

112182

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA

RESPUESTA INMUNOSUPRESORA
CON MICOFENOLATO DE MOFETIL
EN PACIENTES CON ANEMIA
APLASICA SIN TRANSPLANTE DE
MEDULA ÓSEA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

HEMATÓLOGO

PRESENTA:

DR. ROBERTO FRANCISCO GARIBALDI COVARRUBIAS

ASESOR: DR. MOISÉS XOLOTL CASTILLO

MÉXICO D.F.

MARZO - 2003



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



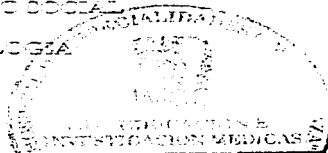
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
RECIMN "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA



Jefe de Educación e Investigación Médicas
Dr. ~~_____~~ Arenas Osuna.

Titular del Curso
Dr. Jorge Vela Ojeda.

Aesor de Tesis
Dr. Moisés Xóioti Castillo.

Alumno
Dr. Roberto Francisco Garibaldi Covarrubias.

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

No. de Protocolo:
2000-550-0141

TESIS CON
PALA DE ORIGEN

RESUMEN:

RESPUESTA INMUNOSUPRESORA CON MICOFENOLATO DE MOFETIL EN PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA SIN TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.

OBJETIVO: Evaluar la respuesta inmunosupresora con micofenolato de mofetil (MMF) en una población de pacientes con anemia aplásica, adscritos al servicio de hematología del HEDIM "La Paz".

MATERIALES Y MÉTODOS: Se eligieron pacientes adultos con anemia aplásica que no fueron candidatos a trasplante alogénico de médula ósea y con comportamiento refractario a terapia farmacológica de primera línea. Se realizaron mediciones iniciales de CD4, CD8, CD34 y CD3 en médula ósea, así como BH, reticulocitos, química sanguínea y pruebas funcionales hepáticas. Se inició manejo con MMF a dosis de 1500 mg/día. Fueron seguidos con mediciones quincenales de los parámetros en sangre periférica, vigilando los efectos adversos. El presente trabajo constituye la evolución y el reporte preliminar de 9 pacientes que completaron los primeros 4 meses del tratamiento, al final de los cuales se midieron nuevamente los marcadores en médula ósea ya señalados. Todos los pacientes firmaron su consentimiento para ser incluidos en el estudio.

RESULTADOS: Fueron estudiados 9 pacientes (3 masculinos/6 femeninos), con un promedio de edad de 41.8 años (19-67). Los pacientes 2 y 6 tuvieron diagnóstico de la enfermedad por lo que se les administró un nuevo ciclo de Fludaurina Araarabinoosido (FAA) y la paciente 9 falleció por sepsis en el día 44 del estudio. No existió diferencia estadísticamente significativa en las cifras de Hb, leucocitos totales, plaquetas, reticulocitos, CD3, CD4, CD8 y CD34, y sí en la cifra de neutrófilos con un valor de p de 0.009.

CONCLUSIÓN: El tratamiento de la anemia aplásica con micofenolato de mofetil en pacientes refractarios, mantiene la enfermedad estable, por lo que puede ser utilizado para dicho fin.

PALABRAS CLAVE: Anemia aplásica, micofenolato de mofetil, linfocito, inmunidad.



SUMMARY:

IMMUNOSUPPRESSIVE RESPONSE IN PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA USING MYCOPHENOLATE MOFETIL WITHOUT BONE MARROW TRANSPLANT.

OBJECTIVE: Evaluate the immunosuppressive response using the mycophenolate mofetil (MMF) in a cohort of patients with aplastic anemia in the hematology department of the HECIM "La Raza".

MATERIAL AND METHODS: The selected patients are those who aren't eligible to a bone marrow transplant and have refractory to the first line therapy, we relase initial meditions in bone marrow (BM) of CD4, CD2, CD34 & CD8, and also meditions each 15 days of blood cell count (BH), hepatic function test (PFH), and chemical serum levels (QC). The present study is the preliminary report and the up grade from 9 patients that they accomplish 4 weeks of treatment with MMF in a standard dose of 500mg/day, at the end of this time we measure again the same factors in BM. Informed consent of each patient has been obtained in accordance with the Helsinki protocol.

RESULTS: Were studied 9 patients (6 females and 3 males) with age range of 41.3 years old, with at least 2 cycles of previous treatment. The patients 2 and 5 have progression of the disease and was necessary give them anti-hypocytic globulin (GAL); the patient 9 died due to a consequence of septic at 44 days of treatment. There wasn't significative differences in the expression of CD3, CD4, CD8 y CD34, but there was in the count of neutrophil (p 0.009).

CONCLUSION: The treatment of aplastic anemia with mycophenolate mofetil in refractory patients, to keep stable disease it may be using.

KEY WORDS: Bone marrow (BM), mycophenolate of mofetil (MMF), anti-hypocytic globulin (GAL), immunity, chemical serum levels (QC), blood cell count (BH), hepatic function test (PFH).

TESIS CON
DE ORIGEN

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La anemia aplásica es un síndrome de insuficiencia medular caracterizado por pancitopenia periférica e hipoplasia medular, inicialmente descrita por Paul Ehrlich en 1883. La severidad de la anemia aplásica ha sido definida además por criterios hematológicos precisos, los más aceptados y adoptados en la nomenclatura son los criterios de Carnina, originalmente publicados en 1979:

- a) Médula ósea con menos del 25% de la celularidad normal ó menos del 50% de celularidad, con menos del 30% de hematopoyesis.
- b) Dos de los tres siguientes criterios en sangre periférica:
 - i. Neutrófilos en sangre periférica menores de 500/ μ L.
 - ii. Plaquetas menores de 20,000/ μ L.
 - iii. Anemia con cuenta de reticulocitos corregidos en menos del 1%. ^(1,2)

Se ha atribuido en muchos pacientes con anemia aplásica adquirida, que la insuficiencia medular resulta de un proceso mediado



inmunológicamente en el cual existe daño a tejido orgánico específico. Después de la exposición a un antígeno iniciador, células y citocinas del sistema inmune actúan destruyendo la célula tallo en la médula ósea, éstas expresan por citometría de flujo una proteína cito adhesiva llamada CD34, reduciendo el número de células sanguíneas circulantes.

La supervida y proliferación de las células hematopoyéticas depende de las células estromales que proporcionan factores de crecimiento esenciales para la viabilidad, proliferación y diferenciación de las células tallo y las células progenitoras.

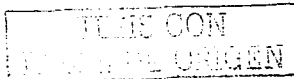
En experimentos iniciales con células mononucleares de muestras sanguíneas é médula ósea de pacientes con anemia aplásica se ha encontrado suprimida la formación de colonias hematopoyéticas, la remoción de células T de las muestras mejora in Vitro la formación de colonias. En la clona y cultivo de estas células T se ha encontrado sobreproducción de interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral (FNT), dos citocinas que inhiben la hematopoyesis. Esta inhibición es mayor cuando se secretan dentro de la médula ósea que cuando son cultivados.

El interferón gamma y el factor de necrosis tumoral suprimen la hematopoyesis por efectos en la mitosis y por el incremento en la destrucción, ambos inducen apoptosis por expresión del receptor Fas en las células CD34.



Las células hematopoyéticas de los pacientes con anemia aplásica expresan el receptor Fas y la médula ósea contiene un número incrementado de células apoptóticas.

La actividad incrementada de los linfocitos citotóxicos se encuentra disminuida con el uso de globulina antitimocito (GAT). La respuesta hematológica es parcial sin embargo disminuye la dependencia a las transfusiones. Se ha utilizado también ciclosporina A que inhibe la proliferación de células T y la producción de linfocinas. La combinación de ambos inmunosupresores mejora las respuestas de 70% a 82% y la supervivencia de 3 a 5 años con una frecuencia de 64% a 92%; sin embargo se han observado efectos secundarios a dichos inmunosupresores como la enfermedad del suero con la globulina antitimocito y efectos nefrotóxicos, hepatotóxicos e hiperplasia gingival con ciclosporina A y desarrollo de recaídas hasta en un 30% y hasta un 15% desarrollan tardíamente enfermedades hematológicas clonales, especialmente mielodisplasia y leucemia entre otros. Finalmente, el trasplante de médula ósea otorga más del 80% de respuestas completas con una terapia de acondicionamiento inmunosupresor, sin embargo, desafortunadamente no todos los pacientes cuentan con un donador HLA compatible. (3,4,5,6,7,8,9,10)



El desarrollo de nuevos inmunosupresores ha dado la pauta en la actualidad para el tratamiento de múltiples enfermedades autoinmunes.

Desde 1990 un nuevo inmunosupresor, el micofenolato de mofetil ha sido utilizado en la prevención de rechazo agudo en trasplante renal. El micofenolato de mofetil es un éster del ácido micofenólico, es aislado de especies de penicillium. Después de la administración oral, el micofenolato es rápidamente absorbido e inmediatamente hidrolizado a ácido micofenólico y metabolizado completamente por la glucoronil transferasa en el hígado y primariamente eliminado por el riñón; el pico sérico ocurre dentro de los 30 a 50 minutos después de la administración y la vida media es de 11.5 horas.

El mecanismo de acción radica en prevenir la proliferación de linfocitos por inhibición indirecta de la síntesis de novo de purinas (guanocina) a través de la enzima deshidrogenasa monofosfato de inosina, ésta enzima es encontrada principalmente en linfocitos, convirtiendo el monofosfato de inosina a monofosfato de xantina, un producto del metabolismo intermedio del trifosfato de guanocina.

Los linfocitos son más dependientes de la síntesis de novo de purinas que otras tipos de células que utilizan la vía canalizada por la transferasa fosforribosil hipoxantina-guanina. El micofenolato de mofetil inhibe tanto la proliferación de linfocitos B y T, así como la formación de anticuerpos; ejerce

además un efecto inmunomodulador a través de la glucosilación de las glicoproteínas linfocíticas involucradas en la adhesión a las células endoteliales. (11,12)

El sulfonilato de mofetil ha sido utilizado en una gran variedad de enfermedades autoinmunes con compromiso renal en las cuales previamente han sido utilizado otros inmunosupresores sin respuesta clínica e inmunosupresora adecuada; la respuesta con ácido sulfonilico ha sido favorable. Ha sido utilizado con respuesta adecuada en enfermedades dermatológicas como el pénfigo buloso, pioderma gangrenoso, psoriasis y eczema dishidrótico, más recientemente en enfermedad de Crohn con respuesta satisfactoria. (13,14,15,16,17,18)

La dosis usual en todos los padecimientos ha sido entre 2 y 3 gramos al día, con efectos secundarios mínimos localizados a nivel gastrointestinal como son náuseas, distensión abdominal, anorexia, vómito y diarrea por lo que su administración debe ser con precaución en enfermedades gastrointestinales serias. Las alteraciones hematológicas se han visto en un 5% y consisten en leucopenia ó anemia. Una incidencia elevada de infecciones oportunistas ha sido reportada con dosis que exceden los 2 gramos al día.

TESIS CON
FALLA DE ORDEN

Se ha reportado un incremento discreto en la incidencia de enfermedades linfoproliferativas tales como linfoma, sin embargo en pacientes que han sido tratados durante 10 años por psoriasis no se han visto enfermedades malignas hematológicas. (19,20)

El monitoreo adecuado debe de ser con pruebas de funcionamiento hepático como son enzimas hepáticas: aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), bilirrubinas, fosfatasa alcalina y niveles séricos de creatinina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sujetos, material y métodos:

Lugar: Departamento de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Centro de concentración nacional zona norte de tercer nivel de atención médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que incluye en su área de influencia los estados de México, Hidalgo y Distrito Federal.

Descripción general del estudio:

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza (HECMNR).

Se incluyeron 9 pacientes que no fueron candidatos a Transplante de Médula Ósea y con respuesta inadecuada al tratamiento inmunosupresor: Ciclosporina A, globulina antinfectivo (GAL), la combinación de ambos, globulina antitumócito (GAT) y/o esteroides y anabólicos, adscritos a la clínica de anemia aplásica, por lo menos durante los 6 meses previos al incluirse al estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se realizaron pruebas de funcionamiento hepático y renal antes de iniciarse el tratamiento inmunosupresor con micofenolato de mofetil, así como evaluaciones quincenales que incluyeron además biometría hemática.

Se realizó determinación inicial de CD4, CD8, CD34, y CD3, a los cuatro meses posteriores al inicio del micofenolato de mofetil con citómetro de flujo FACScan (Becton-Dickenson) con el programa "Cell Quest".

Se determinaron al inicio parámetros hemáticos: Neutrófilos absolutos, hemoglobina con reticulocitos y cuenta de plaquetas para determinar la severidad de la enfermedad.

Se determinaron pruebas de hemólisis ácida iniciales: Ham, inulina y sacarosa para descartar hemoglobinuria paroxifónica nocturna.

Se realizó aspirado de médula ósea y biopsia de hueso de no contar con el reporte al inicio del estudio.

La dosis máxima del micofenolato de mofetil fue de 1.5 gramos al día iniciando con una dosis de 500 miligramos administrada cada 8 horas.

Los estudios y tratamiento se realizaron con el consentimiento previo de los pacientes quienes firmaron su hoja de consentimiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Fueron incluidos 9 pacientes con diagnóstico establecido de anemia aplásica que por las características del comportamiento de la enfermedad, no fueron candidatos a trasplante alogénico de médula ósea como terapia con potencial curativo inicial, entre dichos factores se encontraron la edad, multitransfusiones, desarrollo de anticuerpos y patologías concomitantes. Todos fueron adultos, la edad promedio fue de 41.3 años con un rango de 19 a 50 años las características iniciales y parámetros de la biometría hemática, médula ósea y datos bioquímicos se esquematizan en la tabla No. 1

Se inició tratamiento con micofenolato de mofetil y fueron seguidos durante 4 meses, durante su inclusión al estudio, los pacientes 2 y 5 tuvieron progresión de la enfermedad evidenciada con datos clínicos de anemia y sangrado por trombocitopenia que condicionaron altos requerimientos transfusionales por lo que se decidió la interrupción momentánea del tratamiento para la administración de un nuevo ciclo de GAI y el reinicio posterior del MMF.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El paciente 9 inició el tratamiento con citopenias muy graves en sangre periférica, desarrolló un hematoma abdominal que secundariamente se infectó, falleciendo con datos de choque séptico en el día 44 del estudio, por lo que no fue posible su evaluación final con los marcadores en médula ósea.

Características generales de los pacientes:
Tabla No. 1

Descriptiva Cuantitativa

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std Deviation
Edad	9	19	80	41,89	13,40
Hb inicial	9	5,30	9,70	7,2778	1,7740
Hto inicial	9	14,70	29,90	21,4667	5,9367
Leuc inicial	9	400,00	3700,00	2044,4444	1109,0513
Nt inicial	9	100,00	1300,00	522,2222	382,8008
Linf Inic	9	300,00	2700,00	1244,4444	858,8280
Monoc Inic	9	100,00	300,00	189,8889	111,4524
PlaC inicial	9	7000,00	42000,00	19333,33	11189,18
Retic Inic	9	1,00	2,00	1,4444	0,8333
Creat Inic	9	1,70	1,90	1,8044	0,2808
Gluc Inic	9	75,00	192,00	103,1111	35,2720
ALT Inic	9	5,00	142,00	36,6666	41,8890
AST Inic	9	12,00	85,00	30,0000	17,4957
Fa Inic	3	46,00	151,00	104,2222	32,4337
D-HL Inic	9	124,00	492,00	257,7778	124,1610
BT Inic	9	1,50	2,02	1,8511	0,4840
CD4 Inicial	8	30,00	639,00	289,7500	233,4706
CD8 Inicial	8	40,00	447,00	255,5000	165,7029
CD34 Inicial	8	6,00	72,00	25,5625	23,5658
CD3 Inicial	8	41,00	1001,00	404,0000	343,4610
Var. N (IC-wise)	8				

Todos los pacientes tuvieron citopenias iniciales graves con una Hb promedio de 7.27 gr/dl, Nt promedio de 522 y plaquetas de 13,333. Los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

parámetros bioquímicos compuestos por química sanguínea y pruebas funcionales hepáticas no mostraron alteración estadísticamente significativa.

Como era de esperarse todos los pacientes mostraron un nivel incrementado de la expresión de CD4 y CD8 en médula ósea y un muy bajo nivel de CD34 expresado solamente en células hematopoyéticas totipotenciales con capacidad de proliferación y diferenciación hacia las diferentes líneas sanguíneas periféricas.

Se realizaron comparaciones de los valores en sangre periférica iniciales con cada una de las evaluaciones quincenales así como con el valor final utilizando la prueba t de students para valores pareados encontrando los siguientes resultados:

Para Hb no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el valor inicial y el final con un valor de p de 0.408. Sin embargo durante la evaluación se observa que la mejor respuesta se obtuvo alrededor del día 30 de tratamiento con una Hb de 8.65 y un valor de p de 0.036.

VALORES DE HEMOGLOBINA:
Tablas 2,3,4 y 5

TESIS CON
FALLAS CUBIEN

Prueba Comparativa

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair	Hb Inicial	7,2778	9	1,7740	,5913
1	Hb Final	7,8556	9	1,7386	,5795

Prueba Comparativa

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair	Hb Inicial	7,2778	9	1,7740	,5913
	Hb Final	7,8556	9	1,7386	,5795

Prueba Comparativa

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair	Hb Inicial	7,2778	9	1,7740	,5913
1	Hb 15	6,5889	9	1,9496	,6495
Pair	Hb Inicial	7,2778	9	1,7740	,5913
2	Hb 30	6,6556	9	1,8026	,5905
Pair	Hb Inicial	7,2778	9	1,7740	,5913
3	Hb 45	7,8778	9	1,3253	,4428
Pair	Hb Inicial	7,0750	8	1,7815	,6296
4	Hb 60	6,3325	8	1,8847	,6697
Pair	Hb Inicial	7,3000	7	1,7972	,6790
5	Hb 75	6,5429	7	,8243	,3116
Pair	Hb Inicial	6,9000	6	1,5912	,6496
6	Hb 90	6,4000	6	1,3679	,5544

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Paired Samples Test

		Sig. (2-tailed)
Pair 1	Hb inicial - Hb 15	.174
Pair 2	Hb inicial - Hb 30	.236
Pair 3	Hb inicial - Hb 45	.319
Pair 4	Hb inicial - Hb 60	.069
Pair 5	Hb inicial - Hb 75	.055
Pair 6	Hb inicial - Hb 90	.106

Para leucocitos totales, plaquetas y cuenta de reticulocitos tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre los valores iniciales y finales con valores de p de 0.180, 0.600 y 0.055 respectivamente, sin embargo se aprecia una tendencia hacia la mejoría alcanzando la mejor respuesta para leucocitos hacia los 90 días de tratamiento con una p de 0.022 (Tablas 6 y 7) y para plaquetas en el día 60 con una p de 0.041. (Tablas 8 y 9) No así para reticulocitos cuyos valores no alcanzaron la significancia estadística en ningún día de tratamiento. (Tablas 10 y 11)

VALOR TREN PARA LEUCOCITOS:
Tablas 6 y 7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Paired Samples Statistics

		Mean	N	S.D. Deviation	Std Error Mean
Pair 1	Leuc Inicial	2044,6444	9	1108,0513	359,3504
	Leuc 15	2022,2222	9	1142,1228	380,7076
Pair 2	Leuc Inicial	2044,6444	9	1108,0513	359,3504
	Leuc 30	2108,8889	9	864,7029	288,2343
Pair 3	Leuc Inicial	2044,6444	9	1108,0513	359,3504
	Leuc 45	2081,1111	9	875,7632	287,3211
Pair 4	Leuc Inicial	2200,0000	8	1074,3769	379,8496
	Leuc 60	2231,2500	8	861,4424	339,6212
Pair 5	Leuc Inicial	2074,2957	7	1012,0062	387,6154
	Leuc 75	2472,8571	7	777,6826	299,3366
Pair 6	Leuc Inicial	1733,3333	6	752,7707	307,3181
	Leuc 90	2131,6667	6	813,1137	372,7777
Pair 7	Leuc Inicial	2044,6444	9	1108,0513	359,3504
	Leuc finales	2022,2222	9	1246,3757	348,9354

Paired Samples Test

		Sig. (2-tailed)
Pair 1	Leuc Inicial - Leuc 15	,916
Pair 2	Leuc Inicial - Leuc 30	,795
Pair 3	Leuc Inicial - Leuc 45	,886
Pair 4	Leuc Inicial - Leuc 60	,544
Pair 5	Leuc Inicial - Leuc 75	,182
Pair 6	Leuc Inicial - Leuc 90	,022
Pair 7	Leuc Inicial - Leuc finales	,130

VALORES PARA PLAQUETAS:
Tablas 8 y 9

TESTES CON
FALSA POSITIVIDAD

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Plac Inicial	16333,33	9	11159,15	3723,0513
	Plac 15	17888,97	9	21805,96	7269,6542
Pair 2	Plac Inicial	18333,33	9	11169,15	3723,0513
	Plac 30	20200,00	9	26514,31	8639,1116
Pair 3	Plac Inicial	18333,33	9	11159,15	3723,0513
	Plac 45	18908,99	9	22263,79	7421,0518
Pair 4	Plac Inicial	17375,00	9	11137,99	4073,2322
	Plac 60	29850,00	9	21452,81	7584,7121
Pair 5	Plac Inicial	18714,29	7	11771,54	4449,2604
	Plac 75	27011,43	7	21517,23	8132,7871
Pair 6	Plac Inicial	14833,33	6	6306,0817	2574,4471
	Plac 90	19183,33	6	15113,23	6189,9498
Pair 7	Plac Inicial	18333,33	9	11169,15	3723,0513
	Plac finales	21133,33	9	23364,13	7786,1428

Paired Samples Test

		Sig. (2-tailed)
Pair 1	Plac Inicial - Plac 15	,884
Pair 2	Plac Inicial - Plac 30	,250
Pair 3	Plac Inicial - Plac 45	,837
Pair 4	Plac Inicial - Plac 60	,041
Pair 5	Plac Inicial - Plac 75	,094
Pair 6	Plac Inicial - Plac 90	,431
Pair 7	Plac Inicial - Plac finales	,600

VALORES PARA RETICULOCITOS:
Tablas 10 y 11

TESIS CON
FOLIA DE ORIGEN

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
1	Pair 1 Retis Inic	.5714	7	.9198	.3475
	Retis 15	.1143	7	.1574	5.948E-02
2	Pair 2 Retis Inic	.5000	8	.8751	.3084
	Retis 45	.5688	8	.6147	.2173
3	Pair 3 Retis Inic	.5714	7	.9198	.3475
	Retis 60	.6857	7	.6230	.2355
4	Pair 4 Retis Inic	.6000	4	1.2000	.6000
	Retis 75	1.3750	4	1.0558	.5329
5	Pair 5 Retis Inic	.3000	5	.3000	.1500
	Retis 90	.4400	5	.5320	.2379
6	Pair 6 Retis Inic	.5000	9	.6751	.3084
	Retis finales	1.0500	9	.6976	.3174

Paired Samples Test

		Sig. (2-tailed)
Pair 1	Retis Inic - Retis 15	.199
Pair 2	Retis Inic - Retis 45	.841
Pair 3	Retis Inic - Retis 60	.545
Pair 4	Retis Inic - Retis 75	.385
Pair 5	Retis Inic - Retis 90	.138
Pair 6	Retis Inic - Retis finales	.056

El único parámetro bioquímico que sufrió incremento estadísticamente significativo fue la ALT con respecto a su valor inicial con un valor de p de 0.013, su comportamiento se muestra en las siguientes tablas. (Tablas 12 y 13)

VALORES PARA ALT:
Tablas 12 y 13

TESIS CON
EVALUACIÓN DE ORIGEN

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	ALT Inic	38,5566	8	47,8590	15,9863
	ALT 15	43,7777	8	45,0817	15,3272
Pair 2	ALT Inic	38,0000	8	44,7563	15,0235
	ALT 30	42,2500	8	44,8131	15,0438
Pair 3	ALT Inic	38,5250	8	44,2275	15,5815
	ALT 45	47,1250	8	45,4733	16,0773
Pair 4	ALT Inic	38,5250	8	44,2275	15,5815
	ALT 60	42,2500	8	50,4912	17,5513
Pair 5	ALT Inic	38,3257	7	47,9355	16,0801
	ALT 75	79,7143	7	75,9379	28,7018
Pair 6	ALT Inic	43,0000	5	57,6575	25,2031
	ALT 90	60,2000	5	81,3001	36,3585
Pair 7	ALT Inic	38,5250	8	44,2275	15,5815
	ALT final	63,7500	8	43,5529	15,4478

Paired Samples Test

		Sig. (2-tailed)
Pair 1	ALT Inic - ALT 15	,284
Pair 2	ALT Inic - ALT 30	,320
Pair 3	ALT Inic - ALT 45	,112
Pair 4	ALT Inic - ALT 60	,617
Pair 5	ALT Inic - ALT 75	,111
Pair 6	ALT Inic - ALT 90	,293
Pair 7	ALT Inic - ALT final	,013

Los marcadores en médula ósea prácticamente sin variación estadísticamente significativa al inicio y al final del estudio, sin embargo muestran una ligera tendencia a su disminución aquellos relacionados con la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

actividad de los linfocitos T (CD3, CD4 y CD8) y a su vez un incremento en la expresión de CD34. (Tablas 14 y 15)

EXPRESIÓN DE INMUNOFENOTIPO EN MÉDULA ÓSEA:
Tablas 14 y 15

Paired Samples Statistics

		Mean	N	S.d. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CD4 Inicial	210,0000	6	207,3692	84,6381
	CD4 final	115,4687	6	129,5343	52,9476
Pair 2	CD8 Inicial	212,3333	6	167,2085	69,2929
	CD8 final	145,0500	6	191,3046	78,3999
Pair 3	CD34 Inicial	20,9167	6	17,4998	7,1442
	CD34 final	36,3333	6	59,0936	22,9201
Pair 4	CD3 Inicial	294,1667	6	280,4014	114,4734
	CD3 final	177,7833	6	195,0083	80,0365

Paired Samples Test

		Sig. (2-tailed)
Pair 1	CD4 Inicial - CD4 final	,377
Pair 2	CD8 Inicial - CD8 final	,415
Pair 3	CD34 Inicial - CD34 final	,517
Pair 4	CD3 Inicial - CD3 final	,450

En relación a los demás parámetros evaluados se observa que en ninguno de ellos existió una diferencia estadísticamente significativa, a excepción del valor de neutrófilos totales ya que en este rubro sí se encuentra,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

en relación a los valores iniciales, finales y el promedio que mantuvieron los pacientes durante la duración del estudio, con valores de p de 0.019 y 0.009 respectivamente. (Tablas 16, 17, 18 y 19)

VALORES DE OTROS PARÁMETROS EVALUADOS:
Tablas 16 y 17

Pruebas Paramétricas Paramétricas

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Creat inic	1.0333	5	.2422	9.888E-02
	Creat final	.8333	5	.1751	7.149E-02
Pair 2	Gluc inic	89.2000	5	9.5750	4.2825
	Gluc final	94.6000	5	12.0540	5.3507
Pair 3	AST inic	30.8750	8	16.4912	5.5341
	AST final	30.5250	8	30.9551	10.5478
Pair 4	FA inic	38.7143	7	31.4838	11.8288
	FA final	30.2857	7	31.1165	11.7603
Pair 5	DPL inic	274.5000	8	121.4155	42.8273
	DPL final	278.8750	8	148.1582	52.3853
Pair 6	Nt inic	822.2222	9	389.8005	129.9300
	Nt final	804.6667	9	553.8305	184.4102
Pair 7	Linf inic	1244.4444	9	838.8250	278.9420
	Linf final	1313.2222	9	575.9278	225.3093
Pair 8	Monos inic	156.6667	9	111.9034	37.2578
	Monos final	159.6667	9	113.5363	37.5454

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Paired Samples Test

		Sig. (2-tailed)
Pair 1	Creat inic - Creat final	,144
Pair 2	Gluc inic - Gluc final	,356
Pair 3	AST inic - AST final	,135
Pair 4	FA inic - FA final	,308
Pair 5	DHL inic - DHL final	,890
Pair 6	Nt Inicial - Nt finales	,019
Pair 7	Linf inic - Linf finales	,775
Pair 8	Monos inic - Monos finales	,774

COMPARACION DE VALORES INICIALES Y PROMEDIOS
DURANTE EL TRATAMIENTO:
Tablas 12 y 19

TESIS CON
MALLA DE ORIGEN

Paired Samples Statistics

Pair		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
1	NO Inicial	7,2778	9	1,7730	,5713
	Promedio - p	9,2578	9	1,3529	,4543
2	Leuc inicial	2024,4444	9	1109,0513	369,5594
	Leuc Prom	2173,8889	9	925,9650	309,5590
3	Nt Inicial	522,2222	9	389,9005	129,3333
	Nt Prom	813,7222	9	399,4048	129,3018
4	Linf Inic	1244,4444	9	936,8260	276,3420
	Linf Prom	1189,5000	9	524,4047	174,8016
5	Monos inic	166,5557	9	111,8034	37,2278
	Monos Prom	141,5000	9	65,5191	21,8397
6	Plaqa Inicial	18333,33	9	11169,15	3723,0513
	Plaqa Prom	22289,78	9	21394,46	7131,4569
7	Retis Inic	,4444	9	,8353	,2784
	Retis Prom	,5533	9	,5274	,1758

ESTA TESIS NO SALI
DE LA MALLA DE ORIGEN

Paired Sample Test

		Sig. (2-tailed)
Pair 1	Hb inicial - Promedio Hb	.077
Pair 2	Leuc. inicial - Leuc Prom	.522
Pair 3	Nt Inicial - Nt Prom	.009
Pair 4	Linf. inicio - Linf Prom	.758
Pair 5	Monos inicio - Monos Prom	.365
Pair 6	Plaq inicial - Plaq Prom	.408
Pair 7	Retis inicio - Retis Prom	.379

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

El presente trabajo constituye el reporte preliminar del tratamiento inmunosupresor con metotrexato de metofil en pacientes con anemia aplásica refractarios a tratamiento farmacológico de primera línea y que no fueron considerados de primera intención candidatos a trasplante alogénico de médula ósea como terapia con potencial curativo.

Todos los pacientes fueron adultos, con características similares en cuanto al comportamiento de su enfermedad y falla a ciclos previos de tratamiento, los exámenes iniciales no mostraron alteraciones metabólicas, renales o hepáticas significativas.

Por tratarse de una enfermedad con base inmunológica los hallazgos encontrados en médula ósea en cuanto a la actividad citotóxica que sobre los progenitores hematopoyéticos ejercen los linfocitos T, están acordes a lo reportado en la literatura, ya que tanto la expresión de CD4 y CD8 se encuentran incrementados y la expresión de CD34 disminuida o incluso nula, lo cual se relaciona en severidad clínica de la enfermedad, todo ello encontrado en nuestros pacientes.

Durante el transcurso del estudio existieron tiempos de mejores respuestas siendo para los valores de Hb alrededor del día 30, para leucocitos totales en el día 90 y para plaquetas durante el día 60 con valores

estadísticamente significativos. Mención aparte merece la cuenta de neutrófilos la cual muestra significancia estadística en relación a los valores iniciales, finales y el promedio mantenido por los pacientes durante el desarrollo del estudio.

No se observaron efectos secundarios graves por la administración del medicamento y los que se presentaron estuvieron en relación a intolerancia gástrica con náuseas y vómitos ocasionales todos de grado I y que no requirieron de la suspensión del fármaco o medicación específica.

Sin embargo se evidenció el incremento en dos veces el valor normal de ALT con diferencia estadísticamente significativa al final de la evaluación, lo cual sólo traduce un incremento en la función del hepatocito, ya que las demás enzimas (AST, DHL, GGT) no mostraron modificación, como tampoco incremento de las bilirrubinas directas.

En relación a la expresión al final del estudio de marcadores en médula ósea, prácticamente sin modificación, sin embargo con una tendencia a la mejoría, en relación a la disminución de marcadores linfoides T y un leve incremento en la de CD34.

TEXAS COM
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

Los hallazgos encontrados en los pacientes concuerdan con lo reportado en la literatura.

Es relevante mencionar que existieron tiempos de mejores respuestas durante la duración del tratamiento inmunosupresor y una mejoría estadísticamente significativa en la cuenta de neutrófilos.

En general, el fármaco fue bien tolerado y sus efectos secundarios no fueron limitantes para la suspensión del tratamiento y aunque se incrementó el valor de ALT sólo en dos veces su valor normal, esta enzima por sí sola no traduce toxicidad grave.

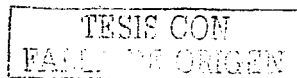
En relación a los marcadores en orícula ósea, estadísticamente sin modificaciones, sin embargo se observa cierta tendencia hacia la mejoría.

Es necesario terminar la evaluación de los pacientes al finalizar el estudio, para poder realizar conclusiones más válidas respecto al fármaco y su utilidad en esta patología, sin embargo estos resultados pueden sugerir que este fármaco como monoterapia al mantener la enfermedad estable, pudiendo realizarse posteriormente estudios de terapia conjunta, donde muy seguramente tendrá su valor adecuado.

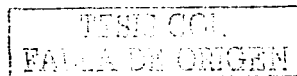
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Shadduck R. Aplastic anemia. Williams Hematology 5th edition. 1995:(238-51).
- 2.- Hematology/Oncology Clinics of North America 1997;11(9):1025-44.
- 3.- Young NE, Maciejewski J. The Pathophysiology of acquired aplastic anemia. N Engl J Med 1997;336(19):1355-72.
- 4.- Anderson KD. Acquired aplastic anemia. JAMA. 1999;282(3):271-72.
- 5.- Epstein FH. Autoimmunity and its treatment in aplastic anemia. Ann Int Med 1997;126(2):165-68.
- 6.- Ticheili A, Socié G, Amar MH. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. Ann Int Med 1999;130(2):193-201.
- 7.- Johrensmeier H, Marin F, Khan C. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with non severe aplastic anemia: A report from the European blood and marrow trasplant (EBMT) severe aplastic anemia. Blood 1999;93(7):2191-95.



- 8.-Socié G, Rosenfeld S, Frickhofen N. Late clonal complication in older patients receiving immunosuppressive therapy for aplastic anemia. *Ann Int Med* 1999;131(3):633-34.
- 9.-Brofsky EA, Sensenbrenner LL, Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1996;87(2):491-94.
- 10.- Rutherford TR, Smith G. Treatment options in severe aplastic anaemia. *Lancet* 1998;351(20):1830-31.
- 11.- Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet* 1996;348(15):1367-69.
- 12.- Housari HO, Lynch W, Anhalt GJ. The effectiveness of mycophenolate mofetil in refractory pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1998;134:1609-11
- 13 - Adams P.L, Iskandar S.S, Rhor M.S. Biopsy-proven resolution of immune complex-mediated crescentic glomerulonephritis with mycophenolate mofetil therapy in an allograft. *Am J Kidney Dis* 1999;33:552-54.
- 14.- Glicocklinch D, Acharaya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 1993;32(2):312-22.



- 15.- Nousari H.C, Griffin W.A, Anhalt G.J. Successful therapy for bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Am Academy of Dermatology* 1998;39(3):457-58.
- 16.- Nousari H.C, Sragovich A, Asadi A.K. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Academy of Dermatology* 1999;40(2):265-67.
- 17.- Fickert F, Hinterleitner T.A, Wenzl H.H. Mycophenolate mofetil in patients with Crohn disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93(12):2009-22.
- 18.- Roberts F, Smith R. Mycophenolate mofetil in IBD patients. *Lancet* 1999;354:1325.
- 19.- Nousari HC, Lynch W, Anhalt G.J. The effectiveness of mycophenolate mofetil in refractory pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1998;134:1509-11.
- 20.- Mc Murray R, Elbourne K.B, Lagos A. Mycophenolate mofetil suppresses autoimmunity and mortality in the female NBS X^hNEW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *The J Rheum* 1998;25(12):2364-70.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO I

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. a _____ de _____ 2001.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:
EFECTO INMUNOSUPRESOR DEL MICROFENOLATO DE MIOFETIL EN
PACIENTES CON ANEMIA APLÁSTICA CON TRANSPLANTE DE MEDULA
ÓSEA.

El objetivo de este estudio es determinar la respuesta inmunosupresora del
microfenolato de mofetil en pacientes con anemia aplástica adscritos a la clínica de anemia
aplástica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza y que no han
tenido una respuesta adecuada a otros inmunosupresores.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en
que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el
hospital.

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las
presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados
con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. Teniendo en mi entendimiento
que los efectos colaterales de este medicamento son: Gastrointestinales como náuseas,
vómitos, distensión abdominal y diarrea, así como hematológicos como leucopenia y
anemia en muy bajo porcentaje. También se ha comprometido a proporcionarme la
información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme
cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, matrícula y firma del investigador

TESIS CON
PALLA DE ORIGEN