

VALOR PRONÓSTICO DE LA EVALUACIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA. EXPERIENCIA DE UNA INSTITUCIÓN

OA101

Cismondi V, Monreal M, Spinelli O, Geraghty G, Fernandez I, Milone G, Pavlovsky A, Sackmann F, Gaité A, Giere I, Lombardi V, García Reinoso F, Pavlovsky M.
FUNDALÉU Ciudad Autónoma de Buenos Aires

INTRODUCCION. La citometría de Flujo (CMF) multiparamétrica es útil en la detección de Enfermedad Mínima Residual (EMR) en leucemias agudas, siendo de alto valor predictivo en la evolución de la enfermedad al momento de la remisión completa (RC) morfológica. En el caso de la leucemia mieloblástica aguda (LMA), la metodología requiere rigurosa estandarización, conocimiento técnico y criterio clínico para lograr resultados satisfactorios. **OBJETIVOS.** 1) Reevaluar el valor pronóstico de los niveles de EMR determinados previamente en nuestra institución (≤ 0 a $0,1\%$) ampliando la serie inicial de pacientes y 2) Profundizar el conocimiento de los fenotipos leucémicos aberrantes detectados con combinaciones de más de 4 fluorescencias. **DISEÑO.** Se evaluaron 43 pacientes con diagnóstico de LMA no M3 entre 2006 y 2010, que recibieron tratamiento en FUNDALÉU según protocolos GATLA de adultos, y que fueron estudiados por CMF con un panel definido de anticuerpos en diferentes momentos del mismo (RC, preconsolidación y pretrasplante) La EMR se evaluó en base a las anomalías fenotípicas descriptas al diagnóstico. **RESULTADOS.** Del total de 43 pacientes (edad promedio 45,3 rango 18-73), 32 alcanzaron RC morfológica. Se observó diferencia significativa ($p=0,002$) en la sobrevida global y remisión continua completa (RCC) entre los pacientes con $EMR \leq 0,1\%$ (76% y 61%) y el grupo con $EMR > 0,1\%$ (31% y 21%), a 24 meses. No se observó diferencia significativa en estos parámetros al comparar los pacientes que alcanzaron la RC luego de la primer inducción (RC1) con los que requirieron un segundo ciclo (RC2) **CONCLUSIONES.** 1) Se confirma el valor pronóstico del nivel de EMR para un valor de corte de $0,1\%$ 2) Se trabajó de manera preliminar en el diseño de combinaciones fijas de 8 colores utilizando marcadores comunes que simplificarán la búsqueda de EMR y permitirán la estandarización, en concordancia con lo propuesto internacionalmente.

EVALUACION DE LA RESPUESTA Y SOBREVIDA DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA (LMA)

OA101bis

Dick H, Yantorno S, Tosin MF, Sieza Y, Fazio P, Bunzel S, Gelemur M. HIGA San Martín La Plata
HIGA SAN MARTIN LA PLATA

OBJETIVOS: determinar la respuesta y sobrevida en pacientes (ptes) con Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA)

MÉTODOS: Entre enero de 2005 hasta enero de 2011 ingresaron a nuestro servicio 100 ptes con LMA (65 LMA no M3 entre 18 y 65 años, 13 >65 años y 22 LMA M3). Se analizó respuesta a la inducción y sobrevida a mediano y largo plazo en el subgrupo de ptes con LMA no M3 entre 18 y 65 años.

RESULTADOS:

N=65; mujeres 32, varones 33. Edad media: 42.1 años (18-65).

Recibieron tratamiento de inducción según protocolo LMA-97: 9 ptes, 4-LMA-04 51 ptes, y otros 6. Cuarenta y cinco ptes (69.2%) alcanzaron RC, 9 (13.8%) requirieron reinducción y 11 (16.9%) fallecieron durante la misma. Los tratamientos de consolidación fueron realizados con altas dosis de citarabina, trasplante autólogo o trasplante alogénico.

Con una media de seguimiento de 16.5 meses (1-72), se evaluó sobrevida global del total de los ptes y según riesgo citogenético.

	Total de ptes	Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto	No Determinado
N	65	8	31	21	5
Vivos	24 (37%)	4 (50%)	11 (35.5%)	7 (33.3%)	2 (40%)
óbitos	34 (52.3%)	3 (37.5%)	18 (58.1%)	10 (47.6%)	3 (60%)
Pérdida seguimiento	7 (10.7%)	1 (12.5%)	2 (6.45%)	4 (19.1%)	0

CONCLUSION:

La mayoría de los pacientes ingresados a nuestro Servicio correspondía a riesgo citogenético intermedio y alto. Las respuestas y sobrevida a mediano y largo plazo fueron similares a las reportadas en los grupos nacionales e internacionales.

La mejor definición del riesgo individual de cada paciente, así como el desarrollo de nuevas estrategias de post-remisión permitirá optimizar estos resultados.

TRASPLANTE ALOGENICO DE MEDULA OSEA(TMO) EN LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA(LMA)

OA102

Napal JJ, Prates MV, Yantorno S, Enrico A, Milone S, Milone J
Área de Hematología. Hospital Italiano de La Plata

Introducción: El trasplante alógeno de células progenitoras hematopoyéticas es la estrategia terapéutica post remisión con mejor control de la recaída de la enfermedad. Este beneficio es atribuido a las altas dosis de quimioterapia de los regímenes acondicionantes y al efecto injerto versus leucemia. La alta tasa de mortalidad asociada al trasplante, podría ser limitante de dicho beneficio. **Objetivos:** Analizar la experiencia de nuestro centro con TMO en pacientes con LMA

Material y Métodos: Entre Junio 1993 y Junio 2011, 36 pacientes realizaron TMO (M:10 F:26), la edad media al momento del trasplante fue de 23a(r:1-47). El riesgo citogenético de los pacientes al diagnóstico fue evaluado en 19 casos; 3 pacientes presentaban riesgo favorable, 10 riesgo intermedio y 6 riesgo desfavorable, no pudiéndose obtener datos de los restantes pacientes. De los 36 pacientes, 13 pacientes se encontraban en RC1, 18 en RC2 o más remisiones y 5 con refractariedad o progresión. La fuente de células precursoras fue médula ósea en 30 pacientes con un donante histoiéntico relacionado y en 6 pacientes de donante no relacionado: 3 de SCU y 3 de MO. El régimen de acondicionamiento utilizado fue mioablativo en 34p: Busulfan+Ciclofosfamida(BuCy) 27p, BuCy+Etosiposido(VP): 6p, RDT+Cy: 1p, y en 2 pacientes fue no mioablativo: Fludara+Bu: 1p, Fludara+Cy: 1p. **Resultados:** El tiempo medio en alcanzar el engraftment de neutrófilos fue de 16 días y de plaquetas 18 días la media de internación fue de 40 días, la mortalidad relacionada al trasplante fue del 26% (10p, 6 de ellos no relacionados); 13 pacientes se encuentran vivos (36%) con una media de seguimiento de 69 meses y una sobrevida libre de progresión del 31%.

Conclusión: En nuestra experiencia el TMO constituye una herramienta terapéutica de utilidad, con aceptable toxicidad para este grupo de pacientes, que no tienen otra instancia terapéutica curativa.

EL TRASPLANTE AUTÓLOGO COMO CONSOLIDACIÓN EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

OA103

Yantorno S(1), García Einschlag C(1), Prates MV(1), Enrico A(1), Napal J(1), Milone S(1), Ferreras R (2), Milone J(1)
(1) Área de Hematología. Hospital Italiano de La Plata (2) HIGA. Dr Alende. Mar Del Plata

Introducción: la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) constituye una patología con un alto índice de recaídas y una sobrevida libre de enfermedad que no ha variado significativamente en los últimos años. El trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH) como estrategia de consolidación ha mostrado resultados promisorios en algunos estudios.

Objetivo: mostrar la experiencia de nuestro centro con TAPH en el tratamiento de consolidación de pacientes (ptes) con LMA.

Materiales y métodos: entre junio de 1993 y junio de 2011 ingresaron en nuestro centro 225 ptes con diagnóstico de LMA. 47 de ellos recibieron TAPH como consolidación (27 mujeres y 20 varones). La edad media en el momento del trasplante fue de 35 años (8-59). El riesgo citogenético de los ptes al diagnóstico fue evaluado en 34 casos (72%): 4 ptes (8.5%) presentaban riesgo favorable, 21 (44.5%) riesgo intermedio y 9 (19%) riesgo desfavorable; en 13 ptes (28%) el riesgo citogenético era desconocido. 43 ptes se encontraban en RC1 y 4 en RC2. La fuente de células precursoras fue médula ósea en 20 casos, sangre periférica en 18 y ambas en 9. El régimen de acondicionamiento utilizado fue BUCY en 41 ptes y BUCY-VP en 6 ptes. **Resultados:** la media de células CD 34/kg infundida a los ptes fue de 3.3 x 106/kg. El tiempo medio en alcanzar el engraftment de neutrófilos fue de 24 días y de plaquetas de 40 días. La internación promedio fue de 35 días. La mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) fue de 12.7 % (6 ptes), los 6 fallecieron por sepsis en el período de aplasia. Con una media de seguimiento de 47 meses, la sobrevida global estimada a 5 años fue de 38% y la sobrevida media de 32 meses.

Conclusiones: el TAPH constituye una herramienta de utilidad en el tratamiento de los ptes con LMA. En nuestra experiencia un 38% de los pacientes se encuentran vivos proyectados a 5 años. Actualmente debería considerarse como una opción válida de consolidación en ptes de riesgo citogenético intermedio, grupo al que pertenecían la mayoría de nuestros pacientes.

<p>ESTUDIO DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES DE LAS CITOQUINAS TUMOR NECROSIS FACTOR-α (TNFα) E INTERFERON-γ (IFNγ) EN PACIENTES CON SÍNDROMES DE FALLA MEDULAR ADQUIRIDA DE LA REPÚBLICA ARGENTINA</p> <p>Bestach Y1, Sieza Y2, Bolesina M3, Aversa L4, Attie M4, Riccheri C5, Verri V6, Rivas M7, Larripa I1, Belli C1.</p> <p>Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires1; HIGA "San Martín", La Plata2; Hospital "J. M. Ramos Mejía", Buenos Aires3; Hospital de Niños "R. Gutiérrez", Buenos Aires4; Hospital Nacional "Prof. A. Posadas", Buenos Aires5; H.G.A "C. G. Durand", Buenos Aires6; Hospital Universitario Austral, Pilar7. República Argentina.</p>	OA104
--	--------------

Los Síndromes de Falla Medular Adquirida se caracterizan por presentar deficiencias en la función hematopoyética y, como consecuencia, hipocelularidad medular y citopenias periféricas. Existen numerosas evidencias que involucran la participación de mecanismos inmunes mediados por células T como una de las posibles vías fisiopatológicas que conduciría a la supresión de la hematopoyesis. Una mayor producción de las citoquinas pro-inflamatorias TNF α e IFN γ , típicas de la respuesta inmune celular T helper 1, induciría a un aumento en la tasa de apoptosis de los precursores hematopoyéticos, causando falla en la función medular. Las variantes génicas -308A del gen TNF α y 1349CA₁₂* del IFN γ se asocian con una mayor producción de las citoquinas respectivas.

En este estudio se analizaron los polimorfismos -308G/A del gen TNF α (PCR-RFLP) y 1349(CA)_n del IFN γ (PCR-poliacrilamida) en 92 individuos sanos y 38 pacientes (30 Anemias Aplásicas-AA, 5 Síndromes Mielodisplásicos hipoplásicos, 1 Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y 2 Aplasias Puras de Glóbulos Rojos). Las frecuencias genotípicas halladas para el TNF α fueron de 0,29 (A/A y G/A) y 0,71 G/G en los pacientes vs 0,14 y 0,86 en los controles, respectivamente ($p=0.0795$). Mientras que, para el IFN γ fueron de 0,60 (CA₁₂*/CA₁₂* y CA₁₂*/CA₁₂*) y 0,40 CA₁₂*/CA₁₂* vs 0,55 y 0,45 en los controles, respectivamente ($p=0.6971$). Los pacientes con AA que portan el alelo CA₁₂* presentaron tendencia a menores niveles de hemoglobina (6,7 \pm 1,7 vs 7,7 \pm 1,4 g/dL, $p=0,0872$). Se observó que 30/38 (79%) pacientes vs 54/92 (59%) controles mostraron al menos uno de los alelos asociados a mayor producción de citoquinas ($p=0.0426$).

Según los resultados preliminares obtenidos, en este grupo reducido de pacientes, existen diferencias significativas en la presencia de al menos un alelo asociado a mayor producción de estas citoquinas, y una tendencia en cuanto a la presencia del alelo -308A del TNF α . Los datos sugieren que el estudio de polimorfismos, implicados en la respectiva expresión diferencial, permitirá avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la falla medular, pudiendo contribuir al desarrollo de futuras terapias inmunomoduladoras.

<p>REGISTRO ARGENTINO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (RAEH-SMD) DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA. GRUPO DE ESTUDIO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS</p> <p>Prates M.V. (1), Rivas M.M.(2), Fazio P(3), García JJ(4), Sackamnn F(5), Nucifora E(6), Martín C(7) y Halperín N (8)</p> <p>(1)Hospital Italiano de La Plata, (2) Hospital Universitario Austral, (3)HIGA SM La Plata, (4) Hospital Privado Centro Médico de Córdoba,(5)FUNDALAU, (6) Hospital Italiano de Buenos Aires (7) Consultorio de Hematopatología, La Plata.(8) Hospital de clínicas " José de San Martín"</p>	OA105
--	--------------

Con la intención de evaluar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con SMD de nuestro país se creó el RAEH-SMD basados en la experiencia obtenida con el Estudio Piloto de SMD (Hematología, vol. 14-N°3). Se utiliza un sistema de reclutamiento de datos online para facilitar la inclusión de pacientes (ptes). Se incluyeron 329 ptes con diagnóstico de SMD a partir de enero de 2007 hasta mayo 2011 de 19 centros del país. La mediana de edad de 70 años (r 20-90), ♀ 135, ♂:194. SMD primarias 268(81%), secundarias 41(12%), sin datos(SD) 20(7%). Se clasificaron según FAB 268(81,5%): AR 138(51,5%), AREB 43(16%), AREB T19(7%), ARSA 19(7%), LMMC 29(11%), No Clasif 15(5,6%). De acuerdo a la OMS: 268(81,5%): AR 41(15,3%), AREB-1 20(7,5%), AREB-2 32(12%), ARSA 8(3%), CRDM 87(32,5%), CRDM SA 12(4,5%), NR 5(2%), TR 9(3,4%), SMDi 2 (7%), 5q-10(3,7%), No clasif 38(14,8%).

Se realizó estudio citogenético en 288 ptes (87,5%). Pudieron reproducirse los scores pronóstico: IPSS: 215 ptes (65%), WPSS: 137(41,6%), MDA Score: 157(47,7%) y en todos se obtuvo correlación entre el grupo pronóstico y la sobrevida con valor estadísticamente significativo (Log Rank test $p < 0.001$) en todos los grupos analizados. Se analizaron las comorbilidades según score de Charlson en 253 ptes (77%). Otros datos consignados en el registro son: los hallazgos histopatológicos de MO (celularidad, fibrosis, distribución celular, CD 34); Inmunotipificación por citometría de flujo según consenso del GRCF, los tratamientos realizados: soporte (transfusional, G-CSF, EPO, vitamínico), quimioterapia, quelación, hipometilantes, inmunomoduladores, inmunosupresores, trasplante alogeneico.

A pesar de que la completitud de los datos no es óptima consideramos que este registro puede ser el inicio para obtener un conocimiento adecuado de la epidemiología y las características de los SMD en Argentina si logramos tener una adecuada representatividad.

<p>UTILIDAD E INTERACCIÓN ENTRE LOS SCORES PRONÓSTICOS APLICADOS A PACIENTES DEL REGISTRO ARGENTINO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (RAEH-SMD) DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA</p> <p>Crisp R; Alfonso G; Flores G; Santos I; Verri V. Grupo de Estudio de SMD de la SAH. Hospital Nacional Prof. A. Posadas. Hospital Durand. Hospital Militar</p>	OA106
--	--------------

INTRODUCCION: El pronóstico de los ptes con SMD es extremadamente heterogéneo. El score más utilizado, el IPSS, si bien es útil no es suficientemente preciso, por lo cual se han desarrollado otros scores alternativos.

OBJETIVOS: Evaluar la interacción entre los tres scores pronósticos de uso más corriente.

MATERIALES y METODOS: Se analizaron 176 ptes registrados en el RAEH-SMD. Se evaluó la sobrevida global (SG) y el tiempo de evolución a leucemia aguda (E_LA) para cada uno de los scores pronósticos IPSS, MD Anderson (MDA) y WPSS. Se analizó la implicancia de la aplicación de un segundo score a los ptes clasificados originalmente bajo otro.

RESULTADOS: Los scores aplicados individualmente permiten diferenciar significativamente los subgrupos tanto en la SG como en la E_LA. El 41% de los ptes con IPSS bajos son asignados a alto riesgo por el MDA, pero sólo el 8 % para el WPSS. Los Int-1 del IPSS presentan una situación inversa, siendo sólo el 3% de riesgo alto para el MDA y el 29% de riesgos altos para el WPSS. Los IPSS Int-2 son reasignados totalmente a riesgos altos por el WPSS y sólo el 48% por el MDA. Sin embargo, el análisis de los ptes clasificados por IPSS no muestran diferencias significativas cuando se les aplica los otros dos scores. El IPSS logra discriminar a los ptes de bajo riesgo e Int-1 del MDA ($p=0,0049$ y $p=0,0317$ respectivamente) en cuanto a la SG y el WPSS sólo a los de bajo riesgo ($p=0,0039$). Ambos scores discriminan la E_LA de los ptes con bajo riesgo del MDA (IPSS $p=0,0008$; WPSS $p=0,0003$). La aplicación del IPSS sobre el WPSS no genera subclasificaciones significativas. El MDA logra subclasificar significativamente ($p=0,0014$) los ptes con WPSS alto en cuanto a la SG.

CONCLUSIONES: Si bien los tres scores aplicados individualmente permiten establecer un valor pronóstico en los ptes, la aplicación consecutiva de un segundo score logra establecer una subclasificación algunas veces significativa. La aplicación del WPSS a los ptes de bajo riesgo del MDA y el IPSS a los de riesgo Int-1 permite identificar a aquellos ptes de peor pronóstico. La aplicación del MDA a los ptes con WPSS alto permite identificar a los de SG más prolongada.

<p>MODIFICACIONES EN EL SCORE IPSS PARA MEJORAR SU PREDICCIÓN PRONÓSTICA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD).</p> <p>Arbelbide J(1), Basquiera Ana L(2), Girardi B(1), Venica C(1), Benzadon R(3), Fantl D(1). Hospital Italiano de Buenos Aires(1), Hospital Privado Centro Médico de Córdoba(2), CEMIC(3). Grupo de Estudio de SMD de la SAH.</p> <p>Desde 1997, el score de IPSS es el más comúnmente empleado para estratificar el riesgo pronóstico en los SMD. Sin embargo recientemente, otros scores como el MD Anderson y el WPSS han estratificado pacientes con peor pronóstico en el grupo de Riesgo Bajo y Int-1 del IPSS, desafiando su predicción pronóstica clásica.</p>	OA107
---	--------------

Objetivo: Determinar variables pronósticas que mejoren la predicción del IPSS. **Material y Métodos:** Se evaluaron 211 ptes con SMD Primarios ingresados al registro de SMD de la SAH entre enero del 2007 y mayo del 2011. Se clasificó a la población según scores IPSS, WPSS y MD Anderson y Charlson. Se analizaron las variables en forma univariada y multivariada por modelos de regresión de Cox. **Resultados:** Edad: 70 (20-90), sexo M:58%, IPSS RB:99, Int-1:70, Int-2:28 y RA:14 ptes. Se encontró que el performance status (≥ 2) y el soporte transfusional mejoraron significativamente al IPSS ($p < 0.0001$). Se generó un IPSS modificado (IPSSm) donde la presencia de estas variables produce el pasaje a la categoría de riesgo del IPSS siguiente. Se establecieron 4 grupos de IPSSm: RB:94, Int-1:65, Int-2:28 y RA: 13 con sobrevida (mediana) en meses: No alcanzada (NA), NA, 22(IC95%:13-30) y 10(IC95%:8-12) meses, respectivamente para cada subgrupo ($p < 0.0001$). El score de WPSS y MD Anderson mostraron una significativa predicción de sobrevida ($p < 0.0001$ y $p < 0.0001$ respectivamente), mientras que la comorbilidad por Charlson no fue significativa. El IPSSm mejoró la predicción de sobrevida para cada subgrupo de IPSS excepto el RA. También el IPSSm mostró mejorar la predicción de sobrevida para cada grupo de riesgo en comparación a los scores de WPSS y MD Anderson. **Conclusiones:** En nuestra serie, el P.status ≥ 2 y el soporte transfusional fueron las 2 variables evaluadas de mayor peso pronóstico para mejorar el IPSS. El IPSSm demostró una significativa predicción para cada subgrupo y mejorar los resultados del IPSS para subgrupos de RB, Int-1 y Int-2. Si bien los resultados preliminares son alentadores, requieren ser validados en una cohorte independiente de ptes con SMD para completar la validación de este nuevo score pronóstico.

SOBREVIDA PROLONGADA EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGENEICO (TMO)

OA108

Prates MV(1), Remaggi G 2), Rivas MM(3), Basquiera AL(4), Yantorno S(1), Martínez Rolón J(2), Berro M(3), Sturich AG(4), Burgos R(5), Milone J(1), Fernández I(2), Kusminsky G(3) y García JJ(4)

1- Área de Hematología. Hospital Italiano de La Plata 2- FUNDALEU 3- Hospital Universitario Austral 4- Hospital Privado Centro Médico de Córdoba 5- Instituto Alexander Fleming

Resumen:

Introducción: Los SMD son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales caracterizadas por hematopoyesis ineficaz, citopenias progresivas y riesgo de progresión a LMA. Si bien la única opción curativa es el TMO sólo entre el 5 y 10% de los pacientes acceden a esta modalidad terapéutica. La experiencia previamente reportada (Hematología vol14, N°3) demuestra la efectividad de esta modalidad terapéutica en los pacientes con SMD en nuestro país.

Objetivo: Evaluar sobrevida libre de eventos, sobrevida global y toxicidad del TMO en pacientes con SMD y si estos resultados se sostienen en el tiempo.

Material y métodos: Entre junio de 1995 y marzo 2011, 42 pacientes fueron sometidos a TMO. Sexo: F 20, M 22, mediana de edad: 42 a (r 3-65). Se clasificaron según OMS al momento del TMO: CRDM (9) CRDMSA (2), AREB1 (10), AREB2 (5), LMA (10), SMD/SMP (1), SMDi (3). El IPSS fue Alto riesgo en el 58% y Bajo en el 42% de los casos. 39 pts presentaban PS 0-1 y 12 tenían alguna comorbilidad. Recibieron como esquema de acondicionamiento mieloablativo (Bucy o similar) 22 pacientes y de intensidad reducida (Flu-Bu o Flu-Mel) 20, combinado con ATG en la mayoría de los TMO no relacionados (TMONR). Los pacientes de alto riesgo se trasplantaron con una mediana de meses desde el diagnóstico al TMO de 8,5 m y los de bajo de 18,5 m.

Resultados: Con un seguimiento medio de 44 meses la sobrevida global fue de 48% y la sobrevida libre de eventos de 43%. La sobrevida es similar comparando donante relacionado vs NR (p NS) acondicionamiento mieloablativo vs intensidad reducida (p NS). La mortalidad relacionada al procedimiento fue de 19% (6 de 8 pts fueron TMONR).

Conclusiones: En nuestra experiencia el TMO es una opción de tratamiento factible con moderada toxicidad y logra curar a un número significativo de pacientes, estos resultados se mantiene en el tiempo de acuerdo a nuestra experiencia previa.

FLUDARABINA, CICLOFOSFAMIDA Y RITUXIMAB: UNA COMBINACION EFICAZ COMO TRATAMIENTO DE 1RA LINEA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: ACTUALIZACION DE LA EXPERIENCIA EN FUNDALEU.

OA109

Autores: Pavlovsky C, Sackmann F, Pavlovsky M.A, Fernández I, Milone G, Pavlovsky A, Narbaitz M, Monreal M, Lastiri F, Pavlovsky S (†).
FUNDALEU, Buenos Aires.

Antecedentes: La combinación de fludarabina (FLU), ciclofosfamida (CFM) y rituximab (FCR) es el tratamiento establecido como 1ª línea en leucemia linfática crónica (LLC) en pacientes menores de 70 años sin comorbilidades. **Objetivos:** 1-Evaluar la eficacia de FCR mediante tasas de respuestas, sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG). 2-Evaluar al CD38 y enfermedad mínima residual (EMR) como factor pronóstico de progresión. **Pacientes y Métodos:** Se evaluaron 54 pacientes (pts) con LLC tratados con FCR en 1ª línea. FCR consistió en: FLU (25mg/m²x3), CFM (250mg/m²x3) y Rituximab (375 mg/m²x1), ev, cada 28 días, por 4-6 ciclos. Se consideró CD38 (+) a aquellos que tenían > 7% de expresión. Se definió remisión completa (RC)/EMR(-) a RC según criterios NCI-WG con presencia de <1% de linfocitos B clonales CD5+ por citometría de flujo.

Resultados: De los 54 pts analizados, 21 (39%) presentaron CD38 (-). Obtuvieron RC/EMR(-) 43/54 (80%), respuesta parcial/EMR(-): 2/54(4%), EMR(-) en sangre periférica sin biopsia: 6/54 (11%); es decir que 51/54 pts (94%) lograron EMR(-) al finalizar FCR. La mediana de seguimiento fue de 50 meses (rango 4-121). La SLP y SG a 5 años fue de 64% y 84% respectivamente. Los pts CD38(-) presentaron mayor SLP a 5 años que los CD38(+) (84% vs 44%, p=0.049). Los pts con EMR(-) presentaron mayor SLP y SG que los pts con EMR(+) (68% vs NA, p<0.001 y 87% vs NA, p=0.003, respectivamente). En el análisis de regresión de Cox, el CD38 demostró ser un factor pronóstico independiente en SLP (RR 6.2, p=0.016). La EMR no pudo ser analizada por el escaso número de eventos positivos.

Conclusiones: FCR fue un esquema eficaz ya que indujo altas tasas de RC/EMR(-) con SLP y SG prolongadas. El CD38 pudo identificarse como un marcador pronóstico de progresión en pacientes con LLC tratados con FCR.

EVALUACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES MCL1, GSTP1 y DKK1 EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE.

OA108bis

Stella F1, Panero J1, Fantl D2, Arbelvide J2, Slavutsky I1.

1Depto de Genética, Academia Nacional de Medicina y 2Servicio de Hematología, Hosp Italiano, Buenos Aires, Argentina.

Resumen:

El mieloma múltiple (MM) presenta un curso clínico variable, no siendo suficientes los factores pronóstico clásicos para predecir la evolución de la patología. Estudios de microarrays permitieron identificar probables marcadores moleculares. En este trabajo se evaluó la expresión de los genes MCL1, GSTP1 y DKK1 en células de médula ósea (MO) de 52 pacientes con MM (24 varones; edad media: 67 años; rango: 30-87 años; estadios Durie & Salmon: I: 29%, II: 17%, III: 54%), y linfocitos de sangre periférica de controles. Se efectuó extracción de ARN, síntesis de ADNc por RT-PCR y cuantificación mediante PCR en tiempo real. El 21% de los pacientes mostró sobreexpresión de MCL1, el 43% de GSTP1 y el 36% de DKK1. Para cada gen, se identificaron pacientes con alta y baja expresión tomando como punto de corte la media de los controles. Los tres genes mostraron diferencias significativas respecto de los controles y entre grupos (Tabla 1). Se observó una fuerte correlación entre los niveles de expresión de GSTP1 y DKK1 (p<0,0001).

Tabla 1: Perfiles de expresión (X±DS) en pacientes con MM y controles

Grupo	MCL1	GSTP1	DKK1
Controles	2,65±2,84	0,05±0,02	8,98E-07±1,33E-06
Baja expresión	0,22±0,29**	0,01±0,01**	2,98E-06±3,25E-06†
Alta expresión	3,71±2,81	0,18±0,22	6,53E-04±7,71E-04*

Diferencias significativas respecto de controles *p<0,0001, **p=0,039; entre grupos †p<0,0001, †p=0,008.

Los resultados se compararon con los parámetros clínicos. La expresión de MCL1 mostró una correlación positiva con los niveles de β2microglobulina (p=0,0068). DKK1 presentó asociación significativa con el porcentaje de infiltración de la MO (p=0,0498), el 68% de los casos con sobreexpresión de este gen mostraron lesiones líticas respecto del 44% con baja o nula expresión. Si bien no se observaron diferencias significativas, el grupo con alta expresión de DKK1 presentó una sobrevida (SV) de 45,5 meses en tanto que la curva no alcanzó la media de SV en los casos con bajos niveles. La expresión de GSTP1 no mostró asociación con los parámetros clínicos. Los datos obtenidos muestran la heterogeneidad del MM y sustentan un probable rol de MCL1 y DKK1 como marcadores moleculares de la enfermedad.

LLC LF TRATAMIENTO CON FLUDARABINA, CICLOFOSFAMIDA Y RITUXIMAB EN PACIENTES AÑOSOS

OA110

Drs. R. Perez@, G. Minué, S. Sanchez, M. Barbona, N. Díaz Velez, E. Ruiz, L. Caicedo, L. Del Valle, V. Vázquez.

Htal. Español Bs. As.

Introducción: La LLC tiene su pico de incidencia en pacientes (pts.) mayores de 65 años con una media de edad al diagnóstico de 70 años. Por lo tanto 3/4 partes de todos los pts. son mayores de 65. Así mismo los datos publicados recientemente muestran que la edad es el más importante factor pronóstico en LLC. La combinación de Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab es considerado el tratamiento de elección en pacientes con LLC o, como esquema de segunda línea en LF. Sin embargo los pacientes añosos no toleran este tratamiento fundamentalmente por las comorbilidades que suelen afectarlos. En estos casos el Cloramfucilo parece ser el tratamiento de elección. Sin embargo regímenes basados en combinación de R-FC, han demostrado prominentes resultados en este grupo etario, sobre todo en aquellos con buena función renal sin comorbilidades relevantes. En relación a los beneficios de la reducción de dosis los datos están pendientes.

Materiales y Métodos: Entre marzo del 2008 y julio del 2011, se trataron con R-FC 13 pts., (11 con LLC y 2 con LF). De estos 10 varones y 3 mujeres. La media de edad 70 años (60-80 años). Las dosis: Rituximab 375mg/m²/día, Fludarabina: 40mg/m²/día (1 a 3) y Ciclofosfamida: 300mg/m²/día (1 a 3), c/ 28 días por 6 ciclos. Se realizó profilaxis con Bactrim 3 veces por semana por 12 meses. 7 pts. recibieron el tratamiento en primera línea y 4 pts. en 2ª línea. La estadificación clínica de los pts. con LLC a la presentación: 3 Binet B, Rai I, 2 Binet B- Rai I, 4 Binet A- Rai II y 2 Binet C- Rai III. Las complicaciones del tratamiento fueron: Neutropenia severa en 10 casos, anemia y trombocitopenia severa con requerimiento transfusional en 10 pts. Dos pts. desarrollaron sepsis a punto de partida respiratorio (de los cuales uno falleció) y un paciente meningitis herpética. Alcanzaron RC y RPM (evaluado por recuento de linfocitos en SP, ERM por aspirado medular con inmunomarcación, ausencia de adenomegalias y visceromegalias, ausencia de síntomas y hemograma con rto neutrófilos, plaquetas y hemoglobina normales), el 80 % de los pts. (10 pts.).

Conclusión: Si bien los resultados alcanzados en esta serie de pts. se puede considerar óptima el grado de toxicidad observada en la misma nos hace concluir que el ajuste de dosis debe contemplarse en los pts. añosos aun sin contar con datos suficientes para evaluar los beneficios.

ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES ANTIAPOPTÓTICOS MCL1, BCLXL y ABL EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA.

OA110bis

Travella A1, Gonzalez M1, Stanganelli C1, Rodríguez A2, Larripa I1, Slavutsky I1.
1Departamento de Genética y 2Servicio de Hemato-Oncología, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

La leucemia linfocítica crónica (LLC) se caracteriza por la acumulación de células B maduras asociada a una disregulación de la apoptosis, proceso controlado por diferentes genes. En este trabajo se evaluó la expresión de los genes *MCL1* y *BCLXL*, miembros anti-apoptóticos de la familia BCL2, y *ABL* una tirosina kinasa importante en la sobrevida de las células LLC. El análisis se efectuó en células mononucleares de sangre periférica de 45 pacientes (26 varones; edad mediana: 67; rango: 15-83; estadios Rai: 0:30%, I-II:46%, III-IV:24%), y 7 controles normales (CN), mediante PCR en tiempo real con metodología SybrGreen, usando GAPDH como gen de referencia. Se emplearon curvas ROC para subdividir a los pacientes en grupos alta y baja expresión. Se evaluó el estado mutacional del gen *IGHV* mediante RT-PCR empleando primers sentido específicos para las familias V^H1- V_H7 y consenso antisentido J_H o C_μ. El gen *BCL-XL* presentó sobreexpresión en el 91% de los casos, ABL en el 87% y MCL1 en el 69%. Los niveles de expresión génica fueron significativamente mayores en pacientes respecto de CN para los tres genes evaluados (Tabla 1).

Tabla 1: Expresión génica (X±ES) en LLC y CN

Grupo	<i>BCL_{XL}</i>	<i>ABL</i>	<i>MCL1</i>
CN	0,004±0,001	0,019±0,004	2,74±0,28
LLC	0,066±0,009*	0,12±0,05**	38,35±18,09#

Diferencias significativas respecto de CN: *p=0,0007, **p=0,0146 y #p<0,0001.

Se detectó una fuerte asociación positiva entre los niveles de expresión de *BCL_{XL}* y *ABL* (p<0,0001). La correlación con los parámetros clínicos mostró diferencias sólo con los niveles de *BCL_{XL}* para la media de plaquetas (p=0,006) y de LDH (p=0,036), entre los grupos de alta y baja expresión, y una tendencia a asociación positiva con el recuento de blancos (p=0,06). Si bien no alcanzó diferencias significativas, *BCL_{XL}* y *ABL* mostraron menor expresión en los casos con *IGHV* mutado respecto de *IGHV* no mutado. *MCL1* no mostró asociación con los otros dos genes ni con el estado mutacional de *IGHV*. Estos resultados indicarían la participación de *BCL_{XL}* en la inhibición de la apoptosis de las células leucémicas, sugiriéndose que este gen sería un probable marcador molecular en LLC.

DETECCION DE LA MUTACION JAK 2 V617F (J) EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC)

OA111

Sieza, Y (1;2); Riva, ME(1); Bunzel, S(1); Gelemur, M(1); Palumbo, M(2)
1 Scio de Hematología HIGA San Martín, La Plata 2 Laboratorio de Biología Molecular, Región Sanitaria XI, Ministerio de Salud de la Pcia de Bs As

Introducción: En la literatura hay comunicaciones aisladas del hallazgo de la mutación (J) en pacientes (pts) con LMC.

No se reportan en estos casos características clínicas atípicas de LMC.

Objetivo: Demostrar la presencia de (J) en pt con LMC sin otra Neoplasia Mieloproliferativa Crónica (NMP) Phi negativa

MyM: Estudio retrospectivo de 32 pts con LMC en fase crónica en seguimiento en nuestro centro

Se analizó la presencia de (J) mediante ARMS – PCR (Amplification Refractory Mutation System) usando Hot Start Taq Polimerasa a partir de ADN genómico

Se evaluó el estado citogenético (Phi) y molecular (niveles de transcritos Bcr/Abl según IS) al momento del estudio

Se analizó: Hto, Hb y Plaquetas al diagnóstico y se comparó entre los (J) + y – aplicando test de t de Student

					estado LMC al momento del estudio (J)	t e/diag de LMC y estudio (J)			
JAK2 V617F	n (%)	Edad X(años)	DS	♂ / ♀	Phi +	Phi (-) sin RM	≥ RM Mayor	X (meses)	DS
NEG	27 (84)	44.1	15.23	1.07	14	7	8	46	38
POS	5 (16)	55.2	8.17	0.66	2	0	3	92	70
p		0.12		1.0					0.03

JAK2 V617F	Hto (%) (rango)	DS	Hb (g/dl) (rango)	DS	Pla (x10 ⁹ /l) (rango)	DS
NEG	30.8 (25-40)	4.3	10.61 (7.9-13.8)	1.52	448.9 (60-1225)	298.53
POS	42.2 (35-47)	5.72	13.78 (11.4-15.4)	1.77	576.0 (322-925)	317.07
p	< 0.000		< 0.000		0.39	

El momento del estudio de la mutación indicaría que (J) podría coexistir con Bcr/ Abl al diagnóstico o adquirirse en la evolución de LMC

Conclusión: La presencia concomitante de translocación Bcr/ Abl y JAK 2 V617F en 5 casos en nuestro grupo de pts con LMC resulta sumamente llamativa, dada la rareza de su reporte En la literatura la LMC con (J) se desarrolló a partir de NMP previa pero sería posible que la mutación del JAK 2 fuera adquirida por las células Phi +, coexistiendo mutaciones específicas de dos NMP diferentes

Proponemos un estudio prospectivo de (J) en LMC, con detección de la mutación al diagnóstico y en la evolución

VALOR PREDICTIVO DE LA RESPUESTA MOLECULAR A TRES MESES EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA

OA112

Pérez M, Dalmoroni J, Orlando S, Saba S.
Servicio de Hematología, Hemoterapia y UTMO, Hospital Dr. Rodolfo Rossi, CUCAIBA, La Plata, Buenos Aires.

Objetivo: Evaluar la respuesta molecular (RM) por QRT-PCR a tres meses (m) de tratamiento con Inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) y su valor predictivo para obtener respuesta citogenética completa (RCC) a 12m, RM mayor (RMM) a 18m, y sobrevida libre de progresión (SLP).

Introducción: Se ha destacado la importancia de lograr RM de 10% BCR/ABL en IS o más profunda luego de 3m de tratamiento con ITQ, y su asociación con SLP. Los pacientes (pac) con una RM de 1 a 10% a 3 m tienen un 92% de probabilidades de lograr RCC; con <1%, 98%; pero el riesgo de progresión es tres veces mayor en los pac con RM >1%, y similar a los que presentan RM>10%. En cuanto a la probabilidad de RMM los pac con QRT-PCR <1% tienen 94%; entre 1 y 10%, 62%; y >10% de 35%.

Materiales y Métodos: 10 pac, edad promedio 46,4 años (34-67), relación M:F 4:6, iniciaron tratamiento con ITQ (Imatinib 9, Nilotinib 1) desde el año 2006. Se realizaron estudios moleculares con QRT-PCR (IS) para determinar RM a 3 m. Se evaluó RC y RM a los 12 m, RM a los 18 m, y sobrevida libre de progresión, y respuesta a largo plazo. Seguimiento de 18 a 66 m.

Resultados: 4 pac obtuvieron RM<1%, de los cuales todos lograron RCC a los 12 m, 3 pac RMM Mayor (RMM) o completa (RMC), a los 18 m, 1 pac RMMenor, y los 4 pac. se encuentran en RMM o RMC a 40.5 m (18 a 60m). 4 pac. obtuvieron RM entre 1% y 10%, 2 pac. en RCC a los 12 m, RMM y RMMenor a los 18 m, y RMM y RMC a 55 y 66 m. Los otros 2 pac sin RCC a los 12 m obtuvieron RMM mínima y RMM Nula a los 18 m, con cambio a ITQ 2º generación, y actualmente están en RMM mínima y RMMenor. Una pac presenta Mutación: M351T. 2 pac con RM>10 %, lograron RCC a los 12 m y RMMenor y RMM a los 18 m, y están actualmente RMC. En uno de ellos se aumentó la dosis de Imatinib, y el 2º no tuvo buena intensidad de dosis al inicio por toxicidad hematológica G IV, que obligó a suspender to, bajar dosis, y luego recibió dosis adecuada. Ningún paciente progresó.

Conclusiones: se destaca la importancia de la RM en los primeros meses de tratamiento, para la evolución posterior de la enfermedad y la utilidad de un seguimiento más cercano con intervenciones tempranas en pacientes con RM>1%.

REGISTRO ARGENTINO DE ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS (RAEH). LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

OA113

Enrico A, Moiraghi B, Klein G, Bendek del Prete G, Cabrejo M, Crisp R, García P, Gil M, López I, Cicchetti A, Alzueta A, Rojas F.
Grupo de trabajo de LMC de la Sociedad Argentina de Hematología

Introducción: La Sociedad Argentina de Hematología ha tenido dentro de sus proyectos, la concreción de un registro unificado de enfermedades hematológicas. El resultado de la obtención de datos epidemiológicos y clínicos de las enfermedades hematológicas, permitirá obtener en principio un mapa de distribución relativa a la población de referencia, relacionar con potenciales causas medioambientales y fundamentalmente racionalizar la provisión de recursos.

Objetivo: analizar las características de los pacientes con LMC ingresados al RAEH. Evaluación del primer año del registro.

Materiales y Métodos: Se incluyeron pacientes ingresados al RAEH entre los años 2010-2011, pertenecientes a 10 centros de la RA y 31 médicos que reportaron pacientes.

Resultados 191 pacientes fueron ingresados. La X edad fue de 50 años (r: 18-86) mujeres: 83 varones: 108. Los datos ocupacionales no evidenciaron un patrón característico. El 97,5% de los pacientes fue diagnosticado en fase crónica, mientras que 3,5% en fase acelerada/crisis blástica. En los estudios citogenéticos fuera de la t (9,22) se detectaron 14 alteraciones adicionales que fueron las mas frecuentes: doble cromosoma filadelfia, monosomía del 12. El estudio Fish al diagnostico se registro en el 17%. La biopsia de medula ósea fue reportada en el 49%. El BCR/ABL cualitativo al diagnóstico fue registrado en el 4.5% de los pacientes El seguimiento con estudios moleculares fueron registrados en el 51%.

De la población ingresada el 32 % recibió Interferón como terapéutica previa a IM, el 82% hizo IM 400mg, el 33% debió escalar dosis. A segunda línea de tratamiento con Dasatinib se registró el 34% de los pacientes y Nilotinib el 16%. Progresaron a crisis Blástica o fase acelerada el 11% de la población ingresada y el 9% falleció

Conclusiones. Se evaluó el primer año de funcionamiento del RAEH, en LMC. Reflejo la experiencia de 10 centros. Se analizaron los datos que nos permitirá en sucesivos años conocer la epidemiología de la enfermedad, los recursos disponibles para mejorar la accesibilidad de los pacientes.

DETECCION DE LA MUTACION JAK2 V617F EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS MEDIANTE ARMS-PCR Y DISCRIMINACION ALELICA

OA114

Zanella L1, Pratti A2, Iommi P1, Lang C3, Basaglia A1, Pombo P1, Garbiero S3, Fernandez V3 Gomez O3, Venchi R3, Saavedra J3, Brandt M3, Peretz F3, Moro D3, Aggio M3, Silenzi N3, Di Paolo D3, Raña P3, Cabanne V3, Diaz G3, Kurchan A3, Mur N3, Manera G3, Prettel M3, Almar M3, Furque M3, Pasquali J3, Ríos Part3, Casale F3, Jones L3, Niborsky R3, Aletti G3, Alzueta A3, Cocco G3, Di Chiara R3, Nieves L3, Martín N3, Espina B3, Martín Na3, Sbdar C3, Passanisi M3, Paoletti M3, Ferreras R3, Perozzi A3, Larregina A3, Meriño Rogel F3, Venchi R3, Bolo H3, Ferrando P3, Bartomioli M3, Bragós I 2, Agriello E13.

1LEB, Bahía Blanca; 2Cátedra de Hematología, Facultad Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, 3Grupo Hematológico del Sur.

Introducción: las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son un grupo de patologías clonales malignas cuyas principales entidades son: Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Esencial (TE) y Mielofibrosis Primaria (MFP). Su patogénesis molecular está asociada a la mutación somática adquirida del gen JAK2 (JAK2 V617F). Esta mutación se presenta en 85-97% de PV, 50-60% de TE y MFP, mientras que no se ha encontrado en sujetos sanos ni en pacientes con eritrocitosis secundaria (ES). Dada su alta frecuencia, su identificación ha tenido un fuerte impacto en el diagnóstico, la clasificación y el tratamiento de estas patologías.

Objetivo: evaluar la presencia de la mutación JAK2 V617F en nuestra población de pacientes con sospecha clínica de NMP, por ARMS PCR y/o Discriminación Alélica (DA). Materiales y métodos: se estudiaron 192 pacientes: 72 PV, 64 TE, 16 MFP, 22 pacientes con poliglobulia secundaria y 18 NMP inclassificables. La mutación JAK2 V617F se detectó en ADN genómico obtenido de sangre periférica o médula ósea extraída con EDTA por dos métodos. En una primera etapa, la detección se realizó por ARMS PCR según publicación de Jones y colaboradores y luego por DA según Taqman SNP Genotyping Assay determinando además carga alélica. Los resultados negativos por el primer método fueron reevaluados por DA.

Resultados: de los pacientes estudiados fueron positivos 65/72 PV (90%), 44/64 TE (69%) y 8/16 MFP (50%). El 100% (n=22) de las poliglobulias secundarias fueron negativas y en 18/18 casos de NMP inclassificables no se encontró la mutación. Tres pacientes evolucionaron a LMA (1/72PV Jak 2+, 1/16MF y 1/18NMP inclassificables ambos Jak 2-).

Conclusiones: la mutación JAK2 V617F fue detectada en el 90% de PV, 69% de TE y 50% de MFP, datos comparables a lo reportado en la literatura. En los casos en que fueron evaluados por ambas técnicas (ARMS PCR y DA) no se encontraron diferencias en los resultados obtenidos.

LINFOMAS DIFUSOS DE CELULAS GRANDES B-NOS. CLASIFICACION INMUNOHISTOQUIMICA SEGUN ORIGEN CELULAR, INDICE DE PROLIFERACION CELULAR Y Bcl-2 ¿CUAL ES EL IMPACTO DE ÉSTAS VARIABLES EN LA EVOLUCION CLINICA DE LOS PACIENTES?

OA116

Caffaro MJ, Rojas Bilbao E*, Cáceres S*, De Stefano G, Cugliari S, Melillo L, Bonini N#, Zerga M.

Departamentos de Hematología y Anatomía Patológica*. Instituto de Oncología Ángel Roffo. Análisis estadístico#.

El linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) se caracteriza por un curso clínico agresivo. El tratamiento se asocia con remisiones duraderas en 50-60% de los casos. El score IPI permite estratificar a los ptes en grupos de riesgo. La clasificación por inmunohistoquímica (IHQ) en subgrupos según origen celular, podría tener correlación pronóstica. Algunas series sugieren asociación entre índice de proliferación celular Ki67, la expresión del EBV y el BCL-2 con evolución clínica.

Objetivos: 1) Realizar una correlación clínica-patológica entre subgrupos centrogerminal (CGB) y célula B activada (CBA) con IPI, respuesta al tratamiento, evolución y sobrevida global. 2) Valorar el impacto pronóstico de Ki67, Bcl-2 y EBV en la evolución. Método: Fueron ingresados 57 pacientes (ptes) con LDCG-B NOS entre 01/04 y 01/09, tratados con CHOP o R-CHOP. Se revisó el diagnóstico según WHO 2008. Se completó IHQ con CD10, BCL-6 y MUM-1. Se definió positividad de los marcadores: $\geq 30\%$ y Ki67 elevado $\geq 50\%$. Estadificación clínica: Ann Arbor. Evaluación de IPI. Se utilizó estadística descriptiva y chi-cuadrado con intervalo de confianza de 95%. Se evaluó sobrevida global (SG) y libre de eventos (SLE) con Kaplan-Meier.

Resultados: n: 57. Sexo masculino: 56.1%. Edad: M 58.3+/-16. Tratamiento R-CHOP: 57.9%. Respuesta global: RC 64.8% RP 9.3% Progresión o fallo 25.9%. RC con CHOP vs RCHOP: 50% vs 75% p: 0.08. RC según IPI: bajo + Int-bajo: 82%, Int-alto + alto: 46% p: 0.0005. RC en enf. bulky vs no bulky: 38% vs 81% p: 0.003. Recaída: 39% (n: 41), Rec. precoz: 87.5%. Rec. CHOP vs R-CHOP: 66% vs 23% (p: 0.007). Mortalidad: 32% (n: 54). Mort. CHOP vs R-CHOP: 47% vs 21.9% p: 0.048. SG: mediana 38m p25-75: 14-61m. SG CHOP vs R-CHOP: mediana 23m vs 40m. SG a 3 años: 54.7%. SLE a 3 años: 40%. Subgrupos CGB-CBA, EBV+ y Ki67 alto vs RC, rec, mort: ns. Ptes Bcl-2+ : > tasa rec (p: 0.02), > mort (p: 0.009), SG < (p: 0.09). Ptes Ki67 alto SG < (p:0.09).

Conclusiones: 1) El IPI define grupos pronósticos en nuestra población con diferencias significativas en las tasas de RC. 2) Los pacientes tratados con Rituximab presentaron una evolución más favorable. 3) La clasificación por IHQ no tuvo correlación con la evolución clínica. 4) La positividad de Bcl-2 y Ki67 elevado se correlacionan con evolución desfavorable.

LA MUTACIÓN JAK2V617F NO CONDICIONA LA RESPUESTA Y LA EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE) TRATADOS CON ANAGRELIDE (ANA)

OA115

Mela Osorio MJ*, Ferrari L*, Glembofsky AC, Goette PN, Marta RF, Lev PR, Molinas FC, Heller PG. *MM y FL contribuyeron en igual medida al trabajo
Hematología Investigación. IDIM A. Lanari. Facultad de Medicina, UBA. Buenos Aires

bien se demostró la superioridad de HU en prevención de trombosis, su potencial efecto leucemogénico no ha sido completamente descartado, mientras que los tratados con ANA presentan mayor frecuencia de mielofibrosis. Por ello, la elección entre HU y ANA en pacientes jóvenes es aún controvertida. El objetivo fue investigar si JAK2V617F condiciona la respuesta a ANA, con el fin de identificar subgrupos en los que ANA sea más beneficioso, lo que contribuiría a orientar el tratamiento. Se incluyeron 67 pacientes, 37 (9-80) años, tratados con ANA entre 1991/2010. Los JAK(+) (n=31) vs JAK(-) (n=36) presentaron, mayor hemoglobina (Hb), menos plaquetas y mayor trombosis (40% vs 13%, p=0.02). La duración del tratamiento fue 68 (4-176) meses y el seguimiento 110 meses (12-281). La respuesta (plaquetas <600x10⁹/l) fue similar en JAK(+) y (-), 93% vs 89%, p=0.7, sin diferencias en el control de plaquetas (400.000/ul ambos), ni el tiempo de respuesta, 7 (6-40) vs 14 (3-48) días, p=0.2. La dosis de inicio fue similar (2mg/día) y no hubo diferencias en la de mantenimiento (1.50-1.64mg/día). La frecuencia de trombosis durante ANA disminuyó 40% a 6% en JAK(+) y 13% a 2% en JAK(-), demostrando la eficacia del ANA en prevenir trombosis en ambos. No hubo diferencia en los efectos adversos y no motivaron el cese del ANA. Se observó disminución progresiva de Hb, más marcada en JAK(+) vs (-), 1.85 gr/dL vs 0.8 gr/dL, p=0.01. A pesar de que los JAK(+) tuvieron mayor descenso de Hb, la anemia tendió a ser menos frecuente, 8% vs 32%, p=0.07. La evolución a mielofibrosis a 9 años fue 15%, 19% en JAK(+) vs 11% en JAK(-), p=0.5, lo que motivó la suspensión de ANA. Esta frecuencia es mayor a la reportada, 4-10% a 10 años. En conclusión, ANA fue eficaz en normalizar las plaquetas y prevenir trombosis en JAK2(+) y (-), mientras que no hubo variación significativa entre ambos grupos en la anemia y mielofibrosis. La ausencia de diferencia tanto en la respuesta al ANA como en el desarrollo de complicaciones indica que la mutación JAK2 no constituye un parámetro que contribuya a determinar la elección terapéutica.

EXPERIENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LINFOMA DEL MANTO: USO DE CD200

OA117

Iommi P1,2,8, Pombo P1,2, Zanella L2, Lang C2, Basaglia A2, Brandt M18, Moro D8, Casale F, Peretz F8, Cocco G8, Aggio MC8, Garbiero S18, Paoletti M48, Ferreras R48, Perozzi A48, Pisani A8, Marino A8, Diaz G38, Martín N68, Kurchan A38, Sbdar C8, Mur N38, Agriello E1,2,8

1Servicio de Hematología, HIGA Dr. Penna, 2Laboratorio LEB, Bahía Blanca., 3Hospital Castro Rendón, 5LACHyBS, Neuquén, 4Servicio de Hematología HIGA Dr Allende, 6 Clínica Colón, Mar del Plata 8GHs

Introducción: El linfoma de células del manto (LM) representa aproximadamente el 6% de los LNH. Se presenta principalmente en varones de edad avanzada con adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia e infiltración de médula ósea con frecuente afección extranodal. Habitualmente se detecta sobreexpresión de ciclina D1 provocada por t(11;14)(q13;q32). El diagnóstico diferencial puede presentar dificultades. El CD200 es una glicoproteína de membrana que está ausente en células de LM y puede determinarse rápidamente por citometría de flujo multiparamétrica, ayudando de esa forma al diagnóstico diferencial de la entidad.

Objetivo: Mostrar la experiencia de nuestro grupo en el diagnóstico de esta patología usando un nuevo marcador: CD200.

Materiales y métodos: se evaluaron 320 pacientes con diagnóstico presuntivo de SLPCB. De ellos, 18 se clasificaron como LM, con una media de 60 años, 15 hombres y 3 mujeres. Las muestras procesadas fueron: sangre periférica, médula ósea, ganglio linfático, biopsia abdominal y líquido pleural. Se inmunomarcaron con un panel de anticuerpos a 6/8 colores y se adquirieron en un citómetro de flujo FACSCANTO II. El análisis fenotípico se realizó con Infinicyt 1.5. En 5 muestras se usó el siguiente panel a 8 colores según Euroflow: CD20+CD4/CD45/LAMBDA+CD8/KAPPA+CD56/CD5/CD19/CD3/CD38, CD20/CD45/CD23/CD10/CD79B/CD19/CD200/CD43. Se les realizó FISH *rearreglo* IGH-CCND1 t(11;14). Resultados: En todos los casos se determinó una población monoclonal CD19+, con fenotipo de célula B madura CD20+, y coexpresión de CD5 y CD43, ausencia de CD200 (en el 100% de los casos) y de CD23 (en el 80% de los casos). Las muestras se analizaron por FISH para IGH-CCND1 siendo positivos en todos los casos. Conclusiones: la presencia de CD200 excluye el diagnóstico de LM con una sensibilidad superior al CD23 en una población monoclonal B CD5+, demostrando la importancia de incluirlo en los paneles habituales para el estudio de SLPCB por CF.

EXPERIENCIA DE DOS CENTROS EN EL TRATAMIENTO DE LINFOMAS NO HODGKIN (LNH) DE ALTO GRADO (AG) EN PACIENTES (P) MAYORES DE 70 AÑOS: PRESENTACION CLINICA, TOLERANCIA AL TRATAMIENTO (T) Y PRONOSTICO DE UN GRUPO DE 35 PACIENTES CON SEGUIMIENTO A 35 MESES

OA118

Vicente A¹; Melillo L²; Mahuad C¹; Cugliari S²; Casali C¹; De Stefano G²; Cicco J¹; Caffaro MJ²; Zerga M^{1,2}; Carate GM¹

¹ Hospital Alemán, ² Instituto de Oncología Angel Roffo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Introducción: La edad es un factor de mal pronóstico en LNH. En P de edad avanzada las comorbilidades(comorb), el performance status(PS), la vulnerabilidad a la quimioterapia(Q) y el miedo a la toxicidad condicionan un T sub-óptimo, comprometiendo la evolución de la enfermedad. **Objetivo:** evaluar en forma retrospectiva los T aplicados, tolerancia y resultados obtenidos en P > de 70años(a) con LNH AG. **Material y Métodos:** Se revisaron historias clínicas de 35 P con diagnóstico de LNH difuso de células grandes(LDCG-B) y folicular Grado 3(LFg3) en el período 2006-2011. Se aplicó la escala de Charlson(ECh) para valoración de comorb. **Resultados:** edad 78 a(70-89), 20 mujeres. AP: 31 LDCG-B y 4 LFg3. Estadio III-IV 63%. IPI1 24%, IPI2 15%, IPI3 18%, IPI 4-5 42%. PS > 1: 40%. El 60% tenía al menos una comorb según ECh. **Tratamiento:** 74% recibió RCHOP; 8,5% CHOP; 6% sólo radioterapia. Se agregó profilaxis intratecal en 29%. El 11% no recibió T, siendo la causa más frecuente la edad avanzada(43%). En 21% se modificó la dosis previo al inicio de Q(83% por edad). Durante el T, en 17% se redujeron las dosis, generalmente por mielotoxicidad(mtox) y 62% no respetó el intervalo de tiempo entre ciclos. **Internaciones:** neutropenia febril: 38 %, causa no hematológica: 50%. **Respuesta(R):** 58%R global (72% RC, 28% RP); 16% enfermedad estable(EE) o progresión(Pr) bajo T. **Muerte** 9,6%. Sin datos:16%. **Evolución:** 4 P recayeron, 3 no habían recibido T estándar y 1 modificó dosis por mtox. Todos los P con EE o Pr recibieron segunda línea, con 80 % de R. Con un tiempo medio de seguimiento de 35 meses la SG fue 25 meses. La mortalidad global fue 28%. La causa más frecuente de muerte fue Pr de LNH(78%). **Discusión:** Se observa en nuestra serie que la principal causa de muerte es el LNH y la magnitud de la R está directamente relacionada con la intensidad del T. La edad per se no es una limitante para el T intensivo: 80% de nuestros P presentaron adecuada tolerancia. Al bajo índice de comorb de esta población explicaría en parte los resultados favorables. **Conclusión:** Destacamos la importancia de una adecuada valoración geriátrica previa al T como herramienta en la decisión de la intensidad terapéutica.

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TACPH) CON REGIMENES NO MIELOABLATIVOS (RNM) EN PACIENTES CON LINFOMAS RECAÍDOS/ REFRACTARIOS (LRR). ACTUALIZACIÓN DE LA EXPERIENCIA LOCAL.

OA119

Rivas MM1, Berro M1, Prates MV2, Napal JJ2, Milone J2, Remaggi G3, Martínez Rolón J3, Milone G3, Basquiera AL4, Careiro G4, García JJ4, Burgos R5, Foncuberta C5, Arbelbide JM 6, Nucifora E6, Kusminsky G1.

¹ Hospital Universitario Austral. ² Hospital Italiano La Plata. ³ FUNDALEU. ⁴ Hospital Privado Medico de Córdoba. ⁵ Instituto Alexander Fleming. ⁶ Hospital Italiano Buenos Aires

Antecedentes y Objetivos: El TACPH ha permitido lograr remisiones prolongadas e inclusive curación en pacientes (pts) con LRR, sin embargo su indicación todavía no está bien establecida. Es el objetivo de este trabajo actualizar y extender la experiencia previa analizando los resultados de TACPH con RNM realizados en este grupo de pts en 6 instituciones de nuestro país. **Diseño y población:** Estudio retrospectivo sobre una población de 47 pts con LRR que recibieron TACPH con una media de seguimiento de 2,6 años. La relación masc/fem fue de 1.2:1. La mayoría de los pts (81%) recibieron un trasplante de donante histoiéntico relacionado. El 62% eran menores de 35 años, 64% presentaban Linfoma Hodgkin(LH) y 85% habían recibido autotrasplante previo. El estadio de la enfermedad al momento del trasplante fue remisión completa 15(22%), remisión parcial 24(51%), enfermedad estable/progresada 8(17%). El 68% recibieron Fudarabina-Melfalan(flu-mel) como régimen acondicionante(RA), el resto de los pts recibieron regimenes variados (basados en TBI y fludarabina + otros). **Resultados:** La mortalidad libre de recaída (MLR) fue del 21%. La incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda fue del 40%. La sobrevida global (SG) y libre de enfermedad (SLE) a los 5 años fue de 55% y 40% respectivamente con una tasa de recaída (TR) de 32%. Los pts que recibieron flu –mel presentaron mayor MLR comparado con otros regimenes (28%vs.0% p=0.02). No mostraron cambios significativos en la TR (36 vs. 46% p= 0.09) ni en la SG a 5 años (38% vs. 71% p= 0.11). Los pts con LH presentaron una menor SLE (20% vs 69%, p=0.009), siendo significativo luego del análisis multivariado (HR 0.09, IC 95% 0.092-0.58, p=0.01), con un aumento en la TR (53%vs.8%, p=0.06), no observándose cambios significativos en la SG (41%vs.69%, p=0.31). **Conclusión:** El TACPH con RNM es una alternativa terapéutica para los pts con LRR, con SG prolongadas mayores al 50%. Entre los RA, flu-mel presentó mayor toxicidad asociada a un aumento de la MLR, sin generar diferencias significativas en la SG. Los pts con LH tuvieron una reducción significativa de la SLE, sin presentar cambios en la SG.

CARACTERISTICAS Y EVOLUCION DE 63 PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE ORBITA ATENDIDOS EN DOS CENTROS ONCOLOGICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES : HOSPITAL DE ONCOLOGIA MARIA CURIE E INSTITUTO HENRY MOORE

OA120

Dragosky M. relator Coautores: Alcaraz S, Annetta I, Corzo A, Jozami C, Luchetta P, Marquez M, Morgenfeld E, Saleme A, Oviedo F.

Hospital de Oncología María Curie, Buenos Aires Instituto Henry Moore, Buenos Aires

Objetivo: Presentación de una serie de 63 pacientes con esta localización extranodal de Linfoma no Hodgkin (LNH), que representa el 2 al 5 % y el 8 al 11 % de los tumores de órbita. **Diseño y población**
De 668 pacientes con LNH extranodales atendidos en el período 1995-2010, las localizaciones en órbita representaron el 10,6 %. El diagnóstico se realizó por citología o biopsia quirúrgica y técnicas de inmunohistoquímica. La estadificación incluyó TAC o RMN de órbita y encéfalo y biopsia de médula ósea. El rango de edades fue de 17 a 86 años (media 60), sólo 5 < 40 años. La relación M/F: 1/0,9.
Resultados
Localización: órbita D: 50%, I: 36 %, bilateral: 14 %. Conjuntiva: 44,5 %, partes blandas de órbita: 23,8 %, párpado: 22,2 %, glándula lagrimal: 9,5 %.
Síntomas de inicio: tumor orbitario: 47,6 %, proptosis: 26,9 %, ptosis: 11,1 %, edema palpebral: 6,3 %, diplopia: 4,7 %, epifora: 3,2 %.
Histología: MALT: 50,8 %, linfocítico: 30,1 %, LDGCB: 6,3 %, folicular: 6,3 %, linfoplasmatocitario: 4,7 %, angiocéntrico T: 1,6 %. El tiempo al diagnóstico fue > a 12 meses en el 63,5 %, (rango 3 a 60).
Tratamiento: realizado en 49 pacientes: 77,7 %. Quimioterapia (QT) (CVP, CHOP, CLB) y radioterapia (RT) en el 57,14 %, QT en el 28,57 %, radioterapia: 12,24 %, Rituximab en el 14,28 % (12,24 % +QT, 2,04 % solo).
RC en el 87,77 % y RP en el 12,23 %. Recaídas en 16 (32,65 %): locales, homo o contralaterales 9 (56,25 %), sistémicas 6 (37,50 %), 1 (6,25 %) en mama (MALT). Fallecidos en progresión: 4 (25 %). El 46,93 % de los pacientes presentó sobrevividas de 5 a 10 años, y el 12,5 % de 11 a 15 años.
Conclusiones
Las características destacadas fueron: presentación en 5' y 6' década, subtipos histológicos de baja agresividad, síntomas iniciales: tumoración indolora y proptosis, predominio en conjuntiva y párpado. Es remarkable la demora al diagnóstico, atribuible a su escasa frecuencia y poca especificidad de los síntomas iniciales. La alta tasa de remisión completa obtenida con quimio y radioterapia, en primera línea y en recaídas y las sobrevividas prolongadas, son características que determinan el pronóstico favorable de esta localización extranodal de los LNH.

ACIDOSIS LÁCTICA TIPO B EN LINFOMAS- PRESENTACIÓN DE UNA SERIE DE CASOS

OA121

García Altuve JI; Elhelou L; Cazap N; Riera L; Dupont J
Servicio de Hematología-Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC) Buenos Aires. Argentina

Introducción: La acidosis láctica (AL) es una complicación infrecuente de enfermedades hematológicas. Su patogénesis no es enteramente comprendida, sin embargo se asocia al aumento de glucólisis y síntesis de ácido láctico por las células tumorales. En la bibliografía internacional se han reportado 32 casos asociados a linfoma no Hodgkin. Su presencia es un factor de mal pronóstico.

Materiales y métodos: se reportan 4 pacientes con AL tipo B asociada a linfoma tratados en un período comprendido entre marzo de 2009 a junio de 2011 en nuestra institución. Se describen sus características clínicas, tipo de linfoma, estadio, parámetros de laboratorio inicial, tratamiento y evolución. Se realizó una búsqueda en pubmed para encontrar otros casos reportados y comparar sus características con las de nuestros pacientes.

Resultados: los pacientes eran adultos de sexo masculino con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de células B. Los subtipos de linfomas eran: difuso de células grandes B (2), Burkitt y plasmablastico, siendo los 2 últimos asociados a VIH (virus de inmunodeficiencia humana). Dos presentaron AL al momento del debut, 1 durante el tratamiento inicial y otro en la recaída. Tres presentaron lisis tumoral espontánea con insuficiencia renal aguda. Ninguno presentó infiltración hepática. Los tratamientos administrados fueron CHOP-R (2), CHOP y CHOP-E respectivamente. Tres pacientes presentaron descenso de los niveles de ácido láctico con el tratamiento quimioterápico. Con respecto a la enfermedad de base un paciente obtuvo respuesta parcial con posterior recaída y los tres restantes fueron refractarios al tratamiento inicial. Tres fallecieron al corto tiempo del diagnóstico, otro se encuentra actualmente bajo tratamiento de tercera línea por refractariedad.

Conclusiones: Los casos reportados eran linfomas no Hodgkin de estirpe B y tuvieron una alta mortalidad al igual que en la literatura. La asociación de AL, lisis tumoral espontánea e infección por VIH no está descrita. Se destaca la importancia de la detección de esta infrecuente complicación para un adecuado tratamiento y por su importancia pronóstica.

LINFOMA MARGINAL ESPLÉNICO**OA122**

Touliet V, Zabaljauregui S, Romero L, González M, Narbaitz M, Rodríguez A.

Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina

Introducción: el linfoma de la zona marginal esplénico (LZME) presenta baja incidencia, con predominio en pacientes añosos. Habitualmente se manifiesta por esplenomegalia, con compromiso de médula ósea (MO). Frecuentemente se asocia con infección por virus de hepatitis C (VHC). El diagnóstico se basa en la histología del bazo, el compromiso de MO y en ocasiones, por la presencia de linfocitos vellosos en sangre periférica. Materiales y métodos: revisión de 10 pts ingresados al Departamento de Oncohematología en el período 2002-2011. Desarrollo: sexo femenino: 80 %; edad media: 57.8 años (rango 43 – 74 años). Motivo de consulta: esplenomegalia sintomática (7 pts), linfocitosis 3 pts. Hemograma: Hto 29.8% (22 – 37%); Hb 9.47 g/dL (6.3 – 12.3 g/dL); leucocitos 11 x 10³/L (2.5 – 40 x 10³/L); plaquetas 145 x 10⁶/L (86 – 223 x 10⁶/L). Examen físico: esplenomegalia 100%, hepatomegalia 60%. Compromiso de MO: 100% de los casos infiltración por linfoma de bajo grado de agresividad, fenotipo B, CD 20 positivo; CD 5, CD 10 y CD 23 negativos. HCV positivo en 2/6 pts.

Tratamiento de primera línea: esplenectomía (9/10 pts), 1 pte continúa en control periódico. Anatomía patológica esplénica: 100% compatible con LZME. Evolución: 3 pts fallecidos (2 por transformación a linfoma de alto grado, 1 por linfoma de Hodgkin), 7 pts en control periódico sin criterio de tratamiento. Conclusión: El LZME es una patología infrecuente, con curso clínico indolente, buena respuesta al tratamiento y larga sobrevida. La esplenectomía, por esplenomegalia marcada y/o sintomática, continúa siendo la mejor opción terapéutica. Presentamos nuestra serie de pacientes que se correlaciona con lo reportado internacionalmente.

LINFOMA DE HODGKIN (LH). EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL (HTAL) PÚBLICO**OA124**

Fischman L., Gonzalez J., Verri V., Pavlove M., Starosta A., Kantor G., Claria G., Golglid S., Gaita A., Carricaburu P., Martinez Perticone N., Flores G.

Hospital Carlos G. Durand

Introducción: El LH tiene un alto potencial curativo en la mayoría de los pacientes (ptes). La mejoría de las estrategias terapéuticas ha sido mostrada extensamente en diversos protocolos de investigación. Sin embargo, las características epidemiológicas y las dificultades que enfrentamos en el htal público podrían modificar estos resultados. Objetivos: Analizar las características epidemiológicas, estadios y evolución de pacientes con diagnóstico (Dx) de LH en un Htal público. Materiales y métodos: Estudio de serie de casos de ptes con Dx de LH clásico mayores de 15 años atendidos en nuestro centro entre 1996 y 2011, tratados en primera línea con esquemas de QT ABVD o BEACOPP. Se usó la estadificación de Costwolds y se clasificó a los pacientes según el estadio en tempranos (ET) (I y IIA no X) y EA (IIB y/o X, III y IV). Se usó el score pronóstico GHSG para ET y el IPI para EA. Resultados: Se diagnosticaron 60 ptes, 39 mujeres y 21 hombres. Edad media: 35.7 años (19-77). El tiempo medio desde los síntomas a la consulta fue de 7.2 meses (1-24). El 23% (14/60) tenían ET, 8 favorables y 6 desfavorables. El 77% (46/60) presentaron EA (17 II B y/o X, 14 III y 15 IV). 41 ptes presentaron síntomas B y 21 masa X. Tto de 1° línea: 55/60 ABVD y 5/60 BEACOPP. 23/60 recibieron RT. Respuesta: 2/60 fallecieron en el 1° ciclo, 4/60 progresaron, 68 % (41/60) lograron RC, 13/60 RP de los cuales 7/13 lograron RC con tratamiento de 2° línea. La tasa de recaída fue del 16.6 %. Se realizó tto de 2° línea a 11/13 ptes en RP y a los 9 ptes recaídos. Realizaron autotrasplante 12 ptes: 3 por recaída y 9 por no lograr RC en 1° línea. 9/12 están vivos libres de enfermedad. (1-77 m). 7 ptes fueron refractarios a 1° y 2° línea. 16/60 ptes fallecieron, 13 con enfermedad progresiva, 2 al inicio del tto y 1 por otra causa. La SG media fue 58.8 m (1-178) y la sobrevida libre de progresión 34.4 m (1-55). Comentarios: Los ptes que atendemos en el htal se presentan a la consulta con gran demora desde el inicio de síntomas, con enfermedad avanzada en la mayoría de los casos y requieren con frecuencia una 2° línea de Tto. Los resultados son inferiores a los publicados en los ensayos clínicos.

SINDROME SARCOIDE – LINFOMA (SSL): REPORTE DE 4 CASOS.**OA123**Burgos R1, Foncuberta MC1, Vijnovich Barón A3, Tartas N1, Zylberman M2, Volpacchio M4, Ochoa P1, Vitriu A1, Conti R1, Sánchez Avalos JC1
Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético1 y Servicio de Clínica Médica2, Instituto Alexander Fleming, CEPACIT3, Centro de Diagnóstico Dr. Enrique Rossi4. Buenos Aires.

Es controversial si existe una relación entre sarcoidosis y linfoma. Presentamos 4 pacientes con hallazgo de granulomas tipo sarcoidal después del tratamiento de linfoma, entidad reconocida como síndrome sarcoide – linfoma (SSL). Como ambas entidades tienen avidez por FDG en el PET, la confirmación histológica y la sospecha clínica son necesarias para evitar errores

Caso 1: varón, 53 años, diagnóstico linfoma no Hodgkin (LNH) folicular, completó tratamiento obteniendo remisión completa (RC). A 9 meses TAC adenopatías mediastinales, PET-CT adenopatías mediastinales e hiliares hipermetabólicas e infiltrados pulmonares. Sospecha SSL biopsia adenopatías: confirma diagnóstico. Queda en control, seguimiento 10 meses.

Caso 2: varón, 68 años, con LNH difuso grandes células B, completó tratamiento, PET-CT fin de tratamiento: nódulos pulmonares hipermetabólicos. Biopsia: granulomatosis sarcoidal necrotizante. Queda en control, seguimiento 6 años.

Caso 3: mujer, 40 años, con linfoma de Hodgkin (LH), completó tratamiento, PET-CT fin de tratamiento adenopatías hipermetabólicas cervicales, mediastinales e hiliares. Biopsia cervical: sustitución adiposa. Biopsia mediastinal: linfadenitis granulomatosa sarcoidal. Queda en control, seguimiento 2 meses.

Caso 4: mujer, 39 años, con LH, obtuvo RC; 27 años después adenopatías cervicales y mediastinales hipermetabólicas en PET-CT. Biopsia cervical: hiperplasia folicular reactiva con histiocitosis sinusal. Biopsia médula ósea: granulomas no necrotizantes, de células epitelioides y células gigantes. Se descarta infección por mycobacterias. Biopsia mediastinal: linfadenitis granulomatosa sarcoidal. Se perdió el seguimiento.

Discusión:

- 1) consideramos adecuado tener presente esta asociación, la presentación clínica y los estudios complementarios, no permiten establecer el diagnóstico diferencial
- 2) la positividad del PET en ambas entidades puede llevar a errores, interpretando como persistencia o recaída de linfoma la existencia de granulomas sarcoidóticos
- 3) enfatizamos la importancia de la biopsia para decidir conducta terapéutica.

LINFOMA DE HODGKIN (LH) EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV).**OA125**Ardaiz, M.; Davico S.; Bitsman A.; Figureoa F.; Rigada G.; Zarate T.
Hospital J. M. Ramos Mejía, Capital Federal, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: El LH no es una enfermedad marcadora de SIDA, sin embargo en pacientes con HIV se presenta en estadios avanzados, con compromiso de médula ósea (MO), presencia de síntomas B, histologías agresivas y peor pronóstico que en pacientes no inmunocomprometidos. Un estudio de Instituto Nacional del Cáncer (EEUU), mostro que los pacientes presentaban histologías desfavorables (celularidad mixta y depleción linfocitaria), compromiso extraganglionar, síntomas B y un recuento de CD 4 de 300 cel/mcl. Los que realizaron quimioterapia convencional + terapia antirretroviral (HAART) tuvieron una sobrevida global (SG) de 74% a 2 años en comparación con un 30% de SG en pacientes que no recibieron HAART.

Objetivos: analizar las características de la enfermedad, evolución, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes con LH y HIV.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo de 21 pacientes con LH y HIV tratados en nuestro servicio durante el período de 2000-2010.

Resultados: Se evaluaron 21 pacientes (18M/3F), con una media de edad de 34 años. El 90 % presentaban histología celularidad mixta y 10% esclerosis nodular, con una media de CD 4 al diagnóstico de 176 cel/mcl. El 62% presentaba estadio (E) IVB al diagnóstico con compromiso de MO, el 24% E IIB y el 14% E IIB. El 76% se encontraba en tratamiento con HAART al momento del diagnóstico. El 67% recibió tratamiento quimioterápico con protocolo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), logrando una remisión completa en el 56% de los casos. Todos estos pacientes recibieron HAART. La SG a 10 años fue de 67 meses, con una SLE de 24 meses. La mortalidad global fue de 24%.

Conclusión: en nuestra población se evidencian una prevalencia de población masculina, alto porcentaje de presentación en estadios avanzados y con histologías agresivas, la media de CD 4 fue menor. La mayoría de los pacientes recibieron terapia antirretroviral. Presentaron una sobrevida global de 5.5 años, un solo paciente presento recaída. Tres de los pacientes que no fueron evaluables recibieron 1-2 ciclos de ABVD y fallecieron por complicaciones infecciosas.

EXPERIENCIA CON BUSULFAN ENDOVENOSO EN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS SIN MONITOREO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS

OA126

Soria C (relator), Zenatti A, Yantorni S, Basquiera AL, Napal JJ, Sturich AG, Caeiro G, Prates MV, Berreta A, Milone J, García JJ.
Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Argentina. Hospital Italiano de La Plata, Argentina.

Antecedentes: El Busulfán (Bu) es una de las drogas más utilizada como condicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La utilización de la formulación EV tiene el potencial de disminuir la mortalidad relacionada al trasplante (MRT) sobre todo, por disminución de la incidencia de enfermedad venooclusiva hepática (VOD).

Objetivo: Describir y analizar las reacciones adversas asociadas al uso de Bu endovenoso (EV) en pacientes sometidos a TPH.

Diseño: Estudio retrospectivo de pacientes que recibieron TPH entre enero de 2008 y junio de 2011 en el Hospital Privado de Córdoba y Hospital Italiano de La Plata. La dosis de BuEV se calculó por peso corporal según recomendaciones internacionales.

Resultados: Se analizaron 70 pacientes (42 varones; media de edad 21,9; rango: 9 meses-63 años), 47 (67,1%) Alogénicos (Alo) y 23 (32,9%) Autólogos (Auto), mediana de seguimiento: 9 meses. Los diagnósticos más frecuentes fueron: LMA 25 (35,7%), tumores sólidos 15 (21,4%), LLA 11 (15,7%) y SMP/SMD 7 (10%). Los condicionamientos asociados a Bu EV fueron: Ciclofosfamida (BuCy) 36 (62,9%), Melfalán 15 (21,4%) y Fludarabina 11 (15,7%), BuCy con Mel en 2 (2,9%) y con VP16 en 6 (8,6%) casos. La intensidad del condicionamiento fue Mieloablativo en 60 (93%) y No mieloablativo en 10 (7%) pacientes. De los 70 pacientes, cinco (7,1%) presentaron VOD, de ellos dos fueron severos (21 años y 9 meses): con TPH Alo no relacionado, enfermedad activa al momento del TPH y condicionamiento con BuCyVp16. En el resto de los casos fue leve y resolvió espontáneamente. Otras toxicidades relacionadas fueron: mucositis grado 3-4 (OMS) en 21/53 casos (39,6%), convulsiones G2 2/53 (3,8%) y cistitis hemorrágica G2 2/53 (3,8%). EICH agudo G3-4 se desarrolló en 8/47 (21%) TPH Alo. Al día 30, cuatro pacientes fallecieron por MRT (5,7%), todos Alo (3 No Relacionado). La sobrevida global al día +100 fue de 86,8% (Alo 84% y Auto 91%).

Conclusiones: En nuestra serie, la tasa de VOD severa (2,8%) fue baja, coincidente con la literatura. No hubo casos de VOD en pacientes sometidos a trasplante autólogo. La inclusión de Bu EV sin monitoreo de los niveles séricos es segura.

ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA FERRITINA SÉRICA ELEVADA PRE TRASPLANTE DE CELULAS MADRES HEMATOPOYÉTICAS

OA127

Duarte P; Riera L; Krupitzki H; Garcia-Altuve J; Herrera F; Cacchione R; Riveros D
CEMIC. Buenos Aires. Argentina.

Estudios recientes han demostrado que la sobrecarga de hierro pre trasplante de células madres hematopoyéticas (TCPH), medida como elevación de ferritina sérica (F), es un factor pronóstico adverso independiente, tanto en TCPH autólogos como alogénicos. Incrementaría el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas, la toxicidad hepática y pulmonar relacionada al trasplante, la enfermedad injerto versus huésped (EICH), y disminuiría la sobrevida global. El objetivo del presente estudio fue explorar la asociación de la elevación de F sérica pre TCPH y la evolución clínica de una cohorte de 86 pacientes trasplantados en nuestra institución entre octubre 2007 a noviembre 2010. Resultados: edad promedio de 45,8 años (18-68), TCPH autólogo/alogénico (n): 64/22. Los pacientes se dividieron de acuerdo a valores de F pre TCPH en 4 grupos: I (3-140 ng/dl) n:36, II (141-500ng/dl) n:19, III (501-999ng/dl) n:10 y IV (>1000ng/dl) n:21. En análisis univariado se estudió el efecto de elevación de F y complicaciones infecciosas, hepáticas, pulmonares, EICH (TCPH alogénicos), recaída de enfermedad y sobrevida global. Valores elevados de F se asociaron significativamente con: reactivación de citomegalovirus (Test de Fischer: p<0,0001), complicaciones hepáticas (Test de Fischer: p= 0,001), EICH (Test de Fischer: p= 0,001), incremento en recaída de enfermedad (Test de Fischer: p= 0,039) y mortalidad global (Test de Fischer:p=0,002). El análisis multivariado muestra una tendencia en la disminución de la sobrevida tanto para TCPH autólogos como alogénicos, con el incremento del nivel de F. Conclusión: Los hallazgos de nuestro estudio sugieren que la elevación de F sérica pre TCPH es un factor pronóstico adverso en nuestros pacientes. Sin embargo, un mayor tamaño de muestra y nuevos estudios son requeridos para demostrar el verdadero efecto de la sobrecarga de hierro en el TCPH, como también la mejor estrategia para el manejo de la misma durante y luego del TCPH.

TIEMPOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE UN DONANTE NO EMPARENTADO HLA COMPATIBLE EN EL HOSPITAL PRIVADO CENTRO MÉDICO DE CÓRDOBA

OA128

Abichain P, Basquiera AL, Caeiro G, Sturich AG y García, JJ
Programa de Trasplante de Médula Ósea. Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Privado Centro Médico de Córdoba S.A. Córdoba, Argentina

Alrededor del 70% de los pacientes con indicación de Trasplante Alogénico de Células Progenitoras Hematopoyéticas carecen de donante familiar HLA compatible y para ellos la primera alternativa es iniciar una Búsqueda de Donante No Emparentado (BDNE) compatible que, según la literatura, insume aproximadamente entre 3 a 5 meses. Sin embargo, poco conocemos de la situación en nuestro país, en relación al tiempo mínimo requerido para poder seleccionar un donante y realizar el trasplante.

Diseño: Analizamos las BDNE solicitadas desde el Programa de Trasplante de Médula Ósea del Hospital Privado entre el 01/01/08 al 30/05/11, evaluando el tiempo transcurrido entre la solicitud formal de la búsqueda y la obtención de autorización para iniciarla (T1), entre la solicitud formal y la obtención de la tipificación HLA a nivel alélico del paciente (T2), entre la selección de un donante y el trasplante (T3) y entre la solicitud formal y el trasplante (TT).

Resultados: Se iniciaron 75 BDNE. Cincuenta y tres eran varones y 22 mujeres, la edad promedio fue 28±18 años, 42 pertenecían al sector privado y 33 al sector público. La Búsqueda fue suspendida por: progresión de enfermedad en 26 pacientes (35%) y dificultades para encontrar un donante en 6 (8%) pacientes. Se pudo identificar un donante para 38 pacientes (51%); de ellos, 32 (43%) fueron trasplantados, en 3 (4%) el trasplante se suspendió por progresión, y otros 3 (4%) decidieron no proseguir con el trasplante. T1 fue evaluado en todos los pacientes y fue de 54±45 días (1 a 230); T2 fue evaluado en 57 pacientes y fue de 69±42 días (14 a 192). T3 y TT se evaluaron en 31 pacientes y fue de 68±83 días (22 a 506) y de 202±147 días (84 a 944) respectivamente.

Conclusiones: La demora para obtener la autorización por parte del ente financiador fue de casi de dos meses. Para la mitad de los pacientes se identificó un donante y el trasplante se realizó en una media de 6,7 meses. En más de un tercio de los pacientes la enfermedad progresó durante la búsqueda. Probablemente para los pacientes en alto riesgo de progresión sea necesario evaluar donantes alternativos que permitan un trasplante más rápido.

TRASPLANTE DOBLE DE CORDÓN UMBILICAL (CU)

OA129

Jaimovich G.*, Milovic V*, Drelichman G*.,Requejo A.*,Fernandez Escobar N*.,Brioschi S*.,Saa G*.,Trentadue J*.,Toscanini U#,Berardi G*., Raimondi E.#, Feldman L.*
** Unidad de trasplante de médula ósea Fundación Favaloro CEHT # PRICAI*

Introducción: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de la sangre de CU ofrece una alternativa para aquellos pacientes (pac) que carecen tanto de un donante (dte) familiar compatible como de uno no relacionado. El bajo número de CPH es la mayor limitante para su uso especialmente en adultos. La posibilidad de emplear más de una unidad de CU posibilita su uso en pac para los cuales el bajo número de CPH es crítico. Objetivo: Comunicar los resultados del trasplante doble de CU en pac sometidos a trasplante alogénico de CPH con régimen mieloablativo. Pac y métodos: 4 pac: 3 con diag de LLA y 1 con LA bifenotípica, sin dte familiar o no relacionado en los que no se halló una unidad de CU 4-6/6 HLA compatible con una celularidad adecuada, fueron incluidos en el estudio. Edad media 28.7 años (11 a 46), peso medio 63.2 kg (50 a 78). Compatibilidad HLA receptor (R) /CU1: 4 de 6 (3 casos) 5 de 6 (1 caso), R /CU2: 4 de 6 (2 casos), 5 de 6 (2 casos), compatibilidad CU1/CU2: 3 de 6 (1 caso), 4 de 6 (1 caso), 5 de 6 (2 casos). Celularidad total /kg X 107 CU1+CU2: 4.11 (3.99-7.1). Células CD34+/kg X106 CU1+CU2: 2.66 (1.66-3.2). El acondicionamiento incluyó TBI en 3 casos y busulfán en 1. Todos los pac recibieron ATG y la profilaxis para GVH fue con tacrolimus. Engraftment granulocítico: 24.7 días (14-36), engraftment plaquetario en 2 de 4 pac, días 10 y 23. Se estudió la quimera determinando polimorfismo del ADN del R y dte los días 15, 30, 60 y 90 observándose la presencia de las 2 unidades de CU y posteriormente la pérdida del componente minoritario de la mezcla inicial. Un caso tuvo persistencia del patrón genético del R junto a una unidad de CU. Ningún pac presentó GVH agudo y tampoco GVH crónico. Dos pac se hallan vivos y en RC a 170 y 230 días del trasplante. Mortalidad relacionada al trasplante: dos pac: días +36 y +124. Conclusión: El trasplante de 2 unidades de CU es una alternativa posible para aquellos pac que necesitan un trasplante alogénico y carecen de un dte compatible familiar o no relacionado especialmente para pac adultos. A pesar de ser un número limitado de casos, demostramos la factibilidad de la realización en nuestro medio de una técnica en la que se reportan tasas de engraftment, mortalidad, GVH y sobrevida similares a las obtenidas con un donante no relacionado.

EFICACIA DEL RITUXIMAB COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA AUTOINMUNE CRÓNICA (PTIC) NO ESPLENECTOMIZADOS. REPORTE DEL SEGUIMIENTO A 2 AÑOS DE UNA COHORTE DE 12 PACIENTES

OA130

Vicente A¹; Palmer S²; Mahuad C¹; Stemmelin G²; Casali C¹; Shanley C²; Cicco J¹; Ceresetto J²; Zerga M¹; Rabinovich O²; Bullorsky E²; Garate GM¹

¹Hospital Alemán, ²Hospital Británico de Bs As. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Objetivo: En PTIC no hay consenso sobre la 2ª línea de elección. Las respuestas sostenidas con esplenectomía (E), hacen de ésta el tratamiento recomendado en quienes fallan a esteroides (C). Previamente describimos 7 pacientes (P) tratados con rituximab (Ri) como 2ª línea con 100% de respuesta (R) a 13 meses. Actualmente presentamos resultados de una cohorte de P con PTIC entre 2007 y 2011, incluyendo la R a largo plazo de los anteriormente citados. **Métodos:** Se indicó Ri en dosis de 375mg/m²/semana por 4 dosis ±C según recuento plaquetario (rp) a la recaída. Se midieron criterios de respuesta según consenso del IWG (Blood 2009;113:2386). **Resultados:** Se trataron 12 adultos, 38 años edad media (18-67, 67% mujeres). 2 P con PTIC 2ria a LES. Todos recibieron C en 1 línea y el 50% además gammaglobulina. El rp promedio previo al inicio de Ri fue de 22.250/ml ±ES 4916 y a los 30d días(d) de 107.636/ml ±ES4958. La diferencia en el rp fue significativa a los 30d vs. pre-Ri (p<0.05) y sostenida hasta el fin del seguimiento. El rp mantuvo su ascenso, con diferencias significativas a los 180 vs 900d (p<0.02). 100% de los P alcanzó R a los 30d (73% R completa; RC). A los 60d 90% mantuvo R, con 80% RC y 10% NR (no respuesta; n=1). El tiempo medio a la R fue de 16,6d ±SE10; con 100% R a los 36 d. El tiempo medio a la RC fue de 34,66 ±9,27 días; el 100% la alcanzó a los 54 días. El 91% pudo suspender C luego de Ri. El tiempo medio a suspensión de C fue de 33,1d ±ES7,8; 100% sin C a los 68d de la 1ª aplicación. 2 pacientes se comportaron como C dependientes, ambos tratados con E a los 4 y 5 meses. El tiempo a la pérdida de R para estos P fue de 35 y 88 d. 10 P mantienen R, con 9 RC. Rp promedio en el último control: 168.167/ml ±ES17.201 (n=11). No se registraron complicaciones tempranas ni tardías asociadas a Ri. **Conclusiones:** El seguimiento a largo plazo de esta cohorte de pacientes con PTIC tratada con Ri como 2ª línea confirmó, al igual que otras series publicadas, que se trata de una alternativa terapéutica eficaz y segura a considerar previo a la E, con respuesta sostenida en esta cohorte mayor a 80%.

NUEVOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN TROMBOCITOPENIAS HEREDITARIAS (TH)

OA131

Glembotsky AC (relator), Espasandín YR, Marta RF, Goette NP, Negro F, Bonaccorso S, Danielian S, Noris P, Pecci A, Savoia A, Balduini CL, Molinas FC, Heller PG *Hematología Investigación. Instituto Lanari, UBA; UE IDIM-CONICET. Buenos Aires. IRCCS Policlinico San Matteo Foundation. Universidad de Pavia, Italia. Laboratory of Genetics, Institute for Maternal and Child Health. IRCCS Burlo Garofolo. Trieste, Italia*

Las TH son enfermedades poco frecuentes de difícil diagnóstico, causadas por mutaciones en genes con rol clave en el linaje megacariocítico. En los últimos años se han caracterizado nuevas entidades, como la THC2, causada por mutación del gen *ANKRD26*. Nos propusimos incluir nuevos estudios para optimizar el diagnóstico de las TH. Según un algoritmo, los pacientes se clasificaron de acuerdo al tamaño plaquetario y la clínica y se realizaron estudios plaquetarios, genéticos e inmunofluorescencia para la miosina. Los nuevos estudios incluyeron diámetro plaquetario medio (DPM) por análisis digital de extendidos de sangre periférica, inmunofluorescencia para trombospondina-1 (TSP) como marcador de gránulos alfa, estudio molecular de la mutación Bolzano en la GPIIb y del gen *ANKRD26*. Se incluyeron 34 pacientes de 14 familias, edad 32 (4-72) años, plaquetas 82 (5-170) x10⁹/L. El DPM fue 3.1±1 en pacientes vs 2.4±0.2 en controles, p=0.03 y aportó información adicional al volumen plaquetario medio (VPM), permitiendo clasificarlas en macroTH 64%, microTH 7% y TH con tamaño plaquetario normal. Se halló disminución de TSP-1 en 1 caso, confirmando la disminución de gránulos por microscopía electrónica, lo que sugirió síndrome de plaquetas grises. No se detectó la mutación Bolzano en las macroTH asociadas a disminución relativa de GPIIb, descartando Bernard-Soulier heterocigota. Se detectó la mutación c.-127A>G en la región 5'UTR del gen *ANKRD26* en 1 familia, contribuyendo al diagnóstico de las TH con tamaño plaquetario normal, entidades cuya etiología molecular permanecía hasta ahora poco conocida. Se obtuvo un diagnóstico etiológico en 9 (64%) familias, incluyendo desorden MYH9 (n=4), trombocitopenia ligada al X por mutación *WASP* (n=1), desorden plaquetario familiar con predisposición a LMA por mutación *RUNX1* (n=1), Bernard-Soulier (n=1), THC2 (n=1) y PTI familiar (n=1). En conclusión, la aplicación del algoritmo mencionado y la inclusión de nuevos estudios han contribuido al diagnóstico de las TH, lo que permite definir el pronóstico, proveer consejo genético y posiblemente contribuya a lograr avances en el tratamiento.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO: NUESTRA EXPERIENCIA

OA132

Puente D, Rossi A, Colorio C, Miodosky M, Pavlove M, Fischman L, Tabares M, Pombo G. *Hospital Universitario Fundación Favalaro (FF), Buenos Aires*

Objetivos: evaluar las características de los pacientes (p) tratados por un evento trombotico en nuestro centro.

Materiales y metodos: analisis retrospectivo de los p adultos que ingresaron por 1º vez con diagnostico (dco) de ET desde el 4/6/1993 al 7/7/2011. n=501, 272 hombres (54%), edad promedio 60 años (Rango 17-94). Los metodos dcos fueron ecodoppler venoso, centellograma VQ y angio TAC ; la TAC helicoidal y la angiografía se utilizados en forma excepcional.

Resultados: 182p (36%) presentaron TVP en MI, 147 (29%) EP y 83 (15%) TVP + EP, 76 (15%) TVP en MS y 25 (5%) en territorio abdominal. 136 (27%) fueron sometidos a cirugía (Cx) en el mes anterior a su ingreso, 58% a Cx cardiovascular (central, periférica o hemodinamia), 7% a traumatologica y el resto a otras Cx. 52 p tenían dco oncológico, 25% en tubo digestivo, 17% hematológico y 13% prostático. 122 p (24%) permanecieron en reposo prolongado por diferentes causas (excluido el postoperatorio). 1/229 mujeres estaba embarazada y 6 informaron antec de complicaciones obstetricas. 21 (4%) eran portadores de collagenopatias, la + frecuente el LES. 98(19,5%) informaron antec de ET previos y 6(1%) tenían historia familiar de trombosis. 41p (8%) se encontraban bajo ACO a su ingreso, por FA o ET principalmente. Se estudio trombofilia en 116 casos(23%), 47(40%) fue positivo, los hallazgos + frecuentes SAF en 29 (61%), Factor V Leiden en 12% casos, solo 1 p presento trombofilia combinada. 33(43%) p con ET en MS tenían un cateter. Conclusion se presentan las características clinicas de los p atendidos por episodios tromboticos en nuestro centro en los últimos 18 años.

PREVALENCIA DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR DOCUMENTADO EN AUTOPSIAS EN UN HOSPITAL ACADÉMICO

OA133

Montivero R (relator), Baena Terán R, Seculini C, Arancibia A, Guanchiale L, Diller AB, García JJ, Tabares A *Servicio de Hematología y Oncología, Servicio de Medicina Vasculat, Servicio de Patología. Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Categoría: Adulto*

Introducción: El Tromboembolismo Pulmonar (TEP) sigue siendo en la actualidad una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes hospitalizados. El uso de profilaxis ha disminuido la incidencia clínica de esta afección, sin embargo, numerosos datos indican que la tasa de TEP documentada en autopsias no ha caído significativamente desde uso extendido de heparino-profilaxis. El objetivo de este trabajo fue establecer la prevalencia de TEP en autopsias realizadas en un período de 40 años en nuestra institución y analizar el número de muertes causadas por TEP fatal.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo de todas las autopsias realizadas en el Hospital Privado de Córdoba desde el año 1970 hasta 2009.

Resultados: Durante el período analizado, se llevaron a cabo 846 autopsias. TEP fue documentado en 74 casos (8,7%), siendo la mayoría de sexo femenino (42/75; 56%); edad media 61,3 (21 a 93) con una tasa de TEP fatal de 24/74 (32,4%) La prevalencia de TEP por década fue: 1970-1979=17/92 (18,4%); 1980-1989= 20/295 (6,8%); 1990-1999=16/245 (6,5%); y 2000-2009=21/214 (9,8%) (P = 0,0027).

De los 75 casos se obtuvo información complementaria en 45 (25 mujeres; edad media 60,5 años). De estos 45 pacientes, 15 (33,3%) recibieron heparino-profilaxis, sin un cambio significativo en las últimas décadas (22,2%, 28,5%, 36,3% y 36,8%; p=0,9232). En los motivos de internación, predominaron los de carácter clínico (39/45, 86,6%) frente a los de carácter quirúrgico.

Conclusiones: El TEP sigue siendo una entidad frecuente en pacientes hospitalizados y a pesar del advenimiento de la era de la profilaxis con heparina en las últimas décadas, la prevalencia de esta entidad en nuestra serie de autopsias no ha variado significativamente en los últimos 30 años.

PREVALENCIA DE LOS POLIMORFISMOS VKORC1 Y CYP2C9 EN ARGENTINA

OA134

Castañón M.M.†, Genoud V., Ugarriza M.J., Kordich L.
Laboratorio de Hemostasia, Depto. Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

La terapia con cumarínicos es afectada por la alta variabilidad de la farmacodinamia y farmacocinética en los pacientes tratados. Esta variación interindividual se asocia con diversos factores ambientales, fisiológicos y patológicos; y más recientemente con polimorfismos en dos genes que conjuntamente explicarían entre el 30% y el 50% de la variación observada en la respuesta a la terapia. Estos polimorfismos son el VKORC1 (g.-1639G>A) y el CYP2C9 (*2*3). La vitamina K epóxido reductasa (VKORC1) es la enzima blanco de los anticoagulantes orales derivados del dicumarol (ACO). En presencia del alelo A se altera un sitio de unión de un factor de transcripción lo que reduce la expresión del ARNm y la actividad enzimática total. Esto explicaría el requerimiento de una dosis de ACO menor en estos pacientes respecto de los portadores del alelo G. La CYP2C9 es la principal enzima que metaboliza cumarínicos. El gen que codifica para esta proteína presenta varios polimorfismos, dos de los cuales se asocian con una significativa reducción en la actividad enzimática, comparados con el alelo wild type (*1). Los individuos que poseen al menos una de las variantes alélicas (*2 y/o *3) en su genotipo requieren dosis menores de ACO. La prevalencia de estos polimorfismos en la población mundial varía según las etnias. Objetivo: determinar la prevalencia de los polimorfismos: VKORC1 (g.-1639G>A) y CYP2C9 *2 y *3 en Argentina. Metodología: se estudiaron 378 muestras de donantes sanos# representativas de todo el país. La identificación de los polimorfismos se realizó mediante PCR-RFLP (enzimas: Msp I, Ava II y Nsi I).

Genotipo VKORC1 - 1639G>A	n=378	%	Genotipo CYP2C9	*1*1	*1*2	*1*3	*2*2	*2*3	*3*3
G/G	82	21,7	n= 378	257	61	44	5	9	2
G/A	200	52,9	%	68,1	16,1	11,6	1,3	2,4	0,5
A/A	96	25,4	Frecuencia alélica: *1= 0,8; *2= 0,1; *3= 0,1.						

Frecuencia alélica: A= 0,53; G= 0,47

Estos datos concuerdan con reportes internacionales para población caucásica. "Las muestras fueron obtenidas durante la realización del trabajo cooperativo realizado entre el Laboratorio de Hemostasia y Trombosis de la FCEN y el Grupo CAHT para determinar la prevalencia de factores protrombóticos en Argentina (1999-2000).

EXPOSICION DE FOSFATIDIL SERINA EN LA MEMBRANA ERITROCITARIA EN PACIENTES CON HEMOGLOBINOPATIAS. ESTUDIO PRELIMINAR

OA135

Acosta, I2 (relator); Pérez S2; Ensínck MA1; Raviola M2; Lanza O2; Ulrich H2; Racca A2; Milani, A2.

1-Laboratorio de Inmunoematología. 2- Cátedra de Hematología. Departamento Bioquímica Clínica. Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531. Rosario. 2000

La pérdida de la asimetría de fosfolípidos en la membrana eritrocitaria con mayor exposición de fosfatidilserina (PS) ha sido descrita como un factor desencadenante de la coagulación en la superficie de los hematíes (GR) drepanocíticos y en β talasemia (Th) mayor e intermedia. Esto explicaría posibles eventos trombóticos (ET) asociados a estas anemias especialmente en los pacientes (Pc) esplenectomizados (E) y no transfundidos (NT). Para evaluar el riesgo T en Pc con otras hemoglobinopatías se estudió la expresión de PS en los GR de 2 familias de individuos no E y NT. La Familia A con hemoglobinas anormales y la B con α Th y en 20 controles de ambos sexos menores de 50 años con Hemoglobina (Hb) e índices hematimétricos normales. Se excluyeron, los transfundidos, esplenectomizados, con alteraciones hepáticas, renales y/o metabólicas. Se realizó citometría de flujo en GR con Anexina V-PE como marcador. Los resultados se expresaron en % de GR+de una población (P) general de GR: (p1); la que fue analizada en dos P (p2 y p3) divididas según el tamaño y dispersión de la luz.

	Genotipo	p1 %	p2 %	p3 %
Controles	Normal	0,3 ±0,02	0,21±0,06	1,77±0,5
Propósito A	Hb S/C β^C/β^S	0,30	0,40	1
Padre A	Hb A/S β/β^S	0,32	0,30	1,1
Madre A	Hb A/C β/β^C	0,32	0,25	4,3
Hermano A	Hb A/C β/β^C	0,29	0,30	3,5
Propósito B	Hb H $-\text{Med}_{\alpha}^{\alpha}$	0,15	0,35	0,65
Hija B Het	α^{α} Med $-\text{Med}_{\alpha}^{\alpha}$	0,40	0,3	3,55
Nieto B1Het	α^{α} Med $-\text{Med}_{\alpha}^{\alpha}$	0,25	0,1	1,90
Nieto B2	Normal $\alpha\alpha/\alpha\alpha$	0,70	0,2	1,40

T:IVS II-142 G>A en gen alfa 2.

Sólo se observa que existe mayor expresión de PS en 3 Pc en la p3 donde se ubica la P de GR seniles y más complejos. No se pudo correlacionar la expresión de PS con la gravedad de la anemia ya que los Pc que cursaban con mayor anemia no expresaron alteración en su membrana. Se observa que los portadores de HbC y 1 de 2 portadores de α^{α} Th poseen mayor expresión de PS que la doble heterocigosis SC y que la enfermedad por Hb H respectivamente. Conclusiones: El aumento de PS existe sólo en una subP de GR en los casos señalados, la de menor vida media, y ese aumento sería uno de los factores que contribuirían a la probabilidad de presentación de ET. No existe, aún, bibliografía al respecto.

INDICE RECEPTOR SOLUBLE DE TRANSFERRINA/LOG FERRITINA: UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS

OA136

Tulli Me (Relatora); Cambiazio S; Sturgeon Ca
Laboratorio de Hematología. Laboratorio Central. Hospital Gral de Agudos "Dr. Teodoro Alvarez". Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Introducción: El valor diagnóstico de la Ferritina (F) en el diagnóstico de anemias ferropénicas acompañadas de procesos infecciosos y/o inflamatorios crónicos es limitado debido a que ésta es un reactante de fase aguda. Una prueba de utilidad para evaluar el status de hierro (Fe) es el nivel del Receptor soluble de Transferrina (sTfR). Este parámetro refleja el estado del Fe funcional en el organismo y sus niveles no se ven afectados por estados inflamatorios. Diferentes trabajos han demostrado que el índice sTfR/logF (sTfR-F) presenta mayor sensibilidad al diferenciar una anemia de procesos crónicos (APC) pura (valores <1) de una APC acompañada de ferropenia (valores >2)

Objetivo: Diferenciar mediante la medición del sTfR-F a los pacientes que cursan con una APC pura, de aquellos que simultáneamente presentan déficit de Fe.

Materiales y Métodos: Se estudiaron 74 pacientes con solicitud de perfil férrico durante el período de un mes. Estos presentaban diferentes diagnósticos. Se excluyeron gestantes, menores de 15 años y quienes poseían alguna enfermedad hematológica. Se evaluó el estado de anemia con el valor de Hb en g% (<12 mujeres, <13 hombres), el depósito de Fe con el valor de F y estados inflamatorios con el dosaje de proteína C reactiva, considerando un valor >0.5mg/dl indicador de inflamación. Se midió en todos los pacientes sTfR y se calculó el sTfR-F. Para el sTfR se utilizó un valor de corte de 5 mg/l. 9 pacientes se excluyeron del análisis por presentar anemias de otra etiología.

Resultados: Se agruparon a los pacientes en diferentes grupos: Aquellos que no presentaban anemia (n:27) valor medio de sTfR-F: 2,27 (0.98-3.41). El resto de los pacientes se presentan en la tabla

TIPO DE ANEMIA	Media sTfR (mg/L)	sTfR-F
FERROPENICA(n:16)	10,28	10,66 (3,46-34,57)
APC (n:14)	Pura (n:6)	2,2
	APC + Déficit de Fe (n:8)	9,43

Conclusiones: Este estudio nos permitió identificar que 8/16 pacientes con APC, además presentan un déficit de Fe funcional. El conocimiento del estado férrico de estos pacientes permite hacer un diagnóstico adecuado, evitando subdiagnósticos de ferropenias y/o tratamiento empírico con Fe en pacientes que no lo necesitan.

SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON ECULIZUMAB EN PACIENTES CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPN)

OA137

Hillmen, P1†; de Castro III, C2; Schrezenmeier, H3; Risitano, A4; Schubert, J5; Maciejewski, J6; Duhresen, U7; Muus, P8; Szer, J9; Socié, G10; Brodsky, R11 *Peter Hillmen, MD Departamento de Hematología St. James University Hospital Leeds, Reino Unido Teléfono: 44.113.2068513 E-mail: peter.hillmen@nhs.net 1Department of Haematology, St. James's University Hospital, Leeds, Reino Unido; 2Medicine - Division of Medical Oncology, Duke University Medical Center, Durham, NC, EUA; 3University of Ulm Transfusion Medicine, Inst. for Clin. Transfusion Med. & Immunogen., German Red Cross Blood Transfusion Service Baden-Württemberg-Hessen, Ulm, Alemania; 4Department of Biochemistry and Medical Biotechnologies, University of Naples, Naples, Italia; 5Hematology, Oncology, Stem Cell Transplantation, Hemostaseology, Evangelisches Krankenhaus Hamm, Hamm, Alemania; 6Translational Hematology and Oncology Research, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, EUA; 7Hematology, University Hospital Essen, Essen, Alemania; 8Dept. of Hematology, Radboud University Nijmegen, Medical Centre, Nijmegen, Paises Bajos; 9Clinical Haematology and BMT Service, The Royal Melbourne Hospital, Parkville, Australia; 10Hematology-Bone Marrow Transplantation, Saint-Louis Hospital, Paris, Francia; 11Division of Hematology, Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, EUA

Introducción: La HPN, un raro trastorno de hemólisis crónica causado por la desregulación del complemento, está asociada con un aumento en el riesgo de tromboembolias (TE), enfermedad renal crónica (ERC), hipertensión pulmonar, daño al órgano terminal, y mortalidad prematura. El tratamiento (tx) con eculizumab inhibe la actividad del complemento terminal, reduciendo de esta manera la hemólisis intravascular crónica, la TE, y la hipertensión pulmonar y mejorando la ERC. Objetivos: Seguridad, resultados y supervivencia en pacientes de HPN que reciben eculizumab a largo plazo.

Población: Pacientes (N=195) de los estudios y extensiones de HPN con eculizumab: Pilot (n=11), TRIUMPH (n=87), SHEPHERD (n=97).

Resultados: Antes de eculizumab, se reportaron eventos de TE en 32% (63/195). La duración promedio del tx fue 29 meses. La hemólisis intravascular (según LDH) se redujo de manera rápida y significativa (P<.0001); la incidencia de la TE también se redujo significativamente en el estudio (P<.0005). Durante el tx con eculizumab, 11 pacientes suspendieron la AC; ninguno informó de TE en o después de la interrupción. La prevalencia de la ERC se redujo significativamente (69% a 31%; P<.0001). La hemoglobina aumentó significativamente (aumento promedio, 9,5 g/L, rango -31 a 68 g/L; P<.0001). Se redujo significativamente la necesidad de transfusión (P<.0001), sostenida durante el tx de 36 meses.. La probabilidad de supervivencia a los 3 años era 97.6%, mantenida durante el tx a 5 años (Gráfica 1). La mayoría de los pacientes (90%, 175/195) completaron los estudios parentales y de extensión. La mayoría de los eventos adversos (91%) fueron leves/moderados. Dos pacientes desarrollaron sepsis meningocócica que se resolvió después del tx. Veinte pacientes (10%) suspendieron y tuvieron seguimiento durante 16 semanas; durante este tiempo, 3 tuvieron TE, incluyendo una muerte debida a TE..

Conclusión: Eculizumab reduce significativamente la hemólisis intravascular en los pacientes de HPN, llevando a disminución de TE, mejoría en la ERC y los síntomas asociados a la HPN y una alta probabilidad de supervivencia. Estos efectos se sostienen durante el tx a largo plazo.

ROL DEL AMP CÍCLICO EN EL EFECTO DEL ANAGRELIDE SOBRE LA PRODUCCIÓN PLAQUETARIA

OA138

Espasandín YR(relator), Glembotsky AC, Marta RF, Lev PR, Goette NP, Molinas FC, Heller PG.

Hematología Investigación. Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari. IDIM-CONICET. UBA.

El mecanismo por el cual el anagrelide (ANA) inhibe la producción plaquetaria y disminuye las plaquetas en la Trombocitemia Esencial permanece desconocido. La única acción farmacológica conocida del ANA es la inhibición de fosfodiesterasas, que aumenta AMPc. Si bien éste constituye el mecanismo subyacente a la cardiotoxicidad, se desconoce si es responsable del efecto en el megacariocito (MK). Para evaluarlo, comparamos la acción del ANA vs un análogo de AMPc (DIB) en un modelo de cultivo de MK y estudiamos el efecto de la inhibición de la vía intracelular del AMPc (inhibidor de proteinkinasa A, PKI) en la acción del ANA. En una primera etapa, se halló que en comparación con DMSO (control), tanto ANA500±M como DIB 50±M inhibieron la maduración del MK, evaluado por el % células CD61+42b+ (MK maduros), 50.2±8, 37.3±3 y 16.5±3, respectivamente, p=0.02, y la fluorescencia (Gm) CD42b, 143.7±20, 87.9±12 y 63.7±16, p=0.03 (ANOVA), sin modificar la formación de colonias MK. Se observó además inhibición de la trombopoyesis, % MK formadores de proplaquetas en cultivos control vs ANA, 3.79±1 vs 0.08±0.08, p=0.06 (t student) y no se observaron proplaquetas en los tratados con DIB. Luego, para evaluar el efecto de la inhibición de la vía del AMPc, los cultivos se incubaron con DMSO, ANA, ANA+PKI100±M o PKI. El %CD61+42b+ fue 61.7±2, 42.3±3, 41.6±4 y 55±5, respectivamente, p=0.01, y la fluorescencia CD42b, 151.7±5, 81.7±19, 82±22 y 133.8±17, p=0.009 (ANOVA), siendo significativas las diferencias entre control vs ANA y control vs ANA+PKI, sugiriendo que el PKI no es capaz de revertir el efecto del ANA. En conclusión, si bien el ANA semeja el efecto del AMPc en la megacariocito y trombopoyesis, la ausencia de reversión de su efecto al bloquear la vía del AMPc sugeriría que la acción de este fármaco en el MK es independiente de la inhibición de fosfodiesterasas. Ensayos en curso con otros inhibidores del AMPc contribuirán a definir este hallazgo, que indicaría que el mecanismo por el cual el ANA ejerce su efecto terapéutico (disminuir las plaquetas) difiere de aquel responsable de su principal efecto adverso, la cardiotoxicidad, lo cual podría tener implicancias farmacológicas.

RECONSTITUCION INMUNE POST TRASPLANTE HEMATOPOYETICO. UN ANALISIS DEL TRANSFORMING GROWTH FACTOR β1.

OA139

Berro M, Rivas MM, Belaustegui S, Kusminsky G.
Hospital Universitario Austral, Derqui, Bs As

Objetivo. Analizar la expresión en membrana de las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) del Transforming Growth Factor-β1 (TGF-β1) en el periodo del engraftment post trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) autólogo (TAMO) y alogénico (TALO) relacionado (R) y no relacionado (NR).
Antecedentes. Anteriormente demostramos que la presencia de polimorfismos del gen de TGFβ1 tanto en pacientes como en donantes de TPH fue asociado a un aumento de la incidencia y severidad de la enfermedad Injerto-vs-Huésped aguda, en la Mortalidad libre de Recaída y una disminución en la Sobrevida Global. En experimentos in vitro observamos como células T reguladoras (TRegs) al ser estimuladas en forma inespecífica, presentaban un incremento en la expresión de TGF-β1 en membrana, medido en forma de LAP (un precursor de la molécula). Por este motivo decidimos estudiar la expresión de TGF-β1 en el contexto del TPH.
Diseño y Población. Las muestras fueron obtenidas de pacientes que recibieron un TAMO, TALO R o NR en nuestra unidad de trasplante. Se tomaron muestras de sangre venosa heparinizada previo al trasplante, a partir del engraftment los días +14, +21, +28 y +65-75. Obtención de CMSP mediante técnica de Ficoll. Citometría de flujo, previa tinción de superficie con CD4 FITC, LAP PerCP, e intracelular con FOXP3 PE. Analizamos 23 pacientes de los cuales 8 fueron sometidos a un TALO R, 7 NR y 6 a un TAMO.
Resultados Principales. La expresión de LAP en los linfocitos CD4+ previo al trasplante fue en los valores esperados para un linfocito en reposo (aproximadamente 2-3%). Los pacientes que recibieron timoglobulina no presentaron poblaciones linfoides hasta los 2-3 meses post TPH. En los pacientes sin timoglobulina, porcentaje de Tregs en el total de linfocito CD4 se mantuvo dentro de los porcentajes descritos en la literatura (3-12%). Contrario a lo observado in vitro, tanto los Th como Tregs no aumentaron en forma significativa la expresión de lap en su membrana en el periodo post trasplante. Durante el análisis de las muestras, identificamos una población en la ventana de linfocitos LAP+ claramente definida. Esta expresión tuvo su pico entre el día +14 y +21 post trasplante. Observamos un aumento de LAP en los TALO NR, comparado con el resto (6.5% vs 3%). Esta población fueron CD8, 19 y 56 negativas.
Conclusiones. La estimulación in vitro utilizada excedió lo observado in vivo. La población LAP+ fue superior en los TALO NR demostrando probablemente el impacto que produce este tipo de trasplante sobre la respuesta inmune. Identificar esta población puede ayudarnos a comprender mejor el rol de esta molécula en el post trasplante.

MODULACIÓN DE BNIP3 CITOPASMÁTICO Y NUCLEAR DURANTE LA INDUCCIÓN DE MUERTE CELULAR POR ARSENITO DE SODIO (ASNAO2), MG132 Y AZACITIDINA EN CÉLULAS LEUCÉMICAS MIELOIDES

OA140

Cavaliere V., Lombardo T., Anaya L., Costantino S., Alvarez E., Blanco G.
LAITO-IDEHU CONICET, Hospital de Clínicas, José de San Martín CABA; Servicio de Hematología, Hospital de Clínicas, José de San Martín CABA; LIT-IDEHU Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, CABA

BNIP3 es una proteína miembro de la familia Bcl-2 que induce muerte programada en algunos tumores por medio de su inserción en la membrana mitocondrial. Su localización nuclear, descrita en algunas neoplasias, se asocia a formas agresivas y resistentes a la quimioterapia.
Objetivo: Evaluar la expresión basal y modulación de BNIP3, a nivel de proteína (BNIP3p) y ARNm (BNIP3m), en células leucémicas luego de inducir la muerte celular por tratamiento individual y combinado con NaAsO2 y el inhibidor de proteasoma MG132, y con el hipometilante azacitidina como monodroga.
Material y Métodos: El efecto citotóxico se estudió exponiendo las células en cultivo durante 72hs en un rango de 7 dosis, con posterior tinción con yoduro de propidio y fluoresceína diacetato y evaluación por citometría de flujo. Se determinó el efecto citotóxico 90% (EC90) sobre cada línea celular (U937, leucemia promonocítica; K562, LMC y Raji, linfoma de Burkitt) y se expusieron las células a esta dosis durante 24h para luego obtener fracciones proteicas nucleares y citoplasmáticas por separado. La expresión y localización subcelular se determinó por western blot con anticuerpo monoclonal contra BNIP3. La expresión de BNIP3m se determinó por RT-PCR.
Resultados: El BNIP3m fue detectable en U937 y K562 pero la línea Raji mostró niveles más bajos. Los tratamientos con EC90 no modificaron la expresión de BNIP3m en ningún caso pero sí el tratamiento con 5 μM azacitidina durante 24hs que aumentó sensiblemente su expresión. El BNIP3p basal fue detectado en las tres líneas pero sólo en la fracción nuclear. Con los tratamientos se observó la presencia de BNIP3p en la fracción citoplasmática y la desaparición en la fracción nuclear en células K562 y U937. En cambio, las células Raji no mostraron cambios en la expresión de BNIP3p nuclear con los tratamientos.
Conclusiones: El BNIP3 tendría un rol en la inducción de muerte por tratamiento con AsNaO2 y MG132 en células leucémicas mieloides U937 y K562 pero no en células Raji. La falta de participación de BNIP3 en la inducción de muerte en células Raji se debería al silenciamiento epigenético reversible por el hipometilante.