



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



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

**ESTUDIO DE UNA COHORTE HISTÓRICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA CON TRASPLANTE DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS ALOGÉNICO Y CON
INMUNOSUPRESIÓN**

Tesis de Postgrado para obtener el título en:
Hematología Pediátrica

Presenta:

Dr. Héctor Manuel Tiznado García

Directores de Tesis:

M. en C. Elva Jiménez Hernández
Especialista en Hematología

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

M. en C. María Teresa Dueñas González
Especialista en Hematología
Ex Directora de Investigación en Salud

México D. F.

Junio 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**Instituto Mexicano Del Seguro Social U. M. A. E. General Dr. Gaudencio González
Garza Centro Medico Nacional La Raza**

**Dra. Luz Arcelia Campos Navarro
Directora de Educación e Investigación en Salud
UMAE Centro Médico Nacional La Raza
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”**

**Dra. Laura Eugenia Espinoza Hernández
Jefe del Servicio de Hematología Pediátrica
Profesor Titular del curso de Especialización en Hematología Pediátrica
UMAE Centro Médico Nacional La Raza
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”**

**M. en C. Elva Jiménez Hernández
Adscrita al Servicio de Hematología Pediátrica
Profesor Adjunto del curso de Especialización en Hematología Pediátrica
UMAE Centro Médico Nacional La Raza
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”**

**Dr. Héctor M. Tiznado García
Residente de 6º año del curso de Especialización en Hematología Pediátrica
UMAE Centro Médico Nacional La Raza
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”**

“En el punto donde se detiene la ciencia, empieza la imaginación”

Jules de Gaultier

“La experiencia, es simplemente el nombre que damos a nuestras equivocaciones”.

Oscar Wilde



Delacroix Eugène. “La barca de Dante”.

Dante, un genio en su tiempo, hasta el infierno llegó por un sueño.

Delacroix, un genio romántico, innovador, controversial, su influencia alcanzó a los impresionistas.

ÍNDICE

Agradecimientos	5
Prefacio	6
Resumen	7
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	13
Justificación	14
Objetivo del estudio	15
Objetivos específicos	15
Hipótesis	16
Material y métodos	17
Muestreo	17
Criterios de selección	18
Definición de variables	19
Análisis estadístico	24
Resultados	25
Discusión	34
Conclusiones	48
Anexo 1	49
Anexo 2	50
Anexo 3	51
Referencias bibliográficas	52

Agradecimientos

“Nunca sobra, ni es demasiado dar gracias”.

Sin duda al Creador, quien me ha dado lo más importante en esta vida, “Yo”. No es sólo por vanidad, sino que al final de todo, los seres humanos sólo nos encontramos con nosotros mismos; nuestra voluntad, inteligencia y libre albedrío serán quienes nos ayuden a realizar nuestras metas; y la fuerza de nuestro espíritu a seguir en el camino.

Después de ello, a mis padres por estar siempre para mí, con amor incondicional, sin respetar espacio ni tiempo. A mis hermanos, ya que sin el apoyo de ellos, no me sentiría tan pleno y capaz de realizar esto y más.

Obvio, no puedo dejar de agradecer a mis maestras: Teresa Dueñas, Elva Jiménez, Adolfina Berges y Laura Espinoza. Quienes siempre tuvieron la dedicación, el tiempo, pero sobre todo... paciencia; para compartir parte de su tiempo, apoyo y sobre todo, su conocimiento a esta *oveja negra* que *tienen* como discípulo. Así es, no me equivoqué, porque uno nunca deja de aprender.

Y mis amigos, bueno, sobran las palabras, sin el apoyo de todos aquellos que encajan en este rubro; bueno, me habría sido más difícil, o imposible, tolerar la estancia en este lugar alejado de mi casa y mis seres queridos; aunque a Dios gracias, encontré nuevas personas a las cuales extrañar.

Prefacio

*H*e aquí, un original de mi creación, fruto de mi trabajo, pero también de aquellos que corrigieron mis errores y dieron parte de su conocimiento para el culmen de esta obra. ¿Por qué las pinturas? ¿Las frases? Bueno una persona en su formación, se vale de ejemplos a seguir, no sólo admirarlos, ni seguir el camino de ellos, sino formar el propio. Inspiración, ¿de qué sirve sin determinación y voluntad?

*E*n condiciones usuales, las tesis de este hospital no llevan prefacio, pero ya que en esta obra se lleva gran parte de mí, y por el simple hecho de ser *mía*, decidí agregar este apartado; además ha costado tiempo, dedicación, escarnios, regaños, alegrías y eventos no tan alegres.

*C*oncreto en lo que vamos a ver, este estudio es una visión de una pequeña parte de lo que se hace en este servicio, Hematología Pediátrica CMNR, del esfuerzo de un equipo de trabajo, el cual se abre camino a pesar de las vicisitudes que encontramos al andar.

*T*odo lo aquí expresado, es el fruto de varias generaciones de hematólogos de este servicio, datos que se han recopilado en una trayectoria “*histórica*” y trascendental en el servicio, en un tiempo lleno de cambios y desavenencias, siendo estas últimas menos cada vez que avanzamos.

*O*jalá, esta obra sea de su agrado, o por lo menos, proporcione la información suficiente al lector para entender nuestra situación como grupo, en cuanto a nuestro trabajo con pacientes de “*Anemia Aplásica Adquirida*”; ya que nada nos da más satisfacción que haya pruebas de que nuestro trabajo deja huella, tratando de dar una mejor calidad de vida a nuestros “*pacientes*”.

*R*ecuerdo pues, al lector, no por todo el preámbulo aquí expresado, esto deja de ser un texto científico, simplemente recuerda que, siendo obra de humano, no se debe olvidar plasmar parte de su espíritu en todo el trabajo realizado o a realizar.

Héctor Manuel Tiznado García

Médico, poeta y loco.

RESUMEN

Introducción. La Anemia Aplásica Adquirida (AAA) es un padecimiento de baja incidencia, pero con una elevada mortalidad en los primeros 6 meses al diagnóstico. El tratamiento de primera elección en pacientes pediátricos es el Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH), en quienes se cuenta con un donador relacionado compatible idéntico, con lo que se reportan supervivencias a largo plazo entre 75 y 90%. La otra alternativa de tratamiento establecida es la inmunosupresión combinada: ciclosporina (CsA) + globulina antilinfocito (GAL) o antitimocito (GAT), con supervivencias hasta de 60-80% en adultos y en niños hasta de 93% en estudios de una sola institución, sin embargo en nuestro país no existen reportes en población pediátrica, por lo que conocer los resultados de los diferentes tratamientos empleados en nuestra población aportará conocimiento.

Objetivo. Conocer la evolución posterior al tratamiento en pacientes pediátricos con AAA grave (AAAG) y muy grave (AAAMG), que recibieron TCPH alogénico y aquellos que recibieron Inmunosupresión.

Material y Métodos. Se realizó un estudio de una cohorte retrospectiva, observacional analítica, se revisaron expedientes clínicos de pacientes menores de 16 años de edad portadores de AAAG y AAAMG, diagnosticados y tratados de enero de 1991 a junio de 2010, Se formarán dos grupos: grupo A pacientes que fueron tratados con CsA sola, GAT+ CsA; Grupo B que hayan sido trasplantados con donador hermano HLA compatible, sin hipersensibilidad a la GAL, con función hepática y renal normal, que hayan sido tratados en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza.

Análisis estadístico. Las variables cualitativas se presentaron como número absoluto o en porcentaje y para la comparación entre grupos prueba de Chi² o prueba exacta de Fisher.

Para variables cuantitativas se determinó su distribución mediante sesgo y curtosis, en caso de distribución normal se utilizó promedio y desviación estándar, como medidas de resumen, o en caso contrario mediana y rangos intercuartílicos. La curva de supervivencia de los grupos se hizo mediante Kaplan y Meier y la comparación entre grupos con la prueba de log Rank.

Resultados. Se incluyeron 144 pacientes. Mediana de edad de 10 años. Predominio en el sexo masculino 51.4% y femenino 48.6%. Fue mayor la población de AAAMG de 52.1% y para AAAG 47.9%. Grupo con CsA sola 37.5%, GAL+CsA 45.1%, y TCPH 17.4%. Respuestas: con CsA sola 37% presentaron respuesta (R) y 63% sin respuesta (SR); con GAL+CsA La R fue de 52.4% y 47.6% SR; con TCPH injerto positivo 40%, falla de injerto 44%, pérdida de injerto 16%. Los principales efectos adversos con CsA fueron hiperplasia gingival e hipertricosis (38.9%), GAL+CsA enfermedad del suero (38.9%), TCPH fiebre (16%). La supervivencia global (SG) 58% a 9.5 años. Pacientes AAAMG SG de 46.7% a 10.9. La SG por tratamiento con CsA de 48.1% a 9.3 años, GAL+CsA 53.8% a 11.2 años y TCPH 56% a 6.8 años.

Conclusiones. En nuestra población predominó en escolares y adolescentes, mayor afección en el sexo masculino. A mayor edad mayor gravedad de la enfermedad, AAAMG predominó en > 12 años. Con el uso de CsA sola la respuesta fue inferior. Se corroboró la superioridad de GAL+CsA vs CsA sola. La supervivencia con GAL+CsA es similar al TCPH. Los efectos adversos no son diferentes a los reportados en la literatura, incluso algunos son menos frecuentes. La supervivencia global libre de evento es de 52.1% a dos años de seguimiento. La supervivencia es más baja en comparación con países desarrollados.

ANTECEDENTES

La Anemia Aplásica (AA), fue descrita inicialmente por Paul Ehrlich en 1888 como un trastorno caracterizado por anemia grave, neutropenia y médula ósea (MO) amarilla e hipocelular sin infiltración ni fibrosis. Posteriormente en 1904, Chauffard le dio el nombre de AA que hasta la actualidad persiste ¹. La AA se clasifica como primaria o Constitucional y secundaria o adquirida. De ésta última nos ocuparemos en el presente trabajo.

Incidencia.

La incidencia de la Anemia Aplásica Adquirida (AAA) en Europa y Norteamérica es alrededor de 2 casos por millón de habitantes por año. Y el este de Asia es 2 a 3 veces mayor, Existen muy pocos estudios exclusivos para la edad pediátrica, uno realizado en México D. F. con la participación de varias instituciones la incidencia fue de 4.2 casos por millón. 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 ^{2,3}.

Etiología.

La etiología de la AAA es desconocida, pero de acuerdo a la fisiopatología se ha visto que está mediada por mecanismo inmune, con destrucción de las células progenitoras hematopoyéticas por linfocitos o sustancias liberadas por ellos mismos. Esta respuesta inmune aberrante puede ser disparada por exposición ambiental de agentes físicos como radiaciones, químicos como derivados del benceno, hidrocarburos, algunos medicamentos, infecciones virales, y quizá antígenos endógenos generados por células de la Médula Ósea (MO) alteradas genéticamente ^{4,5}.

Clasificación.

La AAA se clasifica en grave (AAAG) y no grave de acuerdo a los criterios del grupo colaborativo para el estudio de la AA, define a la AAAG como aquella en que se presenta en la sangre periférica (SP) neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$, plaquetas $< 20 \times 10^9/L$, reticulocitos corregidos con el hematocrito o hemoglobina $< 1\%$ y biopsia de MO menor de 30% de células hematopoyéticas ³. Así mismo cuando los pacientes presentan una cuenta de neutrófilos $< 0.2 \times 10^9/L$ se clasifican como AAA muy grave (AAAMG) ^{6,7}.

A principios del siglo XX los pacientes a menudo morían rápidamente de falla cardíaca 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 actual, y el principal indicador pronóstico es la gravedad de la enfermedad ^{5,8}.

Fisiopatología.

La fisiopatología de la AAA es compleja por la diversidad de las posibles 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. Aparecen algunos reportes de pacientes con AAA, en quienes se identifica una disminución en los linfocitos T y B, alteraciones en la hipersensibilidad retardada, y disminución de inmunoglobulinas circulantes ⁹. Conforme se avanzó en este campo de la investigación, se observó que en algunos pacientes con AAA presentan células mononucleares capaces de inhibir la hematopoyesis en cultivos celulares ¹⁰. 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 eran capaces de inhibir el crecimiento celular en cultivos de MO ¹¹.

En 1980 los grupos de Bacigalupo y 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 ^{12, 13}. Posteriormente Zoumbos, introdujo un nuevo concepto al campo de estudio de la AAA, cuando estimulando linfocitos normales, observaron que los linfocitos T activados, producen una sustancia que identificaron como interferón α y γ que producen supresión en las unidades formadoras de colonia de la MO, siendo este efecto más potente con el interferón γ ¹⁴.

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 interferón γ 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. Así mismo también se ha observado acortamiento anormal de los telómeros de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) en algunos pacientes ^{15, 16, 17}.

Con base a 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 ¹⁸⁻²². Otros tratamientos en etapa de experimentación son: el uso de micofenolato de mofetil, tacrolimus, sirolimus y anticuerpos anti-interleucina 2 humana recombinante ¹⁷, y más recientemente el uso de alentuzumab ²³.

Tratamiento

El tratamiento específico estándar para niños con AAAG de novo, es uno de los dos siguientes: Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) alogénico, si cuenta con un donador hermano HLA compatible, o terapia inmunosupresora con la combinación de Globulina antilinfocito (GAL) o Globulina antitimocito (GAT) y ciclosporina. Aunque recientemente los resultados del trasplante de donador compatible no relacionado han mejorado, con el uso de regimenes de acondicionamiento de intensidad reducida, dicho procedimiento debe ser considerado en pacientes pediátricos con AAA que no responden a un primer ciclo de terapia inmunosupresora ^{24, 25}.

El trasplante para la AAAG o muy grave de un donador hermano HLA idéntico en la actualidad es muy exitoso, se reporta entre 75 y 90% de supervivencia a largo plazo ²⁶⁻³³ el inconveniente es la disponibilidad de un donador hermano HLA compatible que alcanza apenas el 25-30%. Por otro lado la falla de injerto permanece como un problema, Aún con el uso de regimenes de acondicionamiento a base de dosis altas de Ciclofosfamida con GAL o GAT la falla de injerto es alrededor de 4-14%. El otro problema es la enfermedad injerto contra hospedero (EICH) agudo Grado III-IV que aunque es poco común 12-30%, la EICH crónico ocurre entre 30-40% de los pacientes. ²⁶⁻³³, El tratamiento previo con terapia inmunosupresora se asocia con pobres resultados y se incrementa el riesgo de rechazo de injerto ³⁴. Es por eso que el trasplante se recomienda que se realice antes de haber transcurrido 3 meses de haber hecho el diagnóstico ^{29, 35}. Y el control de la EICH es esencial. Locatelli reporta supervivencia de 98% en receptores con EICH Grado 0-I

comparado con 70% en receptores con Grado II-IV (P=.005) y la ventaja fue el uso en la profilaxis de ciclosporina + metotrexate, que ciclosporina sola ²⁸.

Todos los pacientes que se trasplantan con injerto adecuado, alcanzan parámetros hematopoyéticos normales. Aunque muchos presentan complicaciones tardías como lo reportó Joaching Deeg, en su estudio de 212 pacientes con una mediana de edad de 32 años (rango de edad 7-58 años): problemas en la piel 14%, cataratas 12%, enfermedades pulmonares 24%, a nivel de articulaciones y huesos 18%, segundas neoplasias 12%, y un 19 % cursaron con depresión, aunque la principal causa de morbilidad y mortalidad fue la EICH crónica. Sin embargo, aquellos pacientes que sobreviven después de dos años del trasplante retornan a su vida completamente funcional ³⁵.

El origen de las células progenitoras para el trasplante en la Anemia Aplásica se recomienda que sea de MO en lugar de sangre periférica, por que con el uso de estas últimas se ha reportado mayor EICH crónica, supervivencia a largo plazo más pobre para todos los pacientes, y porque los donadores principalmente son niños y es más fácil la obtención de la MO y se evitan la exposición del factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) ^{36,37}.

Terapia Inmunosupresora

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 al someterse al trasplante. Desde las primeras observaciones clínicas por Mathé y Speck, cuando algunos pacientes con AAA conseguían remisiones con tratamiento de globulina antilinfocito (GAL) o antitimocito (GAT), la AAA ha sido exitosamente tratada con estos medicamentos ^{38,39}. 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 el soporte transfusional y andrógenos como primera línea de tratamiento en AAA ^{39,40}. La GAL se introduce como tratamiento estándar para la AAA. La respuesta promedio a la GAL es aproximadamente del 40- 60 % ^{41,42}. La GAL o GAT son anticuerpos heterólogos que se obtiene de caballo o de conejo respectivamente, 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 mas 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 inmunorreguladora 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 ^{43,44}.

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 que intervienen en la síntesis de interleucina-2 (IL-2), interferón- γ y otras citocinas, las cuales son inhibitorias de la hematopoyesis, así como disminución de la apoptosis mediada por linfocitos T ^{45,46}.

Se ha demostrado la eficacia de la CsA en la AAA de novo en diversos estudios ⁴⁷, así como inducir respuesta parcial ó completa en más del 50% en pacientes que son refractarios a la GAL ⁴⁸. 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 compararon GAL sola contra GAL+CsA, la respuesta promedio fue significativamente mayor para la combinación (39% vs 65%) y el efecto fue más marcado en aquellos pacientes con enfermedad grave ⁴⁹.

Varios estudios han confirmado que con el uso combinado de GAL o GAT y CsA; se presentan respuestas promedio entre 60 y 80%, con supervivencia promedio a 5 años alrededor de 75 a 85% ^{27,50-52}, y en estudios de solo población pediátrica hasta de 93% ⁵³. Sin embargo persisten los siguientes problemas: a) la respuesta es lenta, de 3 a 6 meses, b) en muchos pacientes sólo alcanzan respuestas parciales, c) la recaída es entre 20 y 30%, d) solamente 40% de los pacientes permanecen libres de enfermedad a 10 años, e) el tratamiento es largo entre 2 y 3 años, con presencia de efectos adversos y f) se asocia en un 8-25% de riesgo de evolución a enfermedades clonales como hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome mielodisplásico o leucemia mieloblástica ⁵⁴.

Es por eso que en la actualidad, con los avances en el Trasplante de donador no relacionado idéntico, se recomienda su uso una vez que el paciente con AAA no responde al primer ciclo de inmunosupresión ⁵⁵.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los pacientes con anemia aplásica presentan elevada mortalidad, hasta aproximadamente en el 50% de los casos en los 6 primeros meses de haberse diagnosticado.

El tratamiento de elección es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donador familiar completamente compatible, con resultados de supervivencia a largo plazo entre 75 y 90% cuando se trasplantan tempranamente. Sin embargo la probabilidad de contar con un donador de las características mencionadas, es apenas del 25 al 30%. Es por eso que muchos niños reciben terapia inmunosupresora. Que al igual que el trasplante se reportan supervivencias entre 60 y 80% y en población solamente pediátrica hasta de 93%. El TCPH en muchos centros lo prefieren por tener mayor probabilidad de curación, sin embargo es un procedimiento complejo, requiere para su realización de centros con personal altamente capacitados, y aún sigue teniendo elevada morbilidad y mortalidad.

A diferencia de la terapia inmunosupresora su aplicación es de corta estancia en el caso de la GAL, y la ciclosporina A no requiere hospitalización, y con la combinación de ambas se ha logrado respuesta y supervivencia similares al trasplante, Sin embargo a diferencia del trasplante con la inmunosupresión la respuesta es lenta, existe menor probabilidad de respuesta completa, con mayor probabilidad de recaída, todo esto reportado en estudios en otros países.

En nuestro País no contamos con reportes de los resultados de los diferentes tratamientos y principalmente en población pediátrica, es por eso que planteamos el presente estudio, para conocer los resultados e incidir de acuerdo a la respuesta en nuestra población. Sobre todo por que en la actualidad se propone que aquellos pacientes que no responden a un primer ciclo de inmunosupresión deben ser trasplantados con donador no relacionado idéntico lo más tempranamente posible. Debido a lo anterior se plantea la siguiente pregunta

¿Cuál es la evolución posterior a tratamiento en pacientes pediátricos con anemia aplásica adquirida tratados con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico y los tratados con inmunosupresión?

JUSTIFICACION.

Ante lo referido con anterioridad, que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es exitosamente, con mayor probabilidad de curación entre 70 y 90 %, es un tratamiento complejo, que requiere de centros altamente especializados para su realización, y que aun continua con elevada morbilidad a corto y largo plazo con mala calidad de vida, la otra alternativa de tratamiento es la inmunosupresión que también en muchos estudios se reporta supervivencias hasta de 60 a 80% en población adulta o en estudios que incluyen niños y adultos, y que cuando se analiza solo población pediátrica hasta 93%, sin embargo a diferencia del trasplante la probabilidad de curación es pobre apenas si alcanza un 40% a 10 años.

Todos estos datos son de otros países, pero en el nuestro no tenemos estudios que reporten resultados en dicha patología, principalmente en población pediátrica, es por eso que planteamos el presente estudio para conocer los resultados en nuestra población y de acuerdo a nuestros resultados, crear un antecedente que pueda inspirar a la realización de estudios ulteriores, y con el tiempo encontrar, si es que hay, la mejor opción terapéutica de acuerdo a nuestra población, siempre con intención de mejorar la calidad de vida a largo plazo.

Objetivo del estudio.

Conocer la evolución posterior al tratamiento en pacientes pediátricos con Anemia Aplásica Adquirida grave y muy grave, que recibieron TCPH alogénico y aquellos que recibieron inmunosupresión.

Objetivos Específicos

1. Conocer el número de pacientes pediátricos con AAAG o muy grave con injerto positivo que recibieron TCPH alogénico de donador hermano.
2. Conocer el número de pacientes pediátricos con AAAG o muy grave con falla de injerto que recibieron TCPH alogénico de donador hermano.
3. Conocer el número de pacientes pediátricos con AAAG o muy grave con pérdida de injerto que recibieron TCPH alogénico de donador hermano.
4. Conocer el número de pacientes pediátricos con AAAG o muy grave con respuesta completa que recibieron terapia inmunosupresora.
5. Conocer el número de pacientes pediátricos con AAAG o muy grave con respuesta parcial que recibieron terapia inmunosupresora.
6. Conocer el número de pacientes pediátricos con AAAG o muy grave que no respondieron a la terapia inmunosupresora.
7. Conocer la supervivencia global de la cohorte.

HIPÓTESIS ALTERNA.

La evolución posterior al tratamiento, la mortalidad y la supervivencia en pacientes pediátricos con AAAG y Muy Grave son diferentes con TCPH alogénico que con Inmunosupresión.

HIPÓTESIS NULA.

La evolución posterior al tratamiento, la mortalidad y la supervivencia en pacientes pediátricos con AAAG y Muy Grave son iguales con TCPH alogénico que con Inmunosupresión.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Cohorte retrospectiva, observacional, analítica.

Universo de Trabajo.

Expedientes completos de pacientes menores de 15 años 6 meses de edad al momento del diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida Grave y Muy Grave, diagnosticados y tratados en el servicio de hematología pediátrica de UMAE General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza IMSS en el periodo comprendido entre Enero de 1991 y Diciembre del 2010.

MUESTREO

Se seleccionaron los expedientes de los pacientes quienes recibieron TCPH y los que recibieron terapia inmunosupresora.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión:

1. Expedientes clínicos completos de pacientes de 0-15 años y 6 meses de edad al momento del diagnóstico.
2. De sexo femenino o masculino.
3. Con diagnóstico de anemia aplásica grave adquirida (de acuerdo a criterios de Camitta 1975) o muy grave (Bacigalupo 1988).
4. Pacientes tratados con TCPH o Inmunosupresión.

Criterios de exclusión:

1. Expedientes de pacientes con anemia aplásica constitucional.

Criterios de eliminación:

1. No aplica, se incluirán en el análisis a todos los expedientes de los pacientes al grupo que pertenece originalmente.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DE ESTUDIO

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS ALOGÉNICO DE DONADOR FAMILIAR IDÉNTICO.

Definición conceptual: Transferencia de células progenitoras hematopoyéticas alogénico provenientes de un hermano con antígenos de histocompatibilidad leucocitario (HLA) idéntico y se le infunden al receptor para restablecer la hematopoyesis normal.

Definición operacional: Se verificará en el expediente clínico el estudio de HLA, tipo de trasplante y la fecha de su realización.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: Sí o No.

TERAPIA INMUNOSUPRESORA.

Definición conceptual: tratamiento de una enfermedad mediante debilitamiento de los mecanismos inmunitarios, para lo cual utilizamos ciclosporina sola o combinada con globulina antilinfocito GAL, la ciclosporina es un metabolito lipofílico extraído del *cylindrocarpum lucidum* y del *tolypocladium inflatum*, su mecanismo de acción principal es la disminución de la producción de IL-2 y como consecuencia la disminución en la proliferación de los linfocitos T. La GAL es una proteína obtenida del suero de caballo o conejo inmunizados con células linfoides humanas, con un efecto principal linfocitotóxico.

Definición operacional: se verificará en el expediente clínico la fecha de inicio de la terapia inmunosupresora, dosis y tiempo de aplicación.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de Medición: nominal dicotómica.

Indicador: se aplicó, no se aplicó.

Evolución posterior al tratamiento (EPT):

Definición Conceptual: Esta variable se divide en dos grandes apartados, la evolución en aquellos que recibieron TCPH, y en los que recibieron inmunosupresión. Cabe especificar que cada uno de ellos se divide en 3 respuestas diferentes.

Definición operacional: Cada una de las respuestas de acuerdo al tratamiento, se definen a continuación.

Para los pacientes que recibieron TCPH:

a) Injerto positivo: leucocitario

Definición conceptual: Cuando se consigue que los valores de neutrófilos de la biometría hemática son normales.

Definición operacional: se verificará en el expediente clínico cuando se tuvo una cuenta de neutrófilos $\geq 500/\mu\text{l}$ en biometría hemática.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: Presente/Ausente.

b) Falla de injerto:

Definición conceptual: Se considera cuando la cuenta de neutrófilos no se sostiene $> 200/\mu\text{l}$ en el día + 21 o a más tardar al día +28.

Definición operacional: Se verificará en el expediente clínico el día postrasplante que se registró la cuenta de neutrófilos $< 200/\mu\text{l}$.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: Presente/Ausente.

c) Pérdida de injerto:

Definición conceptual: cuando ya se había documentado el injerto y la cuenta de granulocitos disminuye por debajo de $500/\mu\text{l}$, sin causa aparente.

Definición operacional: se investigará en el expediente clínico el día postrasplante de la pérdida de injerto

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: dicotómica.

Indicador: Presente/Ausente.

Para los pacientes que recibieron inmunosupresión:

a) Respuesta completa (RC).

Definición conceptual: cuando después de 6 meses de aplicación de la Ciclosporina sola o con GAL alcanza: Hemoglobina normal para la edad y género, Neutrófilos $> 1500/\mu\text{l}$ Plaquetas $> 150\ 000/\mu\text{l}$, sin requerimientos transfusionales.

Definición operacional: Se verificará en expediente clínico y base de datos del servicio; cifras de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas, a los 6 meses posteriores al tratamiento.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: Presente/Ausente.

b) Respuesta parcial (RP).

Definición conceptual: cuando después de 6 meses de aplicación de Ciclosporina sola o con GAL alcanza: Hb, Neutrófilos totales y plaquetas por debajo de los valores normales, ya mencionados y la celularidad de la médula ósea $< 25\%$ y sin necesidad de transfusión, ni presencia de infecciones.

Definición operacional: Se verificará en expediente clínico y base de datos del servicio o en la libreta del registro de laboratorio de hematología especial; cifras de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas, a los 6 meses posteriores al tratamiento.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: Presente/Ausente.

c) Sin respuesta (SR).

Definición conceptual: cuando después de 6 meses de aplicación de Ciclosporina sola o con GAL, el paciente continua con hemorragia, anemia con requerimiento transfusional, e infecciones y su biometría hemática con neutrófilos totales $< 500/\mu\text{l}$, Plaquetas $< 20\ 000/\mu\text{l}$ ó Reticulocitos corregidos $< 1\%$, con celularidad en médula ósea $< 25\%$.

Definición operacional: Verificará en expediente clínico y base de datos del servicio; cifras de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas, a los 6 meses posteriores al tratamiento.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: Presente/Ausente.

Mortalidad.

Definición conceptual: cuando el paciente fallece por causas inherentes al tratamiento (trasplante o inmunosupresión), o a la enfermedad, independientemente de la respuesta al tratamiento.

Definición operacional: se verificará en el expediente clínico si se documentó la muerte del paciente.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: Presente/Ausente.

Supervivencia Global (SG).

Definición conceptual: tiempo en días que comprende desde que se realizó el trasplante o la administración de inmunosupresión, hasta 3 años de seguimiento, independientemente del tipo de respuesta al tratamiento.

Definición operacional: se verificará en el expediente cuantos días permanece vivo posterior al trasplante.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: discreta.

Indicador: días.

Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).

Definición conceptual: tiempo en días que comprende desde que se realizó el trasplante o la administración de inmunosupresión, hasta 3 años de seguimiento, en pacientes que no presentan signos ni síntomas de la enfermedad posterior al tratamiento.

Definición operacional: se verificará en el expediente cuantos días permanece vivo posterior al trasplante, con citometría hemática normal y sin necesidad de transfusiones.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: discreta.

Indicador: días.

VARIABLES GENERALES.

EDAD.

Tiempo transcurrido del nacimiento a la realización del diagnóstico de la enfermedad. Se preguntará la fecha de nacimiento a los familiares del niño y se calculó en años y se corroboró con el número de afiliación del carnet del IMSS.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Escala de medición: de razón.

Indicador: años.

SEXO

Característica biológica que diferencian al hombre de la mujer. Identificación del sexo, consignado en el expediente clínico al examen físico.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal dicotómica.

Indicador: hombre/mujer.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Tamaño de la muestra: Se incluyeron todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida que fueron tratados en el período especificado y que cumplan los criterios de selección.

Análisis estadístico: Para las variables cualitativas se presentaron como número absoluto o en porcentaje y para la comparación entre grupos prueba de Chi² o prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas se determinaron su distribución mediante sesgo y curtosis en caso de distribución normal, se utilizó promedio y desviación estándar, como medidas de resumen, o en caso contrario mediana y rangos intercuartílicos. La curva de supervivencia de los grupos se hizo mediante Kaplan Meier y la comparación entre grupos con la prueba de logrank. Y para controlar el efecto de las variables potencialmente confusoras, se requirió hacer un análisis de riesgos proporcionales de Cox. Se utilizó paquete estadístico Excel y SPSS versión 15.

Resultados.

Se incluyeron en el estudio un total de 144 pacientes en los 3 grupos de tratamiento. Las características generales se muestran en la **Cuadro 1**. La mediana de edad fue de 10 años (mínimo 1 máximo 15), El grupo de edad más afectado fueron los mayores de 12 años, 55(38.2%), seguido de los de 8 a 11.9 años (28.5%). Con ligero predominio en el sexo masculino 51.4%, y femenino 48.6%. En cuanto a la gravedad de la enfermedad: fue mayor la AAAMG 52.1% y 47.9 % para la AAAG. La distribución por grupos de tratamiento: el grupo de ciclosporina sola fue de 54 pacientes (37.5%), el de GAL+Ciclosporina 65 (45.1%), y para el grupo de trasplante 25 pacientes (17.4%). En cuanto el tratamiento con GAL el 80% recibió solo un ciclo y el resto (20%) recibieron dos ciclos. En el grupo de Trasplante el 92% recibió solo un trasplante y el 8% 2 trasplantes.

Cuadro 1: Características Generales de los pacientes de AAAG y AAAMG.

Total de Pacientes (N=144)	n	%
Edad (años)		
Mediana	10	
Mínimo	1	
Máximo	15	
Edad Agrupada (años)		
> 4	13	9.0
4 a 7.9	35	24.3
8 a 11.9	41	28.5
≥ 12	55	38.2
Sexo		
Masculino	74	51.4
Femenino	70	48.6
Anemia Aplásica Adquirida Grave	69	47.9
Anemia Aplásica Adquirida Muy Grave	75	52.1
Tratamientos		
Ciclosporina	54	37.5
GAL + Ciclosporina	65	45.1
Trasplante Alogénico de CPH	25	17.4
Globulina Antilinfocito (GAL)		
Un ciclo	52	80.0
Dos ciclos	13	20.0
Trasplante Alogénico de CPH		
Un trasplante	23	92.0
Dos trasplantes	2	8.0
Tiempo de seguimiento (días)		
Mediana	943.1	
Mínimo	21	
Máximo	4089	

Las características por gravedad de la Enfermedad se muestran en el **Cuadro 2**, En la AAAG fueron más afectados los del sexo masculino 41(59.4%) a diferencia de la AAAMG en donde predominó el sexo femenino 42 (56%). En cuanto a grupos de edad en la AAAG fue mayor los de 8 a 11.9 años, 27 (39.0%), y en la AAAMG los mayores de 12 años 29 (38.7%).

En cuanto a los tratamientos recibidos: En ambos grupos AAAG y AAAMG recibieron en mayor número GAL+ Ciclosporina, 65 pacientes (45.1%) y Ciclosporina sola en 54 (37.5%), y solo 25 (17.4%) recibieron trasplante y de estos 16 (23.2%) fueron realizados en AAAG y 9 (12.0%) en AAAMG.

Cuadro 2: Características generales por gravedad de la Enfermedad.

Características	Anemia Aplásica Adquirida Grave		Anemia Aplásica Adquirida Muy grave		Total N = 144 (100%)	
	n	%	n	%	n	%
Sexo						
Masculino	41	59.4	33	44.0	74	51.4
Femenino	28	40.6	42	56.0	70	48.6
Edad Agrupada (años)						
> 4	7	10.1	6	8.0	13	9.0
4 a 7.9	9	13.0	26	34.7	35	24.3
8 a 11.9	27	39.0	14	18.7	41	28.5
≥ 12	26	37.7	29	38.7	55	38.2
Tratamientos						
Ciclosporina	22	31.9	32	42.7	54	37.5
GAL + Ciclosporina	31	44.9	34	45.3	65	45.1
Trasplante	16	23.2	9	12.0	25	17.4

En cuanto el tipo de respuesta por gravedad de la enfermedad y el tratamiento recibido se muestra en el **Cuadro 3**: En el grupo de Ciclosporina sola 37% de los pacientes presentaron algún tipo de respuesta y 63% sin respuesta. Predominando la respuesta parcial en el grupo de AAAG (40.9%) y 18.2% de respuesta completa. Y en la AAAMG con respuesta completa 9.4% y parcial 12.5%.

En el grupo de GAL+Ciclosporina 52.4% de los pacientes presentaron algún tipo de respuesta y 47.6% sin respuesta. De estos la respuesta completa con ligero predominio en AAAG comparado con la AAAMG (29.9% y 23.5% respectivamente) y la respuesta parcial fue muy similar (25.8 % y 26.5%).

En el grupo de Trasplante se obtuvo injerto positivo en el 40% de los pacientes, con ligero predominio en el grupo de AAAMG, 55.6% y para la AAAG 31.2%, Con falla de injerto en el 44%, siendo más frecuente en el grupo de AAAG (50%). Pérdida de Injerto fue 16% con predominio en los de AAAG (18.8%).

Cuadro 3: Características del Tipo de Respuesta.

Tratamiento y Respuesta	Anemia Aplásica Adquirida Grave		Anemia Aplásica Adquirida Muy grave		Total N = 144 (100%)	
	n	%	n	%	n	%
Ciclosporina						
Completa	4	18.2	3	9.4	7	13.0
Parcial	9	40.9	4	12.5	13	24.1
Sin Respuesta	9	40.9	25	78.1	34	63.0
GAL + Ciclosporina						
Completa	9	29.9	8	23.5	17	26.2
Parcial	8	25.8	9	26.5	17	26.2
Sin Respuesta	14	45.2	17	50.0	31	47.6
Trasplante						
Injerto Positivo	5	31.2	5	55.6	10	40.0
Falla de Injerto	8	50.0	3	33.3	11	44.0
Pérdida de Injerto	3	18.8	1	11.1	4	16.0

Los principales efectos adversos por gravedad de la enfermedad y por tratamientos recibidos se muestran en el **Cuadro 4**: En el grupo de Ciclosporina sola, los efectos secundarios más comunes que se registraron en ambos grupos: fueron la hiperplasia gingival e hipertrichosis 38.9%,

En el grupo de GAL+Ciclosporina, el principal efecto adverso fue la enfermedad del suero (38.9%) seguido de fiebre y rash (29.2%)

Fue poco frecuente en ambos grupos la observación de hepatotoxicidad (3.7%) y nefrotoxicidad (6.3%).

En el grupo de Trasplante, para ambos grupos predominó la presencia de fiebre (16%), seguido de hemorragia a nivel de SNC 12%, y neumonitis intersticial 8%.

Cuadro 4: Efectos Adversos más frecuentes.

Efecto Adverso y tratamiento	Anemia Aplásica Adquirida Grave		Anemia Aplásica Adquirida Muy grave		Total	
	n	%	n	%	n	%
Ciclosporina						
Hiperplasia gingival e hipertricosis	10	45.5	11	31.4	21	38.9
Hepatotoxicidad	1	4.5	1	3.1	2	3.7
Nefrotoxicidad	0	0.0	2	6.3	2	3.7
GAL + Ciclosporina						
Enfermedad del suero	10	36.3	7	20.6	17	38.9
Fiebre y rash	8	25.8	8	23.4	16	29.2
Trasplante						
Fiebre	4	25.0	0	0.0	4	16.0
Hemorragia a SNC	3	18.8	0	0.0	3	12.0
Neumonitis (SIRA)	0	0.0	2	22.1	2	8.0

En el seguimiento de los pacientes a 11 años, que se muestra en el **Cuadro 5**. Permanecen vivos el 52.1% y fallecidos 47.9%.

En el grupo de Ciclosporina sola están vivos el 48.1%, en el de GAL+ Ciclosporina el 53.8% y en el de Trasplante 56.0%, siendo ligeramente mejor el grupo de Trasplante aunque es muy similar con el grupo de GAL+Ciclosporina.

Se murieron más en el grupo de AAAMG (62.5%) aquellos que recibieron ciclosporina sola, comparado con GAL+Ciclosporina (47.1%). En el grupo de Trasplante la mortalidad fue muy similar en ambos grupos AAAG (43.8%) y en AAAMG (44.4%).

Tabla 5: Estado Actual de los pacientes, seguimiento a 11.2 años.

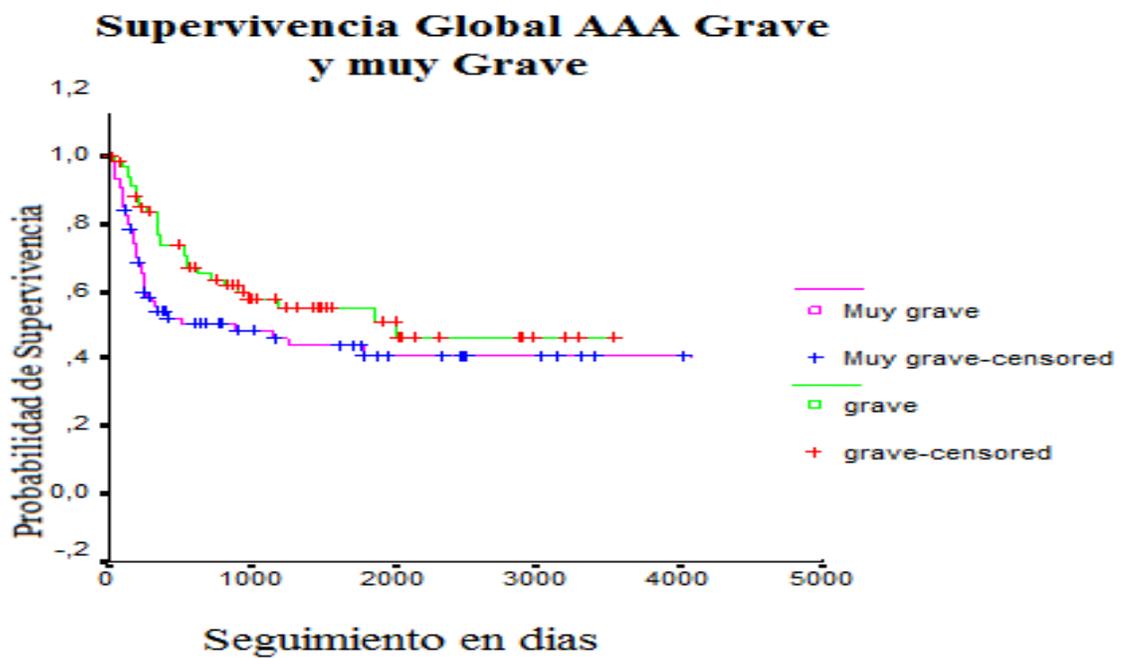
	Anemia Aplásica Adquirida Grave		Anemia Aplásica Adquirida Muy grave		Total N = 144	
	n	%	n	%	n	%
Vivos	40	58.0	35	46.7	75	52.1
Muertos	29	42.0	40	53.3	69	47.9
Ciclosporina						
Vivos	14	63.6	12	37.5	26	48.1
Muertos	8	36.4	20	62.5	28	51.9
GAL + Ciclosporina						
Vivos	17	54.8	18	52.9	35	53.8
Muertos	14	45.2	16	47.1	30	46.2
Trasplante						
Vivos	9	56.3	5	55.6	14	56.0
Muertos	7	43.8	4	44.4	11	44.0

Las causas de muerte de acuerdo a la gravedad de la enfermedad y los diferentes tratamientos se muestran en el **Cuadro 6**: En ambos grupos AAAG y AAAMG que recibieron Ciclosporina sola o GAL+ Ciclosporina: las tres causas más comunes fueron choque séptico 13.1%, seguida de Hemorragia a SNC (11.1) y finalmente Hemorragia pulmonar (7.4%). En el grupo de trasplante en la AAAG la principal causa fue Hemorragia a SNC (18.8) y en AAAMG hemorragia pulmonar (22.2%) y Neumonitis Intersticial 4%.

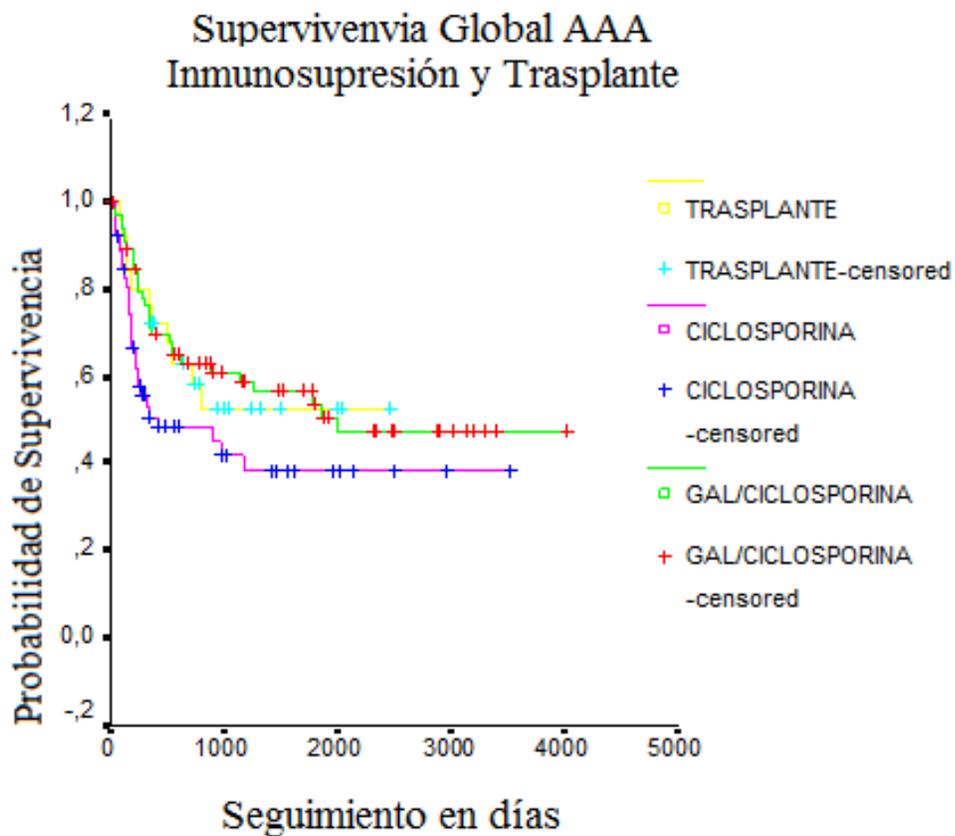
Cuadro 6: Causas de fallecimiento más frecuentes.

	Anemia Aplásica Adquirida Grave		Anemia Aplásica Adquirida Muy grave		Total	
	n	%	n	%	n	%
Ciclosporina						
Choque Séptico	2	6.3	5	15.7	7	13.1
Hemorragia SNC	1	4.5	5	15.5	6	11.1
Hemorragia pulmonar	2	9.1	2	6.3	4	7.4
GAL + Ciclosporina						
Choque Séptico	2	6.5	7	20.5	9	13.8
Hemorragia SNC	5	16.1	4	11.8	9	13.8
Hemorragia pulmonar	2	6.4	1	2.9	3	4.5
Trasplante						
Hemorragia SNC	3	18.8	0	0.0	3	12.0
Hemorragia pulmonar	0	0.0	2	22.2	2	8.0
Neumonía Intersticial	0	0.0	1	11.1	1	4.0

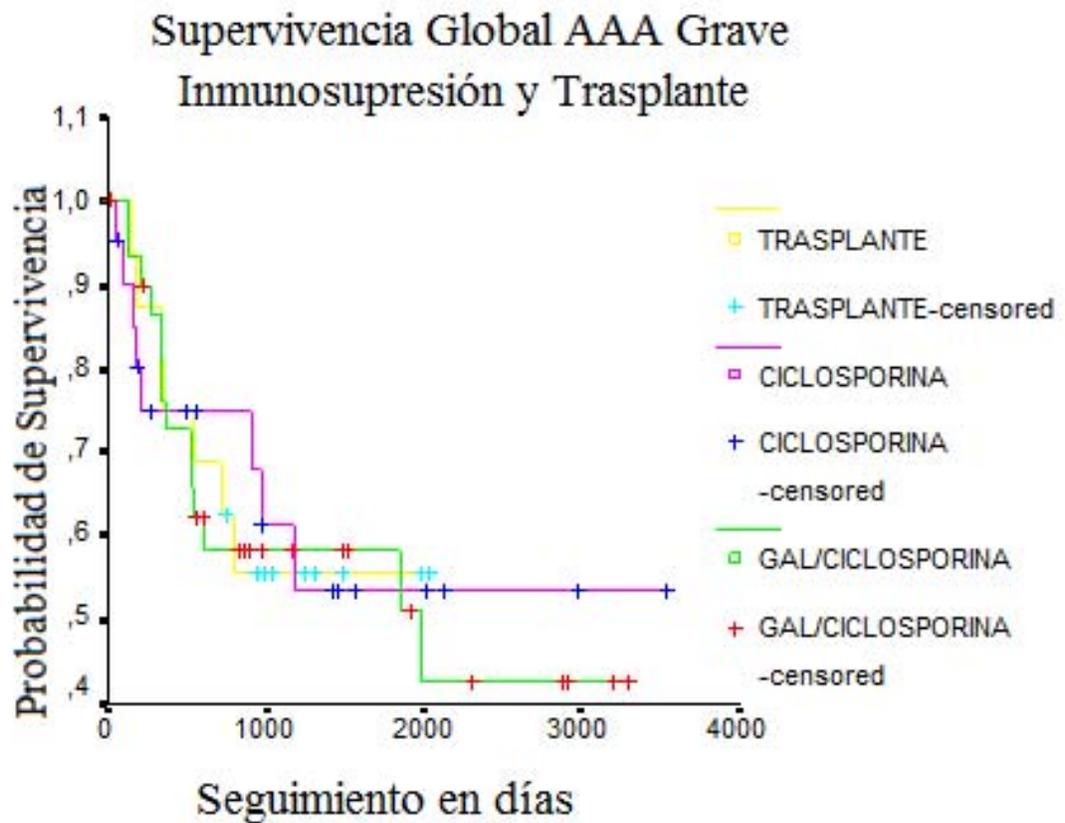
La mediana de seguimiento de todos los pacientes fue de 943 días Mínimo 21 y máximo 4089 días, La supervivencia global se muestra en la **Figura 1**, los pacientes con AAAG muestran supervivencia global de 58% en 3500 días de seguimiento (9.5 años). Los pacientes con AAAMG la supervivencia global es de 46.7%, en 4000 días de seguimiento (10.9 años).



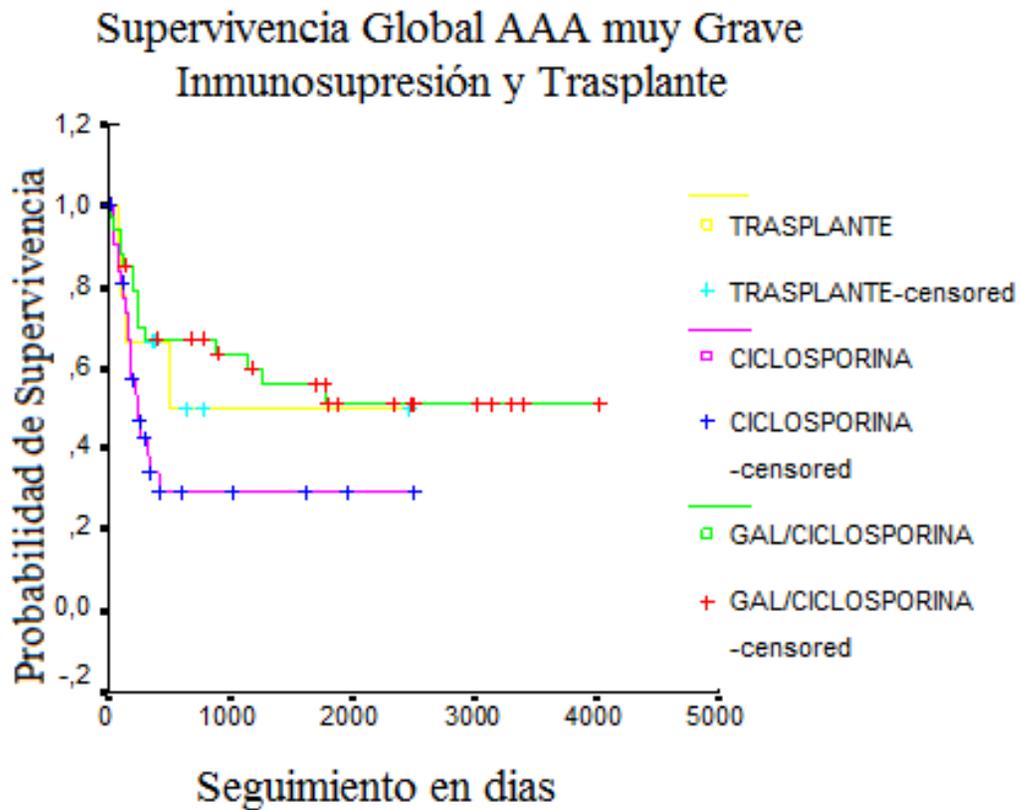
La supervivencia global por grupos de tratamiento se muestra en la **Figura 2**: El grupo de AAAG y AAAMG que recibió ciclosporina sola muestra supervivencia global de 48.1% a 3400 días de seguimiento (9.3 años). Los que recibieron GAL+Ciclosporina 53.8% a 4089 días (11.2 años) y los que fueron trasplantados 56% a 2500 días (6.8años). Sin diferencia entre los que recibieron GAL+Ciclosporina y Trasplante.



La supervivencia global en AAAG con los diferentes tratamientos se muestra en la **Figura 3**: Los que recibieron ciclosporina sola 53.6% a 3600 días (9.8 años), los de GAL+Ciclosporina 41.2% a 3300 días (9 años), y los que recibieron trasplante 56.3%. En el grupo de ciclosporina sola la supervivencia pareciera mejor pero probablemente por que tiene mayor tiempo de seguimiento, comparado con el grupo de GAL+Ciclosporina. Finalmente muestra mejor supervivencia el grupo de Trasplante.



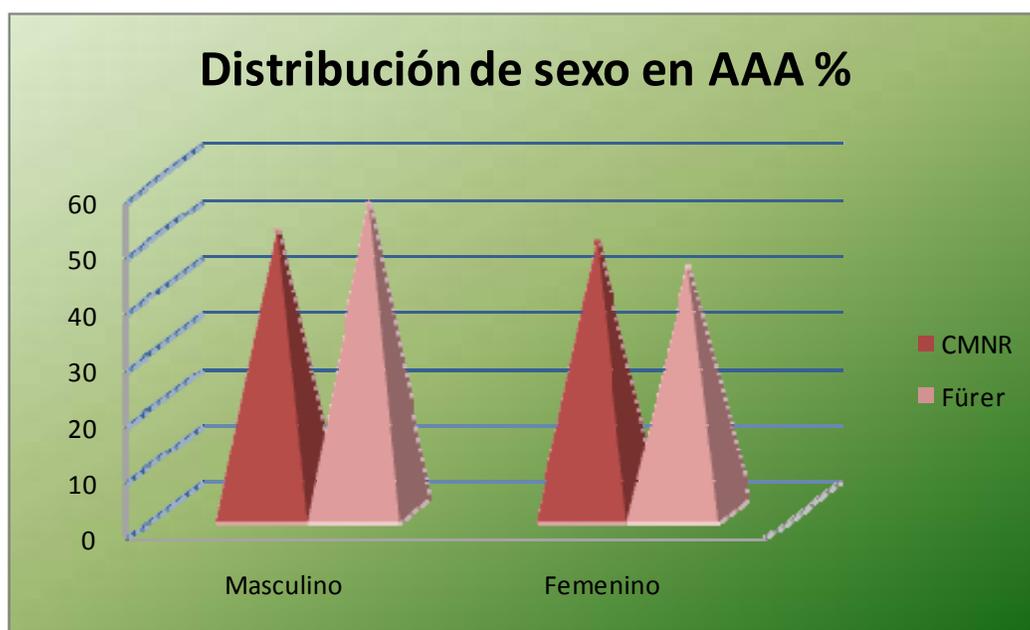
La supervivencia global de la AAAMG con los diferentes tratamientos se muestra en la **Figura 4**, El grupo que recibió ciclosporina sola muestra supervivencia de 37.5% a 2500 días de seguimiento (6.8 años), los de GAL+ Ciclosporina 52.9% a 4000 días (10.9 años), y los de Trasplante 56% a 2200 días (6 años) muy similar a los de GAL+Ciclosporina, Es importante notar que los pacientes con AAAMG responden mejor que los pacientes con AAAG con inmunosupresión.



Discusión.

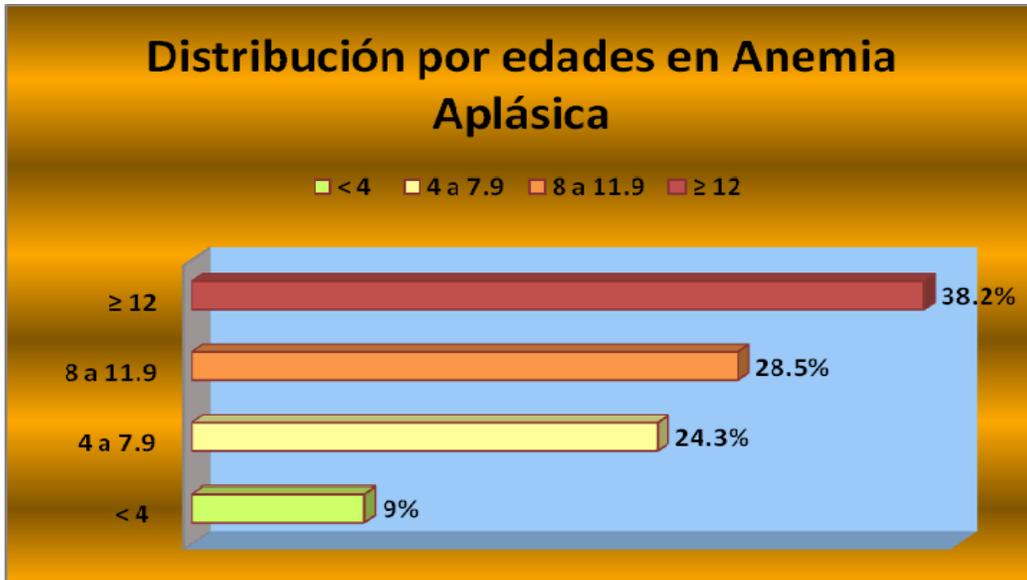
La Anemia Aplásica Adquirida (AAA) es de muy baja incidencia, pero cobra importancia por su elevada mortalidad, más del 50% de los casos mueren en los primeros 6 meses del diagnóstico sin una intervención terapéutica adecuada. El tratamiento de elección es el Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) alogénico, el cual no es posible en la mayoría de los pacientes, por no contar con un donador familiar compatible idéntico, por lo que el tratamiento alternativo es la terapia inmunosupresora combinada^{24,42,59}.

De acuerdo a lo observado por otros investigadores en la AAA hay mayor afección en el sexo masculino que en el femenino (**Gráfica 5**).

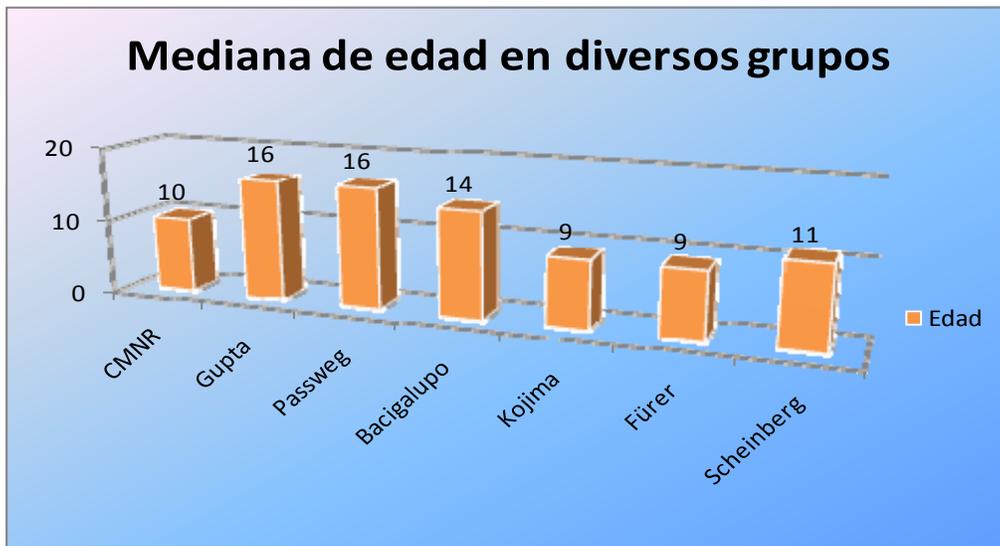


Gráfica 5. Distribución de sexo en nuestra población de Anemia Aplásica Adquirida, comparada con el grupo de Furer et al., obsérvese que la distribución es similar

Con predominio en escolares y adolescentes (**Gráfica 6a**)^{59, 67, 68}, similar a los resultados obtenidos en nuestro estudio en cuanto al sexo masculino 51.4% y femenino 44.2%, con una mediana de edad de 10 años (**Gráfica 6b**), con una distribución similar a otros grupos.

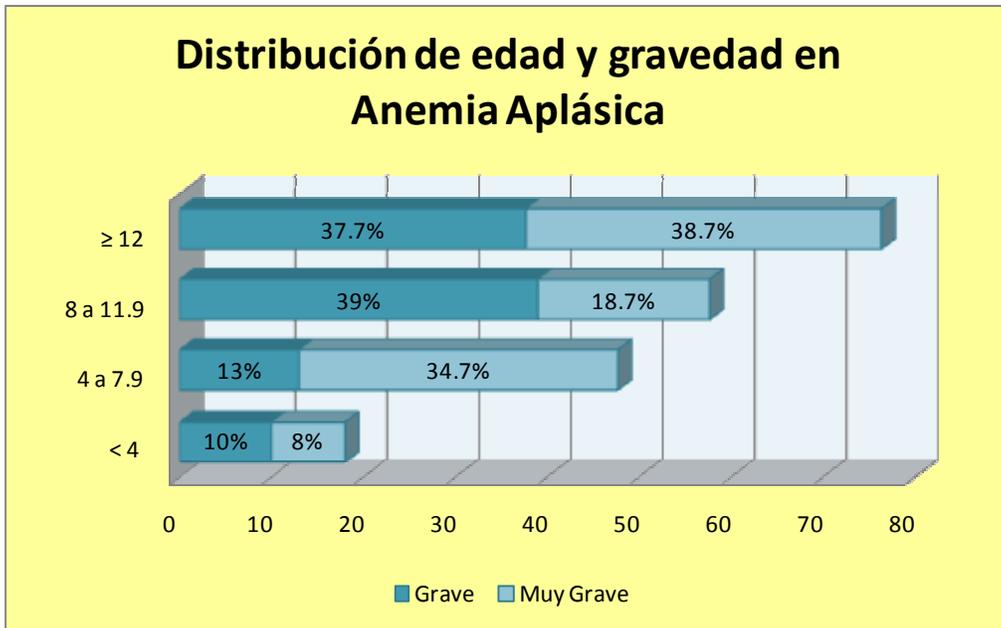


Gráfica 6a. Distribución de edades en nuestra población de Anemia Aplásica Adquirida.



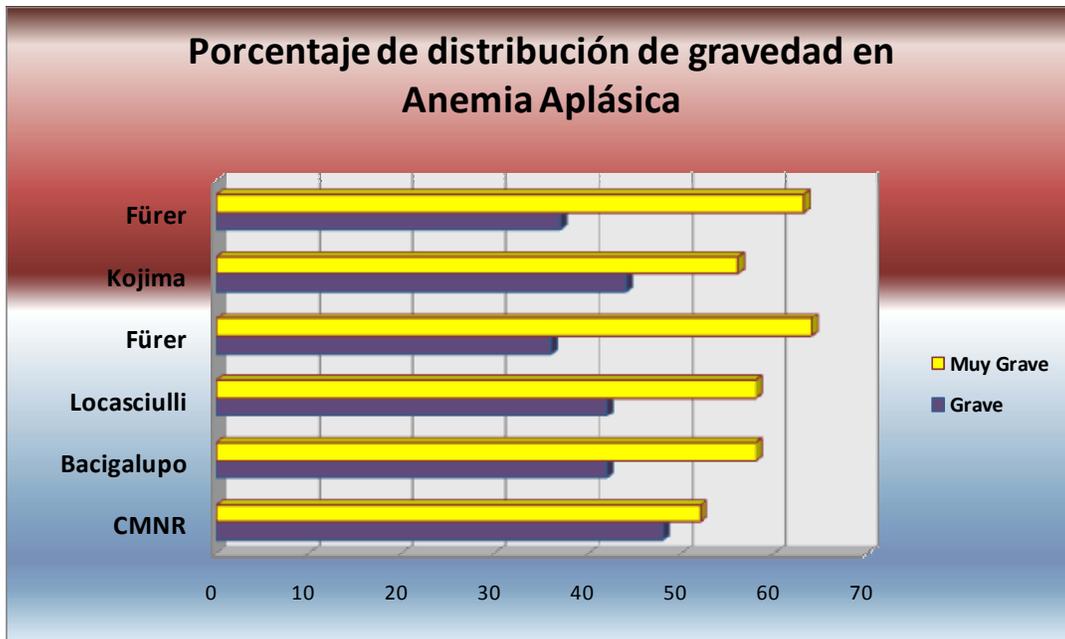
Gráfica 6b. Comparación de medianas de edad con otros grupos de estudio, obsérvese el predominio en la población de adolescentes.

Sin embargo llama la atención que a mayor edad mayor gravedad de la enfermedad. En la AAAG fue mayor en los de 8 a 11.9 años, 27 (39.0%), y en la AAAMG los mayores de 12 años 29 (38.7%) (Gráfica 6c).



Gráfica 6c. Distribución de edad y gravedad en nuestra población CMNR, a mayor edad mayor gravedad de la enfermedad.

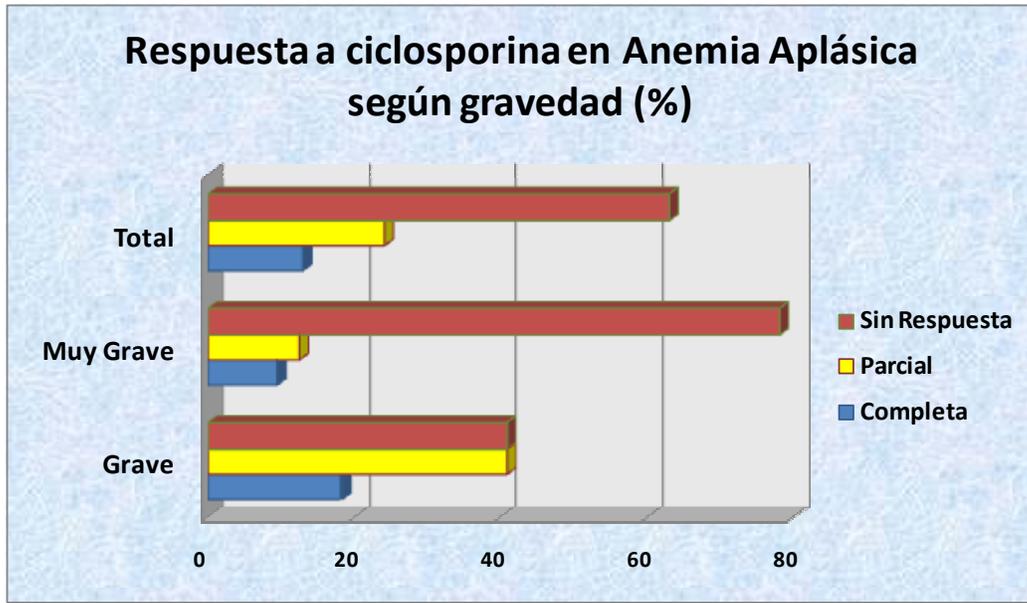
En cuanto a la gravedad de la enfermedad: en nuestra población fue mayor la AAAMG 52.1% y 47.9 % para la AAAG; similar a lo reportado en otros grupos grandes como son: Bacigalupo et al. ⁴², 368 pacientes con AAAG 42% y AAAMG 58%; Locasciulli et al. ⁵¹, 544 pacientes con AAAG 42% y AAAMG 58%; Furer et al.⁵³, 213 pacientes con AAAG 36% y AAAMG 64%; Kojima et al. ⁶⁶, 82 pacientes con AAAG 44% y AAAMG 56%; y finalmente de nuevo Furer et al. ⁶⁷, 181 pacientes con AAAG 37% y AAAMG 63% (Gráfica7).



Gráfica 7. Distribución de gravedad en Anemia Aplásica Adquirida en nuestra población, comparado con otros grupos internacionales. En todos se puede observar una mayor población en AAAA Muy Grave comparada con AAA Grave.

En cuanto a la gravedad de la enfermedad y la respuesta a los diferentes tratamientos, en nuestra población se cuenta con un grupo de pacientes que recibieron ciclosporina sola, por que en el tiempo que se diagnosticaron no se contaba con Globulina atilinfocito, y el TCPH alogénico apenas se iniciaba.

En el grupo de Ciclosporina sola 37% de los pacientes presentaron algún tipo de respuesta y 63% sin respuesta. Predominando la respuesta parcial en el grupo de AAAG (40.9%) y 18.2% de respuesta completa. A diferencia de la AAAMG con respuesta completa 9.4% y parcial 12.5%. (Gráfica 8).

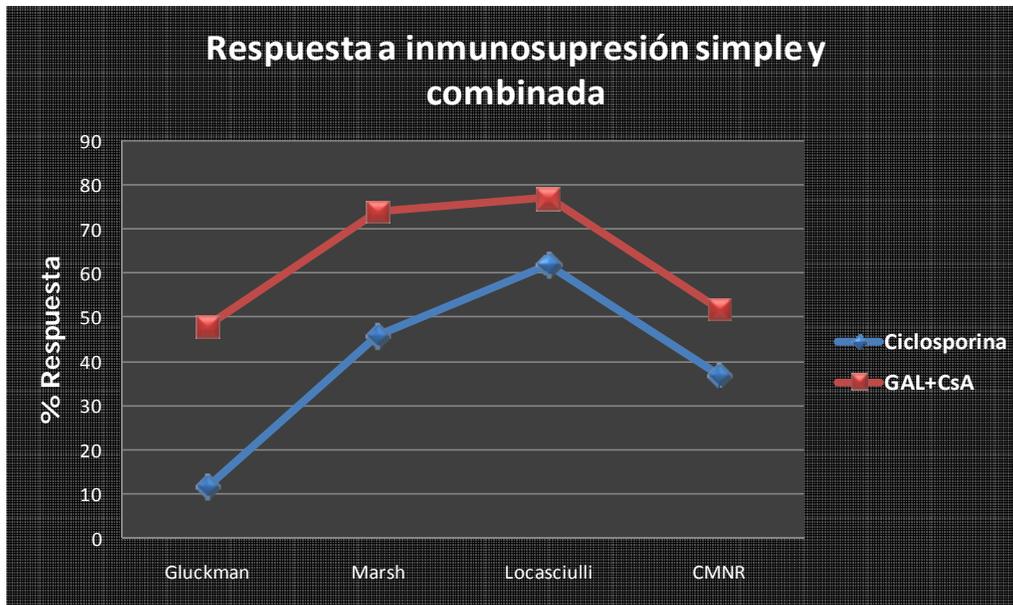


Gráfica 8.

Respuesta a ciclosporina según gravedad en nuestro grupo Centro Médico Nacional La Raza.

A través del tiempo se ha demostrado que hay superioridad, entre el uso de ciclosporina sola y combinada con GAL, Gluckman et al. 1992 ⁴⁷, en 116 pacientes, 60 recibieron CsA sola, obtuvieron una respuesta de 11.6%, entre respuestas completas y parciales, mientras que en los 56 pacientes que recibieron GAL+CsA, alcanzaron respuestas del 48%, entre parciales y completas.

O también en el estudio realizado por Marsh et al., 1999 ⁵⁸, se comparó la respuesta (completa y parcial) a 6 meses de tratamiento de GAL+CsA vs CsA sola, donde se obtuvo una respuesta de 74% y 46% respectivamente. Locasciulli ⁵¹, el grupo manejado con inmunosupresión con una sola droga alcanzó una supervivencia a 10 años de 62% y el de GAL+CsA una de 77% con una diferencia significativa (p=0.002) (Gráfica 9).



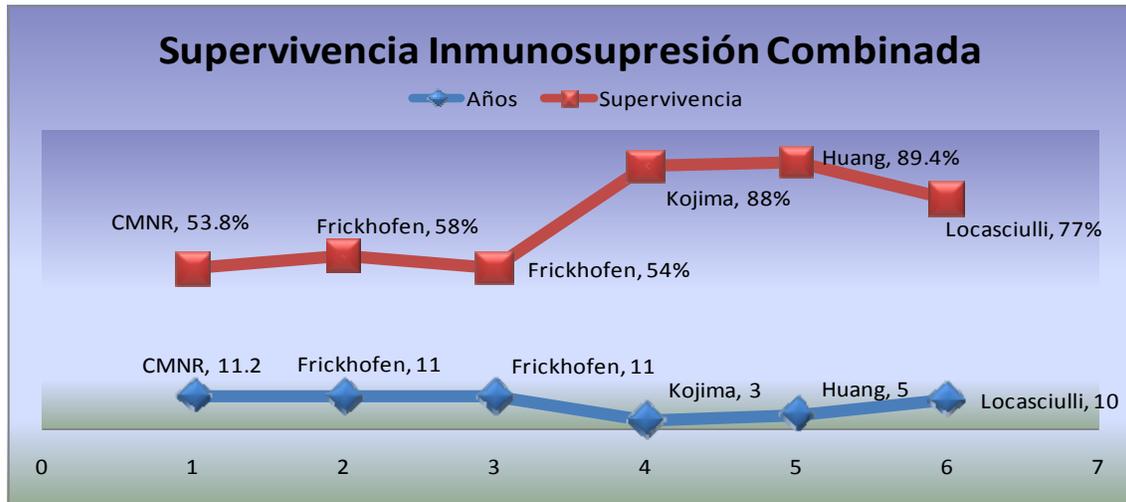
Gráfica 9. Respuesta a inmunosupresión simple (Ciclosporina) y combinada (GAL+CsA) según los diversos grupos de estudio, nótese la superioridad de inmunosupresión combinada, en todos los grupos de estudio, incluyendo el nuestro (CMNR).

Es por ello, que en la actualidad ya no se recomienda el uso de ciclosporina sola. En nuestro grupo que recibió ciclosporina sola, la supervivencia es similar a los otros dos grupos de tratamiento, pero probablemente esto se debe, por que este grupo tiene mayor tiempo de seguimiento.

Las guías más recientes, consideran la inmunosupresión con GAL+CsA, como la primera línea de tratamiento para estos pacientes ²⁴. De hecho en un meta-análisis realizado por Gafter-Gvili et al., en 2008 ⁵², Incluyeron 4 estudios que reunieron los criterios de inclusión: Total 133 pacientes, encontraron que GAL+CsA, disminuye la mortalidad de pacientes con AAAG en un 50% (RR= 0.5 IC 15-71%), con seguimiento de 5 años.

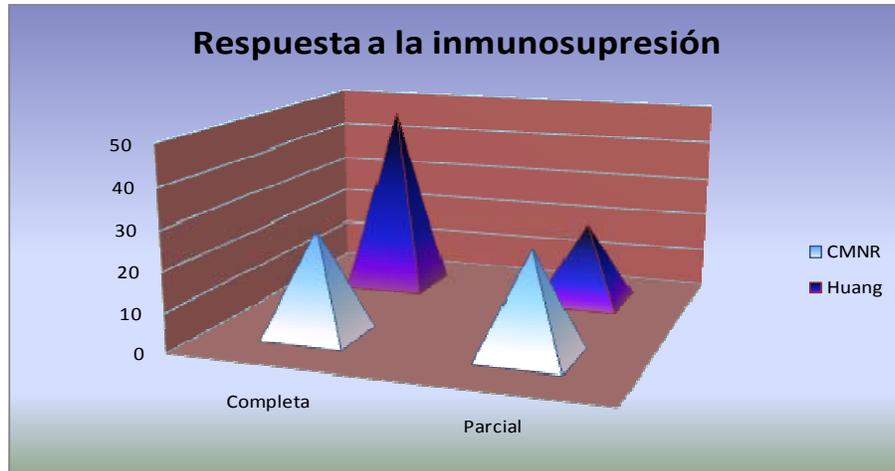
Así mismo existen estudios con GAL+CsA, que han demostrado supervivencias tan altas, comparables con los sometidos a TCPH: Frickhofen et al., 1991 ⁶⁴, en 43 pacientes, edades de 7 a 80 años, reportaron supervivencia de 58% a 11 años, el mismo autor en 2003 ⁶⁵, con un grupo similar obtuvo una supervivencia de 54% a 11 años; Kojima et al., 2000 ⁶⁶, con 110 pacientes, edades de 1 a 18 años alcanzó una supervivencia de 88% a 3 años, este último con mayor validez por ser población pediátrica solamente, que aunque su seguimiento es más breve la población es considerablemente grande. De igual manera Huang et al., 2009 ⁵⁷, en una población de 33 pacientes, todos menores de 17 años, seguimiento de 7 a 116 meses, reportaron supervivencia de 89.4% a 5 años; sólo 3

defunciones, 48% de respuestas completas y 21% parciales. Y ninguno ha desarrollado evolución clonal (Gráfica 10).



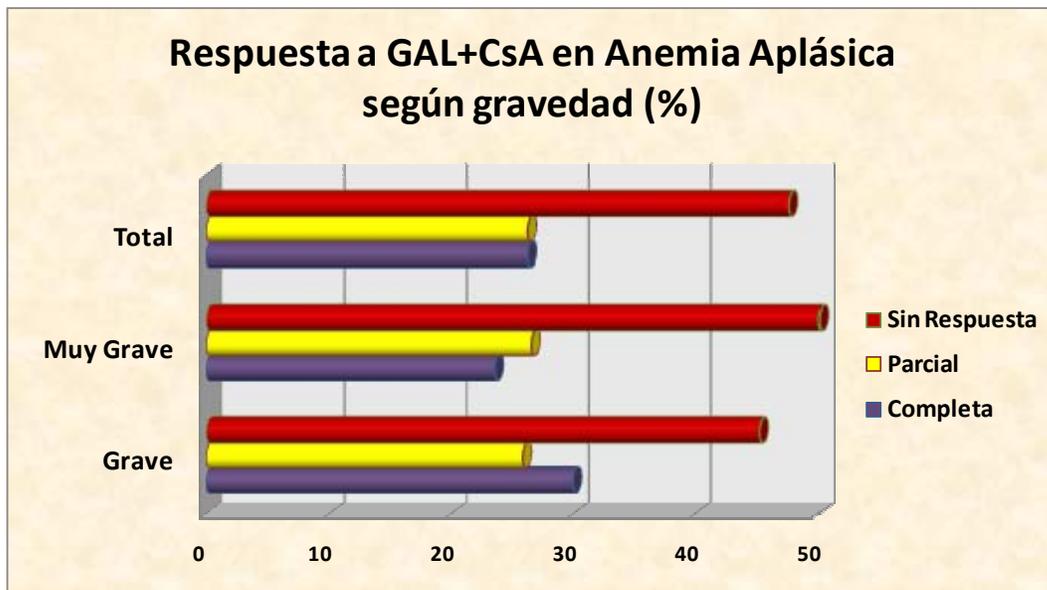
Gráfica 10. Comparación de la supervivencia con inmunosupresión combinada entre nuestro grupo Centro Médico Nacional La Raza y distintos grupos internacionales.

Cierto, nuestra supervivencia es baja con Inmunosupresión (53.8% a 11.2 años). Sin embargo, nuestro criterios de respuesta son más estrictos que en otros estudios, nuestras respuestas completas alcanzaron un 26.2% y las parciales también 26.2%, similar al estudio pediátrico de Huang et al., 2009⁵⁷ (Gráfica 11). No obstante nuestro seguimiento ha sido mayor, y ninguno de nuestros pacientes, ha desarrollado hasta la fecha, evolución clonal tales como: Síndromes Mielodisplásicos, Hemoglobinuria Paroxística Nocturna o Leucemia Mieloide Aguda, como se mencionaba anteriormente en contra de la terapia inmunosupresora, así como mayor probabilidad de recaída, algo que hasta hora no lo hemos observado en nuestra población, con un tiempo de seguimiento considerable de 11.2 años.



Gráfica 11. Comparación del tipo de respuesta con inmunosupresión combinada (GAL+CsA), entre nuestro grupo Centro Médico Nacional La Raza (CMNR) y el grupo de Huang et al.⁵⁷, RC 48 vs 26.2%, RP 21 vs 26.2%.

En el grupo de GAL+CsA 52.4% de los pacientes presentaron algún tipo de respuesta y 47.6% sin respuesta (Gráfica 12). De estos la respuesta completa con ligero predominio en AAAG comparado con la AAAMG (29.9% y 23.5% respectivamente) y la respuesta parcial fue muy similar (25.8 % y 26.5%).



Gráfica 12. Respuesta a inmunosupresión combinada (GAL+CsA) según gravedad en nuestro grupo Centro Médico Nacional La Raza.

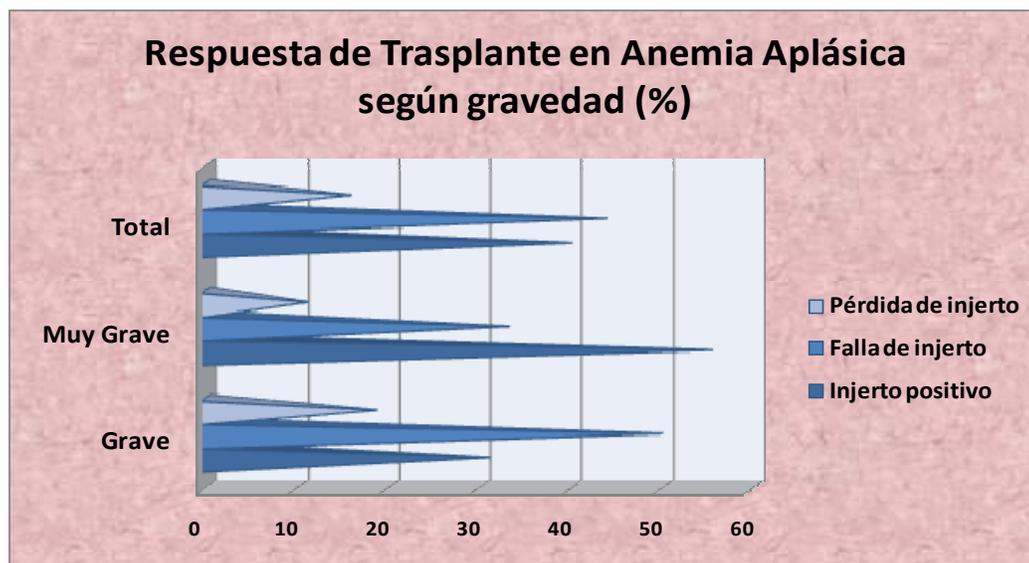
Sin embargo en la supervivencia a largo plazo fue mayor para AAAMG. Similar a lo reportado en años recientes en la literatura, que a mayor gravedad de la enfermedad, hay mejor respuesta a la inmunosupresión, Führer et al., 2005, demostró respuesta completa

AAAMG 68% vs 45% en AAAG (p=0.009); así como mejor supervivencia a 5 años de 93% vs 81% respectivamente, (p< 0.001) ⁵³. Nuevamente en el 2007 Fürer et al., demostró una mayor supervivencia en el grupo de AAAMG compara al de AAAG, 80% vs 67% a 5 años, respectivamente ⁶⁷ (Gráfica 13).



Gráfica 13. Supervivencia según gravedad en nuestro grupo CMNR comparado con la literatura internacional.

En el grupo de Trasplante se obtuvo injerto positivo en el 40% de los pacientes, con ligero predominio en el grupo de AAAMG, 55.6% y para la AAAG 31.2%, Con falla de injerto en el 44%, siendo más frecuente en el grupo de AAAG (50%). Pérdida de Injerto fue 16% con predominio en los de AAAG (18.8%) (Gráfica 14). Igual que con inmunosupresión se obtuvo mejores resultados en la AAAMG.



Gráfica 14. Respuesta a Trasplante según gravedad en nuestro grupo Centro Médico Nacional La Raza.

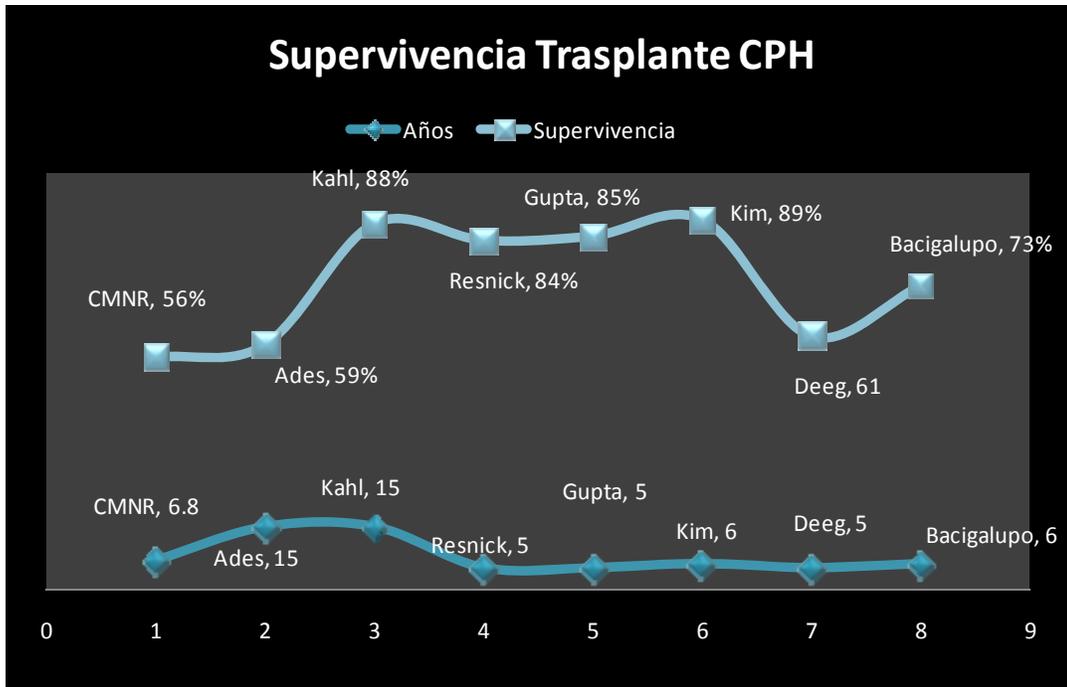
Nuestro grupo que recibió TCPH alogénico es pequeño y cuando se inició el programa los resultados fueron muy pobres, a medida que se ha avanzado los resultados han mejorado. Como lo ha demostrado Locasciulli et al., 2007 ⁵¹, comparó la supervivencia a 10 años posterior a TCPH en dos grupos en distintos tiempos, 1991 a 1996 y de 1997 a 2002, quién obtuvo supervivencia de 69% y 77% respectivamente (p=0.001); con lo cual concluyó que los TCPH realizados posterior a 1996, tuvieron mayor supervivencia.

Existen diversos grupos de estudios con TCPH alogénico de donador relacionado con supervivencias mayores a lo obtenido a nuestra población tales como: Kahl et al., 2005 ³¹, con 81 pacientes, edades entre 2 y 63 años obtuvo supervivencia de 88% a 15 años; Resnick et al., 2006 ⁶⁰, con 13 pacientes, edades entre 9 y 55 años obtuvo supervivencia de 84% a 5 años; Gupta et al., 2004 ³⁰, con 33 pacientes, edades entre 4 y 45 años obtuvo supervivencia de 81% a 5 años; Kim et al., 2003 ⁶¹, con 113 pacientes, edades entre 16 y 50 años obtuvo supervivencia de 89% a 6 años. Incluso hay TCPH alogénicos no relacionados con supervivencia alta, como: Deeg et al., 2006 ⁶², con 62 pacientes, edades entre 1 y 53 años obtuvo supervivencia de 61% a 5 años; y Bacigalupo et al., 2005 ⁶³, con 14 pacientes edades entre 3 y 37 años obtuvo supervivencia de 73% a 6 años. En contraste, nuestra supervivencia es menor, 56% a 6.8 años; similar al estudio de Ades et al. 2004 ²⁹, con 133 pacientes, logró una supervivencia de 58.7% a 15 años; siendo prácticamente el estudio más antiguo.

Lo anterior, hace pensar que existe la posibilidad de mejorar nuestros resultados, ya que los estudios posteriores a Ades et al., incrementaron la supervivencia de su población, recordando que, conforme se obtiene mayor experiencia en el manejo de los pacientes y se cuenta con mejor tecnología, así como medidas de apoyo, se obtendrá mejores resultados ⁵¹.
(Gráfica 15).

La supervivencia de nuestro grupo es baja, en comparación a otros países desarrollados. Sin embargo, cuando se compara inmunosupresión (GAL+CsA) y TCPH, la supervivencia es muy similar (53.8% vs 56% respectivamente), como se reporta en la literatura Internacional. Es por eso que en la actualidad la inmunosupresión combinada (GAL+CsA),

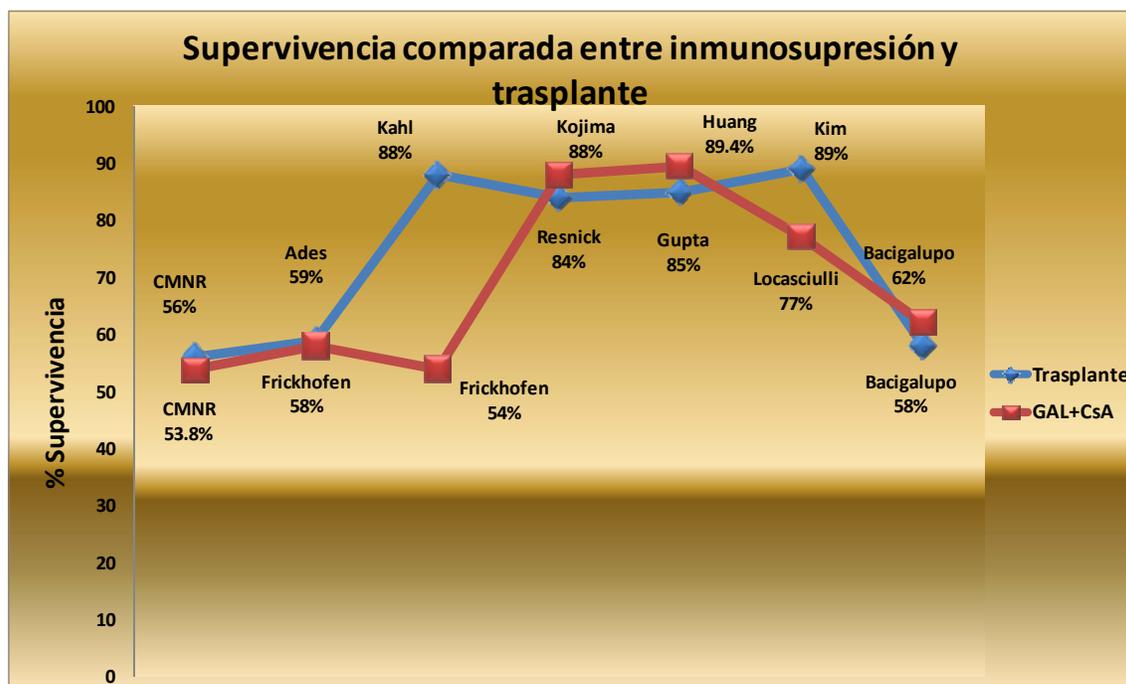
es el tratamiento recomendado para pacientes de AAA, que no son sometidos a TCPH alogénico relacionado.



Gráfica 15. Comparación de la supervivencia en TCPH entre nuestro grupo Centro Médico Nacional La Raza (CMNR) y Distintos grupos internacionales.

En cuanto a la comparación de estos dos tratamientos, TCPH y GAL+CsA, hay discusión incluso a nivel internacional (Gráfica 16), entre cual tiene mejor supervivencia. Así encontramos estudios como el de Bacigalupo et al. 1998 ⁴², a 5 años de seguimiento, con una población de 509 pacientes, obtuvo una supervivencia de 62% con GAL+CsA y 58% con TCPH a 5 años ($p=0.1$) sin diferencia significativa en la población pediátrica (< 20 años).

También encontramos el estudio de Locasciulli et al., 2007 ⁵¹, compara dos grupos de tratamiento (GAL+CsA y TCPH), así como dos poblaciones por edad (pediátricos <16 años y adultos 16 o más), además de dos puntos en el tiempo (1991-1996 y 1997-2002). La supervivencia global fue de 73% TCPH vs 68% GAL+CsA a 10 años, pero comparando al grupo pediátrico vs el de adultos tenemos 81% vs 71% a 10 años en ambos tratamientos. Y observaron también que el grupo pediátrico con TCPH alcanzó 79% y el de inmunosupresión 81% a 10 años, sin diferencia significativa ($p=0.1$).



Gráfica 16. Comparación de supervivencia entre trasplante e inmunosupresión entre los diversos grupos de estudio.

Por lo que nuestros resultados, como los de otros grupos de estudio, confirman que no hay diferencia significativa en la población pediátrica con cualquiera de los 2 tratamientos, nuestros resultados: supervivencia GAL+CsA 53.8% a 11.2 años, y TCPH 56% a 6.8 años.

En cuanto a los efectos adversos, fueron los esperados según los tratamientos utilizados, cabe mencionar, que menos del 50% de la población los presentó. Comparado a lo reportado en otros estudios, como el de Gluckman et al., los efectos adversos con el uso de ciclosporina fueron en un 56% elevación de la creatinina, en 17% hipertensión arterial, en 16% alteraciones neuropsiquiátricas, 9% hiperplasia gingival, 9% nefrotoxicidad y 5% hepatotoxicidad ⁴⁷. A diferencia de nuestra población los efectos secundarios fueron menos frecuentes: hiperplasia gingival e hipertrichosis en un 38.9%, nefrotoxicidad en un 3.7% y hepatotoxicidad en un 3.7%.

En el tratamiento con GAL, en el mismo estudio de Gluckman ⁴⁷, el primer efecto adverso es la enfermedad del suero en un 12.6%, seguido de diabetes 11.5%, hipertensión en un 7%, arritmias cardíacas 7% y alteraciones neuropsiquiátricas 5%. En nuestra población el efecto

adverso más frecuente fue la enfermedad del suero en un 38.9% superior a lo reportado en otros estudios, fiebre y rash en un 29.2%, y el resto con menor frecuencia, Efectos que fueron tolerables. Lo que pudiera reflejar que nuestra población tiene mejor tolerancia a dichos tratamientos.

En cuanto al TCPH, cabe mencionar, que en nuestro grupo fue poco frecuente la presencia de complicaciones graves tales como enfermedad injerto contra hospedero agudo y crónico (0%) o enfermedad venocapilar obstructiva (0%) Neumonitis intersticial (en dos pacientes), lo más común fue fiebre sin germen aislado, Sin embargo con un elevado porcentaje de falla de injerto (44%) y pérdida de injerto (16%) y hemorragia a SNC (12%), este último refleja que aún no contamos con buen apoyo transfusional de plaquetas. En comparación con otros grupos, como el de Bacigalupo et al. ⁴², donde sus pacientes presentaron rechazo en un 29%, EICH en 16%, infecciones en un 17% y complicaciones pulmonares en un 16%.

Finalmente, las causas de muerte en nuestra población, que recibieron CsA y GAL+CsA son similares, tanto en el tipo de causa, como en los porcentajes. Choque séptico 13.1% y 13.8%, hemorragia SNC 11.1% y 13.8%, hemorragia pulmonar 7.4% y 4.5%, respectivamente. Comparado con el estudio de Locasciulli et al. ⁵¹, de manera similar las infecciones también ocuparon el primer lugar con 5.5%, seguido de los eventos hemorrágicos en un 2.6% y finalmente recaída en un 0.3%.

En los pacientes con TCPH, 12% fallecieron por hemorragia en SNC, 8% por hemorragia pulmonar y 4% por neumonía, en su mayoría fueron los pacientes que presentaron falla de injerto o pérdida de injerto que no se sometieron a un segundo trasplante. También en el mismo estudio de Locasciulli et al. ⁵¹, el 7.4% falleció por complicaciones infecciosas, 2.5% por rechazo, 2.1% secundario a la EICH y el 0.8% por hemorragias.

El estado actual de nuestros pacientes son las siguientes: permanecen vivos 75 (52.1% de 144 y fallecieron 69 (47.9%) y de los vivos no todos han cumplido el tiempo de seguimiento mínimo de dos años que se estableció en el estudio, aunque la mayoría ya rebasó los 6 primeros meses donde se registra la mayor mortalidad.

De acuerdo a los hallazgos de nuestro estudio, se confirma una vez más, que el uso de ciclosporina sola la respuesta es pobre, y cuando se combina con GAL la respuesta es similar al TCPH alogénico de donador familiar idéntico, Además por la dificultad de contar con un donador compatible y su alto costo, así como requerir personal altamente especializado e infraestructura especial, no está al alcance de todos los centros. Es por eso que la inmunosupresión actualmente se recomienda como terapia de primera línea. Aunque es conveniente contar con estudios comparativos prospectivos para confirmar los resultados.

Conclusiones.

1. Nuestra población de pacientes con Anemia Aplásica Adquirida, tanto grave como muy grave, predominó en escolares y adolescentes, con ligero predominio del sexo masculino, en una población de 144 pacientes
2. Fue más común la AAAMG en comparación a la AAAG
3. La AAAMG predominó en mayores de 12 años, a mayor edad mayor gravedad de la enfermedad.
4. Se confirmó que con el uso de ciclosporina sola la respuesta es inferior.
5. Nuestros resultados corroboran la superioridad de GAL+Ciclosporina contra ciclosporina sola.
6. Se demuestra que la respuesta con GAL+CsA es similar al TCPH
7. Los efectos adversos no son diferentes a los reportados en la literatura, incluso algunos son menos frecuentes.
8. En el grupo de trasplante es poco frecuente la presencia de EICH, EVOH, Neumonitis Intersticial como complicaciones graves.
9. La falla de injerto y la pérdida de injerto es más alta que lo reportado por otros grupos, lo que eleva la mortalidad.
10. La supervivencia global libre de evento es de 52.1% a dos años de seguimiento (total 11.2 años).
11. La supervivencia es baja en comparación con países desarrollados, faltó comparar con países similares al nuestro.
12. Se requiere de estudios comparativos prospectivos para confirmar nuestros datos.

ANEXO 1

HOJA DE CAPTURA DE DATOS DE PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA Y TCFH						
		FECHA				
NOMBRE			EDAD AL DX			
AFILIACIÓN			FECHA DE NAC			
DOMICILIO			GÉNERO			
TELÉFONO			FECHA 1A CONSULTA			
DIAGNÓSTICO			GRAVEDAD			
				FECHA DE DIAGNÓSTICO		
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS						
CITOMETRÍA HEMÁTICA			REPORTE DE MÉDULA ÓSEA			
ERITROCITOS						
HEMOGLOBINA						
HEMATÓCRITO						
VCM						
HCM						
RDW						
RETICULOCITOS						
PLAQUETAS			BIOPSIA DE HUESO			
LEUCOCITOS						
NEUTRÓFILOS						
LINFOCITOS						
MONOCITOS						
EOSINÓFILOS						
BASÓFILOS						
CD55			VITAMINA B12			
CD59			FOLATOS		IgG	IgM
CITOGENÉTICA			ÁCIDO FÓLICO	VIH		
RUPTURAS CROMOSÓMICAS			HEMOGLOBINA FETAL	VHB		
				VHC		
HIERRO			RX TÓRAX	HERPES I		
FERRITINA			USG ABDOMINAL	HERPES II		
TRANSFERRIN				RUBEOLA		
SAT TRANSFERRIN				TOXOPLASMA		
CAPTACION FE				CMV		
CAP FLJACIÓN FE				EBV		
TRATAMIENTOS PREVIOS AL TCFH	INICIO	DURACIÓN	RESPUESTA	TRANSFUSIONES PREVIAS A TRASPLANTE		
TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS						
TIPO			INJERTO		DEFUNCION	
COMPATIBILIDAD			LEUCOCITARIO		FECHA	
SEXO DONADOR			ERITROCITARIO		CAUSA (S)	
ACONDICIONAMIENTO			PLAQUETARIO			
			FALLA			
PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA			PÉRDIDA			
			COMPLICACIONES			
PROFILAXIS CMV-D						
ESTADO ACTUAL				FECHA DE ÚLTIMO SEGUIMIENTO		
				ELABORÓ		

ANEXO 2

HOJA DE CAPTURA DE DATOS DE PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA Y TERAPIA INMUNOSUPRESORA						
			FECHA			
NOMBRE			EDAD AL DX			
AFILIACIÓN			FECHA DE NAC			
DOMICILIO			GÉNERO			
TELÉFONO			FECHA 1A CONSULTA			
DIAGNÓSTICO			GRAVEDAD			
			FECHA DE DIAGNÓSTICO			
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS						
CITOMETRÍA HEMÁTICA			REPORTE DE MÉDULA ÓSEA			
ERITROCITOS						
HEMOGLOBINA						
HEMATÓCRITO						
VCM						
HCM						
RDW						
RETICULOCITOS						
PLAQUETAS						
LEUCOCITOS						
NEUTRÓFILOS						
LINFOCITOS						
MONOCITOS						
EOSINÓFILOS						
BASÓFILOS						
CD55		VITAMINA B12				
CD59		FOLATOS			IgG	IgM
CITOGÉNICA		ÁCIDO FÓLICO		MH		
RUPTURAS CROMOSÓMICAS		HEMOGLOBINA FETAL		MHB		
				MHC		
HIERRO		Rx TÓRAX		HERPES I		
FERRITINA		USG ABDOMINAL		HERPES II		
TRANSFERRIN		OTROS		RUBEOLA		
SAT TRANSFERRIN				TOXOPLASMA		
CAPTACION FE				CMV		
CAP FUJACIÓN FE				EBV		
TRATAMIENTOS PREVIOS A IST						
	INICIO	DURACIÓN	RESPUESTA	TRANSFUSIONES PREVIAS A IST		
TERAPIA DE INMUNOSUPRESIÓN GAL Y CICLOSPORINA A						
INICIO		RESPUESTA		DEFUNCION		
DURACIÓN		SIN RESPUESTA		FECHA		
SUSPENSIÓN		PARCIAL		CAUSA(S)		
CAUSA DE SUSPENSIÓN		COMPLETA				
EFFECTOS ADVERSOS CYA		DURACIÓN DE RESPUESTA				
ADVERSOS DE GAL		COMPLICACIONES				
ESTADO ACTUAL		FECHA DE ÚLTIMO SEGUIMIENTO				
				ELABORÓ:		

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, 2 NORESTE DEL
D.F.

FECHA 31/05/2011

M.C. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**ESTUDIO DE UNA COHORTE HISTÓRICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ANEMIA
APLÁSTICA ADQUIRIDA CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS ALOGÉNICO Y CON INMUNOSUPRESIÓN**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2011-3502-34

ATENTAMENTE


DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Referencias Bibliográficas.

1. Williams J. Hematology, 2d. Ed. Interamericana, 3a. Edición , 1983.
2. Hampiel H. Epidemiology and aetiology of aplastic anaemia. In: Aplastic Anaemia: Pathophysiology and Treatment (ed. By H. Schrezenmeir & A. Bacigalupo), Cambridge University Press, Cambridge, UK. 2000 pp.97-116.
3. Benitez AH, Vélez Ruelas MA, Díaz S, Sánchez E, Xólotl M, Dueñas MT et al. Incidence of Aplastic Anemia in a Defined Subpopulation from Mexico City. Hematology 2002, Vol. 7 (4), pp 229-232.
4. Hampiel H. When should the clinician suspect a drug-induced blood dyscrasia, and how should he proceed?. European Journal of Haematology 1996;57 (suppl.):11-15.
5. Young NS. Acquired Aplastic Anemia. Annals of Internal Medicine 2002; 137: 534-46.
6. Camitta BM, Rapepport JM, Parkman R, & Nathan DG. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood 1975;45:355-63.
7. Bacigalupo A, Hows JM, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SSA Working Party. Br J of Hematology 1988;70:177-82.
8. Ball SE. The modern management of severe aplastic anaemia. British Journal Hematology 2000;110:41-53.
9. Gutiérrez M, López A y González R. Valoración de la Respuesta Inmune de Hipersensibilidad retardada (R. N. R) en Hematosarcomas y otros padecimientos Hematológicos. Sangre 1974; 19: 41-3.
10. Herrmann F, Griffin L, Meuer S, et al. Establishment of an Interleukin-2 Dependent T Cell Line Derived from a Patient with Severe Aplastic Anemia Which Inhibits in vitro Hematopoiesis. Journal of Immunology 1976; 136: 1629-34.
11. Singer J and Thomas E. Coculture studies of 16 untransfused patients with aplastic anemia. Blood 1979; 54: 180-85.
12. Bacigalupo A, Podesta M, Mingari C, Moretta L, van Lint MT, Marmont A. Immune Suppression of Hematopoiesis in Aplastic Anemia; Activity of T8 lymphocytes; Journal of Immunology 1980; 125: 1449-53.
13. Nissen C, Cornu P, Gratwohl A, Speck B. Peripheral Blood Cell from Patients with Aplastic Anemia in Partial Remission Suppresses Growth of their own Bone Marrow Precursors in Culture. British Journal Haematology 1980; 45: 233-43.

14. Zoumbos N, Gascon P, Djeu J, Trost S, Young NS. Circulating activated supresor T lymphocyte in aplastic anemia. *New England Journal of Medicine* 1985; 312: 257-65.
15. Young NS. Hematopoietic Cell Destruction by Immune Mechanisms in Acquired Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology* 2000; 37: 3-14.
16. Martínez G, Flores E, Gómez E, Sánchez E, Mayani H. Tumor Necrosis Factor α 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.
17. Young Neal S., Rodrigo T. Calado, & Phillip Scheinberg. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108: 2509-2519.
18. Baran D, Griner P, Klemperer M. Recovery from Aplastic Anemia after Treatment with Cyclophosphamide. *New England Journal of Medicine* 1976; 295: 1522-23.
19. Bacigalupo A, Giordano D, Lint MT, Virmecati R, Marmont AM. Bolus Methylprednisolone in Severa Aplastic Anemia. *New England Journal Medicine* 1979; 300: 501-3.
20. Sinco A, Avilés M, Morales M. Ciclofosfamida en el tratamiento de la anemia aplásica. *Revista Médica del IMSS (México)* 1986; 24: 39-42.
21. 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.
22. Tisdale JF, Dunn DE, Maciejewski J. Cyclophosphamide and other New Agents for the Treatment of severe Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology* 2000; 37:102-9.
23. Gómez D, Jaime JC, Garza V, Chapa A, Tarín A, Herrera J, et al. Subcutaneous alemtuzumab plus cyclosporine for the treatment of aplastic anemia. *Ann Hematol* 2010; 89: 299-03.
24. Marsh JC. Ball S E, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al, Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J of Hematology* 2009; 147: 43-70.
25. Bacigalupo A, Locatelli F, Lamino E, Marsh J, Socié G, & Passweg J. Fludarabine, cyclophosfamida with or without low dose TBI for alternative donor transplants in Acquired Aplastic Anemia (SAA): a report from the EBMT-SAA Working Party . *Biol of Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15: 5-25.

26. Passweg JR, Socie G, Hinterberger W, Bacigalupo A, Biggs JH, Camitta BM et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia has outcome improved ?, *Blood* 1997;90:858-64.
27. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socie G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anaemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy-The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Seminars in Hematology* 2000a;37:69-80.
28. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, Van Lint MT, McCams S, Arcese W, et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomised trial. *Blood* 2000;96:1690-97.
29. Ades L, Mary JY, Robin M, Ferry C, Porcher R, Esperou H, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Blood* 2004;103: 2490-97.
30. Gupta V, Ball S, Yi Q, Sage D, McCann S, Lawder M, et al. Favorable effect on acute and chronic graft-versus-host disease with cyclophosphamide and in vivo anti-CD52 monoclonal antibodies for marrow transplantation from HLA-identical sibling donors for acquired aplastic anemia. *Biol of Blood and Marrow Transplantation* 2004;7:867-76.
31. Kahl C, Leinsenring W, Deeg HJ, Chauncery T, Flowers M, Martin P. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long term follow up. *Br J of Haematology* 2005;130:747-51.
32. Champlin RE, Perez WS, Passweg J, Klein JP, Camitta BM, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 2007; 109: 4582-85.
33. Myers KC, & Davies SM. Haematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure syndromes in children. *Biol of Blood and Marrow Transplantation* 2009;15:279-92.
34. Kobayashi H, Yabe H, Hara J, Morimoto A, Tsuchida M, Mugishima H, et al. For the Japan childhood Aplastic Anemia Group. Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Br J Haematology* 2006;135:693-96.

35. Deeg HJ, leisenring W, Storb R, Nims J, Flowers M, Witherspoon RP, et al. Long-Term Outcome After Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia. *Blood* 1998;91:3637-45.
36. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JCW, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients severe acquired aplastic anemia. *Blood* 2007;110:1397-400.
37. Davis JK & Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *Br J of Haematology* 2007;136:549-564.
38. Mathé G, Amiel JL, Scharzenberg L, Choay J, Trolard P, Schneider M, et al. Bone marrow graft in men after conditioning by antilymphocyte serum. *British Medical Journal* 1970; 2: 131-36.
39. Speck B, Gluckman E, Haak HL, van Rood JJ. Treatment of aplastic anemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone marrow infusion. *Lancet* 1877; 2: 1145-47.
40. Camitta B, O'Reilly R, Sensenbrenner L, Rapoport J, Champlin R, Doney K, et al. Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia. *Blood* 1983; 62: 883-888.
41. 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.
42. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, 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.
43. Plataniias L, Gascon P, Bielory L, Griffith P, Nienhuis A, Young N. Lymphocyte phenotype and lymphokines following antithymocyte globulin therapy in patients with aplastic anemia. *British Journal Haematol* 1987; 66: 437-43.
44. Genestier I, Fournel S, Flacher M, Assossou O, Revillard JP, Bonnefoy-Berard N. Induction of Fas (Apo-1, CD95)- mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulin. *Blood* 1998; 91: 2360-68.
45. Bach JE. The contribution of Cyclosporine A to the understanding and treatment of autoimmune diseases. *Transplant proc* 1999;31: 16s-18s.
46. Kahan BD. Cyclosporine. *New England Journal Medicine* 1989; 321: 1725-38.

47. Gluckman E, Esperou-Bourdean H, Baruchel A, Boogaerts M, Briere J, Donadio D, 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.
48. Stryckmans PA, Dumont JP, Velu T, Debusscher L, et al. Cyclosporine in refractory severe aplastic anemia. *New England Journal Medicine* 1984; 30: 655-56.
49. Frickhofen N, Kaltwasser J, Shretzenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine . The German Aplastic Anemia Study Group. *New England Journal Medicine* 1991; 324:1297-1304.
50. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Gabbas A, et al. For the Group for Blood and Bone Marrow transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo, Antilymphocyte globulin, cyclosporin, prednisolone and granulocyte colony stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients *Blood* 2000b;95:1931-34
51. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socie G, Korthof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anaemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppression treatment in the last decade a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2007;91:11-18.
52. Gafter-Gvili A, Ram R, Gurion R, Paul M, Yeshurum M, Raanani P, et al. ATG plus Cyclosporine Reduces All-Cause Mortality in Patients with Severe Aplastic Anemia-Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Haematologica* 2008;120:237-43.
53. Führer M, Baumann I, Faldum A, Niemeyer C, Janka-Schaub G, Friedrich W et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anaemia in children a more severe disease predicts better survival *Blood* 2005;106:2102-04.
54. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, Kudoh T, Hanada R, Okimoto Y, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anaemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood* 2002;100:786-90.
55. Meyers G, Maziarz RT. Is it time for a change? The case for early application of unrelated allo-SCT for severe aplastic anemia. *Bone Marrow transplantation* 2010;45:1479-88.
56. Saracco P, Quarello P, Iori AP, Zecca M, Longoni D, Svahn J, et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre

- retrospective study with long-term observation follow-up. *Br J Haematology* 2008, 140; 197-205.
57. Huang I-Anne, Jaing Tang-Her, Yang Chao-Ping, Hung Iou-Jih, Tsay Pei-Kwei, Luo Chih-Cheng and Sun Chien-Feng. SINGLE-CENTER EXPERIENCE: Immunosuppressive Therapy as Frontline Treatment for 33 Children with Acquired Severe Aplastic Anemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 2009, 26:7,487- 495
 58. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporine alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia. *Blood* 1999; 93: 2191–2195.
 59. Armand P, Antin JH. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007, 13:505-516.
 60. Resnick IB, Aker M, Shapira MY. Allogeneic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anaemia using a fludarabine-based preparative regimen. *Br J Haematol.* 2006;133:649-654.
 61. Kim HJ, Park CY, Park YH. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using triple agent immunosuppression in severe aplastic anemia patients. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:79-86.
 62. Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood.* 2006;108:1485-1491.
 63. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E. Fludarabine, cyclophosphamide and antithymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:947-950.
 64. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N Engl J Med.* 1991;324:1297-1304.
 65. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood.* 2003;101:1236-1242.
 66. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood.* 2000;96:2049-2054.

67. Führer M, Durner J, Brännler G, Götte H, Deppner C, Bender-Götze C, et al. HLA Association Is Different in Children and Adults With Severe Acquired Aplastic Anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:186–191.
68. Scheinberg P, Colin W, Nuñez O, Young NS. Long-Term Outcome of Pediatric Patients with Severe Aplastic Anemia Treated with Antithymocyte Globulin and Cyclosporine. *J Pediatr* 2008;153:814-819.