

11218 2/21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.A.

UTILIDAD DE LA EPOESPORINA ASOCIADA A FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GME EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON ANEMIA APLASICA GRAVE



T E S I S

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO ESCUELA



DIRECCION DE ENFERMERIA



QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD MEDICA EN:
HEMATOLOGIA

PRESENTA:
DRA. MARIA TERESA DUEÑAS GONZALEZ

ASESOR DE TESIS
DR. MARIO GUTIERREZ ROMERO

MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Página
TITULO	1
RESUMEN	2
OBJETIVO	4
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
HIPÓTESIS	16
MATERIAL Y MÉTODO	17
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	45

UTILIDAD DE LA CICLOSPORINA ASOCIADA A FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS-GM EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON ANEMIA APLÁSICA GRAVE .

RESUMEN

La Anemia aplásica es una enfermedad que se caracteriza por pancitopenia e hipoplasia medular. La mortalidad en niños con anemia aplásica grave es de más del 50% en 3 a 6 meses cuando solo reciben terapia de apoyo. El tratamiento de elección recomendado a nivel mundial es el trasplante de médula ósea cuando se tiene donador HLA compatible, lo cual solo es posible aproximadamente en 30% de los casos, por lo que es indispensable una alternativa terapéutica que aumente las probabilidades de sobrevivida. Al sugerirse un mecanismo inmunológico en la falta de producción de los elementos medulares utilizamos un inmunosupresor como la CsA y un estimulador de la hematopoyesis medular el FEC-GM.

Con el objetivo de conocer la utilidad de la ciclosporina (CsA) asociada a factor estimulante de colonias granulocito monocito (FEC-GM) en el tratamiento de niños con anemia aplásica grave, se diseñó un estudio experimental de una cohorte, prospectivo, longitudinal y descriptivo. Se incluyeron pacientes menores de 16 años atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General C.M.N. La Raza I.M.S.S. Se excluyeron pacientes con enfermedad renal ó hepática sin corrección a la adecuación de dosis de CsA, intolerancia a FEC-GM o que no completaran 3 meses de tratamiento. A todos los pacientes se les administró CsA 15 mg/Kg/día vía oral adecuando la dosis de acuerdo a sus niveles en sangre; del día 11 al 24 vía subcutánea FEC-GM 10 microgr/Kg/día. El seguimiento clínico fué por diferentes observadores, registrando requerimientos transfusionales, procesos infecciosos, sangrado, complicaciones de tratamiento, pruebas de función hepática, renal y biometría hemática completa. De 28 niños incluidos, edad entre 2 a 15 años (moda y mediana de 11), 57% del sexo masculino, 43% femenino; El 75% de los pacientes presentó exposición a tóxicos (insecticidas), 2% hepatitis y 21% se catalogó como idiopática. De 20 niños valorables para tratamiento se obtuvo 50%, 55%,

55% y 60% de respuesta a 3, 6, 9 y 12 meses respectivamente, con sobrevida de 85%, media de 20 meses en el grupo total; al analizar pacientes con respuesta al tratamiento y los que no respondieron, encontramos en el primer grupo un rango de sobrevida de 225-1650 días (media=777 días) con 0% de mortalidad y en el grupo que no respondió a la terapia, un rango de sobrevida de 150-900 días (media=352 días) con 33% de mortalidad. En el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza, se diagnostican de 10-15 casos nuevos por año de anemia aplásica de los cuales mas del 90% son forma severa con menos de 50% de probabilidad de sobrevida a corto plazo, por lo que podemos concluir que los resultados tienen principalmente significancia clínica. Son significativos los porcentajes de respuesta alcanzados y sobre todo la sobrevida analizada entre respondedores y no respondedores a tratamiento. Los efectos indeseables fueron tolerables con disminución en los procesos infecciosos e internamientos. Se sugiere hacer un estudio multicéntrico para poder aumentar el tamaño de la muestra.

OBJETIVO

Conocer la utilidad de la ciclosporina asociada a factor estimulante de colonias GM en el tratamiento de niños con anemia aplásica grave.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La anemia aplásica descrita inicialmente por Erlich en 1988, es una enfermedad que se caracteriza por pancitopenia en sangre periférica e hipoplasia medular. Su incidencia en Europa varía considerablemente de 5 a 30 nuevos casos por año por millón de habitantes, siendo más frecuente en Japón, China y México, ésta variación de acuerdo al área geográfica sugiere diferencias genéticas que confieren susceptibilidad a agentes potencialmente mielotóxicos. Es más frecuente en el sexo masculino entre los 11 y 20 años de edad, después de los 50 años la relación se invierte (1-4).

En el 50% de los casos, la anemia aplásica adquirida no se asocia a ningún factor etiológico directo, clasificándose como primaria ó idiopática.

La variedad secundaria puede ser por agentes físicos, químicos, virales, bacterianos ó trastornos inmunológicos.

De acuerdo a los criterios del grupo cooperativo para el estudio de la anemia aplásica adquirida, se clasifica en severa cuando el paciente presenta en sangre periférica una cuenta de granulocitos menor de $500/\text{mm}^3$, plaquetas menor de $20\,000/\text{mm}^3$, cifra de reticulocitos corregida menor del 1%, en médula ósea con menos de 30% de células hematopoyéticas.

La forma moderada sería con cifras mayores a las descritas anteriormente pero sin llegar a la normalidad. Actualmente se habla de una variedad muy severa con cuenta de granulocitos menor a $200/\text{mm}^3$, siendo ésta la única diferencia con al forma severa.

La mortalidad en anemia aplásica severa es muy elevada, se reporta entre 30 y 50% a 6 meses. En la forma moderada la probabilidad de curación es mayor. La sobrevivida global es menos del 20% a 6 años. Se han estudiado diversos factores pronósticos, siendo el más importante el número de neutrófilos circulantes (5-6).

En la década de los setentas se habla de mecanismos inmunológicos como mediadores y productores de enfermedades hasta entonces de etiopatogenia desconocida, aparecen reportes de pacientes con anemia aplásica y disminución en linfocitos T y B, alteración de hipersensibilidad retardada y disminución de Inmunoglobulinas circulantes (7).

Otros investigadores identifican células mononucleares en médula ósea capaces de inhibir la hematopoyesis en cultivos celulares (8).

En 1980 Bacigalupo y cols. Demostraron que la inhibición de la hematopoyesis no es producida por una célula sino por sustancias liberadas de ésta, identificada como linfocito gamma, éstos resultados son apoyados por el trabajo de Nissen (9). Posteriormente se reporta que estimulando linfocitos normales, los linfocitos T activados producen una sustancia que identifican como interferon gamma que provoca supresión en las unidades formadoras de colonias de médula ósea (10).

En 12 pacientes con anemia aplásica adquirida, se encontró la presencia de marcadores de activación en linfocitos T supresores (HLA-DR) responsables de la producción de elevadas cantidades de interferón gamma, el cual inhibió la formación de colonias hematopoyéticas en cultivos medulares (11).

El tratamiento de elección en niños con anemia aplásica severa es el trasplante de médula ósea, con el cual se reporta curación entre 50-80% de los casos de un donador HLA compatible, que únicamente se obtiene de acuerdo al tamaño de la muestra en 30% de los humanos estudiados (12-13).

Como terapia en anemia aplásica severa se ha utilizado bolos de metil prednisolona. Bacigalupo reporta 30% de respuesta favorable y Ozsoylu 64%.

Otra modalidad terapéutica es la plasmaféresis y linfocitaféresis, con el objeto de disminuir los inhibidores de la hematopoyesis que existen en este padecimiento. Con linfocitaféresis se

reportó un caso de remisión completa , sin embargo se necesitan más estudios al respecto (15-16).

En pacientes con anemia aplásica severa que no pueden ser sometidos a trasplante de médula ósea el tratamiento alternativo de primera elección es la globulina antilinfocito (GAL), su mecanismo de acción no está bien establecido, se postula que es a través de linfocitotoxicidad directa y por regulación en la producción de linfocinas. Los resultados obtenidos son entre 40 y 50% de remisión parcial, completa ó mejoría; se observan recaídas en el 20% de casos con la posibilidad de obtener una segunda respuesta (17-19).

Hay reportes con tratamiento con GAL combinada con otros fármacos como ciclosporina , bolos de metilprednisolona , oximetolona, sin embargo no parece aumentar el porcentaje de remisión de la enfermedad en forma estadísticamente significativa (20).

Con la finalidad de aumentar y mantener el porcentaje de respuesta se utiliza inmunosupresores como la ciclosporina A, que es un endocapéptido cíclico lipofílico extraído del *tolypocladium inflatum*, el cuál inhibe la activación y proliferación de linfocitos T y la producción de interleucina 2 y otras citocinas e interrumpe la respuesta inmune, mecanismo por el cual es eficaz en el tratamiento de la anemia aplásica severa y enfermedades autoinmunes. Se ha utilizado solo o en combinación con GAL y metilprednisolona.

En un estudio multicéntrico de 84 pacientes, la respuesta fue superior en 65% en el grupo de GAL más metilprednisolona y ciclosporina, comparado con el grupo tratado con el GAL y metilprednisolona (39%) (21).

Reportes publicados a mediados de 1980 indican una respuesta favorable al tratamiento con ciclosporina A en pacientes portadores de anemia aplásica severa, algunos refractarios a GAL (22-26).

Las ventajas de la ciclosporina A son las de ser un fármaco disponible para administración oral sin efecto mielodepresor pero con efectos colaterales a nivel hepático, renal, náusea, vómito, hirsutismo e hiperplasia gingival; toxicidad dependientes de la dosis, por lo que se deberá mantener un rango terapéutico de acuerdo a los niveles sanguíneos de ciclosporina (27).

Otra modalidad terapéutica en anemia aplásica severa son los factores estimulantes de colonias humano recombinante. Un efecto benéfico sobre médula ósea se ha reportado en pacientes con anemia aplásica principalmente en aquella que cuenta con médula ósea residual activa con respuestas parciales o completas en casos aislados (28).

Nissen evaluó los efectos biológicos del factor estimulante de colonias GM en 10 pacientes con anemia aplásica adquirida, 7 con anemia aplásica severa y 3 con moderada en todos los pacientes se incrementaron la cifra de leucocitos de 1.6 a 10

veces y la neutropenia severa se corrigió en nueve de los 10 pacientes (29).

En estudios realizados en población pediátrica se ha evaluado la toxicidad y eficacia de el factor estimulante de colonias GM.

Guinan y cols. En un estudio incluyen 9 pacientes pediátricos sin donador compatible para trasplante de médula ósea que habían fallado para responder a GAL y algunos otros inmunosupresores, todos los pacientes evaluados demostraron incremento de leucocitos con neutrófilos absolutos en cantidad suficiente para proteger de serias infecciones (30).

El factor estimulante de colonias GM es una glicoproteína obtenida por técnicas recombinantes que tiene como efecto principal estimular el desarrollo de neutrófilos, monocitos, eosinófilos y bajo ciertas circunstancias la serie eritrocitoide y megacariocítica, además promueve la actividad funcional de células efectoras maduras.

La dosis que se ha utilizado con adecuada tolerancia es entre 2 y 16 microgramos /kg de peso por día, la vía subcutánea ofrece ventajas farmacocinéticas a la vía intravenosa, los efectos adversos reportados más frecuentes incluyen fiebre, cefalea , mialgias, malestar general, dolor óseo y rash cutáneo, y en dosis mayores de lo señalado se ha llegado a presentar pleuropéricarditis y eventos trombóticos (31-32).

La terapia combinada con ciclosporina y factor estimulante de colonias GM se ha utilizado en pacientes con anemia aplásica muy severa refractarios a otros tratamientos inmunosupresores; reportándose respuestas completas , pero el número de enfermos estudiados es muy pequeño (33).

La ciclosporina A junto con factores de crecimiento humano recombinante, actúan aboliendo el mecanismo supresor de mielopoyesis y por otro lado se estimula la célula multipotencial en pacientes con anemia aplásica quienes no responden a terapia inmunosupresora convencional.

Con la finalidad de evaluar la utilidad de la combinación de éstos fármacos en la anemia aplásica en niños se propuso este protocolo de investigación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los niños con anemia aplásica severa presentan una alta mortalidad, reportándose en más del 50% de los casos en los 6 primeros meses de hacerse el diagnóstico y sólo 20% aproximadamente sobreviven a 6 años.

El tratamiento de elección es el trasplante de médula ósea en pacientes que tienen donador HLA compatible, en los que no lo tienen es importante contar con otra alternativa.

¿ La ciclosporina asociada a factor estimulante de colonias GM, es de utilidad en el tratamiento de niños con anemia aplásica severa que no cuentan con donador compatible de médula ósea, atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Raza ?

HIPÓTESIS GENERAL

La ciclosporina asociada a factor estimulante de colonias GM, es útil en el tratamiento de niños con anemia aplásica grave del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

HIPÓTESIS NULA

La ciclosporina asociada a factor estimulante de colonias GM no es útil en el tratamiento de niños con anemia aplásica grave del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y MÉTODO

Se diseñó un estudio experimental de una cohorte, prospectivo, longitudinal y descriptivo en pacientes menores de 16 años de edad, portadores de anemia aplásica grave, tratados en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Raza en el periodo comprendido de Junio de 1993 a octubre de 1996.

Se consideró 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/mm³

Cuenta de plaquetas menor de 20 000/mm³

Cuenta de reticulocitos corregida menor de 1%

Se incluyeron pacientes menores de 16 años de edad portadores de anemia aplásica sin donador compatible para trasplante de

médula ósea ó en estudio para la realización del mismo. Con falla al tratamiento de globulina antilinfocito, ó con hipersensibilidad al mismo no controlada con medicamentos ó que no se disponga de globulina antilinfocito para su tratamiento; con función hepática y renal normal y Carta de aceptación de ingreso a protocolo firmada por el padre o tutor. No se incluyeron pacientes con anemia aplásica secundaria a quimioterapia o infiltración tumoral, con enfermedad, renal, hepática, metabólica ó psiquiátrica ni portadores de anemia de Fanconi.

Se excluyeron pacientes con enfermedad renal ó hepática que no corrigieron con la adecuación de la dosis de ciclosporina, con intolerancia al factor estimulante de colonias GM, que no se administraron el medicamento, apoyados en determinaciones en sangre de ciclosporina e interrogatorio a padres y paciente, que no cumplieron con los tres meses mínimos requeridos en el estudio de administración de ciclosporina.

Todos los pacientes que llenaron los criterios de inclusión se les realizaron los siguientes estudios;

Biopsia de hueso

Médula ósea por aspiración con tinción de Leishman-Giemsa y hemosiderina.

Pruebas de funcionamiento hepático: transaminasa glutámico pirúvica y oxalacética, fosfatasa alcalina, bilirrubina directa e indirecta.

Biometría hemática completa con cuenta de plaquetas y reticulocitos.

Inmunoglobulinas

Serología para hepatitis, HIV. panel viral.

Prueba de Ham, sucrosa e inulina

Hierro sérico con capacidad de captación de transferrina, ácido fólico y B12.

Química sanguínea, creatinina sérica y depuración de creatinina.

Durante el tratamiento se realizaron los siguientes estudios; 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 3 meses de tratamiento y después cada mes o de acuerdo a evolución y valoración de su médico.

Biometría hemática con cuenta de plaquetas y reticulocitos los días 1,8 y del 11 al 24 los días lunes miércoles y viernes; posteriormente cada 15 días hasta completar tres meses de tratamiento. Al finalizar el estudio se realizará médula ósea por aspiración y biopsia de hueso.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes evaluables recibieron del día 1 al 10, ciclosporina (laboratorios Sandoz) 15 mg/kg. de peso por día, repartida en dos dosis vía oral y posteriormente la dosis se adecuó de acuerdo a los niveles en sangre de ciclosporina. Del día 11 al 24 se les administró factor estimulante de colonias GM

(Laboratorios SANDOZ/SCHERING-PLOUGH) a 10 microgramos por kilogramo de peso por día, vía subcutánea y acetaminofen 10 mg/kg. de peso vía oral 20 minutos antes de la administración del factor estimulante de colonias GM.

Recibieron apoyo transfusional a base de concentrados plaquetarios para mantener cuenta de plaquetas mayor de 25 000/mm³ y transfusión de paquete globular para mantener al paciente sin datos de síndrome anémico. Todas las fracciones fueron irradiadas en banco central de sangre y las plaquetas de preferencia obtenidas por aféresis de donador único.

La dosis de ciclosporina se disminuyó en un 25%, cuando la creatinina sanguínea aumente en más del 25% en relación a los valores normales de acuerdo a superficie corporal ó una disminución del 30% en la depuración de creatinina durante el tiempo necesario para normalizar la función renal; no hubo necesidad de ajuste de dosis por aumento en cifras de transaminasas.

La variable dependiente del estudio, de tipo nominal, fue la utilidad de la ciclosporina y factor estimulante de colonias GM y dependió de los siguientes criterios de respuesta al tratamiento

Remisión completa: parámetros hematológicos normales.

Granulocitos de más de 1500/mm³

Plaquetas de más de 150 000/mm³

Hemoglobina de más de 10 gr/%

Remisión parcial: incremento en los parámetros hematológicos sin alcanzar la normalidad, sin requerir transfusiones de paquete globular.

Granulocitos de más de 500/mm³

Plaquetas de más de 30 000/mm³

Mejoría:

Disminución de requerimientos transfusionales .

Disminución de la frecuencia de procesos infecciosos.

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

Todos los datos se recolectaron en hoja especial y posteriormente fueron analizados mediante estadística paramétrica ya que se trata de un estudio descriptivo.

RESULTADOS

Se incluyeron 28 pacientes en edad pediátrica, atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, en un período comprendido de Junio de 1993 a Octubre de 1996. El 57% (16 pacientes) del sexo masculino y el 43% (12 pacientes) del sexo femenino (Fig. 1). El rango de edad observado fué de 2-15 años, con moda y mediana de 11 años, media de 9.3 años, es importante señalar que al analizar el sexo en relación a edad, conforme se acercan a los 15 años de edad, se incrementa el número de pacientes observados así como el predominio en el sexo masculino sobre el femenino, a diferencia de los primeros 5 años en que no existe diferencia, incluso hay más pacientes del sexo femenino (Fig.2). De acuerdo a su clasificación, se realizó una subdivisión en graves cuando presentaron más de 200/mm³ neutrófilos absolutos, catalogados como tal en el 54% (15 Pacientes) y muy

graves con menos de 200/mm³ de neutrófilos absolutos en 13 pacientes o 46% de los casos (Fig. 3).

En relación al posible factor etiológico encontramos que sólo un 21% (6 Pacientes) presentaron la forma idiopática; en el 75% de los casos (21 Pacientes) se asoció a tóxicos, principalmente tipo insecticidas y en 4% (1 paciente) secundario a hepatitis A (Fig. 4).

Para el análisis de respuesta al tratamiento fueron evaluables 20, se excluyeron pacientes con enfermedad renal ó hepática sin corrección a la adecuación de dosis de CsA, intolerancia a FEC-GM, que no completaran 3 meses de tratamiento administrado en forma adecuada, generalmente secundario a estado crítico de los pacientes y en pocos casos por falta de administración del mismo por el paciente o sus familiares; esto validado por interrogatorio así como por medición de niveles en sangre de ciclosporina A. Tres pacientes recibieron tratamiento previo, uno con interferon alfa 2br ya que inició con un cuadro de púrpura

trombocitopénica que no respondió a esteroides, el segundo recibió oximetolona y prednisona antes de llegar a nuestro servicio y el tercero recibió globulina antilinfocito; los tres respondieron a la administración posterior de CsA y FEC-GM el cual fué administrado 190, 360 y 150 días después del inicio de su padecimiento, lo cual coincidió con la administración del primer tratamiento. En el grupo total, el tiempo de evolución previa a la administración del tratamiento fué con un rango de 7-360 días, media de 47 días, solo 4/28 tuvieron una evolución previa mayor de 60 días, 23/28 menor de 40 días.

De acuerdo a los criterios de respuesta ya comentados, se hizo el primer análisis a los tres meses, observando 50% (10 Pacientes) con falla al tratamiento y 50% de respuesta, de este último grupo se catalogó como mejoría en el 15% (3 Pacientes) y remisión parcial en (7 Pacientes) 35% (Fig 5). A los 6 meses observamos 45% (9 Pacientes) con falla al tratamiento, 55% (11 Pacientes) con respuesta, de los cuales 15% (3

Pacientes) presentaron mejoría, 35% (7 Pacientes) remisión parcial y un paciente (5%) integró remisión completa (Fig. 6). A los 9 meses permaneció un 45% de falla y el 55% de respuesta correspondió un 10% a mejoría (2 Pacientes) y 45% a remisión parcial; es importante mencionar que el paciente que presentaba remisión completa a los 6 meses, pasó al grupo de remisión parcial al disminuir la dosis de ciclosporina (Fig. 7). A los 12 meses de seguimiento se encontró 40% (8 pacientes) con falla y 60% (12 Pacientes) de respuesta, esta última catalogada en todos los pacientes como remisión parcial (Fig. 8).

Las complicaciones secundarias al tratamiento fueron hipertrofia gingival en 55%, hirsutismo en 50% y renales, generalmente elevación de creatinina sérica controlable al ajustar la dosis de ciclosporina en el 15% de los casos . Estas alteraciones disminuyeron o desaparecieron al suspender la administración de ciclosporina (Fig. 10).

La mortalidad en el grupo total de pacientes fué del 39% (Fig. 11) y en el grupo evaluable del 15% con una sobrevida del 85% media de 20 meses (Fig. 12). Las causas de mortalidad en el grupo total se enumeran en el cuadro No. 1.

Al analizar la sobrevida en el grupo que respondieron y los que fallaron al tratamiento se observó una media de 777 días para el primer grupo (rango= 225-1650 días) con 100 % de sobrevida global y en el grupo de falla, media de sobrevida de 352 días (rango= 150-900 días) con 66% de sobrevida global.

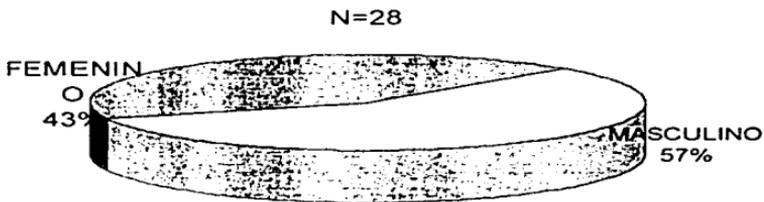


FIG. 1 DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A SEXO.
ANEMIA APLÁSICA EN NIÑOS CON TRATAMIENTO
CON CsA/FEC-GM

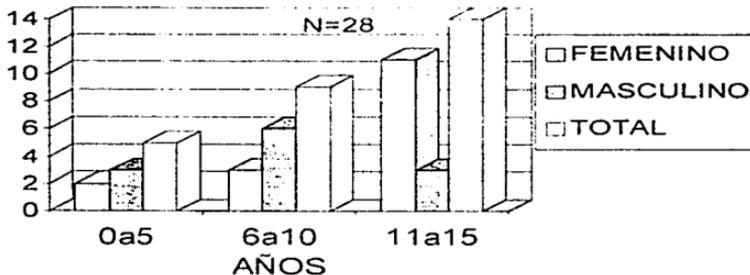
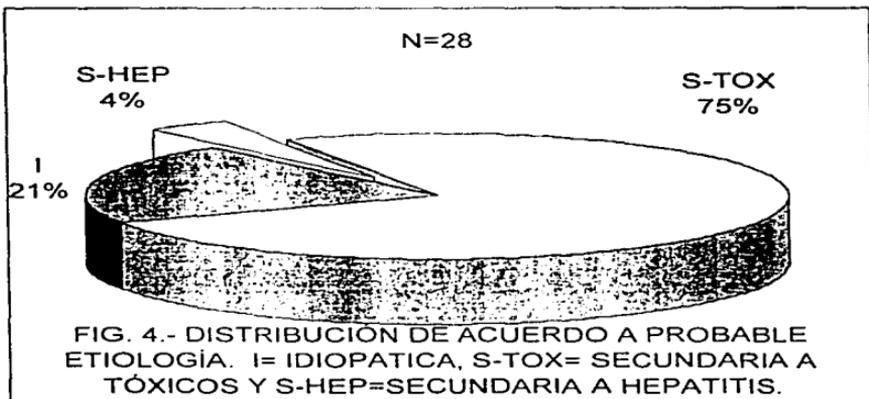
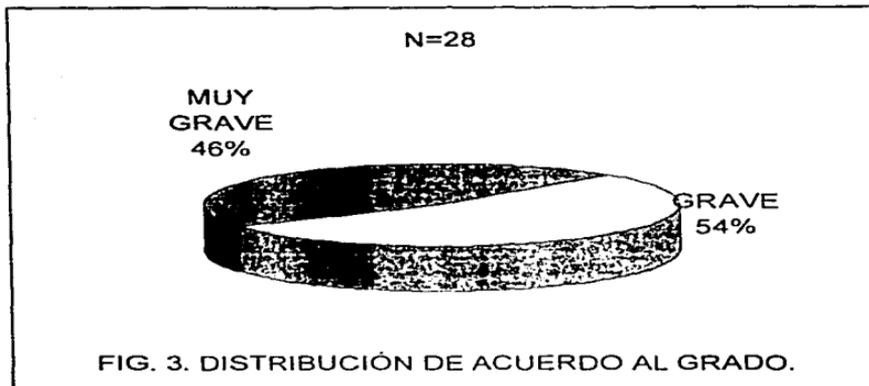
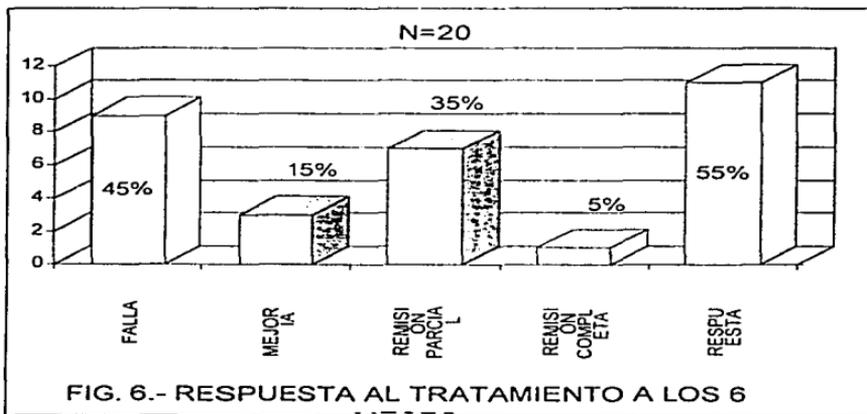
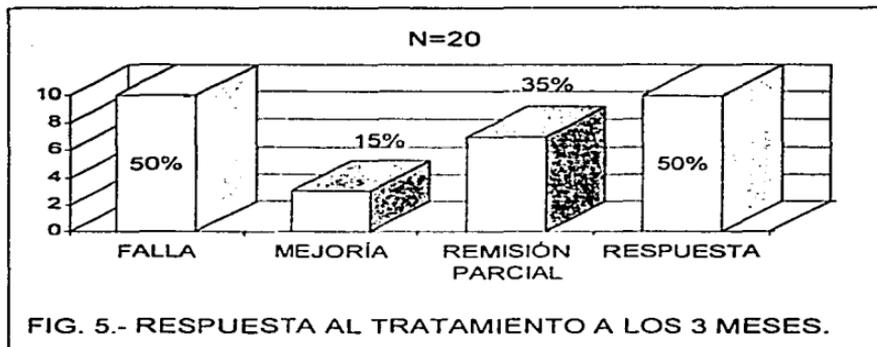
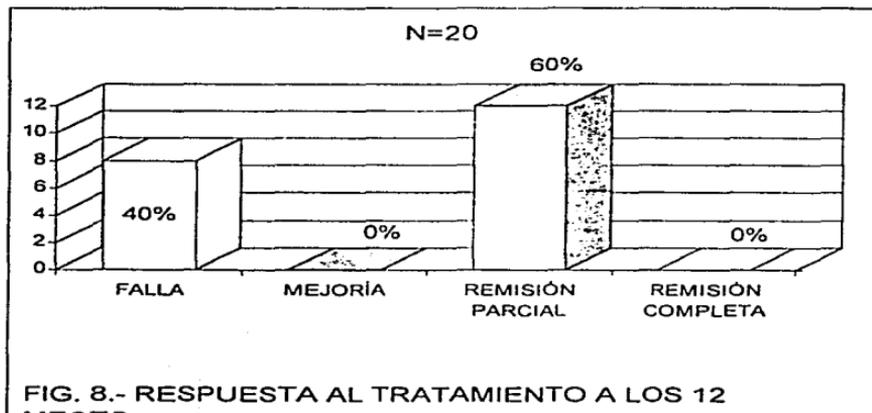
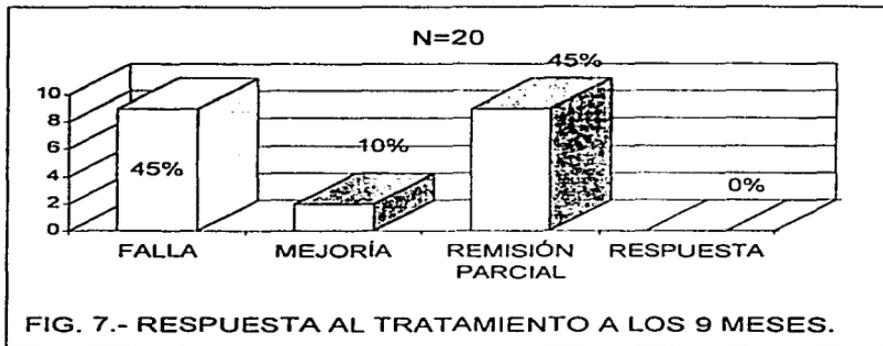


FIG. 2 DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A EDAD Y SEXO







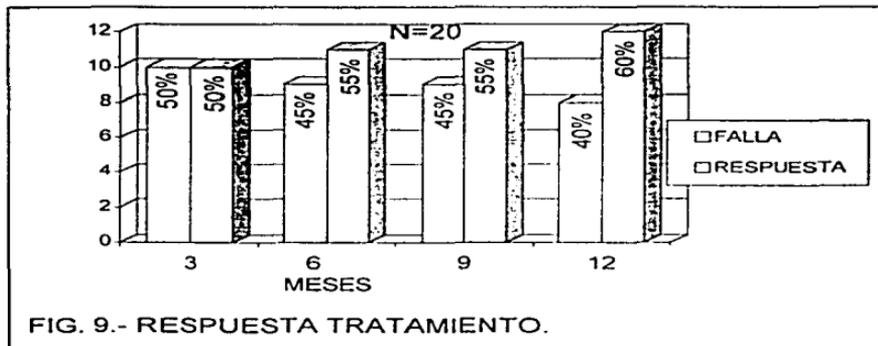


FIG. 9.- RESPUESTA TRATAMIENTO.

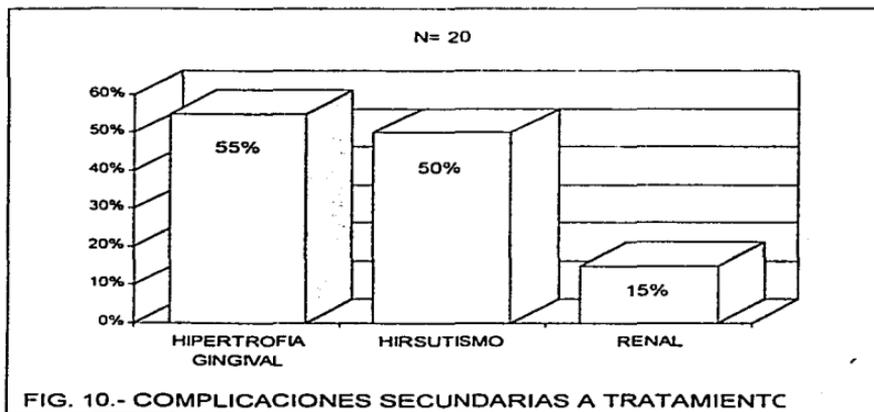
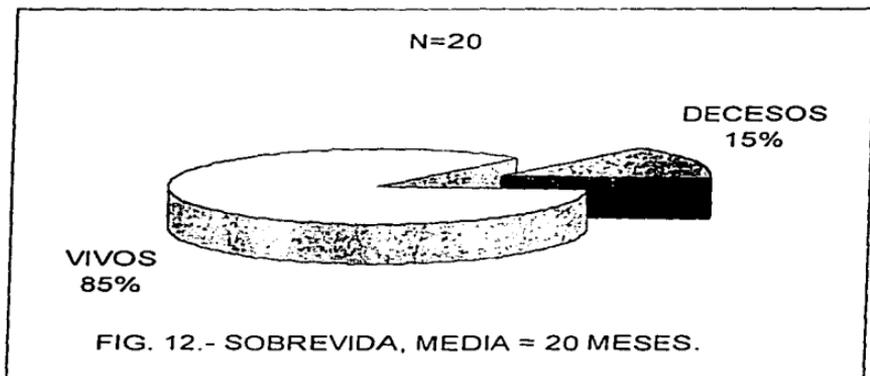
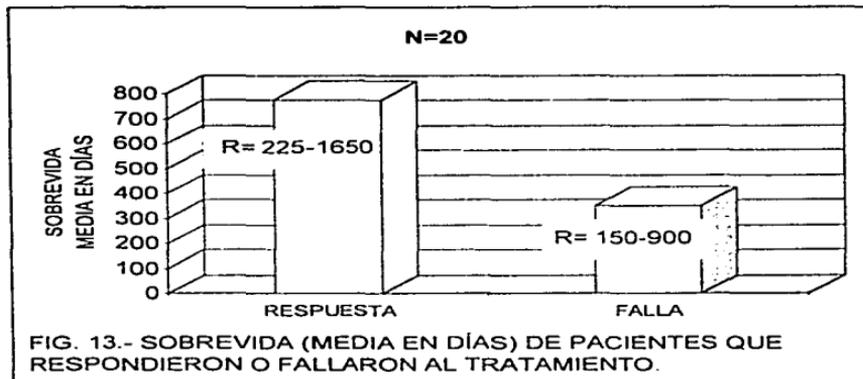


FIG. 10.- COMPLICACIONES SECUNDARIAS A TRATAMIENTO





MORTALIDAD	N=28	
EDAD-RANGO	2-15 AÑOS	MEDIANA=11 MEDIA =10
SOBREVIDA	R=45 a 330 DÍAS	X= 111 DÍAS
CAUSAS:	% PACIENTES	PACIENTES#
HEMORRAGIA INTRACRANEANA	9	1
HEMORRAGIA PULMONAR + NEUMONÍA	18	2
SANGRADO TUBO DIGESTIVO	9	1
SEPSIS	37	4
PSEUDOMONA POST- APENDICECTOMIA		
DESCONOCIDA	9	1

Cuadro No. 1

DISCUSIÓN

La anemia aplásica es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por hipoplasia medular y pancitopenia periférica. En nuestro Servicio tenemos una incidencia anual de 12 casos nuevos en promedio , en comparación de 130-150 leucemias nuevas por año; pero no por su poca frecuencia son menos importantes ya que la mortalidad puede ser hasta del 85% en semanas sin tratamiento tratándose de formas graves.

La actividad medular está disminuida en todos los pacientes portadores de anemia aplásica, como se observa en la histología medular, bajo número de células CD34 y pobre formación de colonias en cultivos. La falla hematopoyética, al parecer es mediada por linfocitos T citotóxicos; estas células producen las citocinas gamma interferón y factor de necrosis tumoral beta, los cuales inhiben en cultivo de tejido el desarrollo celular y la

generación de células que inician el cultivo a largo plazo. La acción inhibitoria de éstas citocinas no sólo es supresora sino destructiva, induciendo muerte celular en el compartimiento de células CD34+, probablemente a través de apoptosis mediada por FAS. El gamma interferon que no es un factor medular normal, es producido en la médula de la mayoría de pacientes con anemia aplásica (34-38).

Se ha reportado aumento en la incidencia de HLA-DR2 en pacientes con anemia aplásica y se intentó asociar su presencia a respuesta al tratamiento con globulina antilinfocito y a ciclosporina, pero es necesario estudios que capturen un mayor número de pacientes (39-40).

La fisiopatología de la enfermedad sugiere dos tipos de terapia como es el aceptado como de elección, que es el trasplante de médula ósea o la supresión de un proceso inmunológicamente destructivo. Desafortunadamente, no existen medidas del número de células progenitoras ni de la disfunción del sistema

inmune como una guía clínicamente útil para la selección del tratamiento de elección (34).

La probabilidad de contar con donador HLA compatible son de 25-30%, por lo que se debe tener en cuenta otras alternativas de tratamiento (41). En recientes estudios terapéuticos reportados, todo parece indicar que el uso de inmunosupresores en combinación da resultados muy similares en respuesta al trasplante de médula ósea así como en sobrevida, aunque en relación a sobrevida a largo plazo podría ser mejor en el grupo de trasplante. Los criterios de respuesta han sido diversos y en la mayoría de estudios poco estrictos, a diferencia de los establecidos por nosotros (42-44). Se han utilizado factores de crecimiento hematopoyéticos como la eritropoyetina y factores estimulantes de colonias G y GM, solos o en combinación con inmunosupresores como en nuestro estudio (45-46).

Nuestro grupo de estudio tiene la característica importante de ser de niños tratados en una sola institución y los resultados

obtenidos tienen significancia clínica con 60% de respuesta a un año, apoyada por la sobrevida de 85% en el grupo total evaluable y aun en el peor de los casos tomando en cuenta el grupo total con los pacientes excluidos la sobrevida fue del 61%. El porcentaje de respuesta se pudo haber incrementado estableciendo criterios de respuesta menos estrictos, como en algunos estudios en que se refiere el salir de lo catalogado como anemia aplásica grave para ser catalogado como respondedor (42).

Al analizar la media de sobrevida de los pacientes que respondieron al tratamiento y los que no respondieron (falla), esta fué de 777 días para el primer grupo con 100% de sobrevida y en el grupo que no respondió a la terapia de 352 días, con 67% de sobrevida.

A diferencia de lo reportado en la literatura, encontramos en nuestro grupo de estudio, 71% de exposición a agentes

potencialmente mielotóxicos, generalmente insecticidas y 4% secundario a hepatitis A.

Los pacientes tratados tuvieron periodos cortos de internamiento, continuando su terapia en forma externa, la presentación de procesos infecciosos en el grupo que respondió a la terapia fueron controlados con antibióticos orales, no así los pacientes que no respondieron a la terapia, los cuales requirieron internarse para su manejo.

Las complicaciones secundarias al tratamiento fueron similares a las reportadas, de fácil control al adecuar la dosis de ciclosporina y disminución o desaparición posterior a la suspensión de la misma.

La mortalidad observada fué secundaria a infección y/o sangrado, siendo un factor importante en su disminución así como en el aumento de la sobrevida, el tratamiento de apoyo con antibióticos de amplio espectro como las cefalosporinas de tercera generación junto con una aminoglucósido del tipo de amikacina.

así como las transfusiones de donador único de plaquetas mediante productos obtenidos por aféresis administrados posterior a irradiación y/o filtración. Es importante enfatizar que en el grupo evaluable para tratamiento la mortalidad global fué del 15%, pero en el grupo de pacientes que respondieron fué de 0%.

Los once pacientes que respondieron, con respuesta catalogada como remisión parcial, se encuentran libres de transfusiones y el único parámetro hematológico anormal, es cuenta de plaquetas alrededor de 100 000/mm³.

Se puede concluir que el uso de esta terapia fué útil en nuestra población estudiada, que no contaron con donador HLA compatible, o que estaban en espera de el, con resultados que tienen significancia clínica ya que se aumentó la sobrevida. Sería ideal aunque de difícil realización , aumentar el tamaño de la muestra mediante un estudio comparativo multicéntrico.

CONCLUSIONES

La terapia con ciclosporina A más factor estimulante de colonias - GM, es útil en el tratamiento de pacientes pediátricos portadores de anemia aplásica grave sin donador HLA compatible.

Se obtuvo 50% de respuesta a 3 meses y 60% a 12 meses.

La sobrevida global del grupo evaluable fue de 85% (media=20 meses), con 100% de sobrevida en el grupo que respondió a la terapia (media=777 días) y 67% en el grupo que no respondió (media=352 días), por lo que se considera que el estudio tiene significancia clínica.

El tratamiento se puede administrar evitando internamientos, con lo que se disminuye su costo.

Se puede hacer un seguimiento clínico en la consulta externa, con manejo de complicaciones, principalmente en los que responden a la terapia.

Las complicaciones secundarias al tratamiento, fueron controlables y reversibles.

Sería ideal aumentar el tamaño de la muestra mediante un estudio comparativo y multicéntrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camita B, Storb R, Thomas E et al. Aplastic anemia 1. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Eng J Med* 1982; 306:645-51.
2. Aoki K, Fujiki M, Shumiza H, Ohno Y. Geographic and ethnic difference of anemia in humans. In Naejan (de) *Medullary aplasia*. New York: Mason, 1980:79-88.
3. Zitoun R, Jammes JM, Chaussade R. Environment and Aplastic Anemia. In : Naejan Y (de) *Medullary aplasia*. New York: Mason, 1980:73-7.
4. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Incidence of Aplastic anemia. The relevance of diagnostic criteria. *Blood* 1987;70:1718-21.
5. Camitta B, Parkman R. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 1975, 45:355-63.
6. Naejan Y, Pecking A. For the cooperative group for the study of the aplastic anemia and refractory anemia. Prognostic factors in acquired aplastic anemia: A study of 352 cases. *Am J Med* 1979; 67: 564-71.
7. Gutierrez R, López B, González C. Valoración de la respuesta inmune de hipersensibilidad retardada (RNR) en hematomas y otros padecimientos hematológicos. *Sangre* 1974;19:41.
8. Hermann F, Griffin L, Meuer S, et al. Establishment of an interleukin2 dependent T cell line derived from a patient with severe aplastic anemia which inhibits in vitro hematopoiesis. *Journal of Immunology* 1976; 136:1629-34.

9. Nissen C, Comu P, Grativohl A et al. Peripheral blood cell from patient with aplastic anemia in partial remission suppress growth of their own bone marrow precursors in culture. *British Journal Haematology* 1980;45:233-43.
10. Zoumbos N, Djen J, and Joung N: Interferon is the suppressor of hematopoiesis generated by stimulated lymphocytes in vitro. *Journal of Immunology* 1984;133:769-74.
11. Zoumbos N, Gascon P, Djen J et al. Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia. *N Eng J Med* 1985;312:257-65.
12. Halperin DS, Grisaru D, Freedman MH, Sauders EF. Severe Acquired Aplastic Anemia in Children, 11 years of experience with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;75 304-9.
13. Casper JT, Truitt BB, Baxter J. Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia in Children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12(4) 434-81.
14. Bacigalupo A, Gicrdano D, Lint M et al. Bolus methylprednisolone in severe aplastic anemia. *N Eng J Med* 1979, 300 501-3.
15. Ito T, Hiraina M, Ishikaura Yand et al. Lymphocytapheresis in a patient with severe aplastic anemia. *Acta Hemmatol* 198;80 167-70.
16. Camitta Bmm, Doney K. Immunosuppressive Therapy for aplastic anemia: Indications, agents, mechanism and results. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12(4)411-24.
17. Hunter R. And Huang A. Antithymocyte globulin; A realistic approach to therapy for severe aplastic anemia. *Souther Medical Journal* 1986;79:1121-25.

18. Mitchel S, Cairo M, Robert J, et al. The use of antithymocyte globulin in the treatment of severe aplastic anemia in children. *J Ped* 1982;100:307-11.
19. Bacigalupo A, Kows J, Gluckinam E, et al. Bone marrow transplantation(BMT)inmunosupression for the treatment of severa aplastic anemia (SAA): a report of the EBMT SSA Working Party. *Br J Haem* 1988;70:177-82.
- 20 Champlin RC, Ho VJG, Feig SA et al. Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia: A prospective randomized trial. *Blood* 1985, 66(1)184-8
21. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Shrezenmeier et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Eng J Med* 1991;324 1297-304
22. Jacobs P, Word L and Martell R Cyclosporine A in the treatment os severe acute aplastic anemia. *Br J Hematol* 1885,661:267-72
- 23 Bridges R, Pinco G, Blahey W CyclosporineA for the treatment ps aplastic anemia refractory to antilyphocyte globulin. *Am J Hematol* 1987;26 83-87.
24. Cohen J, Loertscher R, Rubin F at al. Cyclosporine A, a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Annals of Internal Medicine* 1984;101:667-82.
25. Kahan O. Cyclosporine. *N Eng J Med* 1989;21:1725-38.
- 26 Bjorkholm M. Aplastic anemia Pathogenetic mechanisms and treatment with special reference to immunomodulation. *Journal Internal Medicine* 1992;231:575-82.

27. Burkle S. Cyclosporine pharmacokinetics and blood level monitoring, drug intelligence and clinical pharmacy. 1985;19:101-105.
28. Champlin R, Niner S, Ireland P, et al. Treatment of refractory aplastic anemia with recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor. Blood 1989;73:694-99.
29. Nissen C, Tecceffi A, G-ativohl D, et al. Failure of recombinanthuman granulocyte macrophage colony-stimulating factor therapy in aplastic anemia patients with very severe neutropenia. Blood 1988;72:2445-47.
30. Guinan E, Sieff C, Actte D and Nathan D. A phase 1-11 trial of recombinant granulocyte macrophage colony-stimulating factor for children with aplastic anemia. Blood 1990;76 1077-82
31. Smith D. Use of hematopoietic growth factors for the treatmentos aplastic anemia. Am J Ped Hematol Oncol 1990,12 425-33
32. Vadhan Paj S, Broxmeyer H and Hittelman W. Use of granulocyte-macophage colony-stimulating factor in hematopoietic disorders; biology and nature of response. Sem Hematol 1992 29 4-13.
33. Kojima S, Fukuda H, Miyajima Y and Matsuyama T. Cyclosporine and recombinant granulocyte colony-stimulating factor in severe aplastic anemia. N Eng J Med 1990,323:920-1.
34. Young N, and Barrett J. The treatment of severe acquired aplastic anemia. Blood 1995,85(12) 3367-77.

35. Maciejewski J., Selleri C., Sato T., Anderson S., Young N. A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells (long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic anemia. *Blood* 1996;88(6) 1983-91
36. Nistico A and Young N. Gamma-interferon gene expression in bone marrow of patients with aplastic anemia. *An Int. Med.* 1994, 120(6) 463-9
37. Maciejewski J., Selleri C., Sato T., Anderson S., Young N. Interferon gamma constitutively expressed in the stromal microenvironment of human marrow cultures mediates potent hematopoietic inhibition. *Blood* 1996;87(10) 4149-57.
38. Maciejewski J., Selleri C., Sato T., Anderson S., Young N. Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD34+ cells of patients with aplastic anaemia. *Br.J.Haem.* 1995;91 245-52.
39. Nimer S, Ireland P, Meshkinpour A, Frane M. An increased HLA DR2 frequency is seen in aplastic anemia patients. *Blood* 1994, 84(3) 923-27.
40. Nakao S, Hideyuki T, Chuhjo T, et al. Identification of specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporine-dependent aplastic anemia. *Blood* 1994;84(12) 4257-61.
41. Sanders J J, Storb R, Anasetti C et. al. Marrow transplant experience for children with severe aplastic anemia. *Am. J. Ped. Hemat. Oncol.* 1994; 16(1):43-9.
42. Rosenfeld S, Kimball J, Vining D, Young N. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85(11):3058-65.

43. Paquette R, Tebyani N, Frane M, Ireland P, Ho W, and et al. Long - Term Outcome of aplastic anemia in adults treated with antithymocyte globuline: comparison with bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 85 (1); 283-90.
44. Matloub Y, Bostrom B, Golembe B, Priest J, Ramsay N. Antithymocyte globulin, Cyclosporine, and prednisone for the treatment of severe aplastic anemia in children. *Am J Ped Hemat/Onc* 1994; 16 (2) - 104-6
45. Doney K, Storb R, Appelbaum F, and et al. Recombinat granulocyte-macrophage colony stimulating factor followed by immunosuppressive therapy for aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1993; 85: 182-84.
46. Imamura M, Kobayashi M, Kobayashi S, and et al. Combination therapy with recombinant human granulocyte colony- stimulating factor and erythropoietin in aplastic anemia. *Am J Hematol* 1995; 48, 29-33