

11218

2 ef.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
DIVISION DE MEDICINA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO LA RAZA

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA APLASTICA  
CON CICLOSPORINA A. EXPERIENCIA  
DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL  
CENTRO MEDICO LA RAZA

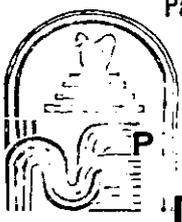
## TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título en la especialidad de

### HEMATOLOGIA

P R E S E N T

**DR. ENRIQUE BAEZ DE LA FUENTE**



hospital de especialidades



Profesor titular del curso de postgrado de Hematología UNAM  
DIVISION DE EDUCACION INVESTIGACION MEDICA JOSE GONZALEZ LLAVEN

Asesores de tesis: DR. JORGE CRUZ RICO  
DR. JOSE GONZALEZ LLAVEN



**IMSS** MEXICO, D. F.

FEBRERO 1998



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

266156



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **DEDICATORIA:**

**A mi esposa Lupita:**

**Por su paciencia y comprensión. Por los tiempos difíciles compartidos, Por caminar juntos hacia nuestro sueño.**

**A mi madre:**

**Quien me dió la vida. Por su amor incondicional. Por sentirse orgullosa de mi.**

**A mis hermanos Antonio, Laura, Griselda, Leandro  
El mejor regalo que ma ha dado la vida.**

**A mis abuelos paternos José y Josefa  
Por esos grandes años de mi infancia.**

## **AGRADECIMIENTOS**

A los Doctores Evelia Sánchez, Francisco Tripp, Jorge Vela. El ejemplo que recibí en el abordaje de los enfermos y la avidez de conocimientos serán pilares en mi futuro ejercicio de la Hematología.

Al Dr. Jorge Cruz Rico

Por su dirección en el proceso de este ensayo, haber aportado sus ideas y el tiempo dedicado a su elaboración.

Al Dr. José González Llaven

Por haberme dado la oportunidad de iniciarme en una disciplina tan excitante como lo es la Hematología.

A mis compañeros de residencia, Fabiola, Angelina, Patricia, María de la Luz, Baltazar y Cuauhtémoc. Conviertieron el estudio, los desvelos y la fatiga en momentos de verdadero agasajo.

## INDICE

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	14
RESULTADOS	18
DISCUSION	26
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	31

## INTRODUCCION

La primera descripción de la insuficiencia de la médula ósea data de 1888. Paul Ehrlich describió a una mujer joven que falleció después de una enfermedad aguda, de corto tiempo de evolución; caracterizada por anemia severa, sangrado en piel y retina, así como fiebre. El estudio histopatológico mostró ausencia de células rojas nucleadas y en la calidad de la grasa de la cavidad femoral. Estos hallazgos fueron contrarios a los esperados en respuesta fisiológica a la anemia severa.(1)

El término de anemia aplásica (AA) le fué conferido en 1904 por Chauffard.(2) Es a partir de 1930 en que el examen de médula ósea se convierte en procedimiento fundamental de diagnóstico y la entidad puede ser diferenciada de otras enfermedades produciendo insuficiencia medular; tales como mielofibrosis, mieloptisis, etc.

La combinación de citopenias periféricas y ausencia de precursores hematopoyéticos en la médula ósea son los rasgos esenciales que definen la AA y las enfermedades

relacionadas como: aplasia pura de serie roja, agranulocitosis y púrpura trombocitopénica amegacariocítica.

Una médula ósea vacía y las consecuencias clínicas devastadoras han cautivado a los hematólogos por más de un siglo. Después de todo ¿qué otra especialidad médica se enfrenta con la aparente desaparición del órgano en estudio? Otros dos problemas relacionados al estudio de la AA han sido la rareza del padecimiento y la dificultad de adecuar los estudios histopatológicos con la fisiopatología de la enfermedad

La severidad de la AA se clasifica en las formas moderada, grave y muy grave.-De acuerdo a los criterios de Camitta (3), la anemia aplásica grave se define por: médula ósea hipocelular, neutrófilos totales menores a  $0.5 \times 10^9/\text{lt}$ , cifra de plaquetas menor a  $20 \times 10^9/\text{lt}$  y reticulocitos menores a  $20 \times 10^9/\text{lt}$ . Bacigalupo (4), introdujo el término de anemia aplásica muy grave cuando la cifra total de neutrófilos es menor a  $0.2 \times 10^9/\text{lt}$ . La forma moderada se define por una médula ósea hipocelular y cifras de reticulocitos, neutrófilos y

plaquetas superiores a las señaladas en la anemia aplástica grave.

La importancia de un esquema de clasificación es tratar de predecir pronóstico, tratamiento y determinar razgos fisiopatológicos de la enfermedad. De acuerdo a la fisiopatología se ha clasificado en dos grandes grupos principales: formas adquiridas y formas heredadas.

Agrupadas en las formas adquiridas se ubican aquellas que son secuelas de exposición a drogas, radiaciones e infecciones virales. Por mucho la mas frecuente es la de tipo idiopático. Anemia de Fanconi y disqueratosis congénita son solo algunos ejemplos de las formas heredadas.

Los mejores estudios sobre la epidemiología de la AA estiman una incidencia anual de 2 a 6 casos por cada millón de habitantes.(5). Aunque un aparente incremento en la incidencia de AA fué reportado en los años 1950's y 1960's, el análisis de los datos colectados muestra una tasa estable de nuevos casos.

Desde su descripción, la anemia aplástica ha sido identificada como una enfermedad del joven. Los

histogramas de la distribución de la población muestran 2 picos; uno entre los 15 a 25 años y otro después de los 60 años. (6) Es particularmente frecuente en países del lejano oriente como China, Corea y Tailandia, donde ocasiona un buen número de ingresos hospitalarios. Latinoamérica, y particularmente México también tiene una alta prevalencia de ingresos hospitalarios por este padecimiento.

Ciertamente el mas consistente hallazgo de laboratorio en la anemia aplástica es una cifra muy baja en el número de progenitores hematopoyéticos en médula ósea y sangre periférica. Se encuentra afectadas serie mieloide, eritroide y progenitores pluripotentes. Unidad formadora de colonias granulocito-macrófago (CFU-GM), unidad formadora de brotes eritroides y unidad formadora de colonias eritroides (BFU-E, CFU-E), unidad formadora de colonias granulocito-eritroide-macrófago y megacariocito (CFU-GEMM).(7.8) La formación de colonias en enfermos con anemia aplástica severa permanece sin respuesta a la adición de dosis altas de factores estimuladores hematopoyéticos como factor

estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) o eritropoyetina (Epo). (9,10)

Mathé fué el primero en sugerir un mecanismo autoinmune en la fisiopatología de la anemia aplástica. Para 1973 se pudo conocer la participación del linfocito T supresor citotóxico en la génesis de la enfermedad. (11)

Las interleuceinas gamma interferón (gamma IFN) y factor de necrosis tumoral (TNF) producidas por las células T, son capaces de suprimir la hematopoyesis "in vivo". El estudio del sobrenadante de cultivos celulares de enfermos con AA ha revelado niveles excesivamente altos de gamma IFN, TNF e interleucina 2 (Il-2) (12)

Muchos pacientes con AA muestra inversión de la relación de subpoblaciones linfocitariaas cooperador-inductor:supresor-citotóxico en la sangre periférica , y predominantemente linfocitos supresores en la médula ósea. (13,14)

Ahora sabemos que el daño central en la anemia aplástica se ubica en la célula tallo totipotencial y la función del estroma permanece intacta. Cuando se logra medir la liberación de factores de crecimiento (G-CSF,

GM-CSF e Il-6) por parte de las células del estroma en respuesta a interleucina 1 (Il-1), se han encontrado cifras normales en la generalidad de los pacientes.(15)

Los factores que estimulan la hematopoyesis casi siempre se encuentran elevados en pacientes con anemia aplásica. La orina contiene altos niveles de eritropoyetina. (16) Cuando se miden niveles circulantes de factores estimuladores hematopoyéticos por técnica de ELISA se han encontrado niveles anormalmente elevados y en relación inversa a la cifra absoluta de neutrófilos. (17)

La AA puede ser curada mediante reemplazo de células tallo con trasplante de médula ósea alogénico (TMO), o bien; tratamiento inmunosupresor con globulina antilinfocito, ciclosporina A y corticoesteroides. Los anabólicos y los factores de crecimiento hematopoyéticos hasta el momento juegan un papel secundario en el tratamiento de la anemia aplásica. Tanto el trasplante de médula ósea alogénico, como la terapia inmunosupresora claramente mejoran la

sobrevida en la enfermedad severa en comparación al soporte transfusional únicamente.

Anemia aplásica es uno de los primeros padecimientos tratados con TMO alogénico con éxito. Un estudio controlado del Grupo Internacional de Estudio de la Anemia Aplásica reveló que aquellos pacientes con enfermedad severa transplantados tempranamente, lograron una sobrevida a largo plazo de 60%, comparado con un 20% del grupo que solo recibió andrógenos y terapia transfusional.(18)

Con regímenes de acondicionamiento adecuados, terapia inmunosupresora efectiva, apoyo transfusional apropiado; la sobrevida a largo plazo se ubica en 60-70%. El grupo de trasplante de médula ósea de Seattle ha logrado una casuística de éxito de 80%. Sin embargo; una cifra mas real coloca el éxito del TMO alogénico en un 70%. (19)

La posibilidad de realizar un TMO alogénico se encuentra limitada por la edad del enfermo, padecimientos concomitantes, y principalmente la

disponibilidad de un donador compatible en los antígenos leucocitarios humanos (HLA).

Globulina antitimocito (GAT) y globulina antilinfocito (GAL), son terapias definitivas de elección en el enfermo que no puede recibir un TMO alogénico por carecer de un donador HLA compatible, o por reunir condiciones que contraindiquen el procedimiento.

Estudios controlados comparando la efectividad de GAL o GAT versus terapia transfusional y andrógenos han mostrado respuestas hasta en un 60% de los pacientes tratados.(20) Una respuesta hematológica a GAL se observa después de algunos meses de tratamiento principalmente con un incremento dramático en las cifras de la biometría hemática. La recuperación en las cifras de neutrófilos ocurre en los primeros 2 meses de tratamiento y el enfermo habitualmente puede prescindir de las transfusiones después del tercer mes del tratamiento. La respuesta puede continuar aún entre los meses 3 a 9 posterior a la aplicación del GAL. La remisión completa en los, primeros 3 meses se asocia con sobrevida a largo plazo.

La ciclosporina A (CyA), un decapeptido de origen fúngico, es una droga inmunosupresora muy efectiva. No es citotóxica pero posee un efecto inhibitorio potente sobre linfocitos T. Biológicamente inhibe la transcripción genética en células T; preferentemente afectando la producción de Il-2 y gamma IFN. (21) Ha sido utilizada con éxito en otros padecimientos con un fondo autoinmune como uveitis no infecciosa, diabetes mellitus tipo I, psoriasis, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y policondritis. (22)

Shahidi reportó respuesta a CyA en pacientes con AA refractaria a otras modalidades de tratamiento. (23) Un estudio realizado en los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica incluyó 22 enfermos con falla a GAL encontró respuesta en 8 pacientes. Aquellos que pudieron recibir mas de 3 meses de tratamiento lograron respuesta en la mitad de los casos. Ningún paciente con cifra absoluta de neutrófilos menor a 200/ul obtuvo algún tipo de respuesta objetiva. La dosis utilizada en inducción de remisión fué de 12-15 mg/kg de

peso/día con ajuste para mantener niveles sanguíneos entre 200 a 400 ng/ml. (24)

La experiencia previa de nuestro servicio ha logrado éxito en el 50% de los casos de AA tratados con CyA. (25). Las remisiones perduran mas allá de la discontinuación del tratamiento con CyA. Ocurren recaídas ocasionales al suspender el medicamento, pero sucede una nueva respuesta al reinstituirlo.

La toxicidad de la CyA no es despreciable. Hipertensión arterial, retención de azoados, hirsutismo, hipertrofia gingival son frecuentes y motivo de ajuste de la posología. Crisis convulsivas son otra complicación frecuente del tratamiento.

La terapia inmunosupresora enérgica combinando GAL, CyA y corticoesteroides ha logrado mejores resultados comparativamente a GAL como monoterapia. Un ensayo alemán incluyendo 84 enfermos aleatorizados a recibir GAL+CyA+corticoesteroides versus GAL+corticoesteroides reportó mayor cantidad y calidad en respuestas en el primer grupo, (65% vs. 39%). El índice de recaídas fué menor en el grupo que recibió CyA

y la sobrevida en el seguimiento fué claramente superior en el grupo CyA. (26)

Es difícil establecer un juicio objetivo sobre el valor de los corticoesteroides en el tratamiento de la anemia aplásica. La regla es que se utilicen combinados con otras drogas. No existen estudios controlados que comparen su eficacia con otras modalidades de tratamiento y por lo general se ministran de inicio en las formas graves de la enfermedad. Recientemente las megadosis de metilprednisolona administrada en forma de bolos han sido reportadas con éxito en 15 de 39 enfermos. (27)

Los andrógenos continúan siendo populares en el tratamiento de la anemia aplásica a pesar de su mala reputación. La terapia debe ser prolongada antes de observar algún tipo de respuesta y se requiere de la existencia de hematopoyesis residual para conseguir efecto. Estudios previos han utilizado distintas preparaciones de andrógenos, distinta posología y con diversas maneras de evaluar la remisión. (28, 29) La tasa

de respuestas en la forma moderada es en promedio 56%, en tanto que en la forma severa solo de 8%.

Los efectos secundarios de la terapia con andrógenos incluyen hirsutismo, virilización, acné, retención de líquidos, alteraciones psicológicas y alteraciones del funcionamiento hepático. (30)

Aún cuando los enfermos con AA no sufren deficiencia de hemopoyetinas, la estimulación farmacológica, especialmente de la producción de neutrófilos, puede permitir a los enfermos vivir el tiempo suficiente para responder a una terapia mas definitiva. (31) Las respuestas casi siempre se han restringido a serie mieloide y dependen de la administración continua del factor de crecimiento. La mayoría de los respondedores tienen una cifra inicial de neutrófilos superior a los 500/ul. Respuestas ocasionales de dos o tres líneas celulares han sido reportadas tras la administración de GM-CSF. (32, 33)

El futuro de los factores de crecimiento hematopoyéticos incluye citocinas usadas en

combinación y nuevos factores de crecimiento que actúen directamente sobre célula tallo.

## MATERIAL Y METODOS

Estudio retrospectivo en el cual se revisaron los expedientes clínicos de los casos de anemia aplásica ingresados al servicio de Hematología del HECMN "La Raza".

### Criterios de inclusión:

#### a) Anemia aplásica grave

- Médula ósea hipocelular (menos de 30%)
- Reticulocitos menores a  $20 \times 10^9$
- Neutrófilos totales menores a  $0.5 \times 10^9/\text{lt}$
- Plaquetas menores a  $20 \times 10^9/\text{lt}$

#### b) Anemia aplásica moderada refractaria

- Cifra de reticulocitos, neutrófilos y plaquetas superiores a los límites señalados para AAG, con médula ósea hipocelular, y sin respuesta a la ministración de anabólicos durante por lo menos 18 meses.

#### c) Que hayan recibido tratamiento inmunosupresor con CyA por lo menos durante un mes

### Criterios de exclusión

#### a) Positividad para pruebas de hemoglobinuria paroxística

nocturna

- b) Deficiencia de folatos o vitamina B 12
- c) Depuración de creatinina menor de 50 ml/min
- d) Bilirrubina directa mayor de 3 mg/dl
- e) Enzimas hepáticas elevadas en tres veces el valor normal

Se analizó el perfil clínico del enfermo y severidad del padecimiento. Estudio integral inicial incluyendo biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, depuración de creatinina y biopsia de hueso. Énfasis en recabar información con respecto a índice de respuestas y calidad de las mismas, fallas al tratamiento, intervalo transcurrido para lograr respuesta, mortalidad del padecimiento, toxicidad relacionada al tratamiento y secuelas, efecto de la terapia adyuvante, tiempo de seguimiento de los enfermos y sobrevida promedio.

Evaluación de respuestas.

- a) Remisión completa
  - Hemoglobina mayor de 10 grs/dl
  - Neutrófilos mayores a  $1 \times 10^9$ /lt

-Plaquetas mayores a  $100 \times 10^9 / \text{lt}$

-Sin requerimientos transfusionales por lo menos en 3 determinaciones con intervalo de 1 semana entre cada una de ellas

b) Remisión parcial

-Incremento de un 100% de los valores iniciales de la biometría hemática sin llegar a normalizarse; que no sean atribuidos a transfusiones. y sostenidas por lo menos durante 15 días.

c) Fracaso

-Sin mejoría de las citopenias periféricas, dependencia de terapia transfusional.

La supervivencia se calculó a partir del inicio del tratamiento hasta la muerte del enfermo o a la fecha de su última evaluación. La toxicidad renal se valoró de acuerdo a la creatinina sérica y/o la depuración de creatinina. La toxicidad hepática se valoró en base a las alteraciones de pruebas como aminotransferasas, deshidrogenasa láctica y bilirrubina directa.

Los resultados se expresan en porcentajes y promedios.

## RESULTADOS

De abril de 1991 a enero de 1994 ingresaron 24 pacientes de primera vez con el diagnóstico de anemia aplásica en cualquiera de sus formas. Cuatro de ellos no pudieron ser evaluables; 2 por muerte temprana y 2 mas por solicitar traslado a otro centro hospitalario.

Veinte enfermos cumplieron satisfactoriamente los criterios de inclusión y contaron con evaluación completa clínica, de laboratorio y gabinete. Trece fueron hombres y 7 mujeres, edad promedio 38.8 años (rango 17-64); 3 con presentación muy severa, 15 severa y 2 moderada.

Cifras de la biometría hemática al momento del diagnóstico; neutrófilos 426/ul (rango cero-1642), plaquetas 18350/ul (rango 5000-47000), hemoglobina 6.7 grs/dl (rango 3.0-11). Creatinina sérica al diagnóstico de 0.7 mg/dl.

Once pacientes lograron remisión (55%); de éstas 2 fueron completas y 9 parciales. Hubo 9 fallas a tratamiento con CyA y 4 de ellos lograron una respuesta posterior, de tipo parcial, a tratamiento de segunda línea;

2 con Danazol, 1 con Oximetolona y 1 con Mesterolona. De 3 enfermos con presentación muy grave del padecimiento, solo uno consiguió respuesta de tipo parcial. El periodo de observación global es de 45 meses y la sobrevivida promedio de los 15 enfermos con respuesta es de 26.1 meses hasta el momento de realizar este corte.

La causa de las 5 defunciones ocurridas fueron; hemorragia cerebral, micosis sistémica, insuficiencia renal aguda, colecistitis aguda alitiásica y abdomen agudo.

En aquellos que lograron algún tipo de respuesta el tiempo promedio transcurrido para lograr la remisión fué de 19.4 semanas (rango 8 a 45). Dos enfermos que además tuvieron la oportunidad de recibir GAL 12.5 mg/kg de peso/día/durante 5 días lograron remisión; una de tipo completa y otra parcial.

Diez enfermos recibieron tratamiento adyuvante con Oximetolona 75 mg/ día y otros 6 Oximetolona 25 mg/día. El número reducido de pacientes en uno y otro grupo de anabólicos no permite realizar un análisis

estadístico sobre la influencia de este medicamento en el número y calidad de las respuestas.

Ocho desarrollaron toxicidad renal con elevación significativa de la creatinina sérica que ameritó ajuste de la dosis de CyA. Las manifestaciones clínicas adversas mas frecuentes fueron; hipertrofia gingival 16 casos, temblor distal 13, ictericia 10, hirsutismo 4, diarrea 2, náusea y vómito 2, hiperglucemia 2, hipertensión arterial 1.

Trece enfermos que recibieron simultáneamente CyA y anabólicos desarrollaron toxicidad hepática manifestada por incremento en las cifras de bilirrubina directa, transaminasa glutámico pirúvica y deshidrogenasa láctica. Estas alteraciones se corrigieron al suspender temporalmente los medicamentos o al ajustar su posología.

La dosis inicial de CyA empleada en inducción de remisión fué alta (15 mg/kg de peso/día) y los niveles sanguíneos del medicamento alcanzaron cifras muy elevadas y potencialmente tóxicas (968 ng/ml promedio). Es durante este periodo en que ocurrieron mas

frecuentemente las manifestaciones bioquímicas y clínicas de toxicidad.

Tres pacientes padecían lesiones de vitiligo en cara y extremidades superiores cuando se efectuó el diagnóstico. Durante el seguimiento, un enfermo se convirtió positivo para pruebas de hemoglobinuria paroxística nocturna.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA APLASTICA CON CICLOSPORINA A  
HE CMN LA RAZA

---

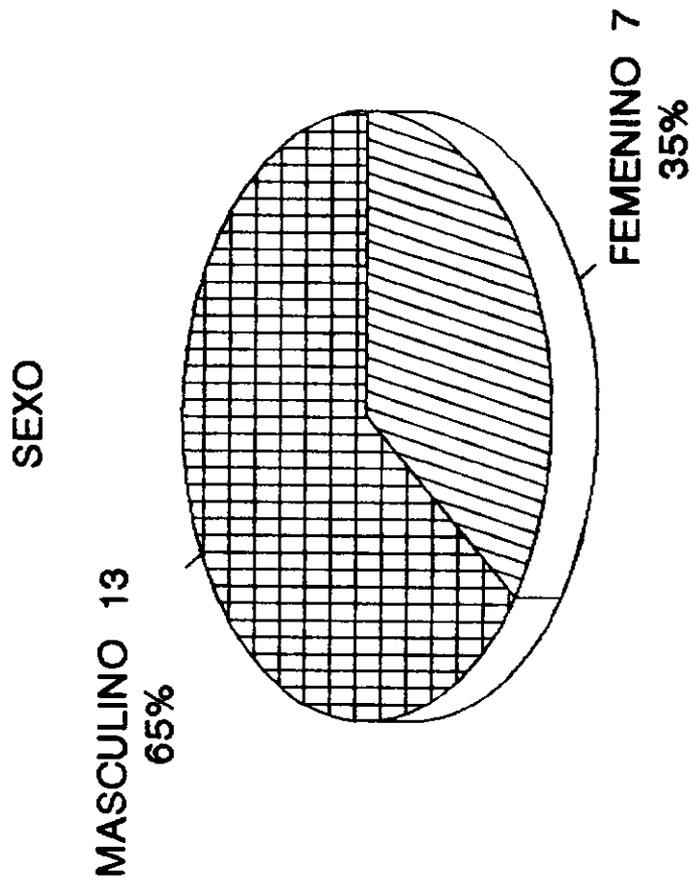


FIGURA 1

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA APLASTICA CON CICLOSPORINA A  
HE CMN LA RAZA

---

PRESENTACION CLINICA

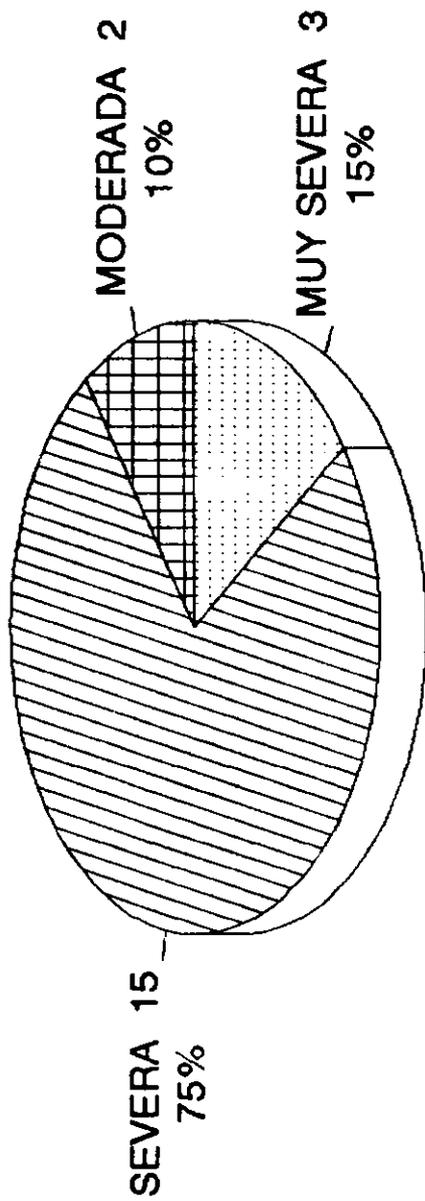


FIGURA 2

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA APLASTICA CON CICLOSPORINA A  
NIVELES SANGUINEOS

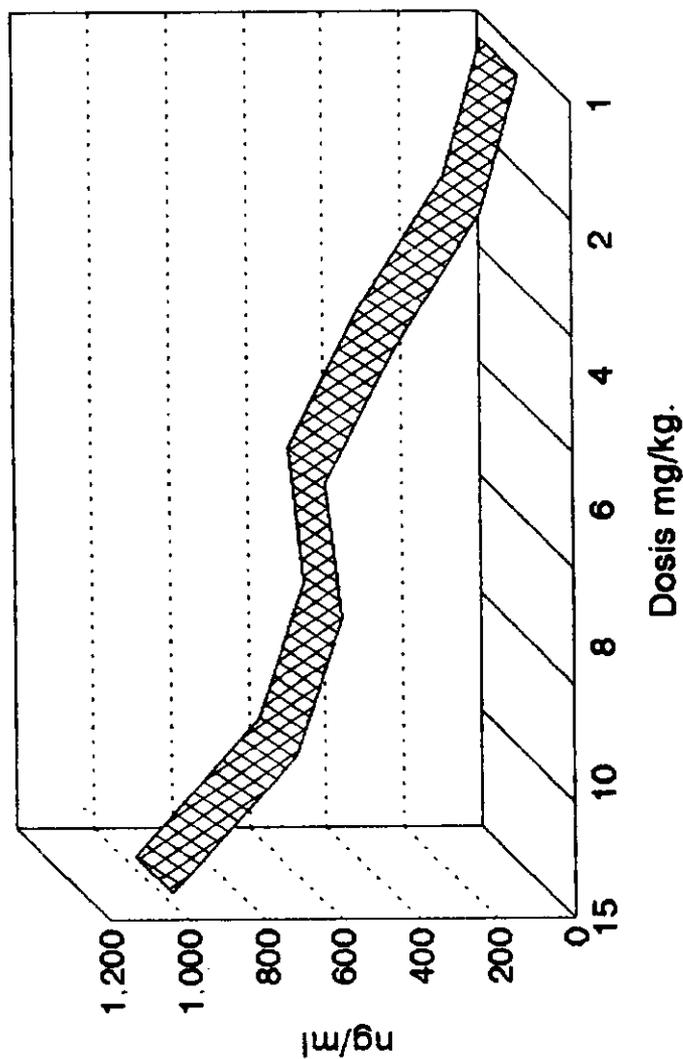
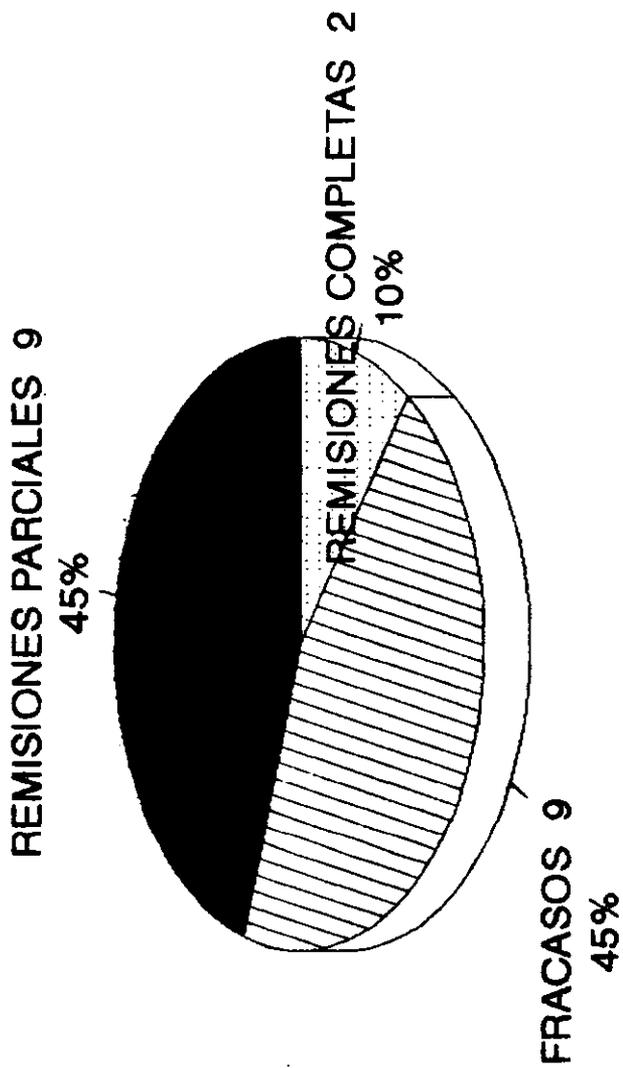


FIGURA 3

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA APLASTICA CON CICLOSPORINA A  
HE CMN LA RAZA



RESPUESTAS

FIGURA 4

## DISCUSION

La falla súbita del tejido hematopoyético y sus consecuencias devastadoras, constituye un reto de manejo para quien practica la Hematología. Las formas graves de la enfermedad se relacionan con una alta tasa de mortalidad en los primeros 3 meses desde el diagnóstico. De tal forma, el tratamiento no solamente está encaminado a restaurar la hematopoyesis a largo plazo, sino a corregir las complicaciones infecciosas y hemorrágicas que forman parte del cortejo sintomático, del enfermo que debuta con anemia aplástica.

La mejor alternativa de tratamiento es el reemplazo de la hematopoyesis normal en las cavidades óseas. El TMO alogénico ha conseguido el mejor índice de remisiones completas y sobrevida a largo plazo del padecimiento. (18, 19) Sin embargo, se encuentra limitado a aquellos enfermos que cuentan con un donador relacionado HLA compatible.

Ya que solamente uno de cada cuatro enfermos cuenta con un donador HLA idéntico, y tomando en cuenta la fisiopatología de la enfermedad; la otra alternativa de

tratamiento lo constituye la inmunosupresión enérgica. Principalmente GAL y GAT son los medicamentos de elección en los casos de anemia aplásica severa. Sumando remisiones parciales y completas, el índice de respuestas es cercano al 60%. (20) El inconveniente es el alto costo del producto y la no existencia en nuestro país.

De esta manera la CyA se ha convertido en tratamiento de primera línea en formas severas del padecimiento que no son susceptibles de recibir un TMO alogénico. Inicialmente utilizado para tratar a enfermos refractarios a otro tipo de terapias, (23) ahora se usa como monodroga en inducción de remisión, o como tratamiento combinado con GAL y corticoesteroides. (26)

Algunas publicaciones han analizado el efecto de la CyA sobre la fisiopatología de la enfermedad, determinando subpoblaciones linfocitarias y la colección de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica después del tratamiento prolongado. (34, 35)

Un estudio francés incluyó 82 pacientes aleatorizados a recibir GAL o CyA no encontró diferencia significativa en la efectividad de los dos tratamientos. (36) Sin

embargo; se utilizaron dosis bajas de CyA (4 a 6 mg/kg de peso) y la dosis ministrada de GAL fué la mitad de aquella ensayada en otros estudios.

Evaluaciones previas de nuestro servicio reportan éxito hasta en el 50% de los casos de anemia aplásica tratados con CyA+anabólicos. (25) No obstante el lugar de los andrógenos tiene su mejor sitio en anemia aplásica moderada con hematopoyesis residual.

Los resultados de esta revisión indican un 55% de respuestas a CyA, sumando las de tipo completo y las parciales. En general predominó la forma severa de la enfermedad y las reacciones adversas a CyA no difieren significativamente con respecto a otros estudios. La edad promedio es mayor a lo reportado en otros estudios , pero debemos tener en consideración que nuestro servicio exclusivamente atiende adultos. Riñón fué el órgano mas afectado por la toxicidad del medicamento pero su función se normalizó al suspender la droga. Distinto a lo reportado en la literatura, el periodo medio de administración de la CyA fue prolongado antes de observar respuesta. Los niveles sanguíneos de CyA

fueron muy elevados en inducción de remisión y quizá esto influya en la tasa de remisiones. Dos enfermos que recibieron además GAL y lograron respuesta, contribuyen a incrementar el éxito del tratamiento. Queda a la especulación el papel de CyA a largo plazo en 4 pacientes catalogados como falla inicial al inmunosupresor y respuesta posterior a andrógenos.

No es posible conocer la influencia del tratamiento anabólico adyuvante en el índice de respuestas. Tres enfermos padeciendo vitiligo en forma concomitante, reflejan la profunda alteración de los mecanismos de regulación de su sistema inmune.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## CONCLUSIONES

Anemia aplásica es un padecimiento relativamente frecuente y origina un número significativo de ingresos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza".

Ciclosporina A es un medicamento inmunosupresor efectivo y seguro en el tratamiento de la anemia aplásica.

Ciclosporina A debe ser tomado en cuenta como tratamiento de alternativo en el enfermo con anemia aplásica grave que no cuenta con donador HLA idéntico.

Los efectos indeseables de CyA sobre riñón e hígado de la CyA se corrigen al suspender la droga sin dejar secuelas.

La experiencia del servicio de Hematología del H.E.C.M.R. en el tratamiento de la anemia aplásica con CyA es favorable y debe tomarse en consideración para futuros estudios.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Young NS. Aplastic anemia acquired and inherited. W.B. Saunders Company. 1st Ed. 1994
- 2.- Williams JW, Beutler E, Erslev JA, Lichtman MA. Hematology. Mc Graw-Hill. 4th Ed. 1991
- 3.- Camitta MB, Storb R, Thomas ED. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis in aplastic anemia. N Engl J Med 1982;306:645-718
- 4.- Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anemia a report of the EBMT SAA working party. Br J Hematol 1988;70:177-182
- 5.- Gordon-Smith EC, Issaragrasil S. Epidemiology of aplastic anemia. Baillere's Clin Hematol 1992;5:475-491
- 6.- Young NS, Issaragrasil S, Ch'en WC, Takaku F. Aplastic anemia in the orient. Br J Hematol 1986;62:1-6
- 7.- Moriyuma Y, Sato M, Kinoshito Y. Studies on hematopoietic stem cells. XI. Lack of erythroid burst forming units (BFU-E) in patients with aplastic anemia. Am J Hematol 1979;6:11-16
- 8.- Hara H, Kai S, Fushimi M, et al. Pluripotent hemopoietic precursors in vitro (CFUmax) in aplastic anemia. Exp Hematol 1991;35:6-12

- 9.- Bacigalupo A, Piaggio G, Figari O, et al. Response of CFU-GM to increasing doses of rhGM-CSF in patients with aplastic anemia. *Exp Hematol* 1991;19:829-832
- 10.- Aoki I, Higashi K, Homari M, et al. Responsiveness of bone marrow erythropoietic stem cells (CFU-E, BFU-E) to recombinant human erythropoietin (rh-Epo) in vitro aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 1990;35:6-12
- 11.- Zoumbos NC, Gascon P, Djeu JY, et al. Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia. *N Engl J Med* 1985;312:257-65
- 12.- Gascon P, Zoumbos NC, Djeu J, et al. Lymphokine abnormalities in aplastic anemia. Implications for the mechanism of action of ATG. *Blood* 1989;65:407-413
- 13.- Zoumbos NC, Gascon P, Ferris WO, et al. Analysis of lymphocyte subsets in patients with aplastic anemia. *Br J Hematol* 1984;58:95-105
- 14.- Ruiz Argüelles GJ, Marín López A, González Llaven J, et al. Lymphocyte subsets in patients with aplastic anemia. *Am J Hematol* 1984;58:267-275
- 15.- Kojima S, Matsuyama T, Koderá Y. Hematopoietic growth factors released by marrow stromal cells from patients with aplastic anemia. *Blood* 1992;79:2256-2261

- 16.- Alexanian R. Erythropoietin excretion in bone marrow failure and hemolytic anemia. *J Lab Clin Med* 1973;82:438-45
- 17.- Watari K, Asano S, Shirafuji N, et al. Serum granulocyte colony-stimulating factor levels in healthy volunteers and patients with various disorders as estimated by enzyme immunoassay. *Blood* 1989;73:117:122
- 18.- Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia. A prospective study of the effect of early bone marrow transplantation on acute mortality. *Blodd* 1976;48:63-69
- 19.- Sullivan KM, Whitterspoon RP, Storb R, Buckner CD, et al. Long-term results of allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1988;21:2926-28
- 20.- Champlin R, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. *N Engl J Med* 1983;308:113-118
- 21.- Bennet WM, , Norman DJ. Action and toxicity of cyclosporine. *Ann Rev Med* 1986;37:215-224
- 22.- Fathman CG, Myers BD. Cyclosporine therapy for autoimmune diseases (editorial). *N Engl J Med* 1992;326:1693-1695
- 23.- Finlay JL, Toretsky J, Hoffman R, Shahidi NT. Cyclosporine A (CyA) in refractory severe aplastic anemia (SAA)(abstr.). *Blood* 1984;64(Suppl 1):104a

- 24.- Leonard EM, Raefsky E, Griffith P, et al. Cyclosporine therapy of aplastic anemia, congenital and acquired red cell aplasia. *Br J Hematol* 1984;43:136-142
- 25.- González Llaven J, Murillo Tapia E, Lamas JJ. Efficacy of Cyclosporine A (CpA) alone or associated to anabolics (CpA+A) on the treatment of aplastic anemia (abstr.). *Blood* 1991;78:96a
- 26.- Frickhofen N, Kaltwasser JP, Scherezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 1991;324:1297-1304
- 27.- Bacigalupo A, van Lint MT, Cerri R, et al. Treatment of severe aplastic anemia with bolus 6-methylprednisolone and antilymphocyte globulin. *Blut* 1980;41:168-71
- 28.- Van Hengstum M, Steenbergen J, Haanen C. Clinical course in 28 unselected patients with aplastic anemia treated with anabolics steroids. *Br J Hematol* 1979;41:323-333
- 29.- Gustaffson G, Kreyger A, Sjölin S. Acquired aplastic anemia in children treated with corticoestroids and anabolic steroids. *Scand J Hematol* 1981;26:195-201
- 30.- Turani H, Levi J, Zevin D, et al. Hepatic lesions in patients on anabolic androgens therapy- *J Med Sci* 1983;19:332-337

- 31.- Smith DH. Use of hematopoietic growth factors for treatment of aplastic anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1990;12:425-33
- 32.- Guinan EC, Sieff CA, Oette DH, Nathan DG. A phase I/II trial of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor for children with aplastic anemia. *Blood* 1990;76:1077-82
- 33.- Champlin RE, Nimer SD, Ireland P, Oette DH, Golde DV. Treatment of refractory aplastic anemia with recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor. *Blood* 1989;73:694-99
- 34.- Mari PG, Pasino M, Franchini E, et al. Collection of peripheral blood hematopoietic progenitors from patients with severe aplastic anemia. *Blood* 1993;82:1410-4
- 35.- Hoelzer D. Analysis of lymphocyte subsets in patients with aplastic anemia, before and during immunosuppressive therapy. *Ann Hematol* 1993;66:127-29
- 36.- Esperon H, Devergie A, Lehn P, et al. A randomized study comparing ciclosporin A and antithymocyte globulin for treatment of severe aplastic anemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1989;31:65-68