



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CENTRO MEDICO  
NACIONAL "LA RAZA"

**TRATAMIENTO CON GLOBULINA ANTILINFOCITO (GAL),  
CICLOSPORINA (CsA) Y FACTOR ESTIMULANTE DE  
COLONIAS GRANULOCITO MACRÓFAGO (FEC-GM) EN NIÑOS  
CON ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA**

## **TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN

LA ESPECIALIDAD DE:

**PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DRA. EDITH CÁRDENAS VARGAS**

ASESORES DE TESIS:

**M. EN C. MARIA TERESA DUEÑAS GONZÁLEZ**

**DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ**



MÉXICO, D.F

2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

***“A mi tío Catarino  
por enseñarme a ver la vida  
SIEMPRE del lado positivo”***

## **AGRADECIMIENTOS**

A la M. en C. María Teresa Dueñas por su valiosa asesoría, paciencia y tiempo, sin usted no hubiera sido posible esta investigación.

A la Dra. Elva Jiménez por su disposición para ayudar y calidez humana. A la Dra. Adolfin Berges y el Dr. Martínez Amigón por su tiempo, comentarios y sugerencias.

A mi esposo Raúl, por su amor, apoyo, ayuda, y darme fuerza para lograr mis metas.

De manera muy especial agradezco a mis padres, Raymundo Cárdenas Hernández y Estela Vargas Luevano, por su gran apoyo en todos los sentidos de mi vida, por enseñarme a andar el camino sin evitar mis tropiezos sino ayudándome a levantarme de ellos, por su amor, comprensión, y consejos, pero sobre todo por creer en mí. Siempre serán el mejor ejemplo a seguir.

A mis hermanos Estela, Elena y Raymundo, por su cariño, apoyo, risas y alegría siempre presente aunque, en ocasiones, la distancia nos separara.

A mis amigos de toda la vida Ester Ibet, Pablo Cesar, Mario, Ana, Adriana, Esteban y Rodrigo que siempre me han apoyado, a Vanesa, Paola, Eunice, Cecilia, Mayra, Jesús, Carlos, Berenice y Alfonso por su amistad y cariño, sin ustedes la residencia no hubiera sido lo mismo; todos contribuyeron de alguna manera a que esto fuera realidad.

A todos los médicos que se interesaron por enseñarme pediatría, en especial a aquellos que además se volvieron mis amigos, Dr. Cotino, Dra. Moysen por nombrar algunos, fue una delicia conocerlos.

Agradezco a Dios por todas sus bendiciones y por permitirme formar parte de la Familia IMSS/UNAM.

Edith Cárdenas Vargas  
Agosto del 2009

## **ÍNDICE**

RESUMEN

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVO

MATERIAL Y MÉTODOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

CUADROS

FIGURAS

BIBLIOGRAFÍA

---

## TRATAMIENTO CON GLOBULINA ANTILINFOCITO (GAL), CICLOSPORINA (CsA) Y FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCITO MACRÓFAGO (FEC-GM) EN NIÑOS CON ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA.

---

María Teresa Dueñas González\*, Elva Jiménez Hernández\*\* y Edith Cárdenas Vargas\*\*\*

\* M. en C. Jefe de la División de Investigación de la UMAE Hospital General "Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza"

\*\* Médico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica, UMAE Hospital General "Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza"

\*\*\* Residente de cuarto año de Pediatría Médica de la UMAE Hospital General "Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza"

**INTRODUCCIÓN:** La Anemia Aplásica (AA) se presenta con una mortalidad muy elevada en los primeros 6 meses al diagnóstico. El tratamiento de elección es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en quienes cuentan con donador HLA compatible; la segunda terapéutica establecida es la inmunosupresión con globulina antilinfocito, de preferencia en combinación con ciclosporina. Se agrega al tratamiento FEC-GM con el fin de aumentar la cuenta de neutrófilos y de esta forma disminuir la tasa de infección. Es una enfermedad de baja incidencia y alta letalidad, por lo que conocer los resultados en población pediátrica de México aportará conocimiento.

**OBJETIVO:** conocer la respuesta al tratamiento con GAL, CsA y FEC-GM en niños con anemia aplásica adquirida del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

**MATERIAL y MÉTODO:** Se realizó un estudio transversal, analítico, retroprolectivo. Se revisaron expedientes de pacientes menores de 16 años de edad portadores de AAA, diagnosticados y tratados de enero 1991 a junio 2009, sin donador HLA compatible para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ó en estudio para la realización del mismo, sin hipersensibilidad a la globulina antilinfocito, con función hepática y renal normal, tratados en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Para las variables cuantitativas se determino su distribución mediante sesgo y curtosis, en caso de distribución normal se utilizó promedio como medida de resumen, en caso contrario o de ser discreta como edad, mediante mediana. Las variables cualitativas se presentan como número absoluto y/o porcentaje y para la comparación entre grupos de tratamiento  $X^2$  o prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas como supervivencia se compararon mediante anova.

**RESULTADOS:** Se diagnosticaron 180 pacientes con anemia aplásica adquirida, de los cuales 70 fueron tratados con GAL con o sin factores de crecimiento hematopoyético. Predominando el género masculino (58.57%). La mediana de la edad fue 10.0 años (mínimo 1, máximo 15). La supervivencia global muestra una mediana 728 días (mínimo 21, máximo 4089). La mayoría presentó la forma más grave de la enfermedad siendo muy grave (MG) 61.20%, grave (G) 35.82% y Moderada (M) 2.98%. De los pacientes evaluados con o sin factores de crecimiento hematopoyético, 16 (28%) alcanzaron una remisión parcial, 13 (22%) remisión completa, y 29 pacientes (50%) falla terapéutica. La terapia se dividió en tres grupos, sin diferencia significativa entre ellos en cuanto a respuesta terapéutica, pero si en cuanto a supervivencia siendo mayor en aquellos en los que se administraron factores de crecimiento hematopoyético. La respuesta del grupo total que recibió factores fue de 56%. No hubo diferencia significativa en cuanto a respuesta y grado de la enfermedad, sin embargo, la supervivencia fue mayor para los diagnosticados con AAMG. Las complicaciones presentaron mayor incidencia en el grupo de GAL CsA FEC (58.6%), las más frecuentes fueron enfermedad del suero, fiebre y urticaria. En 68 pacientes se pudo conocer el estado actual de salud, encontrando a 38 pacientes vivos, 33 (49%) con remisión parcial o completa y 5 (7%) con enfermedad activa. Las defunciones ocuparon el 44%, las principales causas fueron sepsis y hemorragia.

**CONCLUSIONES:** La terapia con GAL, inmunosupresores y factores de crecimiento hematopoyético son la segunda línea terapéutica, con la cual se incrementa la posibilidad de supervivencia a largo plazo. En nuestro estudio se reporta un 56% de respuesta terapéutica, menor a la reportada en estudios previos (77%), así como una tendencia a mayor respuesta y supervivencia cuando se adicionan al tratamiento factores de crecimiento y eritropoyetina. Sin embargo, se debe de continuar el estudio de esta enfermedad en nuestra población con el fin de mejorar el tratamiento tanto de sostén transfusional y antimicrobiano como el inmunosupresor.

**Palabras clave:** Tratamiento, anemia aplásica adquirida, respuesta, supervivencia, globulina antilinfocito, ciclosporina A, factores de crecimiento hematopoyético, eritropoyetina.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La Anemia Aplástica (AA), fue descrita inicialmente por Paul Ehrlich en 1888 como un trastorno caracterizado por anemia grave, neutropenia y Médula Ósea (MO) amarilla e hipocelular. Posteriormente en 1904 Chauffard le dio el nombre de AA que hasta la actualidad persiste. <sup>(1)</sup>

La AA se clasifica como primaria o constitucional y secundaria o adquirida. De ésta última nos ocuparemos en el presente trabajo.

La incidencia de la Anemia Aplástica Adquirida (AAA) es variable, se reportan de 5 a 30 nuevos casos por año por millón de habitantes en Europa y aún mayor en Japón, China y México. Esta enfermedad es más frecuente en el sexo masculino entre los 11 y 20 años de edad y después de los 50 años la relación se invierte. <sup>(2)</sup>

La etiología de la AAA se desconoce pero de acuerdo a la fisiopatología, se ha visto que está mediada por mecanismo inmune, con destrucción de las células progenitoras hematopoyéticas por linfocitos. Esta respuesta inmune aberrante puede ser disparada por exposición ambiental de agentes químicos, algunos medicamentos, infecciones virales y quizá antígenos endógenos generados por células de la MO alteradas genéticamente. <sup>(3)</sup>

La AAA se clasifica también en Grave y no grave (AAAG) de acuerdo a los criterios del grupo colaborativo para el estudio de la AA que define a la AAAG como aquella en que se presenta en la sangre periférica (SP) neutrófilos  $< 0.5 \times 10^9/L$ , plaquetas  $< 20\,000 \times 10^9/L$ , reticulocitos corregidos con el hematocrito  $< 1\%$  y biopsia de MO menor de 30% de células hematopoyéticas. <sup>(4)</sup> Cuando los pacientes presentan una cuenta de neutrófilos  $< 0.2 \times 10^9/L$  se clasifican como AA muy grave. <sup>(5,6)</sup>

A principios del siglo XX los pacientes a menudo morían rápidamente de falla cardiaca, hemorragia o infección. Con los avances en el apoyo transfusional de eritrocitos y plaquetas, la causa más común de muerte son sepsis bacteriana o invasión micótica secundaria a la granulocitopenia. Sin embargo la mortalidad sigue siendo elevada en los

primeros 6 meses del diagnóstico en todas las series tanto en época antigua como la moderna y el principal indicador pronóstico es la gravedad de la enfermedad. <sup>(3,7)</sup>

La fisiopatología de la AAA es compleja por la diversidad de supuestas asociaciones etiológicas. En la década de los 70, se inició una etapa de mejor comprensión de mecanismos inmunológicos como mediadores y productores de una serie de enfermedades, hasta entonces de etiopatogenia desconocida, y aparecen algunos reportes de pacientes con AA en quienes se identifica una disminución en los linfocitos T y B, alteraciones en la hipersensibilidad retardada y disminución de inmunoglobulinas circulantes.<sup>(8)</sup> Conforme se avanzó en este campo de la investigación, se observó que algunos pacientes con AAA presentaban células mononucleares capaces de inhibir la hematopoyesis en cultivos celulares.<sup>(9)</sup> Con estos reportes diversos grupos de investigadores iniciaron el estudio de las alteraciones inmunológicas en los pacientes con AAA; una de las primeras series reportaron 16 pacientes en quienes los linfocitos de sangre periférica (SP) eran capaces de inhibir el crecimiento celular en cultivos de MO.<sup>(10)</sup>

En 1980 Bacigalupo y cols. igual que el grupo de Nissen demostraron que la inhibición de la hematopoyesis no es producida por una célula, sino por productos liberados de éstas, que identificaron como linfocitos T gamma.<sup>(11,12)</sup> Posteriormente Zoumbos y cols. introducen un nuevo concepto al campo de estudio de la AAA, cuando estimulando linfocitos normales, observan que los linfocitos T activados producen una sustancia que identifican como interferon  $\alpha$  y  $\gamma$  que producen supresión en las unidades formadoras de colonia de la MO y este efecto fue más potente con interferon  $\gamma$ .<sup>(13)</sup> En la actualidad de acuerdo a las observaciones clínicas convincentes de la eficacia terapéutica y experimentación sistemática de laboratorio se cuenta con un modelo unificado de la fisiopatología de la AAA, con el uso exitoso del Trasplante de médula ósea (TMO) para curar la AA implica una deficiencia de la célula Stem o célula madre. Sin embargo con la respuesta a la terapia inmunosupresora se ha puntualizado que el daño de la MO es a menudo por mecanismo inmune donde hay una excesiva producción de interferon  $\gamma$  y factor de necrosis tumoral por linfocitos Th1 activados. Estas citocinas pueden disparar la expresión del receptor Fas sobre las células CD34+ y facilitar la muerte celular programada.<sup>(3, 14, 15)</sup> Hay menor evidencia para otros mecanismos tales como toxicidad directa a la célula Stem o una función deficiente de las células estromales o factores de crecimiento hematopoyéticos.<sup>(3)</sup>

Con base en las alteraciones inmunológicas se han intentado diferentes tipos de tratamientos que modifiquen de alguna manera la respuesta inmune en estos pacientes como: bolos de metilprednisolona, ciclofosfamida y otros tratamientos sin obtenerse respuesta adecuada y con toxicidad importante.<sup>(16, 19)</sup> Otros tratamientos en etapa de experimentación son el uso de micofenolato de mofetil, tacrolimus, sirulimus y anticuerpo anti-interleucina 2 humana recombinante.<sup>(20)</sup>

Hasta el momento el TMO y más recientemente de células hematopoyéticas de SP es el tratamiento de elección en la AAAG en pacientes de menos de 40 años de edad, con supervivencia a largo plazo de 70%-80% y recuperación hematopoyética completa. Sin embargo es un tratamiento limitado a aquellos pacientes que cuentan con un donador hermano HLA compatible y dicha posibilidad es solo de un 30% y de costo muy elevado.<sup>(21- 24)</sup>

La segunda terapéutica establecida para la AAA es la inmunosupresión cuando el paciente no cuenta con un donador hermano HLA compatible o tiene un riesgo elevado de someterse al trasplante. Desde las primeras observaciones clínicas por Mathé y cols. en algunos pacientes con AAA que conseguían remisiones con tratamiento de globulina antitimocito o antilinfocito (GAT o GAL término que se utiliza indistintamente) la AAA ha sido exitosamente tratada.<sup>(25, 26)</sup> Después de estos resultados, el uso de GAL prevaleció en el escepticismo hasta 1983, cuando dos estudios americanos prospectivos reportaron la superioridad de GAL sobre ambos: cuidados de apoyo y andrógenos,<sup>(26, 27)</sup> la GAL se introduce como tratamiento estándar para la AA. La respuesta promedio a la GAL es aproximadamente del 40%- 60 %.<sup>(3, 28, 29)</sup>

La GAL o GAT es un anticuerpo heterólogo que se obtiene de caballo o de conejo, su mecanismo de acción no está bien establecido, se postula que su acción inmediata es a través de linfocitotoxicidad directa mediado por complemento lo que disminuye el número de linfocitos a menos del 10% del nivel previo a la aplicación, otras actividades más sutiles que pueden contribuir a la eficacia de la GAL que desencadena selectivamente la apoptosis de las células T activadas y la regulación en la producción de linfocinas. Esta actividad inmunoreguladora puede explicar la supresión prolongada durante varios

meses después del tratamiento con GAL. Sus principales efectos adversos son: fiebre, malestar general, hipotensión, urticaria, enfermedad del suero y anafilaxia.<sup>(30,31)</sup>

La Ciclosporina A (CsA) es otra de las drogas con eficacia terapéutica bien documentada comparable a la GAL. Es un potente inmunosupresor con actividad mejor definida que la GAL. La CsA inhibe la transcripción de genes para la interleucina- 2 (IL-2), interferon  $\gamma$  y otras citocinas, de esta forma interfiere con la producción de las citocinas inhibitorias de la hematopoyesis y a su vez disminuye la apoptosis de las células hematopoyéticas.<sup>(32, 33)</sup> Se ha demostrado la eficacia de la CsA en la AA de novo en muchos estudios<sup>(34)</sup> y también en inducir respuesta en más del 50% en pacientes que son refractarios a la GAL.<sup>(35)</sup> Sin embargo estudios más recientes han demostrado que la combinación de inmunosupresores, en especial GAL y CsA muestran mayor beneficio terapéutico. En un estudio Alemán multicéntrico aleatorizado donde comparan GAL sola contra GAL más CsA, la respuesta promedio fue significativamente mayor para la combinación (65% vs 39%) y el efecto fue más marcado en aquellos pacientes con enfermedad grave, al igual que en otros estudios.<sup>(36- 38)</sup> Frickhofen y Cols en 2003 reportaron los resultados de 11 años de seguimiento comparando el tratamiento con GAL solo y GAL+CsA, encontrando que, en los pacientes que reciben la terapia combinada responden con mayor frecuencia y en forma más temprana, con una supervivencia global y porcentaje de recaída similar en ambos grupos (45% GAL+CsA vs 30% GAL).<sup>(39)</sup>

A menudo la respuesta hematológica de la GAL y CsA se observa en los primeros tres meses, pero hay un grupo de pacientes que la presentan entre el tercer y sexto mes, y es menos frecuente una respuesta a mayor tiempo. Solo una minoría de pacientes alcanza valores sanguíneos en rangos normales, algunos solo muestran respuesta parcial y otros solo mejoría clínica con independencia transfusional y menos susceptibilidad a las infecciones.<sup>(40)</sup>

Los Factores de Crecimiento (FC) hematopoyéticos son un grupo de glucoproteínas que han sido identificados y clonados, con influencia en la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas, entre ellos, el Factor estimulante de colonias granulocito macrófago (FEC-GM) y el factor estimulante de colonias granulocito (FEC-G). Los factores de crecimiento solos, no se consideran como terapia de primera línea en la AA, por que ésta no se debe a una deficiencia de ningún factor de crecimiento conocido.<sup>(41)</sup>

Estudios piloto con FEC-G o FEC-GM en pacientes con AA refractaria muestran solo respuesta transitoria en la cuenta de neutrófilos en aquellos pacientes con tejido hematopoyético residual que tienen enfermedad menos grave y aquellos con AA grave o muy grave no muestran respuesta.<sup>(42-44)</sup>

El uso de los FC puede ser de utilidad cuando se adicionan a la terapia inmunosupresora por dos razones: primero por que la respuesta a la inmunosupresión ocurre después de semanas o meses, y las infecciones son la causa primaria de muertes tempranas en pacientes tratados.<sup>(45)</sup> Si el FC aumenta la cuenta de granulocitos en éste período se puede disminuir las infecciones y por lo tanto la mortalidad; además es posible que los FC acorten el tiempo de respuesta en pacientes tratados con inmunosupresión, ya que se ha visto que movilizan las células progenitoras a la SP y se producen resiembras en la MO; otro efecto es la supresión de la apoptosis de las células progenitoras. La falta de incremento de neutrófilos durante el tratamiento con FC sirve como valor predictivo de pobre o nula respuesta, por lo que los pacientes deben ser valorados cuidadosamente para ofrecerles un trasplante de donador alternativo en forma temprana.<sup>(41, 46)</sup>

Existen estudios que han adicionado FC a la terapia con GAL o GAT/CsA como el de Gluckman y cols. en un estudio multicéntrico aleatorizado incluyeron 102 pacientes 53 en el grupo de GAT, CsA y FEC-G y 49 en el grupo sin FEC-G, a 112 días en el grupo con FEC-G el 83% de los pacientes mostraron respuesta completa de neutrófilos ( $>1.5 \times 10^9/L$ ) comparado con 44.9% en el grupo control ( $P=0.001$ ). No encontraron diferencia entre ambos grupos en cuanto al número de infecciones, aunque fueron menos severas en el grupo con FC; el seguimiento a largo plazo no modificó la supervivencia.<sup>(47)</sup> En el estudio de Bacigalupo y cols. incluyeron 100 pacientes con GAT, CsA, metilprednisolona y FEC-G, demostraron que los pacientes que no consiguen una cuenta de glóbulos blancos de  $5 \times 10^9/L$  durante el tratamiento con FEC-G tuvieron muy baja probabilidad de responder (37%) y una alta mortalidad promedio (42%).<sup>(48)</sup> Furher y cols estudiaron un grupo de 213 niños con diagnostico de Anemia Aplásica buscando factores de riesgo de acuerdo a la respuesta al tratamiento; encontraron que, la supervivencia global para los pacientes con Anemia Aplásica grave y muy grave es similar y que en la AA muy grave el incremento del recuento de granulocitos con la administración de FC es predictor para la respuesta a la terapia inmunosupresora dentro de los primeros 6 meses.<sup>(49)</sup>

El FEC-G es bien tolerado, sus efectos colaterales son mínimos tales como dolor de espalda, cefalea, fiebre y rara vez reacción local, con la aplicación prolongada se menciona la evolución a una enfermedad clonal, sin embargo hasta ahora se ha visto en muy pocos casos y en estudios comparativos con o sin FC se ha reportado similar incidencia, por lo que no se ha concluido que el uso de los FC sea la causa directa.<sup>(50)</sup> En 1990 se reportó por el grupo Japonés, un incremento en la incidencia de Síndrome Mielodisplásico (SMD) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) tan alta como del 45% de los niños con Anemia Aplásica Adquirida que reciben tratamiento inmunosupresor junto con FC. Socie y cols en 2007 reportan los resultados de 840 pacientes con AAA; el 43% recibió FC, con una incidencia mayor de SMD/LMA a 10 años, que solo recibieron terapia inmunosupresora (10.9% vs 5.8%).<sup>(51)</sup> Kojima y cols en 2002 publicaron la evolución de 113 pacientes con AAA, de los cuales 12 desarrollaron SMD entre 9 a 81 meses posteriores al diagnóstico de AAA, con un riesgo de evolución a SMD/LMA es 4.4 veces mayor en los pacientes que reciben FC más de 120 días.<sup>(52)</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

Los niños con anemia aplásica presentan una alta mortalidad, reportándose aproximadamente en 50% de los casos en los 6 primeros meses de hacerse el diagnóstico.

El tratamiento de elección es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes que tienen donador HLA compatible, en caso de no contar con donador la alternativa es el tratamiento inmunosupresor con globulina antilinfocito, de preferencia en combinación con otros medicamentos como la ciclosporina. Una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes portadores de anemia aplásica es la presencia de infecciones, por lo que al agregar al tratamiento inmunosupresor FEC-GM como un intento de elevar la cuenta de neutrófilos se espera incidir en la frecuencia de esta complicación y por lo tanto en la mortalidad secundaria y de esta forma aumentar la probabilidad de respuesta al tratamiento. Es una enfermedad de baja incidencia y alta letalidad, por lo que conocer los resultados en población pediátrica de México aportará conocimiento y servirá de sustento para nuevos esquemas terapéuticos que ayuden a incrementar la supervivencia de este grupo de pacientes con mejor calidad de vida.

## **OBJETIVO**

Conocer la respuesta al tratamiento con GAL, CsA y FEC-GM en niños con anemia aplásica adquirida del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional la Raza.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal analítico, retroproyectivo, observacional, en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, de la Unidad Médica de Alta Especialidad, CMN La Raza, IMSS. Incluyendo a todos los pacientes menores de 16 años de edad, portadores de anemia aplásica adquirida, diagnosticados y tratados de enero de 1991 a junio 2009, sin donador HLA compatible para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ó en estudio para la realización del mismo, sin hipersensibilidad a la globulina antilinfocito, y con función hepática y renal normal. Los datos se recolectaron mediante la revisión de expedientes clínicos y validados mediante la base de datos llevada en el servicio. Estos datos incluyeron: nombre, edad, género, biopsia de hueso, médula ósea (MO) por aspiración con tinción de wrighte-Giemsa, pruebas de funcionamiento hepático, biometría hemática completa con cuenta de plaquetas y reticulocitos, VGM, inmunoglobulinas, subpoblación de linfocitos (de ser posible), serología para hepatitis, HIV, citomegalovirus; prueba de Ham, sucrosa e inulina (de ser posible), hierro sérico con capacidad de captación de transferrina, ferritina, ácido fólico y B12, química sanguínea, creatinina sérica y depuración de creatinina; incluyendo también peso, talla, estado nutricional, fecha de primera consulta, fecha de inicio de padecimiento, fecha del diagnóstico, fecha de nacimiento, cuadro clínico inicial, etiología, complicaciones del tratamiento, respuesta al mismo, fecha de defunción y su causa.

Algunos datos, principalmente mortalidad, se compararon con los archivos de ingresos y mortalidad de los servicios de Urgencias y Terapia Intensiva Pediátrica como servicios de apoyo, o del Hospital de especialidades, lugar a donde son referidos los pacientes al cumplir 16 años, también se estableció comunicación directa con los familiares en caso necesario. La validación del diagnóstico de anemia aplásica se realizó de acuerdo a los criterios siguientes.

### *CRITERIOS PARA DEFINIR ANEMIA APLASICA)*

---

*Sangre periférica (mínimo dos de los siguientes tres criterios)*

*Hemoglobina < 100 g / l, ó hematocrito < 30%*

*Plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup> / l*

---

*Leucocitos < 3.5 x 10<sup>9</sup> /l, ó granulocitos < 1.5 x 10<sup>9</sup> /l*

*Biopsia de MO ( muestra adecuada)*

*Disminución en la celularidad, con ausencia o depleción de todas las células hematopoyéticas, ó celularidad normal debida a hiperplasia eritroide focal con depleción de células granulocíticas y megacariocíticas.*

*La ausencia de fibrosis significativa o infiltración neoplásica*

---

*The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study.*

*Si uno de los dos criterios de sangre periférica es la hemoglobina o el hematocrito, se requiere además una cuenta de reticulocitos < 30 x 10<sup>9</sup> /l.*

Se considera anemia aplásica grave a la presencia de médula ósea con celularidad menor del 25% de células hematopoyéticas normales sin exceso de blastos, más la presencia de dos de los siguientes parámetros: Cuenta de granulocitos menor de 500/mm<sup>3</sup>, cuenta de plaquetas menor de 20 000/mm<sup>3</sup> y cuenta de reticulocitos corregida menor de 1% (Camitta y cols.).

Con base a la gravedad, alta mortalidad y baja incidencia de la enfermedad, todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento por lo que el investigador no asignó tratamiento a recibir y solo se observaron los resultados del mismo. El tratamiento se realizó con Globulina antilinfocito, Ciclosporina A y Factores de Crecimiento (granulocito-macrófago o granulocito).

La Globulina antilinfocito, es una proteína obtenida del suero de caballo o conejo inmunizados con células linfoides humanas, con un efecto principal linfocitotóxico. Su presentación es en viales de 250 mg, administrándose a dosis de 40 mg/kg/5días vía catéter central, diluida en solución fisiológica 0.09% durante 18 hrs. No se usó solución de glucosa o dextrosa junto con la GAL, ni se mezcló con otros medicamentos. Treinta minutos previos al inicio de la infusión de la GAL se administraron los siguientes medicamentos: Hidrocortisona 100 mg IV, en lactantes 3.5 mg/kg de peso, Acetaminofen 10 mg/kg VO, Difenhidramina 2 mg/kg IV. Los siguientes medicamentos estuvieron preparados y disponibles junto a la cama del paciente durante todo el tiempo de la administración de la GAL: Hidrocortisona 100 mg, Difenhidramina 2mg/Kg de peso y Adrenalina 1:1000, 0.1 ml. Se inició con Prednisona vía oral el mismo día de inicio de tratamiento con GAL a la dosis de 100mg/m<sup>2</sup>/día por 10 días repartida en tres tomas,

posteriormente se redujo la dosis hasta suspender en dos semanas, en caso de presentarse enfermedad del suero se mantuvo la dosis de prednisona. Se vigilaron las siguientes reacciones adversas de la GAL: Fiebre y calosfríos (ocurre en la mayoría de pacientes que reciben GAL, puede ser secundaria a la destrucción de leucocitos), cuando se presentó se utilizó difenhidramina; urticaria y eritema (poco frecuente) tratándose con difenhidramina; insuficiencia respiratoria (puede ser un signo de anafilaxia), en los casos en que la reacción persistió se administro difenhidramina y/o hidrocortisona; en caso de no ceder, se utilizó adrenalina; dolor en tórax o dolor lumbar (puede ser un signo de anafilaxia o de hemólisis) el tratamiento fue el mismo que para la insuficiencia respiratoria; hemólisis (generalmente es detectada por de laboratorio, sin traducción clínica); hipotensión (puede ser signo de anafilaxia), se debe detener la infusión de la GAL hasta la estabilización de la presión sanguínea; trombocitopenia (cuando ocurre, generalmente es transitoria, retornando a una cuenta de plaquetas normal al terminar el tratamiento con GAL) se transfundió concentrados plaquetarios para mantener una cifra  $>20 \times 10^9/l$  durante el tratamiento; anafilaxia (poco frecuente, puede presentarse en cualquier día de la administración de la GAL) se debe suspender la GAL en forma definitiva e iniciar manejo con adrenalina de acuerdo a respuesta clínica. En caso de no haber respuesta a los tres meses se repitió la administración de GAL en algunos pacientes.

La Ciclosporina A (CsA), es un metabolito lipofílico extraído del *cylindrocarpum lucidum* y del *tolypocladium inflatum*. Es un inmunosupresor que actúa sobre células T. Tiene dos presentaciones, ambas de administración oral, una en cápsulas de 25 y 100mg y otra en suspensión. Se inició el mismo día de inicio de GAL a la dosis de 15mg/kg/día dividido en dos tomas y se ajustó la dosis para mantener niveles sanguíneos entre 200-400ng/ml, vigilando funcionamiento hepático y renal; después de 10 días se disminuyó la dosis a 10mg/kg/día y se modifico de acuerdo a niveles sanguíneos, función hepática y renal hasta completar 90 días, en caso de respuesta paso a mantenimiento. En caso de no haber respuesta se continuó el tratamiento hasta por un año. La dosis de ciclosporina se redujo en un 25% cuando la creatinina sanguínea aumento en más del 25% en relación a los valores normales de acuerdo a superficie corporal ó disminución del 30% en la depuración de creatinina durante el tiempo necesario para normalizar la función renal; el mismo ajuste de dosis se dio en caso de aumento en cifras de transaminasas al doble de las cifra normal.

El FEC-G es una glucoproteína que regula la hematopoyesis al promover la proliferación y diferenciación de células progenitoras a nivel de médula ósea. Su presentación es en viales de 300 µg. Al 9º día de iniciado el tratamiento con GAL-CsA, se agregó FEC-G a dosis de 10 µg /kg/día vía subcutánea, hasta que los neutrófilos aumentaron a 1000/µl, en caso de respuesta paso a mantenimiento con 2 aplicaciones por semana la misma dosis hasta completar 3 meses. Si no hubo respuesta se suspendió a los 30 días.

#### ESTUDIOS DURANTE EL TRATAMIENTO

Se buscaron, en los expedientes, los siguientes resultados que rutinariamente se realizan a los pacientes como parte del seguimiento de su terapia: creatinina, depuración de creatinina, niveles sanguíneos de ciclosporina y pruebas de funcionamiento hepático los días 1,8,16 y 24, posteriormente cada 15 días hasta completar 6 meses de tratamiento. Biometría hemática con cuenta de plaquetas y reticulocitos diariamente durante la administración de la GAL, posteriormente los días lunes miércoles y viernes hasta su egreso, como externo cada 7 días, y de acuerdo a valoración médica y de las condiciones del paciente, hasta completar seis meses de tratamiento. A los 3 meses se realizó médula ósea por aspiración, biopsia de hueso, y en algunos pacientes subpoblación de linfocitos; en caso de no respuesta se repitieron estos estudios a los 6 meses.

#### APOYO TRANSFUSIONAL

Se reviso en el expediente si el paciente recibió el apoyo transfusional ideal que es el siguiente: Transfusión de concentrados plaquetarios para mantener cuenta de plaquetas mayor a 10 000/mm<sup>3</sup>. En caso de manifestaciones de sangrado, o de que se incremente el consumo de plaquetas (hipertermia, hipertensión, infección, sangrado grave) se mantuvo una cifra mayor a 10,000. Siempre se valoro al paciente previo a la administración de plaquetas con cuenta plaquetaria y clínica. El paciente debe ser transfundido con concentrados plaquetarios de aféresis de preferencia del mismo grupo sanguíneo, y de donador no familiar en caso de que cuenten con donador para trasplante alogénico, de no ser así, y donar familiares de primera, segunda y tercera línea se administran irradiados por el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped asociada a transfusión. Transfusión de paquete globular para mantener Hb mayor de 7 g/dl o en caso de síntomas y signos de hipoxia severa. Todos los componentes celulares son leucorreducidos de preferencia pre-almacenamiento, en caso de no disponer de dicho

procedimiento se utilizó filtro de cuarta generación durante la transfusión; y durante el tratamiento con GAL fueron irradiados en banco central de sangre.

En caso de refractariedad a plaquetas y sangrado activo, se transfunden plaquetas de aféresis de donador HLA compatible y en mayor dosis (no dividir la cosecha), y se buscan alternativas que saltan la activación plaquetaria ya sea con desmopresina, factores de coagulación activados (complejo protombínico activado, factor VII activado) y esteroides vía intravenosa.

## **CRITERIOS DE RESPUESTA**

**Remisión:** disminución o desaparición de los síntomas y signos de una enfermedad. Se revisaron cada dos semanas los resultados de la biometría hemática tomándose los parámetros abajo enunciados, para valorar si hubo o no remisión. Se realizó una subdivisión de la remisión en parcial y completa.

**Remisión completa:** parámetros hematológicos normales. Granulocitos de más de 1000/mm<sup>3</sup>. Plaquetas de más de 100 000/mm<sup>3</sup>. Hemoglobina de más de 10 gr/%.

**Remisión parcial:** incremento en los parámetros hematológicos sin alcanzar la normalidad, sin requerir transfusiones. Granulocitos de más de 500/mm<sup>3</sup>. Plaquetas de más de 30 000/mm<sup>3</sup>.

**Falla:** sin cambio en los parámetros hematológicos previos al tratamiento.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó el programa Excel para capturar los datos, completándose el análisis estadístico en el programa SPSS. Para las variables cuantitativas se determinó su distribución mediante sesgo y curtosis, en caso de distribución normal se utilizó promedio como medida de resumen, en caso contrario o de ser discreta como edad, mediante mediana. Las variables cualitativas se presentan como número absoluto y/o porcentaje y para la comparación entre grupos de tratamiento  $X^2$  o prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas como supervivencia se compararon mediante anova.

## RESULTADOS

De enero de 1991 a junio del 2009 se diagnosticaron 180 pacientes con anemia aplásica adquirida, de los cuales 70 fueron tratados con GAL con o sin factores de crecimiento hematopoyético. De estos pacientes 29 (41.43%) son del género femenino y 41(58.57%) del masculino. De acuerdo al grupo etario, el género predominante durante la etapa de lactante y preescolar fue el femenino, y en etapa escolar y adolescencia fue el género masculino. La mediana de la edad 10.0 años (mínimo 1, máximo 15).

Del estado nutricional, la desnutrición solo se presentó en 8 pacientes sin presentar diferencia significativa en cuanto genero (4 casos en cada grupo); por grupo etario la desnutrición predomino en preescolares y adolescentes (3 casos cada uno, 4.2%) mientras que para la etapa de lactante y escolar fue mínima su presentación (un caso por grupo).

El cuadro clínico mostró que la mayoría de los pacientes iniciaron con síndrome hemorrágico (80%), anémico (74.2%), y en menor frecuencia síndrome infeccioso (45.7%). El 10.76% presentó un síndrome al Dx, 63.09% dos síndromes y 26.15% tres síndromes. La evolución previa al diagnóstico con una mediana 33.5 días (mínimo 0, máximo 282). En cuanto al valor de VGM, la mediana 88.5 (mínima 59, máxima 107), 14 casos presentaron VGM elevado y uno bajo. La supervivencia global muestra una mediana 728 días (mínimo 21, máximo 4089).

De acuerdo a la clasificación etiológica, 47.2% correspondió al tipo idiopático y 52.85% se catalogó como secundaria; de estos últimos la etiología fue: 32 casos (86.5%) secundarios a mielotóxicos (insecticidas, pesticidas, fumigantes, gasolinera, cemento, plomo, cerillos, pintura, thinner, aguarrás, bactericida, resistol, etc.), 2 casos, 5.4%, secundario a hepatitis (uno de ellos con antecedente de mielotóxicos) y 3 casos, 8.1%, secundario a medicamentos (dos con uso de dipirona y antecedente de mielotoxicos y el restante con cloramfenicol con historia de exposición a insecticida).

La mayoría presentó la forma más grave de la enfermedad siendo muy grave (MG) 61.20%, grave (G) 35.82% y Moderada (M) 2.98%.

La celularidad en la biopsia ósea se encontró disminuida, como era de esperar en esta patología, llamando la atención la presencia de fibrosis en el 14.82% de los casos.

De los 70 pacientes tratados con GAL 12 (17%) no fueron valorables a los tres meses, ya sea por cambio de adscripción, paso a servicio de adultos o defunción temprana sin tiempo suficiente para valorar efecto de la terapia. De los 58 pacientes evaluados con o sin factores de crecimiento hematopoyético, 16 (28%) alcanzaron una remisión parcial, 13 (22%) remisión completa, y 29 pacientes (50%) falla terapéutica (Cuadro 1).

La terapia se dividió en tres grupos, el primero en el que solo recibieron GAL 8 pacientes (14%), el segundo GAL con CsA y FEC-GM 33 casos (57%), y el tercero GAL-CsA-FEC-GM y EPO 17 casos (29%). Sin diferencia significativa entre grupos terapéuticos en cuanto a género ( $P=0.515$ ), grupo etario ( $P=0.616$ ), cuadro clínico inicial ( $P=0.314$ ), clasificación etiológica ( $P=0.260$ ), ni en grado de la enfermedad ( $P=0.152$ ). En cuanto a los hallazgos en la biopsia ósea y grupo terapéutico tampoco hubo variación significativa (celularidad  $P=0.079$  y fibrosis  $P=0.597$ ).

La respuesta del grupo total que recibió factores fue de 56%. Al dividir a los 50 pacientes que recibieron GAL mas FEC-G o GM de los que se les agregó a su terapia Eritropoyetina (EPO) se observó diferencia en la respuesta siendo mayor en este ultimo grupo, no obstante no se encontró diferencia estadística (Cuadro 2).

Al comparar los tres grupos terapéuticos comentados llama la atención que no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.099$ ) en la respuesta presentada, pero si en cuanto a supervivencia, siendo mayor en los grupos en los que se administró FEC-GM o G, haciéndose más evidente al agregar EPO al tratamiento (Figura No.1), relación que se conserva al dicotomizar en dos grupos; GAL con y sin factores de crecimiento hematopoyético ( $P=0.065$ ) (Figura No.2).

Como hallazgo de importancia se observo que no hubo diferencia significativa en cuanto a respuesta y grado de la enfermedad ( $P=0.180$ ), sin embargo, sorpresivamente la supervivencia fue mayor para los diagnosticados con AAMG (Figura No.3 y 4).

Las complicaciones presentadas en los distintos grupos terapéuticos (Cuadro 3) muestra mayor incidencia de las mismas en el grupo de GAL CsA FEC (58.6%).

En 68 pacientes se pudo conocer el estado actual de salud, encontrando a 38 pacientes vivos, 33 (49%) con remisión parcial o completa y 5 (7%) con enfermedad activa (Cuadro 4).

Las defunciones, ocuparon el 44% (30 casos), las causas fueron sepsis (27.6%), hemorragia (34.5%), ambos (sepsis con hemorragia) 17.3%, choque mixto y hemorragia (7%), choque séptico con desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, perforación intestinal secundario a colon neutropénico, endocarditis, y accidente automovilístico (3.4% cada uno). El 79.3% ocurrió posterior a los 6 meses del diagnóstico, sin variar el grado de la enfermedad (50% MG y 50% G), mientras que en el grupo de defunciones durante los primeros 6 meses del Dx el 80% fueron AAMG y 20% AAG.

En cuanto al apoyo transfusional se observó que en el 60% de los casos no se realizó adecuadamente. En cuanto a plaquetas, en varias ocasiones no se contaba con plaquetas por aféresis o plaquetas irradiadas; en el caso de concentrado eritrocitario también se observaron alteraciones ya que en algunas ocasiones no eran leucorreducidos o bien irradiados, y para estos casos tampoco se contaba en todas las transfusiones con filtro de cuarta generación.

## DISCUSIÓN

La anemia aplásica adquirida es una enfermedad de baja incidencia pero de muy alta mortalidad; más del 50% de los casos mueren en los primeros seis meses del diagnóstico sin una intervención terapéutica adecuada. El Tratamiento de elección es el trasplante de médula ósea, lo cual no es posible en una gran cantidad de pacientes debido a que no cuentan con donador HLA compatible, por lo que el tratamiento alternativo es el de globulina antilinfocito en combinación con fármacos inmunosupresores. <sup>(3, 21, 24)</sup>

De acuerdo a lo observado por otros investigadores, el género con mayor afección en la anemia aplásica adquirida es el masculino, con un predominio en la edad escolar y adolescencia; similar a lo encontrado en nuestros pacientes los cuales tuvieron una mediana de edad de 10 años. <sup>(2)</sup>

En contraste con estudios previos en los que relacionan al grado de enfermedad como factor pronóstico, para la respuesta al tratamiento, en nuestro caso la respuesta fue similar tanto para los diagnosticados como AAMG como AAG, <sup>(3, 7, 49)</sup> sin embargo, llama la atención que la supervivencia fue mayor para AAMG. <sup>(49)</sup>

La respuesta a GAL observada por distintos autores se reporta entre el 40 al 60%, <sup>(3, 28, 29)</sup> incrementándose al agregar terapia inmunosupresora como la ciclosporina, prednisolona, y factores de crecimiento hematopoyético hasta un 77%, <sup>(48)</sup> lo que contrasta con los resultados de este estudio en que la respuesta del 56% fue menor a la reportada, probablemente secundaria a un diagnóstico más tardío de la enfermedad por el estatus socioeconómico y cultural de la población estudiada, lo cual conlleva también a que continúen en exposición con factores potencialmente mielotóxicos así como a agentes infecciosos. <sup>(3)</sup>

En este estudio se muestra una tendencia a una mayor respuesta y en la supervivencia al incrementar el número de medicamentos involucrados, con una frecuencia mayor al agregar la EPO además de los factores de crecimiento hematopoyético sin embargo no encontramos diferencia estadísticamente significativa en la respuesta entre los grupos de tratamiento con GAL con o sin CsA, FEC-GM o G y EPO, contrario a lo reportado en la

literatura. Probablemente se tenga que incrementar el tamaño de la muestra para poder demostrar la diferencia estadísticamente; lo mismo se observó con la supervivencia. (42, 43, 47)

Como era esperado, los principales efectos adversos/complicaciones al tratamiento con GAL fueron enfermedad del suero, fiebre y urticaria, similar a lo reportado en estudios previos. (30, 31)

En cuanto a las causas de defunción las principales continúan siendo infecciosas y hemorrágicas, principalmente en pacientes que continúan en actividad de la enfermedad. (24)

Como es sabido el tratamiento de elección continua siendo el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, sin embargo no siempre es posible por lo que a pesar de que en esta casuística no se alcanzó la respuesta esperada, continua siendo la mejor opción para nuestra población el administrar la globulina antilinfocito junto con inmunosupresores y factores de crecimiento disponibles, ya que con esto incrementamos la posibilidad de supervivencia a largo plazo. No obstante es importante continuar mejorando el tratamiento de sostén transfusional, antimicrobiano e implementando un tratamiento secuencial inmunosupresor.

## CONCLUSIONES

1. Al igual que en la bibliografía internacional, en nuestro estudio el género más afectado es el masculino, predominando en etapa de escolar y adolescente, con una mediana de edad a 10 años.
2. En nuestra población el grado de la enfermedad no modifica la respuesta al tratamiento, observando que aquellos pacientes con estadio muy grave presentaron mejor rango de supervivencia; contrario a investigaciones previas en que lo refieren como factor pronóstico para respuesta y supervivencia.
3. Se presenta el 56% de respuesta a la terapia con GAL, CsA, FEC-GM o G con o sin EPO, menor a la reportada en investigaciones previas (77%), probablemente secundario a las características socioculturales y económicas de nuestra población.
4. No encontramos diferencia estadística entre la respuesta y los distintos grupos de tratamiento, sin embargo se aprecia una tendencia de mayor respuesta y mejor supervivencia en aquellos en los que se utilizó GAL con factores de crecimiento hematopoyético, aumentando en los que se agregó EPO. Probablemente se requiera nuevos estudios con un tamaño de muestra mayor.
5. Los efectos adversos/complicaciones del tratamiento fueron similares a lo reportado en la literatura mundial, los más frecuentes son enfermedad del suero, fiebre y urticaria.
6. Similar a estudios previos las principales causas de defunción son infecciosas y hemorrágicas.
7. El tratamiento de elección continua siendo el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, sin embargo no siempre es posible por no contar con donador HLA compatible, en estos casos la terapia con GAL, inmunosupresores y factores de crecimiento hematopoyético son la segunda línea terapéutica, con la cual se incrementa la posibilidad de supervivencia a largo plazo.

8. Se debe de continuar el estudio de esta enfermedad en nuestra población con el fin de mejorar el tratamiento tanto de sostén transfusional y antimicrobiano como el tratamiento inmunosupresor.

## CUADROS

**Cuadro 1. Respuesta según grupo terapéutico**

	TERAPIA						TOTAL	
	GAL		GAL-CsA-FACTORES		GAL-CsA-FACTORES-EPO			
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>REMISION PARCIAL</b>	1	6.3	9	56.3	6	37.5	16	100
<b>REMISION COMPLETA</b>	0	0	7	53.8	6	46.2	13	100
<b>FALLA</b>	7	24.1	17	58.6	5	17.2	29	100
<b>TOTAL</b>	8	13.8	33	56.9	17	29.3	58	100

De los 58 pacientes evaluados con o sin factores de crecimiento hematopoyético, 16 (28%) alcanzaron una remisión parcial, 13 (22%) remisión completa, y 29 pacientes (50%) falla terapéutica.

**Cuadro 2. Respuesta según grupos terapéuticos con GAL CsA FEC-GM con y sin EPO**

	RESPUESTA						TOTAL	
	REMISION PARCIAL		REMISION COMPLETA		FALLA			
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>GAL CsA FACTORES</b>	9	27.3	7	21.2	17	51.5	33	100
<b>GAL CsA FACTORES EPO</b>	6	35.3	6	35.3	5	29.4	17	100
<b>TOTAL</b>	15	30	13	26	22	44	50	100

La respuesta del grupo total que recibió factores fue de 56%. Al dividir a los 50 pacientes que recibieron GAL mas FEC-G o GM de los que se les agregó a su terapia Eritropoyetina (EPO) se observó diferencia en la respuesta siendo mayor en este último grupo, no obstante no se encontró diferencia estadística.

**Cuadro 3. Complicaciones de acuerdo a la terapia**

COMPLICACIONES	TERAPIA						TOTAL	
	GAL		GAL CsA FACTORES		GAL CsA FACTORES EPO			
	n	%	n	%	n	%	n	%
NINGUNA	2	20	10	24.4	4	21.1	16	22.9
ENF DEL SUERO	1	10	7	17.1	10	52.6	18	25.7
FIEBRE	3	30	2	4.9	2	10.5	7	10.0
URTICARIA	0	0	1	2.4	1	5.3	2	2.9
FIEBRE Y URTICARIA	3	30	4	9.8	1	5.3	8	11.4
TOXICIDAD	0	0	1	2.4	0	0	1	1.4
HAS	0	0	2	4.9	0	0	2	2.9
HAS CON TOXICIDAD	0	0	7	17.1	0	0	7	10.0
ENF DEL SUERO Y TOXICIDAD	0	0	2	4.9	1	5.3	3	4.3
FIEBRE, URTICARIA Y TOXICIDAD	1	10	5	12.2	0	0	6	8.5
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>14.3</b>	<b>41</b>	<b>58.6</b>	<b>19</b>	<b>27.1</b>	<b>70</b>	<b>100</b>

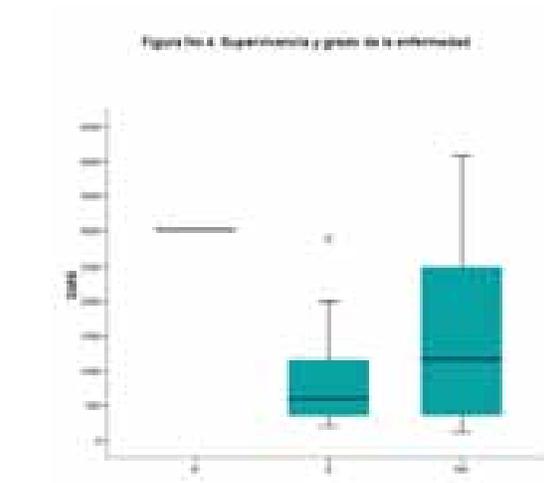
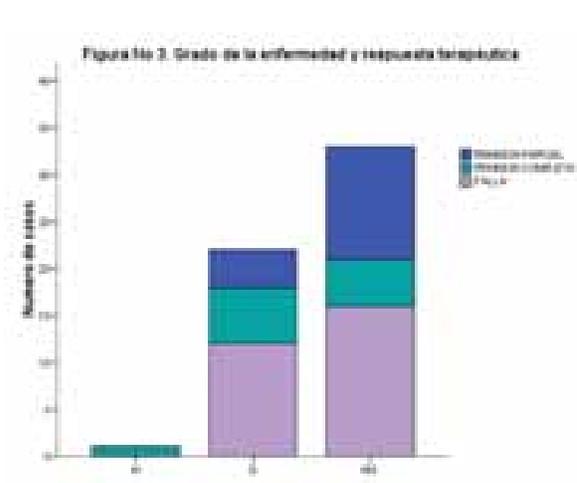
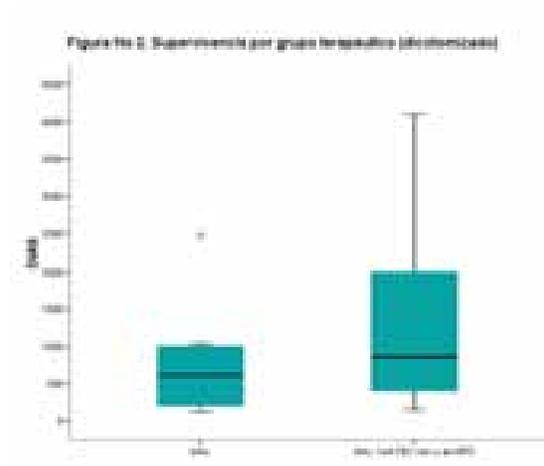
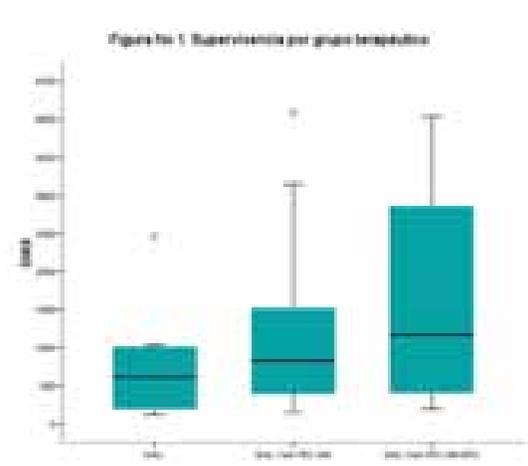
Las complicaciones presentadas en los distintos grupos terapéuticos muestra mayor incidencia de las mismas en el grupo de GAL CsA FEC (58.6%).

**Cuadro 4. Estatus actual según grupo terapéutico**

	ESTATUS										TOTAL	
	AAG		AAM		RP		RC		DEFUNCION			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
GAL	0	0	0	0	2	22	2	22	5	56	9	100
GAL CsA FACTORES	1	2	1	2	11	27	9	22	19	47	41	100
GAL CsA FACTORES EPO	0	0	3	17	2	11	7	39	6	33	18	100
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>22</b>	<b>18</b>	<b>27</b>	<b>30</b>	<b>44</b>	<b>68</b>	<b>100</b>

En 68 pacientes se pudo conocer el estado actual de salud, encontrando a 38 pacientes vivos, 33 (49%) con remisión parcial o completa y 5 (7%) con enfermedad activa.

## FIGURAS



## BIBLIOGRAFÍA

1. Williams J. Hematology, 2d. Ed. Interamericana, 3a. Edición , 1983
2. Camitta B, Storb R, Thomas E, et al. Aplastic Anemia I. Patogénesis, Diagnosis Treatment and prognosis. New England Journal of Medicine 1982; 306: 645-51
3. Young NS. Acquired Aplastic Anemia. Annals of Internal Medicine 2002; 136(7): 534-46
4. Camitta B, Thomas E, Nathan D, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood 1979; 53: 504-14
5. Gluckman E, Devergu A, Poros A and Degoulet P. Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia. British Journal of Haematology 1982; 51: 541-50
6. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severa aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working Party. British Journal of hematology 1988; 70: 177-82
7. Ball SE. The modern management of severe aplastic anaemia. British Journal of Hematology 2000; 110: 41-53
8. Gutiérrez R, López B y González C, Valoración de la Respuesta Inmune de Hipersensibilidad retardada (R. N. R) en Hematosarcomas y otros padecimientos Hematológicos. Sangre 1974; 19: 41-3
9. Herrmann F, Griffin L, meuer S, et al. Establishment of an Interleukin-2 Dependent T Cell Line Derived from a Patient with Severa Aplastic Anemia Which Inhibits in vitro Hematopoiesis. Journal of Inmunology 1976; 136: 1629-34
10. Singer J and Thomas E. Coculture studies of 16 untransfused patients with aplastic anemia. Blood 1979; 54: 180-85
11. Bacigalupo A, Podesta M, Mingari C, et al. Inmune Suppression of Hematopoiesis in Aplastic Anemia; Activity of T8 lymphocytes; Journal of Inmunology 1980; 125: 1449-53
12. Nissen C, Cornu P, Gratwohl A, et al. Peripheral Blood Cell from Patients with Aplastic Anemia in Partial Remission Supprees Growth of their own Bone Marrow Precursors in Culture. British Journal Haematology 1980; 45: 233-43

13. Zoumbos N, Gascon P, Djeu J, et al. Circulating activated supresor T lymphocyte in aplastic anemia. *New England Journal of Medicine* 1985; 312: 257-65
14. Young NS. Hematopoietic Cell Destruction by Inmune Mechanisms in Acquired Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology* 2000; 37: 3-14
15. Martínez JG, Flores FE, Gómez ME, et al. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Levels in Long-Term Marrow Cultures From Patients With Aplastic Anemia: Modulation by Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. *American Journal of hematology* 2001; 68: 144-48
16. Baran D, Griner P, Klemperer M. Recovery from Aplastic Anemia after Treatment with Cyclophosphamide. *New England Journal of Medicine* 1976; 295: 1522-23
17. Bacigalupo A, Giordano D, Lint M, et al. Bolus Methylprednisolone in Severa Aplastic Anemia. *New England Journal Medicine* 1979; 300: 501-3
18. Sinco A, Avilés M, Morales M, et al. Ciclofosfamida en el tratamiento de la anemia aplásica. *Revista Médica del IMSS (México)* 1986; 24: 39-42
19. Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 491-94
20. Tisdale JF, Dunn DE and Maciejewski J. Cyclophosphamide and other New Agents for the Treatment of severe Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology* 2000; 37:102-9
21. Thomas E and Storb R. Acquired severe aplastic anemia: Progress and perplexity. *Blood* 1984; 64: 325-28
22. Horowitz M. Current Status of Allogeneic Bone Marrow transplantation in Acquired Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology* 2000; 37: 30-42
23. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Seminars in Hematology* 2000; 37: 30-42
24. Abkowitz JL. Aplastic Anemia: Which Treatment?. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135: 524-26
25. Mathé G, Amiel JL, Scharzenberg L, et al. Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocyte serum . *British Medical Journal* 1970; 2: 131-36

26. Speck B, Gluckman E, Haak HL, et al. Treatment of aplastic anemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone marrow infusion. *Lancet* 1977; 2: 1145-47
27. Camitta B, O'Reilly R, Sensenbrenner L, et al. Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia. *Blood* 1983; 62: 883-888
28. Champlin R, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: A prospective randomized trial. *New England Journal Medicine* 1983; 308: 113-18
29. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working Party. *British Journal of Haematology* 1988; 70: 177-88
30. Plataniias L, Gascon P, Bielory L, et al. Lymphocyte phenotype and lymphokines following antithymocyte globulin therapy in patients with aplastic anemia. *British Journal Haematol* 1987; 66: 437-43
31. Genestier I, Fournel S, Flacher M, et al. Induction of Fas (Apo-1, CD95)- mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulin. *Blood* 1998; 91: 2360-68
32. Bach JE. The contribution of Cyclosporine A to the understanding and treatment of autoimmune diseases . *Transplant proc* 1999;31: 16s-18s
33. Kahan BD, Cyclosporine. *New England Journal Medicine* 1989; 321: 1725-38
34. Gluckman E, Esperou-Bourdean H, baruchel A, et al. Multicenter randomized study Comparing Cyclosporine A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1992; 79: 2540-46
35. Stryckmans PA, Dumont JP, Velu T, et al. Cyclosporine in refractory severe Aplastic anemia. *New England Journal Medicine* 1984; 30: 655-56
36. Frickhofen N, Kaltwasser J, Shretzenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia With antilymphocyte globulin and metilprednisolone with o without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *New England Journal Medicine* 1991; 324:1297-1304
37. Rosenfels SJ, Kimball J, Vining D, et al. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin an cyclosporine for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85: 3058-65

38. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective Randomized Multicenter Study Comparing Cyclosporine alone versus the Combination of antilymphocyte globulin and cyclosporine for treatment of patients with nosevere: A Report From The European Blood and Marrow Trnasplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 1999; 93: 2191-95
39. Frinckhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101:1236-42.
40. Hunter R and Huang A. Antithymocyte Globulin; A realistic Approach to Therapy For Severe Aplastic Anemia. *Souther Medical Journal* 1986; 79: 1121-25
41. Marsh JC. W. Hematopoietic Growth Factors in the Pathogenesis and for the Treatment of Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology* 2000; 37: 81-90
42. Champlin R, Nimer S, Ireland P, et al. Treatment of refractory aplastic anemia with Recombinant Human Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor. *Blood* 1989, 73: 649-89
43. Guinan E, Sieff CA, Oette OH, et al. A phase I/II trial of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor for children with aplastic anemia . *Blood* 1990; 76: 1077-82
44. Nissen C, Tichelli A, Gratwohl A, et al. Failure of rhGM-CSSF therapy in aplastic Anemia patients with very severe neutropenia. *Blood* 1988; 72: 2045-47
45. Weinberger M, Elattar I. Marshall D, et al. Patterns of infection in patients with Aplastic anemia and the emergence of aspergillus as a mayor cause of death. *Medicine* 1992; 71: 24-43
46. Bacigalupo A, Piaggio G, Podesta M, et al. Collection of peripheral Blood Hematopoietic Progenitores (PBHP) From Patients with Severe Aplastic Anemia (SAA) After Prolonged Administration of Granulocyte Colony Factor. *Blood* 1993; 82: 1410-14
47. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Gordon- Smith E, et al. Results of a Randomized Study of Glycosylated rHG-CSF lenograstim in severe aplastic anemia. *Blood*. 1998; 92: 376a (suppl, abstr)
48. Bacigalupo A, bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte Globulin, Cyclosporine, Prednisolone and Granulocyte Colony- Stimulating Factor for severe aplastic anemia: update of the GITMO/EBMT Study on 100 patients. *Blood* (2000); 95: 1931-34

49. Fuhrer M, Rampf U, Baumann I, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood* 2005; 106:2102-2104.
50. Walte K, Gabrilove J, Bronchud M, et al. Filgrastim (r-met HUG) The first 10 Years. *Blood* 1996; 88: 1907-29.
51. Socie G, Mary J.Y., Schrezenmeier H, et al, Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2007, 109:2794-96.
52. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood* 2002; 100: 786-90.