113,	Smucler, A	PO-047	Teruel, R	SP-09, CO-038, CO-114	Valcárcel, D	PO-070	
Sarriá, C	PO-245	Sojo, A	PB-155	Tinoco, I	PO-420, PO-333, PO-383	Valdés, MJ	PO-010, PO-046,	
Sastre, P	PO-352	Sola, R	PO-286	Tirado, I	PO-333, PO-383			
Saumell, S	CO-016, CO-093, PO-168, PO-191	Solano, A	CO-016	Todoñi, J	CO-034			
Sayas, MJ	PO-118, PO-147, PO-249	Solano, C	CO-020, CO-021, CO-022, CO-137, PO-061, PO-073, PO-117, PO-239	Toledo, MC	PB-037			
Schmeda, G	PO-380A	Solano, F	PO-131	Tolosa, A	PO-118			

Valdivielso, A	PO-143, PO-246, PO-417, PO-426, PB-173	Vazquez, L	PO-378, PO-425 CO-097, CO-137, PO-085, PO-125, PO-179, PO-240, PO-243, PO-255	PO-320, PO-374, PO-416, PB-159 Viciano, E PO-019, PO-411 Vicuña, I PO-092, PB-099, PB-130, PB-158	PO-193, PO-258, PO-334, PO-340, PO-343
Valencia, A	CO-003, PO-006, PO-015, PO-267	Vázquez, R	PB-102	Vich, M CO-054	Villegas Martínéz A CO-058
Valencia Castillo, SL	PB-164	Vázquez Villegas, J	PO-296, PO-351	Vidala, A PO-187	Villena, C PO-270
Valencia, E	PO-122	Vega, M	PO-385, PO-423	Vidal, F PO-389	Vivancos, P PO-026
Valencia, S	PO-049	Vega, S	CO-015	Vidal, J PO-082	Viveiros, C PO-148, PB-034
Valera, S	PO-280	Vega, R	PO-361, PO-364	Vidal, MJ CO-108, CO-111, PO-088, PB-123	Vives Corrons, JL CO-064, PO-339, PO-341
Valiente, A	PO-268, PB-137	Vela, D	CO-135, PB-042, PB-048	Vidal, R PO-152, PB-107	Vives, S CO-005, PO-001, PO-111, PO-408
Valvert Gamboa, CF	CO-059, PO-344, PB-58	Velasco, A	PB-107	Vidal Pérez, F CO-068, CO-072, PO-401	Vivien, D PO-211
Vall llovera, F	PO-082, PO-095, PO-359	Velasco, D	PO-311, PO-087	Vidales Mancha, I PB-010	Vizcarra, E PO-259
Vallansot, R	CO-142	Velasco, F	CO-054, CO-065	Vidriales, MB PO-032	Vizmanos, JL PO-158, PO-163, PO-164, PO-166, PO-170, PO-272, PB-128
Vallcorba, I	PB-020, PB-065	Velasco, G	SP-05	Viejo, A PO-312	
Valle, S	PO-013, PO-037, PO-148, PO-252, PO-440, PB-032, PB-034	Velasco, JL	PO-294	Viguria, MC CO-009, CO-105	Vrbjarová, J PO-359
Vallejo, AJ	PO-204	Velasco, S	CO-087	Vilà, JM PO-086	Walker, BA PO-282
Vallejo, C	CO-137, PO-179	Velázquez, L	CO-038, CO-155	Vilà, R Ma PO-271	Watkins, H SP-10
Vallés, J	CO-074, CO-175	Vélez, P	PO-098	Vila, V CO-037, PO-378	Wei, J CO-130
Vallespí, T	CO-007, CO-081, PO-020, PO-288, PB-029	Venini, E	PO-325	Vilariño López, D PO-303	Wunderlich, M CO-130
Vall-Llovera, F	PO-094	Ventura, H	PO-206	Vilas Zornoza, A SP-01, CO-003, PO-264	Xandri, M CO-135, PO-174, PO-270
Vallvé, C	PO-383, PO-412, PB-160	Vera JA	PO-027, PO-250	Vilaseca, AM PO-324	Xicoy, B CO-081, CO-084, CO-135, PO-094, PO-111, PO-122, PO-162, PO-165, PO-174, PO-214, PB-012
Van Wijk, R	CO-064	Vercher, J	CO-011, PO-028	Vilas-Zornoza, A CO-001	
Varcárcel, D	PO-053	Verdeguer, A	PO-014	Villafuerte, P PO-294, PB-081	Yagüe, J CO-014
Varea, S	CO-033, CO-157, PO-140, PO-386, PO-437	Verdú, J	PO-169, PB-011, PB-172	Villalba, R CO-051, CO-053, CO-056	Yagüe, N PO-118, PO-147, PO-249
Varela, M	PO-331	Vicente, A	PO-230, PO-267	Villalba, T PO-082	Yáñez, L PO-056, PO-059 PO-060, PO-064, PO-076, PO-077
Varela, R	CO-103, CO-137	Vicente, JM	CO-035, PO-432, PO-433	Villalón, L CO-011, CO-137, PO-028, PO-193	Yebrá, E PB-117
Varela Pérez, M	PB-098	Vicente, L	PO-094	Villalta, MC CO-018, CO-100, PO-089, PO-253	Yera Cobo, M PO-248, PB-145
Vargas M	CO-042	Vicente, V	SP-09, CO-012, CO-013, CO-038, CO-039, CO-040, CO-071, CO-073, CO-110, CO-113, CO-114, CO-115, CO-116, CO-120, CO-138, CO-154, CO-155, CO-156, PO-034, PO-068	Villalba, MV PO-041	Zabalza, A PB-137
Varo, N	CO-036		PO-069, PO-084, PO-107, PO-123, PO-165, PO-185, PO-244, PO-266, PO-310,	Villamor, N CO-106, CO-112, PO-109, PO-274, PO-284	Zalba, S PB-137
Varo, G	PO-045, PO-046, PB-047			Villanueva, NF PO-085	Zamora, C PO-311
Vasconcelos, E	PB-003, PB-007			Villar, A PO-388	Zamora, L CO-135, PO-154,
Vásquez, M	PB-079			Villarrubia, J PO-294	
Vayá, A	CO-034, CO-117,			Villegas, A CO-060, CO-062, CO-063, CO-082,	

