



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO, ISSSTE

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO DE ANEMIA APLÁSICA SEVERA  
Y MUY SEVERA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN

**HEMATOLOGÍA**

PRESENTA

DR. OSCAR SALAZAR RAMÍREZ

ASESOR DE TESIS

DR. JOSE LUIS ÁLVAREZ VERA

MÉXICO, D.F. MARZO 2015

No. DE REGISTRO: 057.2015



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.

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLÍS  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ  
PROFESOR TIRULAR DEL POSGRADO EN HEMATOLOGIA

DR. JOSE LUIS ÁLVAREZ VERA  
ASESOR DE TESIS

DR. OSCAR SALAZAR RAMÍREZ  
AUTOR DE TESIS

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios, por permitirme alcanzar este objetivo y ser la guía de mi vida.*

*A mi Mamita, por haber sido la mejor madre y padre. Muchas gracias, sin ti esto no hubiera sido posible.*

*A Katy, por ser siempre mi compañía, confidente y apoyo.*

*A Lety, Lulú, Ara y Sergio, por ser mi segunda familia y apoyarme en los momentos más difíciles.*

*A Carolina, por ser la alegría y el motor que impulsa mi vida.*

## ÍNDICE

Resumen .....	5
Abstract .....	6
Introducción .....	7
Material y Métodos .....	12
Resultados .....	15
Discusión .....	21
Conclusiones .....	25
Bibliografía .....	27

## RESUMEN

**Introducción:** La anemia aplásica es una enfermedad poco frecuente caracterizada por pancitopenia, con médula ósea con disminución de los precursores hematopoyéticos. El daño en las células hematopoyéticas se atribuye a linfocitos T citotóxicos activados, desencadenados por diversos estímulos. La anemia aplásica severa está caracterizada por disminución de la celularidad de la médula ósea <25%, neutrófilos absolutos <0.5 x 10<sup>3</sup>/μL, plaquetas <20 x 10<sup>3</sup>/μL y reticulocitos menores al 1%. El trasplante alogénico de médula ósea se considera el único tratamiento curativo con tasas de respuesta cercanas a 80% en pacientes jóvenes, pero con importantes complicaciones asociadas. El tratamiento inmunosupresor con GAT más ciclosporina ha demostrado tasas de respuesta de 60 a 70% con excelente sobrevida a largo plazo entre los respondedores, además su respuesta no está influenciada por la edad por lo que se considera el tratamiento de elección en pacientes no candidatos a TMO. Las principales complicaciones del tratamiento inmunosupresor son los procesos infecciosos y hemorragias, condicionados por el prolongado periodo desde el inicio del tratamiento y la respuesta.

**Objetivo:** Evaluar la efectividad de los diferentes tratamientos empleados en el servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre".

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva incluyendo a todos los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica severa y muy severa atendidos en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" de 2001 a 2012; recolectando la información del expediente clínico tomando como variables edad, género, hematocrito, neutrófilos y reticulocitos antes y después del tratamiento, tipo de tratamiento recibido y grado de respuesta alcanzado, así como tiempo para alcanzar respuesta, defunción y sus causas. Se analizaron los datos con SPSS v 20.0 para Windows. Realizando el análisis descriptivo con medidas de tendencia central y determinando las tasas de sobrevida global con el método de Kaplan Meier. Se compararon las efectividades de los diferentes esquemas de tratamiento considerando significancia estadística un valor de p < 0.05.

**Resultados:** Se evaluaron 35 pacientes con una media de edad de 40.1 años, de los cuales 77.1% con anemia aplásica severa y 22.9% muy severa; al diagnóstico la biometría hemática con medias de 0.58 x 10<sup>3</sup>/μL para neutrófilos, 22 x 10<sup>3</sup>/μL para plaquetas y 0.53% de reticulocitos; los pacientes recibieron de 1 a 4 líneas de tratamiento con una respuesta global de 62.8%, con respuestas completas de 25.7% y respuestas parciales de 37.1%; la máxima respuesta se alcanzó en promedio a los 6.7 meses alcanzando valores máximos en biometría hemática con medias de 2.77 x 10<sup>3</sup>/μL de neutrófilos y 103 x 10<sup>3</sup>/μL plaquetas; Del total de pacientes, 4 recibieron como tratamiento ciclofosfamida, 9 solo tratamiento con inmunosupresor y 22 Globulina antitumoral más inmunosupresión, alcanzando respuestas globales de 50, 77.7 y 59% respectivamente, sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La sobrevida global fue de 45 meses para todo el grupo, con medianas de sobrevida de 2 meses para ciclofosfamida, 45 meses para inmunosupresión y sin alcanzar la mediana para GAT más inmunosupresión, sin embargo sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa con una p de 0.43.

**Conclusiones:** La anemia aplásica severa es una enfermedad poco frecuente con un mal pronóstico, el tratamiento con globulina antitumoral más inmunosupresión presenta tasas de respuesta alrededor del 60%, cercanas a las esperadas con trasplante de médula ósea, el tiempo en alcanzar respuesta es prolongado lo que favorece complicaciones principalmente infecciosas y hemorrágicas.

## ABSTRACT

**Background:** Aplastic anemia is an infrequent disease characterized by pancytopenia and a bone marrow with decreased hematopoietic precursors. The damage in the hematopoietic cells is attributed to cytotoxic T activated cells, triggered by several stimuli. Severe aplastic anemia is characterized by reduction in the cellularity of bone marrow <25%, with absolute neutrophil count <0.5 x 10<sup>3</sup>/μL, platelet number <20 x 10<sup>3</sup>/μL and reticulocytes less than 1%. The allogeneic bone marrow transplantation is considered the only curative treatment of the disease, with rates of response close to 80% in young patients. But with important associated complications. The immunosuppressive treatment with ATG plus cyclosporine has been shown response rates of 60 to 70% with excellent long term survival between responders, besides its response is not influenced by the age, so it is considered the treatment of choice in patients that are not BMT candidates. The main complications of the immunosuppressive treatment are infectious processes and bleeding, conditioned by the long period between the beginning of the treatment and the response.

**Objective:** To evaluate the efficacy of the different treatments used in the Hematology service of the National Medical Center “20 de Noviembre”.

**Materials and Methods:** It was held a retrolective cohort study including all the patients with diagnosis of severe aplastic anemia and very severe aplastic anemia treated in in the Hematology service of the National Medical Center “20 de Noviembre” during the period between 2001 and 2012, collecting information from the clinical record, taking as variables age, gender, hematocrit, neutrophils and reticulocytes, before and after treatment, kind of treatment received and degree of response achieved, as well as time to achieve response, deaths and their causes. Data was analyzed using SPSS v 20.0 for Windows. Performing descriptive analysis with central tendency measurements and determining the overall survival rates with the Kaplan Meier method. Effectiveness of the different schemes of treatment were compared considering statistical significance with a p < 0.05.

**Results:** 35 patients was evaluated, showing a mean age of 40.1 years, of which 77.1% was severe aplastic anemia and 22.9% very severe; to diagnosis complete blood count with means of 0.58 x 10<sup>3</sup>/μL for neutrophils, 22 x 10<sup>3</sup>/μL for platelets and 0.53% of reticulocytes; the patients receive between 1 and 4 lines of treatment with an overall response of 62.8%, with complete responses of 25.7% and partial responses of 37.1%; the maximum response was achieved in an average of 6.7 months, reaching maximum values in the complete blood count with means of 2.77 x 10<sup>3</sup>/μL for neutrophils and 103 x 10<sup>3</sup>/μL in platelets; From all the patients, 4 received cyclophosphamide as treatment, 9 immunosuppressive treatment only and 22 received ATG plus immunosuppression, reaching overall responses of 50, 77.7 and 59% respectively, without presenting statistically significant differences between groups. The OS was 45 months for the entire cohort, with medians of survival of 2 months for cyclophosphamide, 45 months for immunosuppression and without reach median of survival for ATG plus immunosuppression, however with no statistically significant differences between groups with a p of 0.43.

**Conclusions:** Severe aplastic anemia is an infrequent disease with a poor prognosis, the anti thymocyte globulin plus immunosuppression treatment presents rates of response nearby 60%, close to that expected with bone marrow transplantation, the time to achieve response is prolonged favoring complications, mainly infections and bleeding.

## INTRODUCCIÓN

La primera descripción sobre la enfermedad que conocemos actualmente como anemia aplásica corresponde a Erlich en 1888, en la que comunica un caso de anemia, leucopenia, trombocitopenia y ausencia de regeneración medular, en una paciente joven embarazada, que fallece como consecuencia de la anemia y la neutropenia severa, encontrando en la necropsia médula ósea grasa y ausencia de hematopoyesis.<sup>1</sup>

Este término, fue aplicado por muchos años, pero confundiéndose con otras patologías que cursan con pancitopenia. Blumer en 1905, objeta el término de anemia aplásica, porque muchos pacientes no mostraban hipocelularidad de la médula ósea, sino más bien asociación con incremento linfoide.

Dos años después Luzatto, describe pacientes con pancitopenia, con médula ósea normo o hiper celular, denominándolos como “anemia pseudoaplásica”. Rhoads y Baker, tratan de unificar los criterios anteriores en una revisión de cien casos, reuniendo las diversas manifestaciones hematológicas, e introducen el término de “anemia refractaria” y la dividen en primaria o idiopática y secundaria, pero considerando dentro de la segunda casos de tumores y leucemias. Bonford y Rhoads, en 1941, dan mayor certeza a la denominación de “anemia refractaria”, pero incluyendo dentro de ella casos de mielofibrosis.<sup>2</sup>

Posteriormente, se han publicado en la década de 1980s, revisiones muy completas, que han permitido establecer los criterios diagnósticos definitivos. Sin embargo, se observó que la mayoría de pacientes, fallecían a los seis meses de establecido el diagnóstico, estos datos llevaron a definir criterios ya no diagnósticos que habían sido clarificados, sino parámetros que pudieran evaluar, la evolución, los cuales fueron definidos por Camitta en 1976 y son lo que se usan internacionalmente hasta ahora.<sup>2,3</sup>

Entonces el término anemia aplásica, describe un síndrome clínico en el cual hay anemia, neutropenia, plaquetopenia, y la médula ósea muestra acentuada disminución de los precursores eritropoyéticos, con reemplazo por tejido graso.<sup>4</sup>

Hay una serie de mecanismos patogénicos, a los cuales se pueden atribuir la falla adquirida, de la médula ósea, se incluyen dentro de estos: lesión de la célula progenitora hematopoyética, lesión del estroma de la médula ósea, virus capaces de producir agresión de las células hematopoyéticas, agentes tóxicos, mielopatía monoclonal, mecanismos celulares y humorales capaces de producir supresión de la hematopoyesis.<sup>5-9</sup>

Desde el punto de vista biológico, se han estudiado los posibles mecanismos celulares y humorales capaces de desarrollar la supresión de la hematopoyesis, por ejemplo los linfocitos de pacientes transfundidos y de algunos no transfundidos pueden tener capacidad para inhibir el crecimiento de células germinativas.<sup>10,11</sup>

Se ha descrito una población celular con actividad supresora y con capacidad de sintetizar IFN-gamma en la producción de anemia aplásica, también se ha detallado un incremento del número de linfocitos activados con niveles elevados de IFN-gamma en pacientes con anemia aplásica.<sup>12</sup>

Observaciones *in vitro* y clínicas han resultado en la identificación de un ataque mediado por células T citotóxicas a las células hematopoyéticas multipotenciales CD34+ como la base fisiopatológica de la anemia aplásica adquirida. El daño celular e inmunológico de la médula ósea secundario a drogas, infecciones virales o tóxicos probablemente resultan de la inducción de neoantígenos que ocasionan de forma secundaria un ataque mediado por células T sobre las células hematopoyéticas.<sup>13,14</sup>

La incidencia de anemia aplásica, es estimada en 2 a 5 casos por millón / año de habitantes de acuerdo al estudio internacional de anemia aplásica y agranulocitosis (IAAAS). Sin embargo existe una gran variabilidad entre la incidencia reportada en diferentes zonas geográficas. Por ejemplo la incidencia en Suecia es de 13 / millón / año, Israel 6 / millón / año, EUA es de 5 a 12 / millón / año, sugiriendo que el grado de incidencia es en los países industrializados es de cerca de 5 a 10 / millón / año.<sup>1</sup>

En México se estiman 4.8 casos nuevos por millón de habitantes por año en menores de 15 años y de 4.1 casos nuevos por millón de habitantes por año en mayores de 15 años.<sup>15</sup>

Se pueden considerar dos tipos clínicos: una de anemia aplásica moderada de evolución más lenta (AA) y otra la anemia aplásica severa (AAS), el segundo está caracterizado por una acentuada disminución de los neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/L$ , lo que le concede el peor pronóstico, en cambio el primero con mejores niveles de leucocitos le da una evolución clínica más lenta.<sup>16</sup>

En los hallazgos de laboratorio, los grados de pancitopenia varían, pero el nivel de reticulocitos generalmente es menor del 1%. Puede encontrarse macrocitosis, como resultado de los altos niveles de eritropoyetina presentes en el plasma de estos pacientes, lo que estimula a los eritroblastos residuales a madurar más rápidamente.

El aspirado de médula ósea, demuestra espículas con celularidad muy disminuida e incremento del tejido graso. Los linfocitos y células plasmáticas pueden observarse incrementados, en otras ocasiones algunas espículas conservan su celularidad o aún pueden aparecer hipercelulares, pero los megacariocitos invariablemente están disminuidos.<sup>17</sup>

En la siguiente tabla se resumen los criterios diagnósticos aceptados por el International Aplastic Anemia Study Group.<sup>18</sup>

Anemia aplásica severa	Biopsia de hueso con celularidad <25%, o 25–50% con <30% células hematopoyéticas residuales. 2/3 de las siguientes: Neutrófilos <0.5 x 10 <sup>9</sup> /L Plaquetas <20 x 10 <sup>9</sup> /L Reticulocitos <20 x 10 <sup>9</sup> /L o <1%
Anemia aplásica muy severa	Las mismas que para anemia aplásica severa pero con neutrófilos <0.2 x 10 <sup>9</sup> /L
Anemia aplásica moderada	Pacientes que no cumplen criterios para anemia aplásica severa o muy severa.

La sobrevida y las posibilidades de curación de los pacientes con AA, han mejorado en forma ostensible en las últimas décadas, coincidiendo con los avances terapéuticos con drogas inmunosupresoras y trasplante de médula ósea.<sup>19</sup>

Aquellos pacientes con enfermedad menos severa, con neutrófilos encima de 1,000 x mm<sup>3</sup>, que no tienen grandes requerimientos transfusionales de sangre o plaquetas, pueden ser tratados conservadoramente con medidas de soporte, pudiendo emplearse derivados androgénicos y glucocorticoides, que tienen alguna capacidad para estimular la MO. Inclusive pueden encontrarse casos de curación espontánea.<sup>20</sup>

El trasplante de medula ósea (TMO), es una terapia agresiva, que está indicada en la mayoría de pacientes con AAS, obteniéndose los mejores resultados con trasplantes alogénicos. La intención es hacer el reemplazo de la hematopoyesis alterada, con células de MO normal de donante HLA idéntico.<sup>21</sup>

El TMO es el único tratamiento que ha demostrado poder curar a largo plazo la AAS, pero también hay que considerar que hay una serie de complicaciones severas como consecuencia del tratamiento. Considerándose dentro de ellas, como las más importantes: la falla del injerto, la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y las complicaciones infecciosas.<sup>22</sup>

Existe una serie de variables, que inciden directamente en el rechazo, por ejemplo el número de transfusiones recibidas y una cantidad de células nucleadas inferior a 3 x 10<sup>9</sup>/L. Se ha utilizado la administración, en la fase post trasplante, de la capa leucocitaria y plaquetaria del donante, en el intento de facilitar el injerto con las células del donante, pero se incrementó el EICH crónico.<sup>23</sup>

En pacientes no transfundidos y condicionados previamente con ciclofosfamida y utilizando profilaxis del EICH, con metotrexato y ciclosporina, el rechazo aparece en menos del 5%. Otros grupos han asociado radioterapia, obteniendo una incidencia de rechazo entre 5 a 15%.<sup>24</sup>

Los pacientes con AAS, trasplantados, los resultados varían entre 40 a 80%, donde es posible demostrar la gran influencia de la menor edad, así los pacientes entre 10 y 20 años, la sobrevida puede superar el 80%, en los casos mayores de 20 años varían entre 40 y 60%. Por tal razón los pacientes con AAS, son considerados desde el diagnóstico candidatos al TMO.<sup>25</sup>

En relación con el tratamiento inmunosupresor, las primeras experiencias en este terreno fueron realizadas por Mathé en 1976 demostrando una recuperación de la hematopoyesis en alrededor del 40 % de los pacientes tratados. Trabajos posteriores han confirmado estos resultados. En estudios controlados, la Globulina Antitimocítica (GAT), ha demostrado ser superior a las terapias convencionales de soporte.<sup>26-28</sup>

Las complicaciones más frecuentes del tratamiento con GAT son fiebre, rash cutáneo, trombocitopenia y enfermedad del suero. Después de la administración de GAT, la respuesta cuando la hay, no se observa antes de los dos a tres primeros meses. Se obtiene respuesta completa alrededor del 20 % de casos y una respuesta parcial con disminución o desaparición de los requerimientos transfusionales, pero sin normalización de los recuentos periféricos en un 30 a 40 %. Alrededor del 15 a 20 % de los pacientes pueden recaer, pasado uno o dos años, pero tienen opción a un nuevo tratamiento, pero no hay ningún dato que pueda predecir de manera independiente la buena respuesta.<sup>29</sup>

Parece ser que aquellos pacientes con un intervalo de tiempo menor entre el diagnóstico y el tratamiento, responden mejor que los que presentan una evolución más prolongada. La respuesta al tratamiento inmunosupresor no está influenciada por la edad, como si lo está es el caso del TMO.<sup>30</sup>

La terapia inicial inmunosupresora estándar es actualmente GAT equina y ciclosporina, combinación que produce una recuperación hematológica en 60 a 70% de los casos, así como una excelente sobrevida a largo plazo entre los respondedores, como se observa en varios estudios prospectivos amplios en Estados Unidos, Europa y Japón. Por lo que su eficacia se puede llegar a comparar con el TMO. La utilización de factores estimulantes de colonias se encuentra actualmente en estudio sin resultados concluyentes.<sup>31-33</sup>

El uso de tacrolimus como una alternativa a la ciclosporina se ha probado con resultados poco consistentes ya que no se han realizado en el marco de ensayos clínicos aleatorizados, por lo que hasta el momento no se considera como primera opción, únicamente en casos de intolerancia o toxicidad a ciclosporina estaría justificado su uso.<sup>34,35</sup>

En México se han reportado experiencias de pacientes manejados con inmunosupresión, con tasas de respuesta global de 63.6%, respuesta completa de 36.3% y respuesta parcial de 27.3%, con esquemas con combinaciones de globulina antitimocito, metilprednisolona y ciclosporina. Sin embargo en este estudio no se evaluaron independientemente los diferentes esquemas de tratamiento.<sup>36</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de Cohorte retrolectiva, tomando como base el registro de pacientes del servicio de Hematología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se identificó a los pacientes que cumplen los criterios de selección y del expediente clínico se registraron las siguientes variables: edad, sexo, fecha de diagnóstico, tipo de Anemia Aplásica, valores de laboratorio antes y después del tratamiento (leucocitos totales, hematocrito, neutrófilos totales, plaquetas). Tipo de tratamiento que recibió a su ingreso y tiempo de empleo, así como tratamientos subsecuentes, grado de respuesta alcanzado y el tiempo para alcanzar la mayor respuesta, defunción y sus causas.

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica severa y muy severa atendidos en el servicio de hematología del CMN “20 de Noviembre” en el periodo comprendido entre 2001 y 2012. Debido a la naturaleza de este estudio epidemiológico retrospectivo, y a la falta de una hipótesis específica a ser comprobada, el tamaño de la muestra no fue calculado basándose en suposiciones estadísticas concernientes a resultados esperados, por lo que se incluyeron en el estudio todos casos atendidos con esta enfermedad durante el periodo de estudio.

Se determinaron como criterios de inclusión:

- Pacientes adultos hombres y mujeres con diagnóstico de AA severa y muy severa de acuerdo a los criterios del grupo internacional para el estudio de la anemia aplásica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con desnutrición severa.
- Pacientes con trastornos gastrointestinales que pudieran haber enmascarado el cuadro clínico.
- Pacientes con displasia de médula ósea.
- Pacientes con procesos infecciosos crónicos

Criterios de eliminación:

- Pacientes con expedientes incompletos.

Toda la información fue obtenida de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, con diagnóstico de Anemia Aplásica severa y muy severa que cumplieran con los criterios arriba señalados.

Para efectos de este estudio se utilizo la siguiente definición de variables:

Anemia Aplásica: Síndrome de falla de la médula ósea caracterizado por hipoplasia medular y citopenias periféricas.

Tratamiento de AA: Conjunto de medidas terapéuticas empleadas para obtener mejoría de los parámetros hematológicos.

De acuerdo al manual de procedimientos del servicio de hematología los tratamientos utilizados fueron los siguientes:

#### Rama GAT-Ciclosporina

Globulina antitimocito (conejo) o antilinfocito (caballo): 1.5/15 mg/Kg/día, para pasar en 8 Hs, días 1 a 4.

Metilprednisolona 25 mg/Kg/día por 4 días, disminuir a 15 mg/Kg en los tres días siguientes y suspender.

Ciclosporina 10 mg/Kg/día dividida en 2 tomas durante 3 a 6 meses.

Si hay toxicidad a Ciclosporina: Tacrolimus 0.3 mg/Kg/día o Micofenolato 10 mg/kg/día.

#### Rama Ciclofosfamida

Ciclofosfamida: 45 mg/kg/día durante 4 días en infusión de 3 hrs. con solución salina.

Mesna: Igual al 120% de la dosis de ciclofosfamida.

FEC-G o FEC-GM: 300 mcg/día SC a partir del día +7 hasta recuperación de neutrófilos.

Metilprednisolona 25 mg/Kg/día por 4 días, disminuir a 15 mg/Kg/día en tres días y suspender.

La efectividad del tratamiento definida como remisión de la aplasia de médula ósea con recuperación de citopenias periféricas a valores de normalidad, se evaluó de acuerdo a los siguientes parámetros:

- Cuenta de neutrófilos: Número absoluto de neutrófilos cuantificado en una muestra de sangre por conteo automatizado.
- Hematocrito. Expresado en porcentaje.
- Plaquetas. Numero de plaquetas por microlitro en una muestra de sangre por conteo automatizado.
- Reticulocitos. Número absoluto de reticulocitos cuantificados en una muestra de sangre a través de conteo por visualización directa.
- Celularidad en biopsia de medula ósea. Número de células hematopoyéticas en la biopsia de hueso expresada en porcentaje de espacio medular total.

Tomando como base los parámetros descritos previamente se determino el grado de respuesta obtenida de acuerdo a los siguientes criterios.

Respuesta completa: Parámetros hematológicos normales. Neutrófilos de más de 1500 por mm<sup>3</sup>, plaquetas de más de 150 mil por mm<sup>3</sup>, hemoglobina normal para la edad.

Respuesta parcial: Incremento de los parámetros hematológicos sin alcanzar la normalidad, independencia transfusional, y no cumplir criterios de anemia aplásica severa.

Falla al tratamiento: Sin mejoría de los parámetros hematológicos previos al tratamiento.

Una vez evaluado el grado de respuesta al tratamiento se obtuvieron el tiempo de respuesta al tratamiento, definido como periodo de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la respuesta; y la sobrevida libre de evento que es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la pérdida de la respuesta al tratamiento o la muerte por cualquier causa.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0 para Windows. Realizando el análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión, números absolutos y proporciones. Y determinando las tasas de sobrevida global utilizando el método de Kaplan Meier. Se compararon las efectividades de los diferentes esquemas de tratamiento, utilizando prueba t de Student o U de Mann Whitney de acuerdo al comportamiento de la información para las variables cuantitativas y para las nominales con Chi<sup>2</sup>. Considerando significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el año 2001 y 2013 se presentaron 90 nuevos casos de anemia aplásica en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"; de los cuales 55 correspondieron a anemia aplásica moderada y 35 a anemia aplásica severa y muy severa.

Por lo tanto para la realización de este estudio se evaluaron 35 pacientes de los cuales 60% correspondió al género masculino y 40% al género femenino, presentando una relación hombre/mujer de 1.5:1, la edad media de los pacientes al diagnóstico fue de 40.1 años; con un rango entre 15 y 83 años. En cuanto al grado de severidad de la enfermedad 27 presentaron anemia aplásica severa y 8 pacientes muy severa, correspondiendo al 77.1 y 22.9 % respectivamente. En el cuadro número 1 se resumen las características generales de la población de estudio.

Cuadro 1: Características generales de la población

VARIABLE	RESULTADO (N=)	%
Género (M/F)	21/14	60 / 40
Anemia aplásica severa / muy severa	27/8	77.1 / 22.9
Edad media (límites)	40.1 (15-83)	-
Semanas de evolución (límites)	10.2 (3-30)	-

En el cuadro número 2 se sintetizan los resultados de la biometría hemática al diagnóstico, donde podemos observar una media de leucocitos al diagnóstico de  $2.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ , con valores de neutrófilos absolutos entre 0 y  $2.7 \times 10^3/\mu\text{L}$  con una media de  $0.58 \times 10^3/\mu\text{L}$ , hematocrito de 24.7% como valor de media, mientras que el conteo plaquetario se encontró entre 0 y  $111 \times 10^3/\mu\text{L}$  plaquetas con una media de  $22 \times 10^3/\mu\text{L}$  y los reticulocitos se midieron en promedio 0.53% con valores mínimo y máximo en 0 y 3.1% respectivamente.

Cuadro 2: Valores de la biometría hemática al diagnóstico

	Media	Rango
Leucocitos totales ( $10^3/\mu\text{L}$ )	2.2	0.8 – 6.6
Neutrófilos absolutos ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0.58	0.0 – 2.7
Hematocrito (%)	24.7	15.0 – 39.0
Plaquetas ( $10^3/\mu\text{L}$ )	22.0	0 – 111.0
Reticulocitos (%)	0.53	0 – 3.1

Se encontró hepatomegalia al diagnóstico en 2 pacientes, correspondiendo al 5.7% de la población de estudio; así mismo no se documentó esplenomegalia en ningún paciente del grupo.

Los pacientes evaluados recibieron entre 1 y 4 líneas de tratamiento, en promedio 1.8 líneas de tratamiento, 14 pacientes recibieron solo una línea de tratamiento, 21 pacientes requirieron una segunda línea de tratamiento y 7 pacientes requirieron 3 o más líneas de tratamiento. El 62.8 % de los pacientes alcanzaron algún grado de respuesta mientras que el 37.1% no alcanzaron ningún grado de respuesta; de los pacientes con algún grado de respuesta el 25.7% presentaron respuesta completa y el 37.1% respuesta parcial.

Se analizaron los grados de respuesta en relación con el número de líneas de tratamiento recibidas, encontrando para los pacientes en primera línea de tratamiento respuestas completas, parciales y sin respuesta en 7.1%, 35.8% y 57.1% respectivamente; en segunda línea de tratamiento 42.8%, 35.8% y 21.4%; mientras que en tercera línea o posterior se encontraron respuestas de 28.6%, 42.8% y 28.6%, al realizar el análisis estadístico del grado de respuesta en relación al número de líneas de tratamiento no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con una p de 0.15.

Cuadro 3: Respuesta de acuerdo a número de líneas de tratamiento

	Respuesta completa (n= / %)	Respuesta parcial (n= / %)	Sin respuesta (n= / %)
Respuesta Global	9 / 25.7	13 / 37.1	13 / 37.1
Primera línea de tratamiento	1 / 7.1	5 / 35.8	8 / 57.1
Segunda línea de tratamiento	6 / 42.8	5 / 35.8	3 / 21.4
Tercera o mayor	2 / 28.6	3 / 42.8	2 / 28.6

Se determinaron los grados de respuesta al tratamiento en relación con el tiempo encontrando que para alcanzar la máxima respuesta se requirieron 6.7 meses en promedio con rango entre 2 y 22 meses, se realizaron evaluaciones a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento encontrando a los 3 meses que ningún paciente alcanzo respuesta completa, 51.9% alcanzaron respuesta parcial y 48.1% no habían alcanzado ningún grado de respuesta. Mientras que a los 6 meses la tasa de respuesta completa fue de 8.7%, respuesta parcial de 69.6% y sin respuesta el 21.7%.

Se documentaron los valores máximos alcanzados en los parámetros de la biometría hemática después del tratamiento, encontrando un incremento en los recuentos de las tres líneas celulares; alcanzando medias de 5.08 en leucocitos totales, 2.77 en neutrófilos absolutos, 36.08 % de hematocrito y 103.02 como media de recuento plaquetario.

Al término del seguimiento el cual fue desde 0.5 hasta 136 meses con una media de 20.58 meses, 11 pacientes continuaron vivos mientras que 13 fallecieron, se registró una pérdida del seguimiento de 11 pacientes de los cuales no se pudo conocer su destino final después del tratamiento. De los pacientes fallecidos, 10 pacientes que corresponde al 76.9% de los pacientes evaluables fallecieron por complicaciones infecciosas, mientras que 3 pacientes (23.1%) fallecieron por complicaciones hemorrágicas.

De los 35 pacientes que iniciaron tratamiento de primera línea 2 lo hicieron con ciclofosfamida, 17 solo con inmunosupresor y 16 pacientes con globulina antitimocito e inmunosupresor; mientras que de los 21 pacientes que recibieron segunda línea de tratamiento 2 recibieron ciclofosfamida, 12 pacientes recibieron solo inmunosupresor y 7 pacientes globulina antitimocito e inmunosupresor; de los 7 pacientes restantes que recibieron tercera o cuarta línea de tratamiento 2 recibieron GAT mas inmunosupresor mientras que 5 recibieron combinaciones de otros inmunosupresores y ningún paciente recibió ciclofosfamida como tercera línea de tratamiento o posterior. Del total de pacientes en cualquier fase de tratamiento 4 recibieron ciclofosfamida, 9 solo tratamiento inmunosupresor y 22 pacientes globulina antitimocítica mas inmunosupresión, correspondiendo al 11.4%, 25.7% y 62.9% respectivamente.

En la tabla número 4 se resumen las respuestas alcanzadas de acuerdo al tratamiento recibido, se puede observar que de los 4 pacientes que recibieron ciclofosfamida el 50% alcanzo una respuesta parcial, ningún paciente alcanzo respuesta completa y 50% no alcanzaron ningún grado de respuesta; para los pacientes en manejo únicamente con inmunosupresor la tasa de respuesta global fue de 77.7% con una respuesta completa de 22.2%, una respuesta parcial de 55.5% y 22.2% de los pacientes no alcanzaron respuesta; mientras que para la rama con globulina antitimocito mas inmunosupresión la respuesta global fue de 59%, con 31.8%, 27.2% y 40.9% de respuestas completas, parciales y sin respuesta respectivamente, al realizar el análisis estadístico

entre los tres grupos de pacientes no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de ellos con una p de 0.43.

Tabla 4: Grado de respuesta de acuerdo a tratamiento recibido

	Respuesta global (n= / %)	Respuesta completa (n= / %)	Respuesta parcial (n= / %)	Sin respuesta (n= / %)
Ciclofosfamida	2 / 50	0 / 0	2 / 50	2 / 50
Inmunosupresión	7 / 77.7	2 / 22.2	5 / 55.5	2 / 22.2
GAT + inmunosupresión	13 / 59.0	7 / 31.8	6 / 27.2	9 / 40.9

Se evaluó también el grado de respuesta alcanzado por cada tratamiento de acuerdo al número de línea de tratamiento, encontrando que la rama de GAT más inmunosupresión presenta la mayor proporción de respuestas completas en cualquier línea de tratamiento con 31.2%, 42.8% y 50% de respuestas completas en primera, segunda y tercera líneas de tratamiento respectivamente, mientras que el tratamiento con inmunosupresor solo muestra predominio de respuestas parciales con 41.2%, 41.7% y 60% de respuestas parciales en primera, segunda y tercera línea respectivamente. Sin embargo esta diferencia de respuestas no resultó estadísticamente significativa al realizar el análisis estadístico. El tratamiento con ciclofosfamida mostró respuestas parciales de 50% en primera y segunda línea, sin ser usado en tercera línea de tratamiento. En la tabla número 5 se muestran los resultados completos por tratamiento y línea de tratamiento presentando porcentajes de respuestas completas, parciales y sin respuesta.

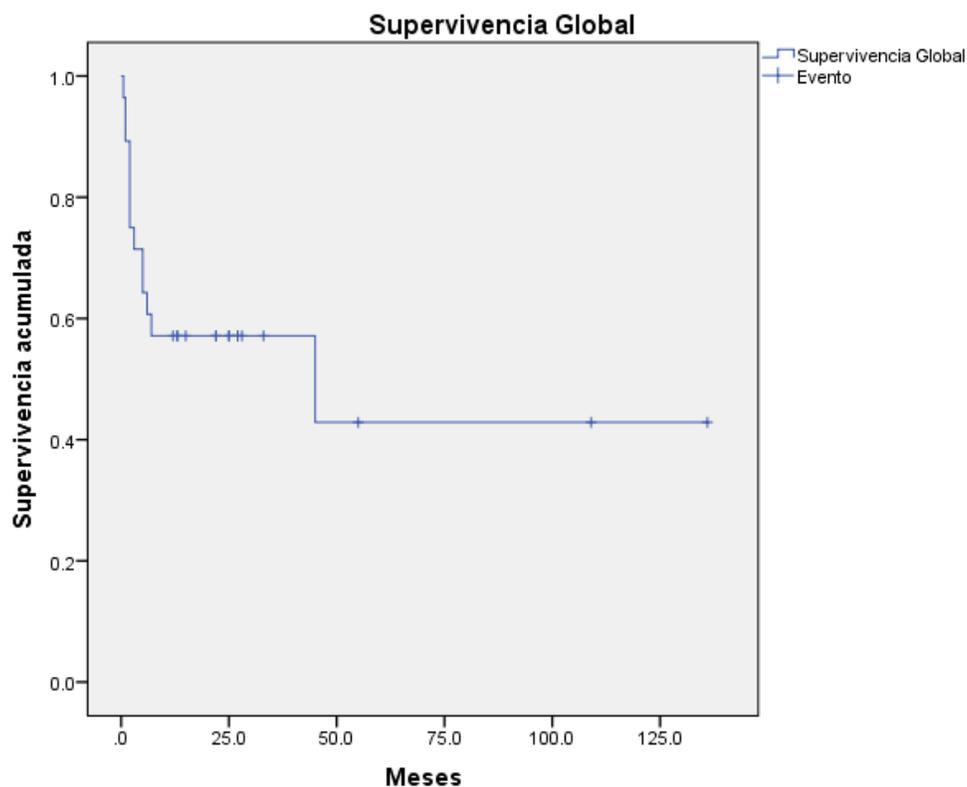
Tabla 5: Grado de respuesta por tratamiento y número de línea de tratamiento

	1ª Línea de tratamiento			2ª Línea de tratamiento			3ª Línea de tratamiento		
	RC	RP	SR	RC	RP	SR	RC	RP	SR
Ciclofosfamida	0%	50%	50%	0%	50%	50%	-	-	-
Inmunosupresión	23.5%	41.2%	35.3%	41.7%	41.7%	16.6%	20%	60%	20%
GAT + inmunosupresión	31.2%	31.2%	37.5%	42.8%	28.6%	28.6%	50%	0%	50%

RC: Respuesta Completa, RP: Respuesta Parcial, SR: Sin respuesta

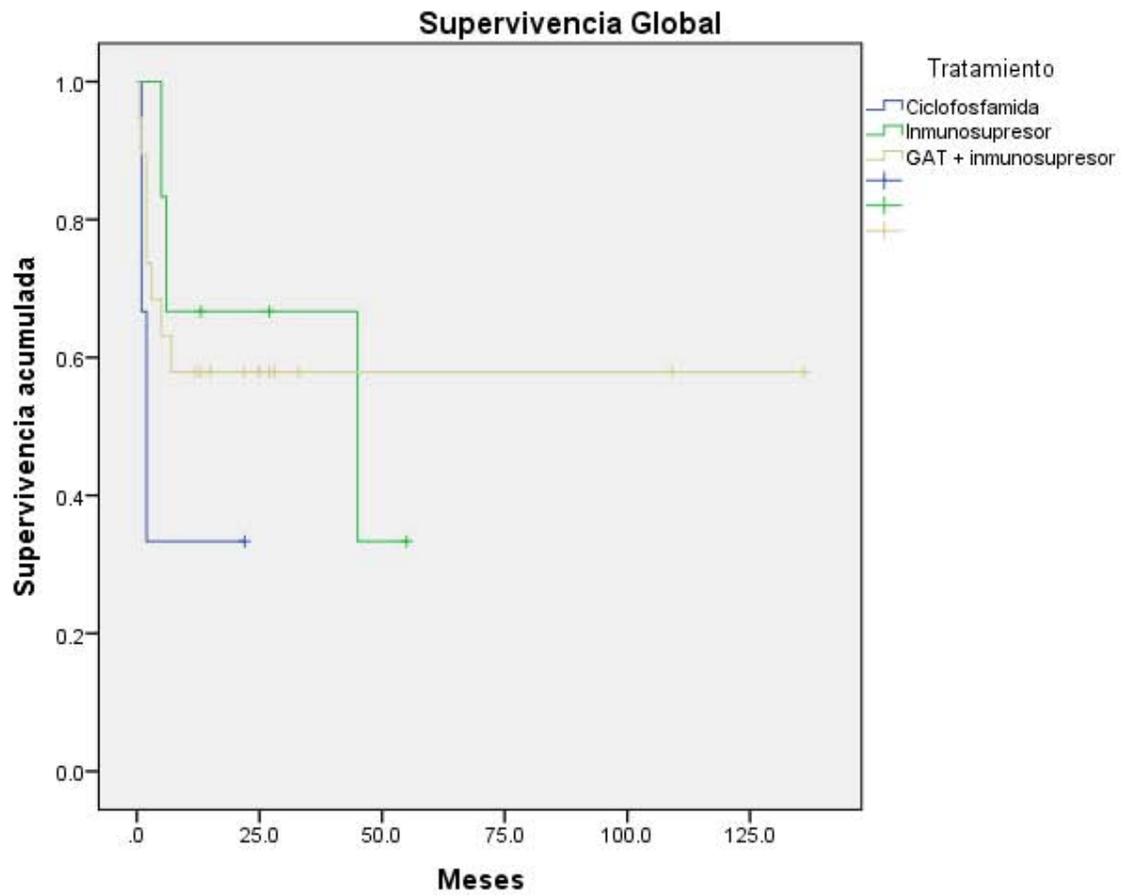
Se estimó la supervivencia por el método de Kaplan Meier encontrando que para el grupo total de pacientes la mediana de supervivencia fue de 45 meses como se aprecia en la figura número 1.

Figura 1: Supervivencia global de todo el grupo



Al realizar la determinación de supervivencia de acuerdo al tratamiento recibido se encontró una mediana de 2 meses para los pacientes tratados con ciclofosfamida, 45 meses para los pacientes tratados solo con inmunosupresor y no se alcanzó la mediana para aquellos pacientes que recibieron tratamiento con GAT mas inmunosupresor, sin embargo al realizar la comparación global del efecto del tratamiento por medio del método de Mantel-Cox no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con una p de 0.43 como se muestra en la figura 2 donde se puede ver la sobrevida global por tratamiento recibido.

Figura 2: Supervivencia Global por tratamiento recibido



## DISCUSION

La anemia aplásica es una enfermedad poco común, más aun su variedad severa y muy severa, ya que se ha estimado su incidencia en nuestro país en poco menos de 5 casos por cada millón de habitantes,<sup>15</sup> Sin embargo al ser el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” un hospital de referencia de alta especialidad no resulta raro encontrar pacientes con este diagnóstico en el servicio de Hematología por lo que resulta importante conocer la efectividad de los tratamientos utilizados en nuestro servicio para dirigir la elección del mejor esquema terapéutico en estos pacientes.

En el presente estudio se pudieron evaluar un total de 35 pacientes con anemia aplásica severa y muy severa, siendo sus características demográficas congruentes con las reportadas en la literatura mundial,<sup>2,3</sup> sin encontrar un predominio evidente por género, así también con mayor número de casos de anemia aplásica severa sobre la muy severa,<sup>16</sup> cabe señalar que nuestro grupo de pacientes presento una media de edad de 40.1 años la cual es superior a la reportada en otros estudios,<sup>1</sup> sin embargo se debe notar que el universo de pacientes atendidos en este servicio de hematología se trata únicamente de adultos por lo que la media de edad se encuentra por tal motivo sesgada hacia edades mayores.

Al evaluar la biometría hemática de los pacientes al ingreso se encontró una marcada disminución del conteo de neutrófilos, plaquetas y reticulocitos, valores esperados en pacientes cursando con esta patología<sup>4</sup> así como un descenso menos marcado del número absoluto de leucocitos lo cual corresponde con la inversión de la relación linfocitos / neutrófilos que se produce en esta enfermedad dada la fisiopatología descrita de lesión de la célula tallo hematopoyética mediada por linfocitos T activados los cuales se encuentran sobre estimulados por diversas citocinas principalmente interferón gamma.<sup>12-14</sup>

Llama la atención que la mayor parte de los pacientes requirieron dos o más líneas de tratamiento para alcanzar algún grado de respuesta ya que en el grupo estudiado se encontró que el número de líneas de tratamiento recibidas por los pacientes fue de 1.8 lo cual está en relación con las tasas de respuesta del tratamiento así como al prolongado tiempo entre el inicio del tratamiento y la mejoría de los parámetros hematológicos, llevando esto a considerar otras líneas de tratamiento para alcanzar un resultado satisfactorio.<sup>19</sup>

Se determinaron las tasas de respuesta a los 3 y 6 meses dada la evidencia de la literatura de que las respuestas de la enfermedad no se obtienen antes de las 10 semanas de iniciado el tratamiento<sup>26,27</sup> encontrando a los 3 meses una respuesta global de 51.9% y a los 6 meses del 78.3% correspondiendo esta última con las tasas de respuesta esperadas con los tratamientos

disponibles en la actualidad<sup>31,32</sup> Resulta importante destacar que aunque a los 3 meses del inicio del tratamiento ya se presentaba respuesta en aproximadamente la mitad de los pacientes, el grado de respuesta y porcentaje de pacientes respondedores se fue incrementando con el paso del tiempo alcanzando su máximo a los 6.7 meses en promedio pero con un amplio rango que fluctuó entre los 2 y 22 meses, además con mayor proporción de respuestas completas al pasar del tiempo desde un 0% a los 3 meses hasta 8.7% a los 6 meses y 25.7% como valor máximo al termino del seguimiento, lo cual pone en evidencia la naturaleza crónica e insidiosa de esta enfermedad tanto en su presentación como en la respuesta al tratamiento.<sup>16</sup>

Al determinar los parámetros hematológicos máximos alcanzados por los pacientes posteriores al tratamiento se aprecia la importante mejoría del número absoluto de neutrófilos alcanzando una media muy por encima de los  $1500 \times 10^3/\mu\text{L}$  requeridos para considerar respuesta completa<sup>2,3</sup> no siendo así con el recuento plaquetario el cual a pesar de haber mostrado un incremento considerable de los valores previos y posteriores al tratamiento no alcanzo la media la cifra normal de plaquetas quedándose en  $103 \times 10^3/\mu\text{L}$  lo cual una vez más confirma y apoya los mecanismos fisiopatológicos implicados con un mayor compromiso de la serie megacariocítica con respecto a la mieloides y eritroide.<sup>17</sup>

Se documentaron 13 defunciones durante el periodo de seguimiento las cuales presentaron como causa procesos infecciosos en 76.9% y complicaciones hemorrágicas en 23.1% siendo estas dos causas las principales descritas en la literatura médica como complicaciones de la propia enfermedad y del tratamiento<sup>29</sup> el cual previo a obtener mejora de los parámetros hematológicos produce un periodo variable de mayores citopenias incluso que al diagnóstico, predisponiendo por lo tanto a este tipo de complicaciones, sumando estos factores a la de por si elevada morbimortalidad de esta enfermedad.<sup>28</sup>

De la información recolectada en este estudio podemos evidenciar que para elegir entre los diferentes tratamientos disponibles no se siguieron patrones homogéneos durante el tiempo del estudio, ya que el manual de procedimientos de nuestro servicio marca como primera línea de tratamiento la globulina antitímocítica mas ciclosporina solo 16 de los 35 pacientes que iniciaron tratamiento lo hicieron con este esquema mientras que el resto lo hicieron con ciclofosfamida o con otros inmunosupresores como monoterapia; mismo patrón fue observado en los pacientes que recibieron segundo esquema de tratamiento o posteriores, sin embargo al evaluar todos los tratamientos recibidos por cada paciente se puede encontrar que el 62.9% recibieron la globulina antitímocítica en algún momento de su tratamiento.<sup>27,28</sup> Ciertamente al tratarse este estudio de una revisión retrospectiva se deberá tomar este dato con cautela ya que carecemos de información sobre las posibles comorbilidades u otras circunstancias que pudieron haber guiado la decisión del tratamiento en el contexto del paciente individual, ya que como se ha mencionado anteriormente el manejo inmunosupresor con globulina antitímocítica predispone a complicaciones que aunadas a

factores individuales de cada paciente pudieran incrementar la morbimortalidad asociada al tratamiento.<sup>28</sup> Cabe mencionar también que la elección del tratamiento recibido por los pacientes debe considerar no solo los criterios de elegibilidad y posibles comorbilidades o complicaciones, sino que al tratarse de un hospital institucional se debe considerar la disponibilidad de los diversos medicamentos en un momento dado, por lo que es posible que el desabasto de fármacos contribuyera a la decisión del tratamiento a elegir.

Mención especial merece el hecho de que en esta revisión de 12 años de experiencia en nuestro servicio ningún paciente fue llevado a trasplante de médula ósea como parte del tratamiento, a pesar de la gran cantidad de evidencia que lo apoya.<sup>21-27</sup> Sin embargo como principal factor a considerar puede mencionarse el promedio de edad de nuestro grupo de pacientes que se encontró en 40.1 años, siendo de esta manera superior al considerado como ideal para ser un candidato idóneo para trasplante alogénico ya que está comprobada la relación clara que hay entre la edad y el pronóstico post trasplante<sup>25</sup> no siendo así con el tratamiento inmunosupresor donde no se ha comprobado una relación entre la edad y las tasas de respuesta al tratamiento.<sup>29</sup> Por lo que de acuerdo a esta revisión los pacientes eran candidatos a manejo inmunosupresor más no a trasplante, siendo muy posiblemente esta la explicación de la ausencia de trasplantes alogénicos en nuestro grupo de pacientes.

Otra explicación para este hecho radica en las elevadas tasas de respuesta global alcanzadas en la actualidad con los esquemas a base de globulina antitimocito las cuales son muy cercanas a las respuestas esperadas con trasplante<sup>28</sup> pero con menor incidencia de complicaciones crónicas relacionadas con tal procedimiento como por ejemplo la enfermedad injerto contra huésped<sup>23</sup> por lo que la elección de tratamiento con globulina antitimocítica en lugar de trasplante alogénico en estos pacientes puede proveer mejor calidad de vida y menores complicaciones a largo plazo.

Al analizar las respuestas alcanzadas de acuerdo al tratamiento recibido se encontraron tasas de respuesta global de 50%, 77.7% y 59% para los pacientes que recibieron ciclofosfamida, inmunosupresión y GAT mas inmunosupresión respectivamente, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre el grado de respuesta de los tres grupos, no obstante el grado de respuesta completa obtenido en la rama de GAT mas inmunosupresión fue el mayor de los tres grupos representando el 31.8% en contraste de los pacientes tratados con ciclofosfamida o inmunosupresión sola donde la mayor parte de las respuestas correspondió a respuestas parciales, debe notarse sin embargo la gran disparidad del número de pacientes entre los grupos de tratamiento ya que la mayoría se encuentran en el esquema de GAT mas inmunosupresión y solo 4 pacientes recibieron tratamiento a base de ciclofosfamida; por lo que no es posible obtener conclusiones definitivas sobre la superioridad de algún tratamiento en esta cohorte de pacientes.<sup>17,28</sup> Se mostró además que el grado de respuesta alcanzado por cada tratamiento no presenta variación de acuerdo a la línea de tratamiento donde se use, ya que al realizar este

análisis se encontró que la rama GAT mas inmunosupresión fue la que presento las mayores tasas de respuestas completas independientemente de la línea de tratamiento, por lo que se apoya el uso de globulina antitímocito no solo como primera línea sino también en posteriores.<sup>28</sup>

Estimando la supervivencia global por el método de Kaplan Meier se determinó una mediana de supervivencia global de 45 meses en todo el grupo de pacientes lo cual muestra una clara ventaja en la supervivencia de los pacientes independientemente de la elección del tratamiento en el sombrío pronóstico de esta enfermedad de acuerdo a su evolución natural.<sup>1,2</sup> Mientras que evaluando las curvas de supervivencia de acuerdo al tratamiento recibido se encontró que el tratamiento con GAT mas inmunosupresión es el que aparentemente muestra una mejoría en la supervivencia al no alcanzarse la mediana en nuestro grupo de pacientes sin embargo esta diferencia no resulto estadísticamente significativa al realizar el análisis, esto debido probablemente al número de pacientes o al tiempo de seguimiento de nuestra cohorte. Dado que según lo descrito en la bibliografía sobre el tema actualmente es el tratamiento que presenta mejores tasas de respuesta después del trasplante alogénico de médula ósea.<sup>28</sup> Por lo que nuestros resultados orientan hacia un comportamiento similar en el pronóstico de nuestros pacientes con los tratamientos empleados actualmente en nuestro servicio.

## CONCLUSIONES

La anemia aplásica es una patología poco frecuente a nivel mundial pero relevante como parte de las patologías encontradas en los servicios de Hematología de alta especialidad; la cual en su variedad severa y muy severa representa un reto terapéutico por la elevada morbimortalidad asociada a la misma así como a su tratamiento.

Desde hace más de 4 décadas se ha revolucionado completamente el pronóstico de la enfermedad con la introducción de diferentes alternativas terapéuticas, desde el uso de corticoides, factores de crecimiento y andrógenos hasta el trasplante alogénico de médula ósea y la Globulina Antitimocítica; estos dos últimos considerados en la actualidad el tratamiento de elección para el manejo de esta entidad.

La respuesta al tratamiento inmunosupresor cuando la hay, es lenta y progresiva, alcanzando de acuerdo a esta revisión su máximo después de los 6 meses de iniciado el tratamiento, lo cual predispone a un largo periodo de citopenias profundas que elevan la morbimortalidad de esta enfermedad de por sí con muy pobre pronóstico. Dentro de las complicaciones que causan la defunción en estos pacientes se encuentran en primer lugar los procesos infecciosos seguidos por las hemorragias.

Aunque considerado desde hace tiempo como único tratamiento curativo y el que ofrece la mayor tasa de respuestas completas, el trasplante alogénico de médula ósea no puede ser considerado como tratamiento de elección en todos los contextos clínicos, ya que se han demostrado diversos factores que impactan el resultado de estos pacientes por lo que la elección del candidato correcto para el procedimiento resulta de suprema importancia para obtener resultados positivos a largo plazo.

Los esquemas de inmunosupresión combinada basados en Globulina Antitimocítica han demostrado elevadas tasas de respuestas globales, muy cercanas a las obtenidas con trasplante alogénico, por lo que el uso de esta droga como primera línea de tratamiento continua siendo una alternativa muy valiosa para la mayor parte de los pacientes con esta enfermedad. Sin embargo consiguiendo respuestas en un tiempo prolongado desde el inicio del tratamiento con lo que puede favorecer las complicaciones tempranas asociadas y con alto porcentaje de respuestas parciales únicamente.

Se puede concluir que aunque ambos tratamientos tienen buenas tasas de respuestas, no se puede establecer la superioridad de alguno de ellos en la práctica diaria frente al paciente, ya que la adecuada elección del candidato correcto para cada tratamiento supone gran parte de las

posibilidades de éxito al evaluar las características individuales de cada paciente en conjunto con las respuestas y complicaciones esperadas para cada tratamiento, obteniendo con ello el equilibrio adecuado que nos ofrezca los mejores resultados en conjunto.

La supervivencia de los pacientes con anemia aplásica severa y muy severa ha mostrado mejoría a través de los años, relacionado principalmente con la introducción de tratamientos altamente efectivos y al adecuado control de las complicaciones, por lo que podremos esperar a futuro una mayor sobrevida aún al mejorar el tratamiento de soporte de estos pacientes, disminuyendo con ello la mortalidad asociada al tratamiento y de esa forma mejorando las expectativas a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kaushansky K. Williams Hematology: Aplastic Anemia: Acquired and Inherited. 8va. Ed. McGraw-Hill, 2010. Chapter 34.
2. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1982;306:645-52
3. Thomas, ED; Storb, R. Acquired severe aplastic anemia: progress and perplexity. *Blood* 1984;64:325-28.
4. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108(8):2509-2519.
5. Appelbaum FR, Fefer A, Cheever M, et al. Treatment of aplastic anemia by bone marrow transplantation in identical twins. *Blood* 1980;66:1033-9.
6. Knospe WH, Crosby WH. Aplastic anemia a disorder of the bone marrow sinusoidal microcirculation rather than stem-cell failure?. *Lancet* 1971;1:20-2.
7. Young M, Mortimer P. Viruses and bone marrow failure. *Blood*. 1984;63:724-37.
8. Baranski B, Armstrong G, Truman JT, et al. Epstein-Barr virus in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1988;109:695-704.
9. Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. *Br J Haematol*. 2010;149(6):890-895.
10. Solomou EE, Rezvani K, Mielke S, et al. Deficient CD4+ CD25+ FOXP3+ T regulatory cells in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007;110(5):1603-1606.
11. Torok-Storb B, Johnson GG, Bowden R, Storb R. Gamma-interferon in aplastic anemia inability to detect significant levels in sera or demonstrate hematopoietic suppressing activity. *Blood* 1987;69:629-33.
12. Zoumbos NC, Gascon P, Djen JY, et al. Circulating activated suppressor T lymphocytes to aplastic anemia. *N Engl J Med* 1985- 312:113-18.
13. Klingeman HG, Ecaves CL. Colony stimulating factors. *Bone marrow transpl* 1988;3:177-84.

14. Gascon P, Zoumbos N, Young N. Analysis of natural killer cell in patients with aplastic anemia. *Blood* 1986;67:1349-55.
15. Benítez H. 2002. Síndromes de falla medular. *Gac Med Mex.* 138 (1): 519-525.
16. Rozman C, Marin P, Mondedeu B, Montserrat E. Criteria for severe aplastic anemia. *Lancet* 1987;11:955-7.
17. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and Treatment of Acquired Aplastic Anemia. *Hematol Oncol Clin.* 2009; 23: 159-170.
18. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1979;53:504-14.
19. Passweg JR, Marsh J. Aplastic Anemia: First-line Treatment by Immunosuppression and Sibling Marrow Transplantation. *Hematology* 2010; 2010:36-42
20. Pizzuto J, Conte G, Sinco A, et al. Use of androgens in acquired aplastic anemia: relations in response etiology and severity. *Acta Haematol* 1980;64:18-24.
21. Socié G. Allogeneic BM transplantation for the treatment of aplastic anemia: current results and expanding donor possibilities. *Hematology* 2013 2013:82-86.
22. Ades L, Mary JY, Robin M, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 2004;103(7):2490-2497.
23. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood* 2007;110(4):1397-1400.
24. Viollier R, Socie G, Tichelli A, et al. Recent improvement in outcome of unrelated donor transplantation for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(1):45-50.
25. Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. *Haematologica* 2010;95(12):2119-2125.
26. Mathé G, Schwarzenberg I. Treatment of bone marrow aplasia by bone marrow graft after conditioning with antilymphocyte globulin: long term results. *Exp Hematol* 1976;4:256-64.
27. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009;147(1):43-70.

28. Champlin RE, Ho WG, Gale RP. A randomized controlled trial of antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia. *New Engl J Med* 1983;308:113-18.
29. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2009;144(2):206-216.
30. Deeg HJ, Leisenring W, Storb R. Long-Term Outcome After Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia. *Blood* 1998;91(10):3637-3645.
31. Passweg J, Aljurf M. Treatment and hematopoietic stem cell transplant in aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(2):161.
32. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011;365(5):430-438.
33. Marsh JC, Ganser A, Stadler M. Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired bone marrow failure states. *Semin Hematol*. 2007; 44(3):138-147.
34. Alsultan A, Goldenberg NA, Kaiser N, Graham DK, Hays T. Tacrolimus as an alternative to cyclosporine in the maintenance phase of immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(5):626-630.
35. McCartney C, Freilich M, Odame I, Charpentier K, Dror Y. Complete response to tacrolimus in a child with severe aplastic anemia resistant to cyclosporin A. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(4):525-527.
36. Trueba E, López MA, de Diego J, González M, Alvarado M, Jiménez RM. Anemia aplásica. Respuesta al tratamiento. *Rev Biomed* 2001; 12 (Supl 1):S1-S93.