



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO
INMUNOSUPRESOR COMBINADO CON
GLOBULINA ANTITIMOCITO, CICLOSPORINA A,
ESTEROIDE Y FACTOR ESTIMULANTE DE
COLONIAS DE GRANULOCITOS EN UNA SERIE
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ANEMIA
APLÁSICA ADQUIRIDA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:**

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. José de Jesús Hernández Flores

ASESORES DE TESIS:

DRA. ANA ITAMAR GONZÁLEZ ÁVILA

DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRÍAS



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**
Instituto Nacional de Salud
65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D. F

Febrero 2009



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios quien permite todo lo que me sucede en la vida.

A mis padres por apoyarme día a día y enseñarme el valor de la vida y amarme de la forma en que lo hacen.

A mis hermanas quienes me dan su apoyo en todo cuanto emprendo.

A Camila por darme su cariño incondicional.

A todos mis maestros del Hospital Infantil de México, quienes se esfuerzan día a día por formar pediatras que engrandecen nuestro país.

A todos quienes de una u otra forma, son parte de mi vida...Gracias.

INDICE

<u>ANTECEDENTES</u>	5
<u>EPIDEMIOLOGÍA</u>	7
<u>ETIOLOGÍA</u>	8
<u>PATOGÉNESIS</u>	9
<u>TRATAMIENTO</u>	10
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	13
<u>JUSTIFICACIÓN</u>	13
<u>OBJETIVO</u>	13
<u>METODOLOGÍA</u>	14
<u>UNIVERSO DE ESTUDIO</u>	14
<u>TAMAÑO DE LA MUESTRA</u>	14
<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u>	14
<u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u>	14
<u>VARIABLES</u>	15
<u>Edad</u>	15
<u>Género</u>	15
<u>Cuenta de neutrófilos</u>	15
<u>Hemoglobina</u>	15
<u>Número de plaquetas</u>	15
<u>Número Reticulocitos</u>	15
<u>Celularidad en biopsia de médula ósea</u>	16
<u>Respuesta a tratamiento</u>	16
<u>Tiempo de respuesta al tratamiento</u>	16
<u>Tiempo sin transfusiones</u>	16
<u>Complicaciones</u>	16
<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	17
<u>RESULTADOS</u>	18
<u>DISCUSIÓN</u>	21
<u>CONCLUSIONES</u>	23
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	24

ANTECEDENTES

Los síndromes de falla medular se caracterizan por una reducción en la producción medular efectiva de eritrocitos, granulocitos y plaquetas, lo que causa pancitopenia periférica. En algunas condiciones puede solo estar afectada una o dos líneas celulares.

En la anemia aplásica, la pancitopenia periférica se debe a una falta de producción o producción reducida de células en la médula ósea. Este desorden puede ser adquirido, heredado (genéticamente, pero no necesariamente expresado al nacimiento) o congénito (presente al nacimiento) o cualquier combinación de estas variantes.

Las causas son muchas y diversas (Ver tabla 1). Deficiencias de una sola línea celular también pueden ser adquiridas o congénitas y en algunas ocasiones pueden transformarse en pancitopenias^{1,2,3}.

La gravedad de la anemia aplásica fue clasificada por Camitta y colaboradores⁴ en un esfuerzo para poder comparar diversos grupos de pacientes y diversos tratamientos. Para el diagnóstico de *anemia aplásica grave* el paciente debe tener al menos dos de las siguientes anomalías: granulocitos menores a 500/mcL, plaquetas menos de 20,000/mcL, y una cuenta absoluta de reticulocitos menor o igual a $40 \times 10^9/L$ (1%). Aparte de esto la biopsia de médula ósea debe contener menos del 30% de celularidad normal.

La anemia aplásica muy severa se define como granulocitos menores a 200/mcL, aparte de los otros criterios ya citados.

Cuando no se cumplen en su totalidad estos criterios es más correcto hablar de anemia hipoplásica en lugar de anemia aplásica leve o moderada⁵, no únicamente por semántica, sino por la predicción del pronóstico y la toma de decisiones en cuanto al tratamiento.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE ANEMIA APLÁSICA

ADQUIRIDAS	HEREDADAS
<p><u>Secundarias</u></p> <p>Radiación</p> <p>Medicamentos y químicos</p> <p style="padding-left: 20px;">Toxicidad directa: quimioterapia, benceno</p> <p style="padding-left: 20px;">Idiosincrático: cloranfenicol, anti-inflamatorios, anticonvulsivos.</p> <p>Virus</p> <p style="padding-left: 20px;">Epstein Barr</p> <p style="padding-left: 20px;">Hepatitis</p> <p style="padding-left: 20px;">VIH</p> <p>Enfermedades inmunes</p> <p style="padding-left: 20px;">Fascitis eosinofílica</p> <p style="padding-left: 20px;">Hipoinmunoglobulinemia</p> <p>Timoma</p> <p>Embarazo</p> <p>Hemoglobinuria paroxística nocturna</p> <p>Mielodisplasia</p> <p><u>Idiopática</u></p>	<p>Anemia Fanconi</p> <p>Disqueratosis congénita</p> <p>Síndrome de Shwachman-Diamond</p> <p>Disgenesia Reticular</p> <p>Trombocitopenia amegacariocítica</p> <p>Anemia aplásica familiar</p> <p>Otros síndromes (ej., Down, Dubowitz y Seckel)</p>

La anemia aplásica fue descrita por primera vez en 1888 por Ehrlich⁶. El término de anemia aplásica fue aparentemente introducido por Vaquez y

Aubertin⁷ en la sociedad del Hospital de Paris en 1904. La palabra aplasia se deriva del verbo Griego, πλαυω, que significa “crear, dar forma” enfatizando la anormalidad funcional en la producción de células sanguíneas.

EPIDEMIOLOGÍA

La anemia aplásica es una enfermedad con baja incidencia, como lo han demostrado diversos estudios, en Reino Unido⁸, Francia⁹, Brasil¹⁰ y otros países en Europa¹⁵ así como Israel¹¹. La incidencia de la anemia aplásica muestra una gran variabilidad geográfica. Parece ser baja en Europa, Norteamérica y Brasil y dos a tres veces más alta en Asia^{12,13}. En México se habla de una incidencia muy alta de 18.7 por millón de niños¹⁷. Esta variabilidad en la incidencia puede reflejar: exposición a diversos factores ambientales incluyendo virus, medicamentos, químicos, susceptibilidad genética, criterios diagnósticos y diseño de los estudios.

La frecuencia en la letalidad de la anemia aplásica severa solía ser alta a pesar del tratamiento, ya sea por trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) o inmunosupresión, sin embargo en los últimos 25 años el pronóstico ha mejorado drásticamente y hoy día mas del 75% de los pacientes se espera que tengan una buena sobrevida a largo plazo con ambas terapias¹⁶. Los resultados dependen de las variables individuales como severidad de la enfermedad, edad y tratamiento inicial¹⁴.

La edad pico de presentación es 15 a 25 años o mayores de 60 años. La relación hombre:mujer¹⁵ es aproximadamente 1:1.

ETIOLOGÍA

En muchos pacientes es imposible determinar la causa de la aplasia. Cuando no hay factores que se puedan atribuir a la enfermedad, ésta se clasifica como “idiopática”.

Históricamente la anemia aplásica se ha asociado a exposición de químicos y/o medicamentos en el medio ambiente, dando a la enfermedad un impacto social desproporcionado a su incidencia¹⁸.

En Estados Unidos se asoció que los obreros expuestos a benceno presentaban aplasia medular. El benceno es un contaminante muy peligroso¹⁹⁻²⁰, se encuentra en solventes orgánicos y derivados del petróleo. El benceno se concentra en la grasa de la médula ósea, formando compuestos solubles en agua, dañando el DNA, disminuyendo el número de progenitores hematopoyéticos, dañando finalmente el estroma.

En los años 40s y 50s surgió una epidemia tras la introducción del cloranfenicol. Éste contiene un anillo de nitrobenceno que lo asemeja a la amidoprina, causante de agranulocitosis. El cloranfenicol es un buen ejemplo de un medicamento que causa supresión medular y/o anemia aplásica idiosincrática. Debido a este hallazgo la enfermedad se ligo a varios medicamentos²¹⁻²³.

Aproximadamente 5-10% de casos de anemia aplásica surge después de un episodio de hepatitis en donde no se identifico ningún patógeno o droga²⁴. Se estima que ocurre en menos del 0.07% del número total de pacientes pediátricos con hepatitis²⁵ y en menos del 2% en aquellos con hepatitis no-A, no-B²⁶.

En una serie se reportó una mortalidad mayor al 90% durante el primer año con una supervivencia promedio de 11 meses²⁷. Ésta supervivencia ha mejorado debido a los tratamientos con los que contamos actualmente.

Otros virus como el parvovirus B19 se ha visto implicado en otros casos²⁸.

También se han reportado casos relacionados a embarazo²⁹ y enfermedad autoinmune como fascitis eosinofílica, sin embargo independientemente de la etiología no parece afectar la respuesta al tratamiento³⁰.

PATOGÉNESIS

Debido a ensayos de observación clínica en cuanto a la eficacia terapéutica y a experimentos de laboratorio sistemáticos se tiene un modelo de la fisiopatología de la anemia aplásica, la cual indica que se debe principalmente a una disfunción en la célula tallo³.

En pacientes con anemia aplásica, las células CD34 positivas se encuentran disminuidas en la médula ósea y en la sangre³¹, mientras que el resto muestran un número elevado de células apoptóticas³².

La evidencia muestra que una reacción mediada por células T puede ser responsable de la destrucción de la célula tallo. Se ha visto aumento de linfocitos CD8 activados³³ en la médula ósea. Además que las células T de estos pacientes son capaces de reducir la cantidad de Unidades Formadoras de Colonias³⁴(UFC) in vitro, y la depleción de éstas células T, restauran la UFC. Estas células T producen citocinas como interferón- γ (IF- γ) y factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) y se ha mostrado expresión de estas citocinas en la médula ósea de estos pacientes³⁵. Estas citocinas pueden suprimir la

proliferación de células tallo e inducir apoptosis³⁶. La apoptosis inducida por citokinas puede ocurrir directamente e indirectamente por el sistema ligando Fas-Fas. IF- γ y FNT- α son capaces de inducir expresión de Fas en células tallo³⁷. Fas ligando, que se encuentra en células T activadas pueden subsecuentemente inducir apoptosis de estas células tallo que expresan FAS.

En este momento la hipótesis más aceptada es que los linfocitos CD8 activados inducen apoptosis de las células tallo directamente, así como las citokinas producidas por estos linfocitos CD8. Sin embargo el mecanismo exacto que indujo la reacción inmune es desconocido. Debido a que hay diversas causas de anemia aplásica, se puede asumir que hay también diversos mecanismos que activan la célula T².

Se encontró que la función de la glicoproteína-P en la células tallo está reducida en pacientes con anemia aplásica inducida por medicamentos en comparación con pacientes con anemia aplásica por otras causas³⁸. La disminución en la función de la glicoproteína-P, puede causar acumulo de ciertas drogas en la célula tallo y subsecuentemente resultar en un aumento de la citotoxicidad en esa célula y por lo tanto estos pacientes pueden ser mas propensos a generar anemia aplásica inducida por drogas.

En otro grupo de pacientes puede haber otros mecanismos distintos a los inmunes. Se han descrito mutaciones en línea germinal de un gen que codifica telomerasas³⁹. Esta mutación causa disminución en la actividad de la telomerasa y por lo tanto telómeros mas cortos, lo que causa una menor sobrevivencia en células tallo y por ende anemia aplásica.

TRATAMIENTO

El Transplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) continúa siendo el tratamiento de elección⁴⁰ para esta patología. Comenzó en los 70s,

en un inicio se comenzó a hacer los trasplantes de CPH de médula ósea, sin embargo hoy día el trasplante de CPH con células periféricas ha tenido buenos resultados y se usa más cada vez más en todo el mundo. Se ha reportado sobrevida de hasta 90%^{41,42}, pero mas generalmente del 75-80%⁴³. En la mayoría de los análisis los adultos tienen una sobrevida mas baja comparado con los niños y el índice de mortalidad fue 3 veces más alto en los adultos que desarrollaron Enfermedad de Injerto contra Huésped (EICH)⁴³.

Sin embargo el trasplante alogénico de CPH únicamente está disponible para una minoría de pacientes, ya que 70% no cuentan con un donador compatible y en nuestro medio tampoco se cuentan con los recursos económicos ni la experiencia suficiente para realizarlos.

En los pacientes que no son candidatos para TCPH se utiliza la terapia inmunosupresora. Mathe et al. reportó pacientes que recuperaron la celularidad en médula ósea posterior al rechazo del trasplante. Estos autores especularon que la globulina antitimocito (GAT) utilizada en el régimen de condicionamiento de estos pacientes indujeron el proceso anti-inmune⁴⁴. Desde entonces se han desarrollado múltiples estudios aleatorizados para lograr establecer cual seria la mejor terapia inmunosupresora. Los medicamentos más comúnmente estudiados son: globulina antitimocito, ciclosporina A (CsA), andrógenos, corticosteroides, factores de crecimiento y ciclofosfamida. Estos estudios son difíciles de comparar debido a las diferencias en los criterios de inclusión, definición de la respuesta, tiempo de vigilancia y tratamientos utilizados. Hasta ahora los mejores resultados que se han publicado han sido con GAT y CsA con resultados similares⁴⁵⁻⁶².

Se conoce que la ciclosporina mejora la sobrevida en los pacientes que no responden con globulina antitimocito como monoterapia, ya que esta combinación de medicamentos produce: lisis de linfocitos y bloqueo en la función de las células T. Sin embargo la terapia inmunosupresora no es un

tratamiento perfecto, ya que un tercio de los pacientes no responden y aún aquellos que responden presentan conteos celulares bajos de manera crónica.

En Denver⁵⁹ demostraron una excelente respuesta al tratamiento con inmunosupresores con mínima toxicidad, ningún paciente requiere transfusiones y el 82% tuvo respuesta completa. Esto a un seguimiento medio de 4.4 años donde ninguno de los pacientes ha tenido recaída, ni transformación leucémica y/o mielodisplásica. En este estudio se recalca que 38% de estos pacientes tuvieron anemia aplásica adquirida asociada a hepatitis, y ante la buena respuesta obtenida, parece contrastar con lo previamente publicado en cuanto al mal pronóstico de pacientes con dicha asociación.

Dentro de las complicaciones infecciosas reportadas en un estudio multicéntrico prospectivo⁶⁰, fueron mayores cuando el número de neutrófilos totales era menor (anemia aplásica muy grave), siendo la mas frecuente: bacteriemias, seguida de neumonía y en igual medida se reportaron abscesos, celulitis, infecciones virales.

El Grupo Europeo de Transplante de Médula analizó retrospectivamente a 1765 pacientes, los resultados dicen que en pacientes pediátricos, el mejor tratamiento es el transplante y en los adultos la terapia inmunosupresora. La ventaja del transplante en los pacientes pediátricos se debe a que en menor tiempo presentan injerto celular, a diferencia de los adultos donde se prefiere la terapia inmunosupresora debido a que hay mayor mortalidad relacionada al transplante⁶³.

Una publicación reciente⁶² indicó una incidencia acumulada de recaída aproximadamente del 35% a 5 años. Aproximadamente 90% de los pacientes que recaen continúan con ciclosporina de 1 a 2 años y 60% por 6 a 7 años.

En cuanto a edad, sexo, retraso entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, cuenta de neutrófilos absolutos al diagnóstico y cualquier etiología, no se encontró ninguna relación entre estas variables y su asociación directa con recaída.

El utilizar factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos estimula la proliferación y diferenciación de los progenitores de granulocitos-monocitos, así como de las células tallo. Ya que no hay ninguna evidencia que este medicamento pueda revertir el defecto en la anemia aplásica no se usa como monoterapia, sin embargo puede usarse como soporte en estos pacientes junto con la terapia inmunosupresora mejorando la cuenta de neutrófilos pero sin tener ningún impacto en cuanto a la disminución en los episodios de fiebre y/o infecciones documentadas⁶⁰ o de la sobrevida global.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha demostrado en diversos estudios publicados el uso del tratamiento inmunosupresor a base de globulina anti-timocito, ciclosporina A, esteroides, factor estimulante de colonia de granulocitos para el tratamiento de la anemia aplásica adquirida grave, tanto en población adulta como en pacientes pediátricos, misma que se ha administrado en nuestra institución, sin embargo desconocemos los resultados de dicho tratamiento en los pacientes pediátricos que atendemos en este centro hospitalario.

JUSTIFICACIÓN

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es centro de referencia de pacientes pediátricos con anemia aplásica a nivel nacional y una proporción considerable de éstas es grave. El tratamiento de elección para la anemia aplásica es el trasplante de células hematopoyéticas (TCHP); sin embargo no es ampliamente usado en nuestro centro hospitalario por razones económicas y falta de donadores entre otras, por lo que la terapia inmunosupresora es una opción viable en nuestro país, con tasas de remisión reportadas en otros países, equiparables al TCHP. El conocer la tasa de respuesta al tratamiento inmunosupresor antes descrito nos permitirá evaluar la utilidad de dicho tratamiento en estos pacientes.

OBJETIVO

Evaluar el efecto de la terapia inmunosupresora combinada con globulina antitimocito, ciclosporina, metilprednisolona y factor estimulante de colonia de granulocitos en niños con anemia aplásica severa.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Observacional, descriptivo, retrolectivo, serie de casos.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez que ingresaron al servicio de hematología con diagnóstico de anemia aplásica grave y/o muy grave, en el período de enero a diciembre de 2007.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Tipo de muestreo por conveniencia, consecutivo, de pacientes que acudieron al servicio de hematología.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Paciente de 0 a 18 años con diagnóstico de anemia aplásica grave
 - a. Definida como una celularidad en médula ósea menor al 30% y depresión de al menos 2 líneas celulares, con las cifras ya descritas anteriormente usando los criterios de Camitta.
2. Tratamiento con inmunosupresión combinada, que incluye todos los siguientes:
 - a. Globulina antitimocito + Ciclosporina + Metilprednisolona y Prednisona
 - b. Factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Abandono del tratamiento o falta de cumplimiento total.
2. Mal pronóstico para la vida a corto plazo.
3. Infección grave a su ingreso al hospital.

VARIABLES

Edad

Expresada en años
Cuantitativa discreta

Género

Masculino o Femenino
Nominal dicotómica

Cuenta de neutrófilos

Definido como el número absoluto de neutrófilos cuantificados en una muestra de sangre a través de conteo por visualización directa.
Cuantitativa discreta

Hemoglobina

Expresada en gramos por decilitro (g/dL)
Cuantitativa continua

Número de plaquetas

Definido como el número de plaquetas por mL en una muestra de sangre que reporta el citómetro de flujo.
Cuantitativa discreta

Número Reticulocitos

Definido como el número absoluto de reticulocitos cuantificados en una muestra de sangre a través de conteo por visualización directa
Cuantitativa discreta

Celularidad en biopsia de médula ósea

Definida como el número de células hematopoyéticas en la biopsia de médula ósea al momento del diagnóstico.

Expresada en porcentaje (0 a 100%)

Cuantitativa discreta

Respuesta a tratamiento

Respuesta completa: cuenta de neutrófilos mayor a $1.5 \times 10^9/L$, cuenta plaquetaria mayor a $100 \times 10^9/L$ y nivel de hemoglobina mayor a 11 g/dL.

Respuesta parcial: cuenta de neutrófilos mayor a $0.5 \times 10^9/L$, cuenta plaquetaria mayor a $20 \times 10^9/L$ y nivel de hemoglobina mayor a 8 g/dL.

Falla de tratamiento: niveles celulares menores a los definidos en respuesta parcial y necesidad de transfusiones.

Variable Ordinal

Tiempo de respuesta al tratamiento

Tiempo entre el inicio de tratamiento y la respuesta (parcial o completa), expresada en meses.

Cuantitativa discreta

Tiempo sin transfusiones

Definido como tiempo comprendido entre la última transfusión y su última consulta, expresado en meses

Cuantitativa discreta

Complicaciones

Definido como los efectos adversos que se presentaron durante el tiempo de tratamiento: Enfermedad del suero HAS, diabetes secundaria a esteroides, eritema, gastroenteritis, bacteremia, etc.

Variable Nominal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y medidas de frecuencia para variables categóricas. Se realizó diferencia de medias de muestras pareadas con t de student pareada para variables continuas. Se describen el número de complicaciones.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que es un estudio retrolectivo, que la información personal de cada una de los pacientes no será publicada y que el desarrollo y resultados de este estudio no incidió en el tratamiento de los pacientes no se requirió firma de consentimiento informado.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Para la realización de este estudio no se utilizó material ni reactivo químico-biológico, por lo que no tiene consideraciones de bioseguridad.

RESULTADOS

En el período de enero a diciembre de 2007 se refirieron al servicio de Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez un total de 10 pacientes con el diagnóstico de anemia aplásica adquirida grave. Se realizó la revisión de los expedientes que se encuentran en el archivo clínico de esta institución y se encontró que de los 10 pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave solo 7 de ellos cumplieron los criterios de selección para este estudio (4 con diagnóstico de anemia aplásica muy grave y 3 con anemia aplásica grave) ya que dos de ellos fallecieron antes del inicio del tratamiento. Un paciente falleció 2 semanas posterior a haber iniciado el tratamiento, dicho paciente tenía mal pronóstico para la vida a corto plazo por estar cursando con un proceso infeccioso grave a su llegada al hospital, motivo por el cual se excluyó del estudio.

La edad media de los 7 pacientes incluidos en el estudio es de 10 años (7-14) de los cuales 5 son del género masculino. Su lugar de origen fue de diferentes estados de la República Mexicana: Yucatán, Guerrero (2), Estado de México, Hidalgo, Distrito Federal y Puebla.

Para el diagnóstico se les realizó a todos los pacientes aspirado y biopsia de médula ósea, los cuales fueron compatibles con anemia aplásica debido a que cumplieron los criterios ya mencionados previamente⁴. El porcentaje de celularidad en médula ósea se mostró con una mediana de 20% (5 – 25%). Los laboratorios al ingreso se presentaron con una media de Hb de 6 g/dL (3-10) y una mediana de 7 g/dL. Todos presentaron un valor de cuenta de reticulocitos menor al 1% con lo que se confirma anemia arregenerativa. La media de neutrófilos totales fue de 270 (84-672) y una mediana de 180. En cuanto a los valores de plaquetas la mediana fue de 6000 (1000-50,000).

Se les realizó prueba de fragilidad cromosómica con diepoxibutano con lo cual se descartó anemia aplásica tipo Fanconi. Todos los pacientes contaron con serologías negativas para Virus de Hepatitis A, B y C, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, parvovirus B19 (excepto 1 caso que presento serologia positiva),

ELISA para VIH. Los valores de inmunoglobulinas totales tipo IgG, IgA e IgM dentro de valores normales, así como anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-DNA negativos. Se realizó prueba de Ham para descartar hemoglobinuria paroxística nocturna, siendo negativa en todos los casos, con lo que se estableció el diagnóstico de anemia aplásica idiopática en 6 de ellos. y en un caso anemia aplásica secundaria a Parvovirus B19.

El tiempo que transcurrió entre el diagnóstico definitivo y el inicio del tratamiento fue de un mes en 5 pacientes y de 2 meses en 2 pacientes.

Previo a la administración del tratamiento con inmunosupresión combinada se les realizó la prueba de hipersensibilidad inmediata (mediante intradermorreacción) a GAT, siendo negativa en todos los casos. El tratamiento consistió en la administración IV de una dosis de 30mg/kg/d de GAT equina por 5 días, metilprednisolona IV 60mg/m²/d por 5 días, se cambió después a prednisona vía oral (dosis equivalente) y posteriormente se realizó descenso paulatino (entre 2 y 4 semanas), CyA 15mg/kg/d, vía oral y se ajustó con el objetivo de mantener niveles séricos de 200-400 ng/ml; G-CSF 10mcg/kg/d subcutáneo desde el día 1 hasta que se evidenciaba una cuenta de neutrófilos totales mayor de 500 en forma sostenida.

Posterior al inicio de tratamiento se realizó seguimiento en la consulta externa de Hematología de forma semanal durante el primer mes y posteriormente cada mes, con controles de citometría hemática, niveles de CyA, pruebas de función renal, función hepática y se realizó un registro de los eventos adversos mostrados durante el tratamiento.

Dentro de las complicaciones, éstas se dividieron en: efectos adversos de la GAT y en infecciosas. Las primeras consistieron en hipertensión en 5 de los 7 pacientes, como manifestación de la enfermedad del suero se observó miocarditis en 1, exantema en 4 pacientes. Se presentaron en dos pacientes eventos infecciosos asociados: un paciente con diarrea sin causa identificada y

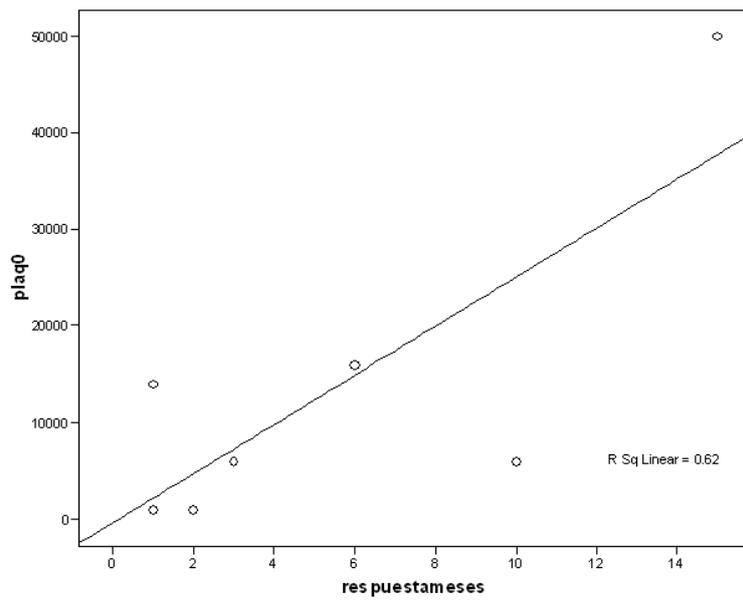
otro con bacteremia por hemocultivo periférico positivo a *Ralstonia picketti* y a *Alcaligenes xylooxidans* sin repercusión clínica.

El tiempo medio de respuesta al tratamiento fue de 5.4 meses (mediana 3 meses, intervalo de 1 a 15 meses).

Con t de Student para comparar medias de muestras pareadas se evidenció que existió una mejoría significativa en cuanto los valores de Hb basal (diagnóstica) cuando se comparó con la medida a los 3 meses (6.00 g/dL vs. 9.41 g/dL; P=.02) y a los 6 meses (6.00 g/dL vs. 10.28 g/dL; P=.005). También se presentó mejoría en la cuenta de neutrófilos totales a los 3 meses (270 vs. 1935; P=.001) y a los 6 meses (270 vs. 1879; P=.003). Los niveles de plaquetas también mostraron una mejoría a los 3 meses (13,428 vs 81,142; P=.096) y a los 6 meses (13,428 vs. 81,571; P=.045).

Se encontró mediante prueba de Pearson correlación positiva entre el número de plaquetas al inicio del tratamiento con el tiempo de respuesta en meses, $r_s=0.787$ (Ver figura 1). Se encontró correlación positiva limítrofe entre edad al inicio de tratamiento y tiempo de respuesta en meses $r_s=0.786$. No se encontró correlación para las demás variables.

Figura 1. Correlación entre número de plaquetas al inicio del tratamiento y tiempo de respuesta en meses



En cuanto a los pacientes dependientes de transfusiones se mantuvo hemoglobina por arriba de 7g/dl. Se transfundieron concentrados plaquetarios profilácticamente en cifras menores a $10 \times 10^3/\text{mcL}$ y con cifras mayores si existía sangrado sintomático. El tiempo medio sin transfusiones es de 8.57 meses (mediana 9 meses, intervalo de 5 a 14 meses).

DISCUSIÓN

La anemia aplásica adquirida tiene un pobre pronóstico a corto plazo de no brindarse un tratamiento rápido y adecuado. Sin éste las tasas de mortalidad son mayores al 90% en los primeros 18 meses por complicaciones relacionadas a la pancitopenia⁶².

Dentro de las limitaciones de este estudio, podemos mencionar que el número de pacientes involucrado es pequeño, sin embargo hay reporte de de grupos con número de pacientes similares y en un periodo de tiempo mayor⁵⁹.

La razón por la cual no se incluyeron mas años fue que a partir del 2007, se comenzó a utilizar este tratamiento estandarizado para todos los pacientes, lo que permitió un mejor análisis de los resultados, sin que existiera diferencia entre uno u otro paciente. De la misma manera este estudio da pie a iniciar una mayor documentación de pacientes en los años subsecuentes para poder crear una base de datos mayor y de esta forma ser una muestra más significativa.

Este estudio demostró una excelente respuesta al tratamiento, siendo ésta del 100%, con remisión completa en un 28.5% y el 71.5% de respuesta parcial en los primeros 6 meses que es comparable a lo reportado en la literatura⁶⁴, las respuestas rápidas al tratamiento pueden resultar en disminución de las tasas de mortalidad, menor uso de terapia de soporte y por lo tanto disminuyen los costos institucionales.

Dentro de las complicaciones relacionadas a la terapia inmunosupresora en este grupo, se presentó miocarditis como manifestación de enfermedad del suero en un solo paciente y sin mayor repercusión en el estado general de éste, siendo controlada con esteroides, todos los pacientes reportaron hipertricosis e hiperplasia gingival. De los 5 pacientes que presentaron hipertensión tras la administración de GAT, fue controlada con antihipertensivos de manera transitoria y solo uno de ellos presentó una crisis convulsiva secundaria a la hipertensión, en una sola ocasión por lo que no ameritó tratamiento anticonvulsivo. Ningún paciente presentó hepatotoxicidad. Un paciente presentó nefrotoxicidad secundario al uso de ciclosporina, la cual revirtió por completo tras disminuir la dosis.

Es importante continuar el seguimiento de estos pacientes a largo plazo, para ver la sobrevida global. Permitiendo un análisis estadístico en el cual podamos observar y/o conocer otras complicaciones.

De las complicaciones tardías que se reportan en la literatura mundial⁶¹: incluyendo recaídas, o desarrollo de alteraciones clonales como mielodisplasias, éstas no han sido vistas en ninguno de nuestros pacientes.

Las complicaciones tardías han hecho que se generen comentarios pesimistas sugiriendo que la inmunosupresión únicamente retarda lo inevitable como el uso de terapia más tóxica con dosis más altas de ciclofosfamida y/o trasplante. Sin embargo un estudio publicado recientemente por el grupo de Young⁶² reporta que 25% de los pacientes tratados y 50% de los curados pueden no presentar ninguna complicación posterior al uso de terapia inmunosupresora y por ende en éste grupo el tratamiento hace más que solo alargar lo “inevitable”.

En cuanto al uso de factor estimulante de colonias de granulocitos, ésta fue bien tolerada por los pacientes, en la mayoría de los grupos internacionales la han usado como terapia de soporte y al menos en nuestra serie no se presentó ninguna infección que pusiera en riesgo la vida del paciente. Habrá que

continuar valorando si éste medicamento puede mejorar la sobrevida global y/o acelerar la aparición de complicaciones como mielodisplasias. Ya que otros grupos no han logrado evidenciar ningún beneficio en la respuesta hematológica⁶⁰.

Aunque la tasa de remisión completa fue vista en 28.5%, todos son capaces de disfrutar una vida independiente de transfusiones y no presentan enfermedad y/o efectos adversos graves relacionados al tratamiento encontrándose vivos y en buen estado general.

CONCLUSIONES

La terapia inmunosupresora es una buena terapia en los pacientes con anemia aplásica adquirida grave y muy grave, adaptándose adecuadamente a nuestro medio con buenas tasas de respuesta y pocas complicaciones, similares a diferentes grupos alrededor del mundo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alter BP, Potter UN, LiFP: Classification and etiology of the aplastic anemias. Clin Hematol 1978; 7: 431-465.
2. Sleijfer S, Lugtenburg P.J: Aplatic anaemia: a review. The Netherlands Journal of Medicine 2003; 65: 505-603
3. Young NS: Acquired Aplastic Anemia. Ann Intern Med 2002; 136:534-546
4. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al: Severe aplastic anemia: A prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. Blood 1976;48:63-70.
5. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al: Bone marrow transplantation vs immunosuppression for the treatment of severe aplitic anaemia: Br H Haematol 1988; 70: 177-182.
6. Ehrlich P: Uber einen Fall von Anamie mit Bermerkungen uber regenerative Veranderungen des Knochenmarks. Charité-Ann 1888;13:300-9.
7. Vaquez M, Aubertin C: L'anemie pernicieuse d'apres les conceptions actuelles. Bull Mem Soc Med Hop paris 1904;21:288.
8. Cartwriht RA, McKinney PA, Williams L, Miller JG, Evans DI, Bentley DP, et al. Aplastic anaemia incidencie in parts of the United Kingdom in 1985. Leuk Res 1988;12:459-63.
9. Mary JY, Baumelou M, Guiguet M and the French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. Blood 1990;75:1646-53.
10. Maluf EM, Pasquini R, Eluf JN, Kelly J, Kaufman DW. Aplastic anemia in Brazil: incidence and risk factors. Am J Hematol 2002;71:268-74.
11. Kaufman DW, Kelly FP, Levy M, Shapiro S. The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. New York, Oxford University Press. 1991.
12. Issaragrisil S, Leaveron PE, Chansung K, et al. Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. Am J Hematol 1996;61:164-8.

13. Issaragrisil S, Sriratanasatavorn C, Piankijagum A, Vannasaeng S, Porapakkham Y, Leaveron PE, et al. Incidence of aplastic anemia in Bangkok. *Blood* 1991;77:2166-8.
14. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socie G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Sem Hematol* 2000; 37:69-80.
15. Montañé E, Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Puig R, García N, Laporte JR, and the Catalan Group for the Study of Agranulocytosis and Aplastic Anemia. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica* 2008 Apr, 93(4):518-523.
16. Young NS. Aplastic anemia. *Lancet* 1995; 346:228-32.
17. De Alarcón Estevez PA. Seminario Especial de St Jude: 19 Enero 2007. Anemia aplástica.
18. Young NS. Drugs and chemicals. In: Young NS, Alter BP. *Aplastic Anemia: Acquired and Inherited*. Philadelphia: WB Saunders; 1994:100-32.
19. Smith M: Overview of benzene-induced aplastic anaemia. *Eur J Haematol* 1996;57(suppl):107-110.
20. Ross D: Metabolic basis of benzene toxicity. *Eur J Haematol* 1996; 57(suppl): 111-18.
21. Mechanisms underlying marrow toxicity from chloramphenicol and thiamphenicol. In: Silber R, Lobue J, Gordon A (eds): *The Year in Hematology*. New York: Plenum, 1978, p 143.
22. Ratzan RJ, Moore MA, Yunis AA: Effect of chloramphenicol and thiamphenicol on the in vitro colony-forming cell. *Blood* 1974; 43: 363-69.
23. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S. *The Drug Etiology of Agranulocytosis and Aplastic Anemia*. New York: Oxford Univ Pr; 1991.
24. Brown KE, Tisdale J, Barret AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336:1059-64.
25. Pikis A, Kavaliotis J, Manios S: Incidence of aplastic anemia in viral hepatitis in children. *Scan J Infect Dis* 1988; 20:109-10.

26. Perrillo RP, Pohl DA, roodman ST, et al: Acute non-A, non-B hepatitis with serum sickness-like syndrome and aplastic anemia. *JAMA* 1981; 245:495-96.
27. Hagler L, Pastore RA, Bergin JJ, et al: Aplastic anemia following viral hepatitis: Report of two fatal cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:139-64.
28. Brown KE, Young NS. Parvovirus B19 in human disease. *Annu Rev Med.* 1997; 48:59-67.
29. Aitchison RG, marsh JC, Hows JM, Russel NH, Gordon-Smith EC. Pregnancy associated aplastic anemia: a report of 5 cases and review of current management. *Br J Haematol* 1989;73:541-5.
30. Bacigalupo A. Aetiology of severe aplastic anemia and outcome after allogeneic bone marrow transplantation or immunosuppressive therapy. *Eur J Haematol* 1996;57:16-9.
31. Maciejewski JP, Anderson S, Ktevas P, Young NS, Phenotypic and functional analysis of the bone marrow progenitor cell compartment in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1994; 87:227-33.
32. Philott NJ, Scopes J, Marsh JCW, Gordon-Smith EC, Gibson FM. Increased apoptosis in aplastic anaemia bone marrow progenitor cells: possible pathophysiological significance. *Exp Haematol* 1995;23:1642-8.
33. Maciejewski JP, Hibbs JR, Anderson S, et al. Bone Marrow and peripheral blood lymphocyte phenotype in patients with bone marrow failure. *Exp Haematol* 1994; 22: 1102-10.
34. Kagan WA, Ascensao JA, Pahwa RN, et al. Aplastic anemia: presence in human bone marrow of cells that suppress myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976;73:2890-4.
35. Mackejewsky JP, Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro: contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alfa. *J Clin Invest* 1995;96:1085-92
36. Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS, Maciejewski JP. Interferon-alfa and tumor necrosis factor-alfa suppress both early and

- late stages of hematopoiesis and induce programmed cell death. *J Cell Physiol* 1995; 165:538-46.
37. Maciejewsky JP, Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS. Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD34+ cells of patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1995;91:245-51.
 38. Calado RT, García AB, Gallo DP, et al. P-glycoprotein function is impaired in CD34+ cells from patients with aplastic anemia. *Blood* 2001; suppl 98; abst 933.
 39. Vulliamy T, Marrone A, Dokal I, Mason PJ. Association between aplastic anaemia and mutations in telomerase RNA. *Lancet* 2002;359:2168-9.
 40. Teo J, Dror Y. Acquired aplastic anemia. In: Arecceci HS, editor. *Pediatric Hematology*. Vol. 3e, Oxford: Blackwell Publishing; 2006. pp 64-76.
 41. Storb R, etzioni R, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckener CD, Bensinger W, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood*. 1994;84: 941-9.
 42. Kurre P, Jonson FL, Deeg HJ. Diagnosis and treatment of children with aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:770-780.
 43. Deeg HJ, Leisenring W, Storb R, Nims J, Flowers ME, Witherspoon RP, et al. Long term outcome after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 1998;91; 3637-45
 44. Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocytic serum. *BMJ* 1970; 2:131-6.
 45. Champlin RE, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. *N Engl J Med* 1983; 308:113-8.
 46. Camitta B, O'Reilly RJ, Sensenbrenner LL, et al. Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia. *Blood* 1983; 62:883-8.
 47. Champlin RE, Ho WG, Feig SA, Winston DJ, Lenarsky C, Gale RP. Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients

- with aplastic anemia? A prospective randomized trial. *Blood* 1985; 66: 184-8.
48. Doney K, Martin P, Storb R, Appelbaum FR. A randomized trial of antihuman thymocyte globulin vs murine monoclonal antihuman T-cell antibodies as immunosuppressive therapy for aplastic anemia. *Exp Haematol* 1985; 13: 520-4.
 49. Kaltwasser JP, Dix U, Schalk KP, Vogt H. Effect of androgens on the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia. *Eur J Haematol* 1988;40:111-8.
 50. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Eng J Med* 1991; 324:1297-304.
 51. Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Baruchel A, et al. Multicenter randomized study comparing cyclosporine-A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment for severe aplastic anemia. *Blood* 1992;79:2540-6.
 52. Doney K, Pepe M, Storb R, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia: results of a prospective, randomized trial of antithymocyte globulin, methylprednisolone, and oxymetholone to ATG, very high dose methylprednisolone, and oxymetholone. *Blood* 1992; 79;2566-71.
 53. Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, et al. treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin, and methylprednisolone with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working group. *Br J Haematol* 1993;83:145-51.
 54. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporine alone vs the combination of antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment with patients with nonsevere aplastic anemia. *Blood* 1999; 93:2191-5.
 55. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al, Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporin, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000; 96:2049-54.

56. Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1554-9.
57. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. *Semin Hematol* 2000;37:69-80.
58. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al. Repeated treatment with horse anti-lymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1998;100:393-0
59. Goldenberg NA, Graham DK, Lian X, Hays T. Successful treatment of severe aplastic anemia in children using standardized immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine A. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43:718-722.
60. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, Sugita K, Yabe H, Ohara A, Tsukimoto I for the Japan Childhood Aplastic anemia Study Group. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000;96,6:2049-54.
61. Dincol G, Aktan M, Diz R, Yavuz S, Nalcaci M, Ozturk S, Palanduz S, Dogan O, Agan M. *Am J Hematol* 2007. 82:783-86.
62. Rosenfeld S, Follmann D, Nuñez O, Young N. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia. *JAMA* 2003; 289:1130-1135.
63. Locasciulli A, Veer L van't, Bacigalupo A, et al. Treatment with bone marrow transplantation or immunosuppression of childhood acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:211-7.
64. Pongtanakul B, Kumar P, Charpentier K, Dror Y. Outcome of children with aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:52-57.