

112406



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA APLASICA ADQUIRIDA GRAVE EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO 1990-2000

2000/11/27

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD HEMATOLOGIA PEDIATRICA PRESENTA: DR. ARMANDO RAFAEL ESTRADA ROMERO



ASESOR DE TESIS: DR. SANTOS ABEL BELLO GONZALEZ

MEXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2000

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

2000



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.

Dedicatoria



A Dios y la Virgen Santísima.

Todo lo que tengo y soy es un don de ellos.

A Lucy, Paola y Fabiola.

Por su amor y paciencia, mi motivo de seguir siempre adelante.

A mis padres.

Gracias por su apoyo y palabra precisa en el mejor momento.

Agradecimiento

A mis maestros de hematología, por sus enseñanzas.

A Normita por todo su apoyo desde el primer día.

A los niños del Hospital Infantil de México, por permitirme aprender.

A la Secretaría de Relaciones Exteriores de México, por brindarme apoyo durante mis estudios.

Contenido

| | |
|-------------------------------|---------|
| Marco teórico | 1 a 13 |
| Objetivo General y Especifico | 14 |
| Hipótesis y justificación | 15 |
| Material y Métodos | 16 – 18 |
| Resultados | 19 – 22 |
| Discusión | 23 – 24 |
| Conclusiones | 25 |
| Anexos | 26 - 37 |
| Bibliografía | 38 – 40 |

MARCO TEORICO

La Anemia Aplásica, es un síndrome hematológico caracterizado por anemia crónica arregenerativa, asociada a neutropenia y trombocitopenia. La neutropenia se asocia a una susceptibilidad a infecciones, mientras que la trombocitopenia a manifestaciones de púrpura. La médula ósea es hipocelular en ausencia de células neoplásica, desnutrición, agentes tóxicos o infecciosos. Dicha hipocelularidad es la expresión de una marcada disminución de las células tallo hematopoyéticas CD 34 positivas.(1)

El desorden hematopoyético en la anemia aplásica puede ser de dos tipos: adquirido y congénito. La variante adquirida, involucra en el fallo de médula ósea al compartimento hematopoyético, sistema inmune, agentes ambientales(químicos e infecciosos). En ésta variante el 30% de los casos puede ser identificable el agente etiológico, el 70% de los casos se denomina idiopático.

FISIOPATOLOGIA

La participación del sistema inmune en la fisiopatología de la Anemia Aplásica adquirida, fue puesta en evidencia por Mathé en 1970, cuando al realizar transplantes de médula ósea, utilizando Globulina Antilinfocito o Ciclosporina A como tratamiento de acondicionamiento observó

recuperación autóloga de médula ósea en ausencia de éxito del injerto.(2)

Las bases científicas que apoyan la participación del sistema inmune se basan en los siguientes puntos:

- 1.-Linfocitos T: La supresión de la hematopoyésis parece ser mediada por una población de linfocitos T citotóxicos CD 8+ HLA DR positivo, también se han observado linfocitos T colaboradores CD 4+ HLA DR positivo. Estos linfocitos han sido encontrados tanto en médula ósea como en sangre periférica de pacientes con Anemia Aplásica Adquirida, se ha observado en estudios in vitro que tienen la capacidad de inhibir la hematopoyésis en cultivos de células hematopoyéticas. (Anexo 1. Fig.-1). (3).
- 2.- Linfocinas:La sangre periférica y la médula ósea de los pacientes con Anemia aplásica contienen factores solubles que inhiben la hematopoyesis, entre ellos se encuentra el Interferón gama, (producto de linfocitos T y células NK también se encuentran niveles altos de Factor de Necrosis tumoral. La elevación de éstas citocinas queda demostrada genéticamente ya que se ha encontrado ARN mensajero de Interferón gama en los linfocitos de los pacientes con Anemia Aplásica. El mecanismo inhibitorio de la hematopoyesis de éstas citocinas involucra el ciclo de mitosis mediante la inducción de programas de muerte celular(apoptosis), ya que estimula la expresión del receptor Fas en las células progenitoras CD 34 positivas, iniciando los mecanismos de

apoptosis. El Interferón Gamma y el Factor de Necrosis Tumoral inducen mecanismos citotóxicos oxidativos dependientes de Oxido Nítrico. (Anexo 2, Figura 2

Agentes virales presumiblemente inician éste proceso inmunológico, ya que los virus pueden ser huéspedes de las células hematopoyéticas y de tal forma se convierten en el determinante antigénico, mecanismo que también podría postularse para ciertos agentes químicos y drogas que se adhieran a las proteínas de las membranas celulares, convirtiéndose en antígenos. Un ejemplo del postulado anterior, son los casos de Anemia Aplásica post-hepatitis, la cual se puede observar hasta en un 5-10% de los pacientes con anemia aplásica adquirida.

Respecto a los agentes químicos y drogas, un mecanismo importante de lesión medular podría implicar un daño directo por toxicidad, probablemente por alteración en las vías metabólicas de detoxificación presentes en las células hematopoyéticas.

Otro mecanismo propuesto para la iniciación de la respuesta inmune contra la médula ósea, es la presencia de antígenos endógenos derivados de proteínas de choque, las cuales actúan como chaperonas para péptidos que provienen de proteínas desnaturalizadas que se encuentran en tejidos bajo estrés. Lo anterior da lugar a las siguientes interpretaciones:

1. La clona linfoide puede representar un epifenómeno.
2. Evidencia de una verdadera autoinmunidad primaria.
3. La respuesta inmune en la médula ósea es una expansión de células T contra un péptido derivado de una proteína aberrante que se expresa en el ambiente de la médula ósea. (4).

No menos importante, daños a nivel del microambiente de la médula ósea han sido implicados en el mecanismo de lesión, mediante la incapacidad de las células estromales de mantener una hematopoyesis eficaz.

Clínicamente la anemia aplásica se presenta con datos de síndrome hemorrágico secundario a la trombocitopenia; la anemia secundaria a falla en la eritropoyesis, se ve agravada con la frecuencia de sangrados. Una de las causas más importantes de morbi-mortalidad, son las infecciones que se presentan con la neutropenia. Usualmente los pacientes cursan sin datos de adenomegalia u organomegalia.

CLASIFICACION.

Para la clasificación de la anemia aplásica, en cuanto a su gravedad clínica, se utilizan los siguientes criterios:

1. Sangre Periférica: Neutrófilos: < 500/uL

Plaquetas: < 20000/uL

Reticulocitos < 1% (corregidos para el Ht)

2. Médula ósea: Celularidad < 30%

Dos o más de los criterios anteriores en sangre periférica y el criterio de médula ósea, son necesarios para considerar grave a la anemia Aplásica. (5)

Para factores pronósticos, se define como anemia aplásica muy grave, aquella que al momento del diagnóstico, se presenta con neutrófilos menores de 200 células/uL.

Revisando la historia de la anemia aplásica, hace más de 20 años, con los criterios antes mencionados de gravedad, la mayoría de los pacientes morían de complicaciones infectohemorrágicas, en unos términos de 3 a 6 meses de haberse realizado el diagnóstico.

La introducción de dos modalidades de tratamiento como los son el Transplante de Médula Osea y la terapia inmunosupresora, han modificado dramáticamente la sobrevida a largo plazo de éstos pacientes, alcanzando tasas de curación del 85% y 75% respectivamente.

El reemplazo de la médula ósea, con células hematopoyéticas, proveniente de un donador histocompatible fue la primera y actual forma de tratamiento más exitoso. Sin embargo la inmunosupresión se ha convertido en una forma alternativa muy aceptada de tratamiento, para aquellos pacientes que no disponen de un donador de células hematopoyéticas o en aquellos en los que el procedimiento transplante se considera como de alto riesgo.

TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA (TMO)

El primer transplante de médula ósea exitoso fue realizado en 1961, utilizando como donador a un gemelo idéntico. El primer TMO alogénico fue realizado 9 años mas tarde utilizando un hermano HLA idéntico como donador. Para los pacientes con anemia aplásica grave la adquisición de un donador histocompatible puede ser alcanzada solamente en un 20 a 30 % de los casos.

La práctica del TMO, implica la utilización previa a la infusión de células tallo hematopoyéticas, de regímenes de acondicionamiento que incluyen drogas como ciclofosfamida, globulina antilinfocito y esquemas de radiación totales o parciales. Además es necesario utilizar inmunosupresión en altas dosis, no solo para eliminar o suprimir los procesos inmunes activos que

involucran la patogenia de la Anemia Aplásica, sino también suprime a las células inmunocompetentes del recipiente, capaces de reconocer y rechazar el injerto. Las mayores complicaciones de éste procedimiento son: Falla del injerto, enfermedad injerto contra hospedero y toxicidad asociada a régimen de acondicionamiento, además en el curso temprano de un paciente post-transplantado, las complicaciones más frecuentes involucran neutropenia asociada a infecciones, hemorragias, neumonitis intersticial, enfermedad neoplásica, toxicidad a órganos.

La falla del injerto puede observarse en un rango del 10 a 50 % con un promedio del 10 % en los TMO que utilizan hermanos HLA idénticos como donadores, éstos resultados contrastan con los vistos para los trasplantes de pacientes con diagnóstico de Leucemia, cuyas tasas de rechazo varían del 1 a 3 %. Lo anterior implica la participación del sistema inmune en la Anemia aplásica (AA).

La Enfermedad Injerto Contra Hospedero (EICH) puede presentarse en forma aguda (primeras 6 semanas post-transplantado) y en forma crónica, afectando piel, tracto gastrointestinal e hígado. Glucksberg en 1974 describió los cuatro grados basados en las características clínicas: El grado I o EICH limitado y agudo tiene un pronóstico favorable y no requiere de tratamiento, el grado II usualmente requiere terapia ya que es

moderadamente grave y consiste en enfermedad multiorgánica, involucrando principalmente tubo digestivo superior, el grado III y IV representan compromiso grave de órganos y está asociado con una marcada disminución de la sobre vida; desde entonces se ha demostrado que la mortalidad incrementa a partir del grado II, cuya incidencia en pediatría representa del 15 al 20% de los pacientes que han recibido TMO alogénico HLA compatible. La reducción de ésta entidad se ha observado con el uso de metotrexate, ciclosporina A; depleción de células T del tejido donado. Este último procedimiento se asocia con incremento de falla de injerto en pacientes con AA.

Las principales causas de muerte post-transplante en los primeros 100 días son derivadas de éstas entidades. (Anexo 3. Tabla -1).

Complicaciones tardías en pacientes transplantados pueden observarse a largo plazo tales como: problemas dermatológicos(escleroderma, contracturas); cataratas, enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva crónica, afección osteoarticular, disfunción gonadal, hipotiroidismo. Cataratas, hipotiroidismo, disfunción gonadal se han asociado al régimen de acondicionamiento.

El riesgo de tumores sólidos incrementa en los pacientes que reciben TMO oscilando en: 5% para aquellos que utilizan ciclofosfamida como régimen de acondicionamiento único y 20% para aquellos que reciben radioterapia total o a campo limitado. El carcinoma espinoso de piel, cabeza y cuello es la neoplásia más frecuentemente observada.

Sobrevida: En una revisión de 1699 pacientes con diagnóstico de AA grave que recibieron TMO alogénico HLA idéntico en un período de 1991 a 1997 (EBMT) las probabilidades de sobrevida a cinco años para pacientes menores de 20 años fue de 75% +/- 3; 68% +/- 4 para el grupo de 21 a 30 y 35 +/- 18 para los mayores de 40 años. (6, 7,8,9) (Anexo 3 fig-4).

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

El tratamiento inmunosupresor (TIS) es la alternativa para aquellos pacientes quienes no son candidatos a TMO o que éste no es disponible. La Globulina Antiinfocito (GAL) es el agente de elección y con mayor efectividad desde que en 1960 Mathé obtuviera los resultados descritos previamente. Diversos agentes inmunosupresores se han comulgado en la terapia para la AA grave, entre ellos ciclosporina A, GAL, ciclofosfamida y recientemente se estudian nuevos agentes como los anticuerpos

monoclonales Anti-IL2R, ácido micofenólico, tacrolimus y sirolimus.

Los dos que han demostrado efectividad en cuanto a remisiones hematológicas totales o parciales en AA grave son la GAL y la Ciclosporina A (CsA), ya sea solas o combinadas.

GLOBULINA ANTILINFOCITO : Su mecanismo de acción se basa en una actividad directa antilinfocito, en la que se observa una disminución de linfocitos en sangre periférica a menos del 10 % de los niveles previos a su administración. Algunos autores han propuesto lisis linfocitaria mediada por complemento. Dosis bajas de GAL han desencadenado apoptosis en células T así como entrecruzamiento de receptores y moléculas de coestimulación de superficie de los linfocitos T, lo cual podría explicar la anergia a largo plazo observada posterior al tratamiento.

La preparación de la GAL se realiza a partir de linfocitos tomados del ducto torácico, por su parte la Globulina antitimocito (GAT), proviene de timocitos colectados durante cirugías cardiovasculares pediátricas. Los anticuerpos utilizados como tratamiento son obtenidos de la estimulación de caballos o conejos con linfocitos o timocitos. La GAT es dosificada en miligramos y la GAL en unidades de linfototoxicidad.

CICLOSPORINA A: Su mecanismo de acción radica en inhibir las transcripciones de genes para IL-2, interferón gama, bloqueando así pasos críticos de la respuesta inmune. Respecto al tratamiento inmunosupresor el grupo europeo de TMO revisó 1592 pacientes con ésta modalidad terapéutica en un período de 1974 a 1977, encontrando una sobrevida total del 66% si el tratamiento se basaba en CsA, éste tratamiento se comparó con otras terapias en las cuales se combinaba GAL + CsA, CsA + FEC-GM, encontrándose que para lo combinación de CsA y GAL la sobrevida incrementaba hasta un 75%. De éstos pacientes tratados, un factor pronóstico importante fue la cuenta de *neutrófilos*, demostrándose que los pacientes con *neutrófilos* menores de 300 (AA muy grave), su sobrevida disminuye a un 46%, mientras que el grupo de menores de 500 (AA grave) obtuvo las sobre vidas antes mencionadas. La respuesta hematológica de sangre periférica y la independencia *transfusional con ésta modalidad terapéutica (TIS)* es lenta e inicia al menos después de las primeras cuatro semanas de iniciado el tratamiento, algunos estudios multicéntricos alemanes, mostraron inicio de recuperación para el día 61 y 87 cuando se utilizan terapias con GAL + CsA y GAL como terapia única respectivamente. (Anexo 5 fig.-4)

La terapia inmunosupresora tiene un índice de recaída según la experiencia de los grupos europeos de hasta un 35%,

definiéndose como recaída a la disminución de las cuentas en sangre periférica del 50% de lo obtenido al momento de la remisión total de la enfermedad, otros parámetros son regresar las cuentas hematológicas a los *criterios de AA grave* y reinicio de las necesidades transfusionales.

Las complicaciones más importantes de la terapia inmunosupresora son hipertensión arterial, nefrotoxicidad, hipertricosis, hiperplasia gingival, cuando se utiliza CsA. La enfermedad del suero, anafilaxia, son los principales efectos secundarios observados en la terapia con GAL, dichos efectos se han visto disminuidos con la combinación de CsA y/o esteroide.

El apareamiento de enfermedades clonales como Hemoglobinuria paroxística nocturna, Síndrome Mielodisplásico y Leucemias mieloides, se ha observado hasta en un 8 % de los pacientes que reciben terapia inmunosupresora.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO OPTIMO:

Como se ha visto anteriormente la cuenta de neutrófilos es un índice altamente predictivo en la morbi-mortalidad de éstos paciente, de igual forma la edad al momento del diagnóstico se vuelve otro parámetro esencial pronóstico. En base a lo anterior

se han planteado tres grupos para la decisión de tratamiento de la AA grave:

- 1.- Pacientes en los que el TMO es notablemente superior, incluye niños independientemente de la cuenta de neutrófilos o adultos mayores de 40 años, con neutrófilos totales menores de 300/uL.

- 2.- Pacientes en los que la terapia inmunosupresora es superior e incluye a los adultos mayores de 40 años, o aquellos que no tienen donador HLA compatible o que el riesgo derivado del TMO sea alto.

- 3.- Pacientes en los que ambas terapias pueden ser apropiadas e incluyen a pacientes entre 20 y 40 años con neutrófilos mayores a 300/uL. (10,11,12,13,14) (Anexo 6 fig -5).

OBJETIVO GENERAL:

Realizar una revisión del tratamiento inmunosupresor en los pacientes con Anemia Aplásica Adquirida Grave, durante la década de 19990 al 2000 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar el porcentaje de remisión hematológica completa o parcial obtenida con el *tratamiento inmunosupresor* .
- Verificar el tiempo de Independencia de Transfusiones como índice de mejoría clinico-hematologica, una vez iniciado el *tratamiento inmunosupresor*.
- Determinar las complicaciones mas frecuentes observadas con los diferentes esquemas de inmunosupresor. En las que se incluyen: Hemorragias, Procesos Febriles, Alteraciones en la Presión Arterial, Hiperglicemia, Alteración en la Función Renal y Hepática.

HIPOTESIS

Es el Tratamiento Inmunosupresor la opción terapéutica más conveniente para los pacientes con Anemia aplásica Grave de tipo adquirida en Hospital Infantil de México Federico Gómez.

JUSTIFICACION

En base a la revisión bibliográfica, se ha establecido que el tratamiento inmunosupresor alcanza tasas de remisión que oscilan en un 60 a 80 % cuando se emplean combinaciones de agentes inmunosupresores como lo es Globulina Antilinfocito con Ciclosporina A, Tomando de base como factor predictivo la cuenta absoluta de neutrófilos en sangre periférica.

Se ha establecido que para la población pediátrica el tratamiento que asegura mayores tasas de curación es el trasplante Alogénico de Médula Osea HLA Compatible, pero éste puede ser viable solo en un 25% de los candidatos para trasplante. Por lo anterior la Terapia Inmunosupresora se convierte en opción terapéutica en el grupo pediátrico con Anemia Aplásica Adquirida Grave.

HIPOTESIS

Es el Tratamiento Inmunosupresor la opción terapéutica más conveniente para los pacientes con Anemia aplásica Grave de tipo adquirida en Hospital Infantil de México Federico Gómez.

JUSTIFICACION

En base a la revisión bibliográfica, se ha establecido que el tratamiento inmunosupresor alcanza tasas de remisión que oscilan en un 60 a 80 % cuando se emplean combinaciones de agentes inmunosupresores como lo es Globulina Antilinfocito con Ciclosporina A, Tomando de base como factor predictivo la cuenta absoluta de neutrófilos en sangre periférica.

Se ha establecido que para la población pediátrica el tratamiento que asegura mayores tasas de curación es el trasplante Alogénico de Médula Osea HLA Compatible, pero éste puede ser viable solo en un 25% de los candidatos para trasplante. Por lo anterior la Terapia Inmunosupresora se convierte en opción terapéutica en el grupo pediátrico con Anemia Aplásica Adquirida Grave.

MATERIAL Y METODOS

La presente revisión es de tipo longitudinal retro-prospectiva. Se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, tomando como tiempo de estudio las fechas de enero de 1990 a octubre del 2000. El grupo etario que abarca la revisión es la población de atención pediátrica de la Institución (0-18 años) al momento del diagnóstico.

Se incluyeron los pacientes catalogados como Anemia Aplásica Grave de tipo adquirida tratados con agentes inmunosupresores, utilizando como Criterios de Inclusión los siguientes:

1. Anemia Aplásica Grave: neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$, plaquetas $< 20,000/\mu\text{L}$, reticulocitos $< 1\%$, médula ósea hipocelular $< 30\%$; los criterios anteriores mas neutrófilos $< 200/\mu\text{L}$ para la AA muy grave.
2. Tratamiento inmunosupresor: a) Globulina Antilinfocito, 40 mg/K durante 5 días; b) Ciclosporina A 15mg/Kdía

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de AA de tipo congénito

2. Pacientes con enfermedades clonales asociada a AA, tales como Hemoglobinuria paroxística Nocturna y Síndrome Mielodisplásico.
3. Pacientes que hallan recibido tratamientos inmunosupresores en otra Institución.

Criterios De Remisión Hematológica:

Se tomaron como base los criterios modificados de remisión hematológica propuestos por Schrezenmeier, en la reunión del grupo europeo de TMO, realizado en Hamburgo, Alemania en 1999, los cuales establecen los siguientes puntos:

- a) Remisión completa: - Independencia de transfusiones.
 - Todas las cuentas normales de las 3 líneas hematológicas para la edad y sexo.

- b) Remisión parcial: - Independencia de transfusiones.
 - Mejoría sostenida con cuentas hematológicas que no los criterios de Anemia aplásica grave. La biometría hemática incluirá neutrófilos > 750/uL, plaquetas > 75,000/uL, hemoglobina > 10gr/dL.

- c) Sin Remisión: - Dependencia transfusiones.
 - Cuentas persistentes en criterios de AAG.

Los criterios de remisión para AAG deben ser considerados en ausencia de transfusiones recientes en los últimos 2 meses o uso de factores estimulantes hematopoyético.

Complicaciones de el Tratamiento:

- a) Episodios Febriles: Evidencia clínica o de laboratorio de infección.
- b) Hemorrágicos: Presencia de sangrados mucosos leves o con hipotensión, hemorragias intracraneanas.
- c) Hipertensión arterial: Tensión arterial > P 95 para edad y sexo.
- d) Función renal: Elevación de creatinina según edad y talla
- e) Función hepática: elevación de transaminasas y/o bilirrubinas.
- f) Hiperglicemia: Glucosa sérica mayor de 120mg/dL en ayuno.

CRITERIOS DE RECAIDA:

- a) Valores de cuentas en sangre periférica menores al 50% de lo obtenido al momento de remisión
- b) Regresar a los criterios de AAG
- c) Necesidad de transfusiones

RESULTADOS:

Una vez establecido los criterios de inclusión se obtuvieron 18 pacientes con criterios hematológicos de AAG de los 18 pacientes catalogados como graves 5 tenían cuentas hemáticas correspondientes a dicha clasificación, pero el comportamiento clínico no correspondía, ya que la actividad hemorrágica e infecciosa era leve. La edad al momento del diagnóstico tuvo un promedio de 10 años con variaciones de 4 a 16 años, lo cual indica que nuestra población en estudio es de pacientes en edad escolar. Hubo un predominio del sexo masculino de 3:1. (anexo 7, Tabla 2, Gráfica 1).

El tratamiento administrado a los pacientes con el diagnóstico de AAG se dividió en los siguientes grupos:

- a) *Ciclosporina A: 5 pacientes*
- b) *Globulina antilinfocito: 8 pacientes, un paciente con Dx de AA muy grave.*
- c) *Enantato de Testosterona: 5 pacientes, éste es el grupo con cuentas hematológicas de AAG pero con ausencia de datos clínicos para ésta entidad.*

Respecto a la remisión hematológica la respuesta al tratamiento por línea celular presentó los siguientes datos:

I.- Neutrófilos > 750cils/uL: el grupo tratado con testosterona, alcanzó criterios de remisión parcial de neutrófilos en un promedio de 11.6 meses (3 a 25 meses); los que recibieron CsA lo realizó en promedio de 1.75 meses (1 a 3 meses), por su parte el grupo GAL alcanzó la remisión parcial en 4.5 meses(1 a 7 meses).

II.- Hemoglobina > 10gr/dL: El 80 % (4/5) de los pacientes en tratamiento con testosterona alcanzó cifras de hemoglobina de remisión parcial en 17.7 meses; un paciente aún requiere de transfusión de glóbulos rojos después de 2 años de tratamiento, el 60% (3/5) de los pacientes con CsA tuvieron remisión parcial en un promedio de 2.5 meses, un paciente aún requiere de transfusiones, 14 meses después del tratamiento. El grupo GAL alcanzó remisión parcial en un promedio de 6 meses para el 100% (8) de sus pacientes.

III.- Plaquetas > 75000 /uL: La respuesta plaquetaria con testosterona se llevó a cabo en promedio de 22 meses en el 40% (2/5) de los pacientes, el resto de los pacientes aun se encuentran sin remisión de las cifras plaquetarias. El grupo de CsA 60% (3/5) de sus pacientes con remisión parcial plaquetaria a los 12 meses de tratamiento. El grupo GAL el 80% (6/8) han tenido remisión parcial en un promedio de 20 meses, un paciente con criterios de

aplasia muy grave, permanece con cuentas plaquetarias menores a 20,000/uL. (Anexo 8, Tabla 3).

Independencia de Transfusiones:

La independencia de transfusiones de paquete globular o plaquetas, se alcanzó en 16.6 meses, 12 meses y 7 meses para los grupos Testosterona, CsA y GAL respectivamente. (Anexo 9, Gráfico 2).

Tasas de Remisión y Recaída:

El grupo testosterona, 60% (3/5) de sus pacientes presentó remisión parcial, solamente el 40% (2/5) de ellos alcanzó remisión total; el 40% (2/5) de los pacientes (2) presentaron recaídas y actualmente se encuentran en remisión parcial después de tratamiento con CsA.

Los pacientes con CsA, 60% (3/5) lograron remisión completa, el 20% (1/5) presentan remisión parcial y un paciente aún se encuentra en la fase inicial de su tratamiento, aún no se observan recaídas en éste grupo de tratamiento en un período de vigilancia de 2 años.

Los pacientes del grupo GAL obtuvieron remisiones completas del 70% (6/8), 15 % (1/5) con remisión parcial y 15% (1/5) sin remisión al momento ya que aun tiene requerimientos transfusionales de

glóbulos rojos y las cifras plaquetarias son < de 20,000/uL. Un paciente con remisión parcial, presentó recaída y al momento se encuentra en abandono voluntario de tratamiento de nuestra Institución. (Anexo 10, Gráfico 3).

Complicaciones del Tratamiento:

Las complicaciones hemorrágicas se observaron en el 100 % de los casos variando de sangrados mucosos leves hasta hemorragia intracraneana sin fatalidad la cual representó aproximadamente el 5 % (1/8) de los casos estudiados. De igual forma los casos febriles se presentaron en el 100 % de pacientes con una expresión clínica que varía desde neutropenia sin foco hasta sepsis por Gram negativos.

Elevaciones de creatinina se observaron en los pacientes que recibieron GAL, CsA, esteroides. La elevación de las pruebas de función hepática se observaron en los pacientes recibiendo GAL, CsA, testosterona.

Hiperglicemia e hipertensión arterial transitoria que remite al tratamiento con hipoglicemiantes e hipotensores, se observo en el grupo CsA y esteroides.

De los pacientes tratados con GAL 25% (2/8) presentaron enfermedad del suero requiriendo tratamiento con esteroides.

DISCUSION

El tratamiento inmunosupresor en ésta última década ha ofrecido a los pacientes del H.I.M. tasas de remisión hematológica que varían del 60 al 70%, mostrando mejores resultados al utilizar GAL y más aún si ésta se asocia con CsA. La mejoría hematológica en las tres líneas celulares permite independencia de transfusiones al menos en los primeros 6 meses, una vez iniciado el tratamiento.

El índice de recaídas alcanza el 20% de los casos y la toxicidad derivada del tratamiento puede ser controlable afectando sistemas orgánicos como lo son riñón, hígado y pasos metabólicos de líquidos, electrolitos y de glucosa. Los datos obtenidos son comparables con los grupos americanos y europeos que han utilizado éste tipo de terapia en la década pasada, aunque algunos grupos alemanes para los años de 1998 y 1999 han demostrado remisiones de hasta el 85% sobre todo si se utilizan combinaciones de GAL, CsA y FEC-GM.

Es importante precisar que la cuenta de neutrófilos por cifras debajo de 300cils/uL, es un factor pronóstico en el resultado exitoso en el tratamiento inmunosupresor, lo anterior queda demostrado en el paciente con AA muy grave, el cual recibió la mejor combinación inmunosupresora,(GAL/CsA) y ha 14 meses del tratamiento no ha

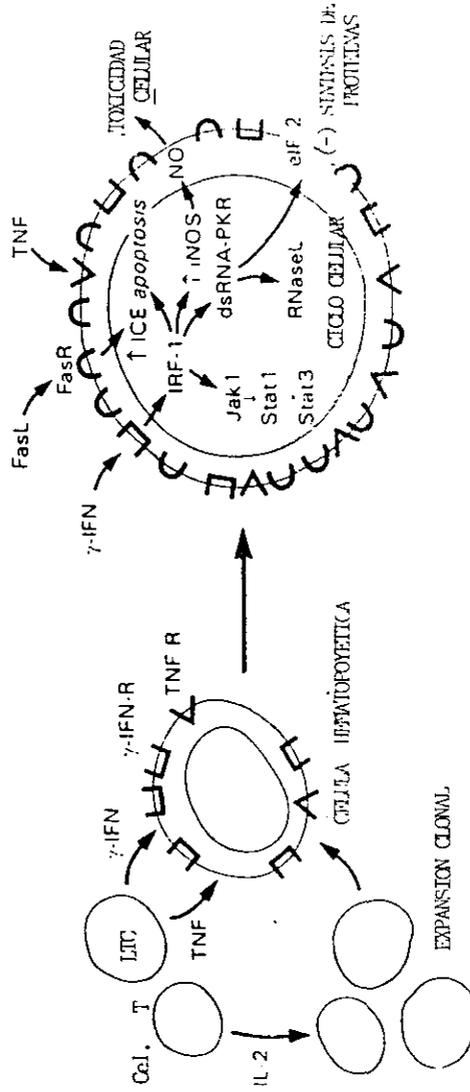
alcanzado remisión en la línea plaquetaria y eritrocitaria, manteniéndose en dependencia de transfusiones., lo anterior plantea la posibilidad de otro esquema terapéutico para éste tipo de pacientes como lo es el TMO, algunos grupos han recurrido a segundos ciclos de tratamiento inmunosupresor.

CONCLUSIONES:

- 1.- El tratamiento inmunosupresor en la AAG adquirida puede alcanzar índices de remisión hematológica del 60 al 70%.
- 2.- La cuenta de neutrófilos menor de 300 células / μ L, es un factor pronóstico muy importante para la decisión del tratamiento en la cual el trasplante de Médula ósea debería tomarse como primera elección, dejando la terapia inmunosupresora para los casos en los que el riesgo de TMO sea alto o la disposición de éste sea nula.
- 3.- La recuperación de las líneas celulares con el tratamiento inmunosupresor, es de carácter progresivo, siendo los granulocitos la primera línea recuperable, seguida de los glóbulos rojos y plaquetas.
4. El tratamiento inmunosupresor, sí es una alternativa para los pacientes pediátricos para los que el TMO alogénico HLA compatible no se encuentran disponible.

EVENTOS CELULARES IMPLICADOS EN EL FALLO DE MEDULA OSEA DE TIPO

IMUNOLOGICO

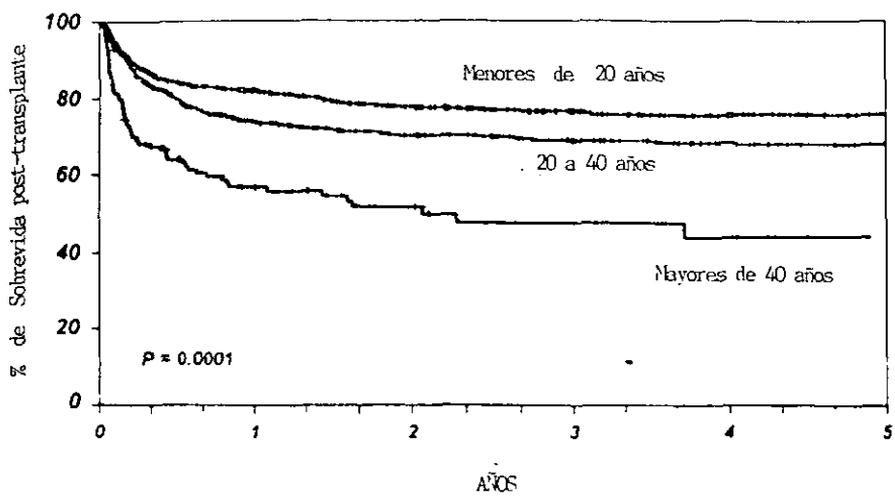


Anexo 3 Tabla1

Causas de Mortalidad Post-TMO

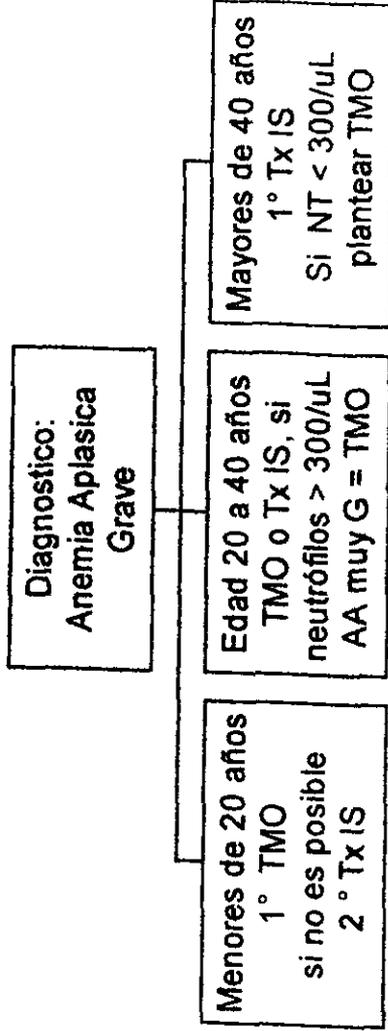
| Causa de Muerte: | < 100 días | > 100 días |
|---------------------------|------------|------------|
| • Falla del injerto | 14 % | 23 % |
| • EICH agudo | 10 % | 11 % |
| • EICH crónico | - | 8 % |
| • Neumonitis Intersticial | 8 % | 10 % |
| • Hemorragia | 12 % | 7 % |
| • Infección | 35 % | 21 % |
| • Toxicidad de Organo | 11 % | 9 % |

PROBABILIDAD DE SOBREVIVENCIA



Anexo 6 Figura 5

Elección del Tratamiento

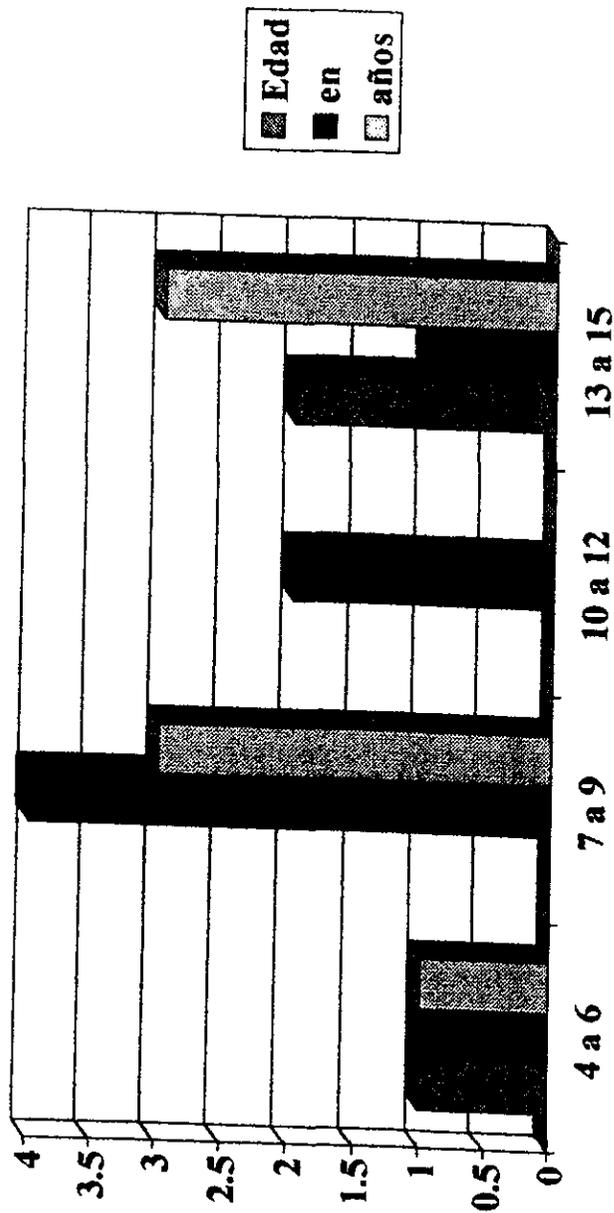


Anexo 7a Tabla 2
Anemia Aplásica Grave
Esquemas de Tx

| | | |
|--------------|--------------|-------------|
| Testosterona | Ciclosporina | G A L |
| 5 pacientes | 5 pacientes | 8 pacientes |

Anexo 7b Gráfico 1

Edad al Diagnóstico



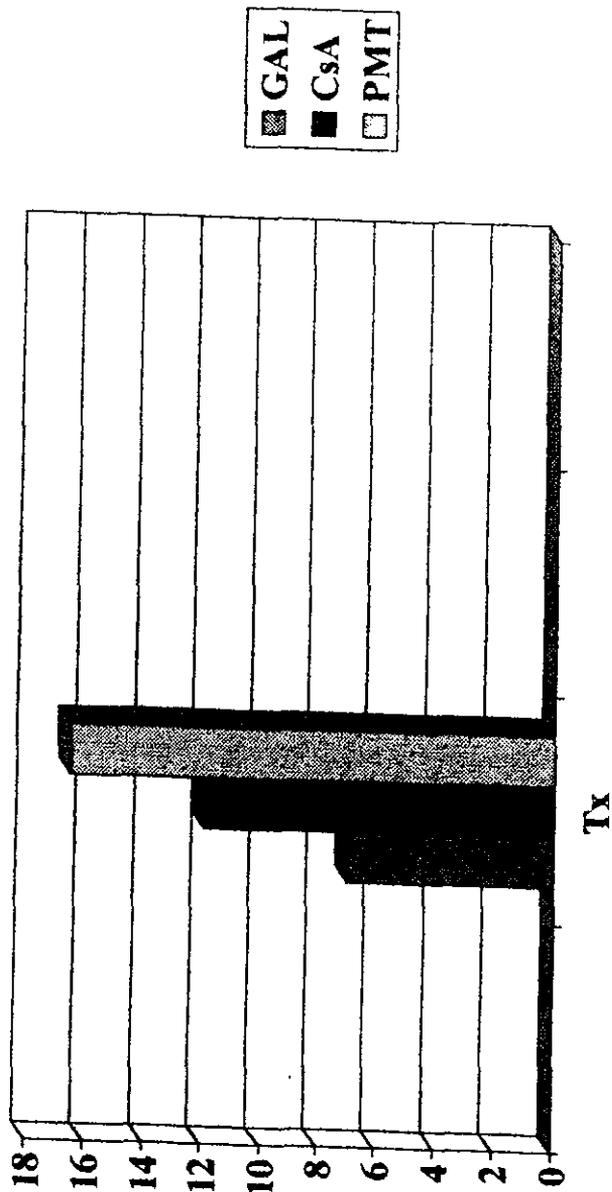
REMISION HEMATOLOGICA
 POR LINEA CELULAR
 TIEMPO EN MESES + % DE PACIENTE

| Tx \ Célula | <i>Neutrófilos > 750/uL</i> | <i>Hemoglobina > 10gr%</i> | <i>Plaquetas > 75,000/uL</i> |
|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Testosterona | 11.6 m (100%) | 17.7 m (80%) | 22.0 m (40%) |
| Ciclosporina A | 1.75 m (100%) | 2.50 m (60%) | 12.0 m (60%) |
| Globulina Antilinfocito | 4.50 m (100%) | 6.00 m (100%) | 20.0 m (80%) |

Anexo 9 Gráfico 2

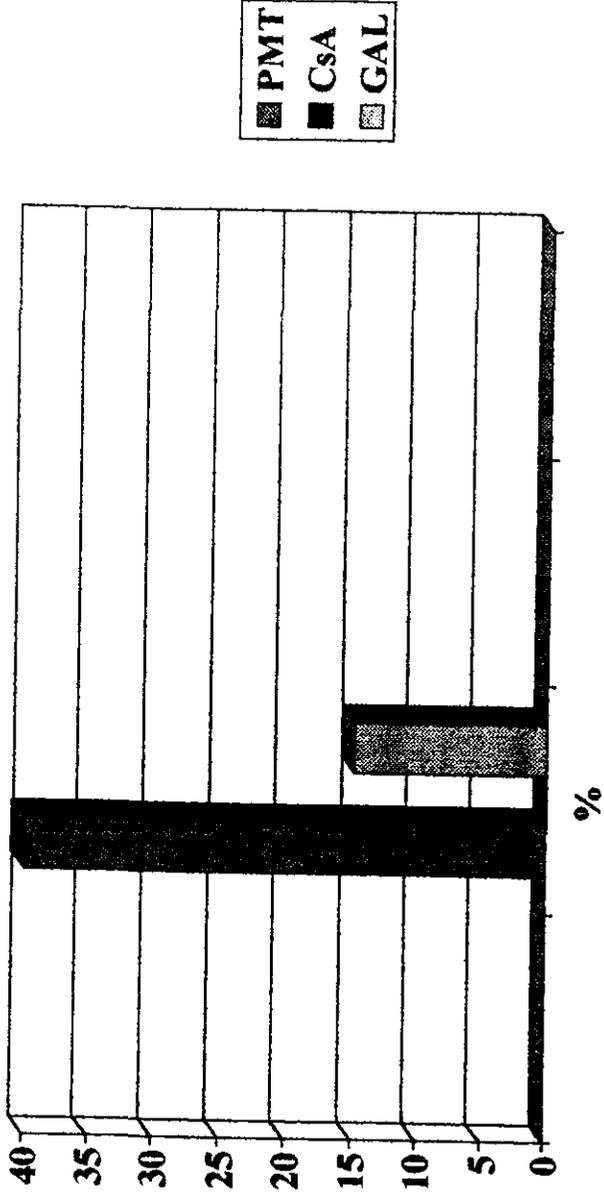
Meses Para Adquirir

Independencia Transfusional



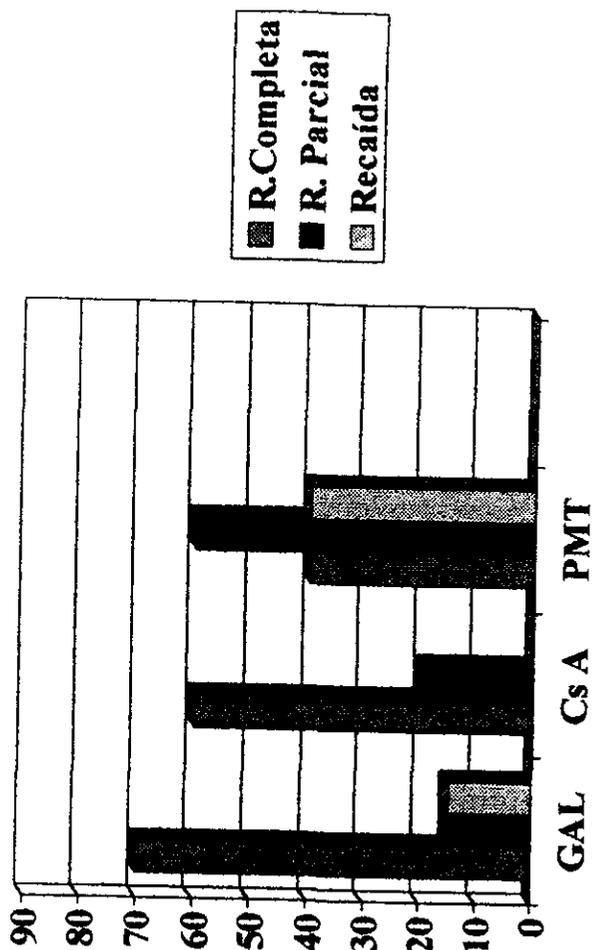
Anexo 10 Gráfico 3

Porcentaje de Recaídas



Remisiones y recaídas

Anexo 10 Grafico 3



NOMBRE:

EDAD:

SEXO:

FECHA DE DIAGNOSTICO:

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO:

REGISTRO:

TIEMPO EN RECUPERAR PLAQUETAS > 100000

TIEMPO EN RECUPERAR HEMOGLOBINA MAYOR DE 10gr/dl

TIEMPO EN RECUPERAR NEUTROFILOS > 750/mcvt

COMPLICACIONES:

Infecciosas

Hemorrágicas

Hipertensión Arterial

Hiper glucemia

Función Renal

Función Hepática

REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES

FECHA POSTERIOR AL INICIO DE TRATAMIENTO:

HEMOCOMPONENTE

BIBLIOGRAFIA

1. Katsanis E, Ramsay NK, Treatment of Acquired Severe Aplastic Anemia. *The American Journal of Haematology Oncology*. 1989. 11 (3), 360-367
2. Camitta BM, Stob R, Aplastic Anemia. *The New England Journal of Medicine*. 1982. Vol 306 (11) 645-717
3. Young N, Maciejewski J, The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia. *The New England Journal of Medicine*. 1997. Vol 336 (19) 1365-1371
4. Young NS, Hematopoietic Cell Destruction by Immune Mechanism in Acquired Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology*. 2000. Vol 37 (1) 3-14
5. Camitta BM, Thomas ED, Nathan RG, Aprospective Study of Androgens and Bone Marrow Transplantation for Treatment of Severe Aplastic Anemia. *Blood* 1979. 53, 504-514
6. Champlin RE, Horowitz MM, Van Beikkum DW, Graft Failure Following Bone Marrow Trasplantation for Severe Aplastic Anemia: Risk Factors and Treatment results. 1989. 73 606-613

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

7. Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, Bone Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia: Influence of Conditioning and Graft vs Host disease Prophylaxis Regimens on Outcome. *Blood*: 1992. 79 269-275
8. Passweg JR, Socié G, Hinterberger W, Bone Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia: Has outcome Improved? . *Blood* 1997.85 238-290
9. Horowitz MM, Current Status of Allogenic Bone Marrow Transplantation in Acquired Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology*. 2000. Vol 37 (1) 30-42
10. Margolis DA, Casper JT, Alternative-Donor Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Severe Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology*. 2000. Vol 37 (1) 43-55
11. Frickhofen N, Rosenfield S, Immunosuppressive Treatment of Aplastic Anemia with Antithymocyte Globulin and Cyclosporine. *Seminars in Hematology*. 2000. 37 (1) 56-68
12. Tisdale JF, Dunn DE, Cyclophosphamide and other New Agents for the treatment of Severe Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology*. 2000. 37 (1) 102-109
13. Bacigalupo A, Socié G, Treatment of Acquired Severe Aplastic Anemia: Bone Marrow Transplantation compared with Immunosuppressive Therapy. The European Group for Bone Marrow Transplantation Experience. *Seminars in Hematology*. 2000. 37 (1) 69-80

14. Bonnefoy-Berard N, Flacher M, Revillard JP, Antiproliferative effect of Antilymphocyte Globulin on T cell..Blood. 1992. 79 (8) 2164-2170
15. Nathan DG, Oski F, Hematology of Infancy and Childhood. 5th Edition. USA. Saunders.1998. Volume I. 237-335
16. Lee R., Wintrobe's Clinical Hematology. 10th Edition. USA. 1999. Williams & Wilkins. Vol I.1449 – 1484.