

11237

113

205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social

Hospital General Centro Médico "La Raza"

**"Estudio Comparativo de Ciclosporin "A"
y Bolos de Metilprednisolona en Pacientes
Pediátricos con Anemia Aplásica
Adquirida Severa".**



IMSS
SEGUROS AL SECTOR SOCIAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A

Dr. Eduardo Nava Eslava

México, D.F.

Febrero 1990

RECIBIDA CON
FALTA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Título.....	1
Objetivo.....	2
Antecedentes científicos.....	3
Planteamiento del problema.....	11
Hipótesis.....	12
Material y método.....	13
Resultados.....	19
Discusión.....	39
Conclusiones.....	42
Bibliografía.....	43

**" ESTUDIO COMPARATIVO DE
CICLOSPORIN "A" Y BOLOS
DE METILPREDNISOLONA EN
PACIENTES PEDIATRICOS
CON ANEMIA APLASICA
ADQUIRIDA SEVERA "**

OBJETIVO

Conocer la respuesta de la anemia aplásica adquirida severa, al tratamiento con ciclosporin "A" en comparación con los bolos de metilprednisolona, en pacientes pediátricos.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La anemia aplásica descrita por Ehrlich en 1888; se define actualmente como el desarrollo de pancitopenia periférica debida a la reducción o depleción de las células hematopoyéticas precursoras en la médula ósea, que son sustituidas por grasa.

(1)

Se ha clasificado en constitucional y adquirida.

La forma constitucional o congénita se acompaña de defectos congénitos como: agenesia o hipoplasia de pulgar y radio, talla baja, microcefalia, ocasionalmente retraso mental e hiperpigmentación de la piel. No se ha podido demostrar su carácter genético pero en los linfocitos de la sangre periférica hay un incremento en el número de rupturas, separaciones y endoreduplicaciones cromosómicas; con lo que se establece el diagnóstico.

La forma adquirida es la más frecuente, su relación con la congénita es de 1:2.2 hasta 1:8.5; en México se informa una proporción de 1:5; se divide en

idiopática y secundaria. De acuerdo a los estudios en la población pediátrica se ha podido determinar la causa en 48% de los casos; en la gran mayoría no se conoce la etiología y forman el grupo de la anemia aplásica adquirida idiopática. (2)

Cierto número de agentes físicos, químicos e infecciosos pueden dañar la médula ósea y conducir a aplasia; entre los más importantes encontramos:

- 1.- Radiaciones ionizantes
- 2.- Medicamentos: cloranfenicol, hidantoínas, fenotiacinas, fenilbutazona, quinidina, barbitúricos, estreptomina, sulfonamidas, tiazidas, colchicina, clorodiazepóxido, acetazolamida.
- 3.- Insecticidas: clordane, DDT, paratión.
- 4.- Solventes: benceno, tetracloruro carbónico, pegamento de contacto (cemento)
- 5.- Infecciones: hepatitis viral, mononucleosis infecciosa, varicela, sarampión, tuberculosis, brucelosis, salmonelosis.

No se conoce la incidencia de la anemia aplásica adquirida en México. En el Hospital Infantil de México se informa que de las anemias estudiadas, corresponde a anemia aplásica adquirida 3.1% ; la observaron en 4.8 casos por cada 10 000 egresos y en 1.3% de 3111 necropsias. (3-6) Estudios realizados en Israel y siete ciudades europeas coinciden con los reportes de Dinamarca de 2.2 casos por millón al año, donde se incluyen las formas adquirida y congénita. Con respecto al sexo la relación es de 2:1 entre masculino y femenino, sin predominio de edad en los menores de quince años; (7-8) en México se informa una proporción masculino:femenino de 2:1 con predominio de la edad escolar (74%). Con respecto a la exposición a sustancias tóxicas se menciona su relación con insecticidas en 24 a 42%; a pinturas de aceite y solventes orgánicos en 14%; en relación al cloranfenicol del 2.8 al 11%. (9)

La anemia aplásica adquirida severa (AAS) es una enfermedad fatal a corto plazo: los pacientes fallecen por infección o hemorragia entre seis

y doce meses después de establecido el diagnóstico. Sus características clínicas son: anemia de instalación lenta y progresiva, hemorragias mucocutáneas e infecciones graves.

Existe un criterio internacional para la clasificación de la AAAS en la que se acepta en sangre periférica: hemoglobina menor de 10g/dl, cuenta corregida de reticulocitos menor de 1% , granulocitopenia menor de 500/mm³ y plaquetopenia menor de 20 000/mm³. En la médula ósea hipocelularidad marcada con menos de 30% de células hematopoyéticas. (10-11)

Se piensa que en la anemia aplásica adquirida idiopática estan involucrados mecanismos inmunológicos que suprimen la hematopoyesis de la médula ósea. En los cultivos de médula ósea normal a los que se agregan linfocitos HLA compatibles de pacientes con anemia aplásica se produce una supresión de colonias hematopoyéticas. Se demostró también que cuando se separan los linfocitos T supresores de los cultivos de la médula ósea de

pacientes con anemia aplásica no se inhibe la formación de colonias. (12-14)

Zoumbous y colaboradores identificaron a la linfocina gamma-interferón como el mediador de la supresión hematopoyética in vitro y lo asociaron a una expresión HLA-DR de los linfocitos T supresores, en la sangre periférica de pacientes con anemia aplásica. Estas células T expresan un antígeno (Tac) en el receptor de interleucina dos; las células Tac positivo liberan interferón y suprimen el desarrollo de células progenitoras in vitro, el interferón activa otras células T supresoras. Este proceso conduce a la perpetuación de la falla de la médula ósea. (15)

Se han utilizado diversos esquemas de tratamiento con resultados variables. Desde 1959 se administran los andrógenos con una utilidad muy discutida; la mayoría de los informes indican que no son efectivos en la forma severa de la enfermedad. (16-17) También se han empleado los esteroides por su impresionante efecto inmunosupresor.

En 1979 Bacigalupo empleó altas dosis de metilprednisolona y a partir de entonces otros autores utilizan este esquema terapéutico con un éxito del 50% y una sobrevida hasta de 37 meses en pacientes pediátricos (18-19). Otros autores no están de acuerdo en dar tratamientos largos por la mortalidad tan alta secundaria a infecciones y recomiendan esquemas cortos que disminuyen esta complicación pero con un fracaso mayor en la respuesta (20).

En la actualidad la mejor forma de tratamiento es el trasplante de médula ósea, con una sobrevida de 3 a 13 años hasta en el 84% de los pacientes (21-22). Cuando el paciente no tiene opción al trasplante de médula ósea, la alternativa es el uso de gamma-globulina antilimocito; con respuestas que varían del 45 al 70% de los pacientes, con una sobrevida de 4.7 años en 59% de los mismos (23-25). En nuestro medio no contamos con esta forma de tratamiento y el trasplante se encuentra en fase inicial; la gravedad y alta mortalidad del padecimiento justifican la investi-

gación de otros medicamentos: que permiten aumentar la sobrevida del paciente.

Los informes indican que el ciclosporin "A", fármaco inmunosupresor utilizado inicialmente en el trasplante de órganos puede ser empleado en la anemia aplásica adquirida severa. Inhibe el crecimiento tumoral y la respuesta inmune; se absorbe bien por la vía oral; el 90% del medicamento se metaboliza en el hígado y se elimina por la bilis. Incrementan sus niveles sanguíneos: el ketoconazol, cimetidina, trimetoprim sulfametoxazol IV. La rifampicina y fenitoína los reducen.

Los niveles terapéuticos observados en sangre son de 300-800 nanogramos por ml. Su efecto inmunosupresor es por la disminución de la producción de interleucina 2, otras linfocinas y el gamma-interferón, por inhibición en la producción de RNAm a través del bloqueo de una enzima catalizadora; inhibe también al precursor del linfocito T tóxico (26). La dosis necesaria para su impregnación y mantenimiento aun no ha sido bien estable-

cida en niños. La dosis con la cual se informan mejores resultados es de 10mg/kg/día, se disminuye después de la primera semana y se mantiene por tres meses; la respuesta se observa de 9 a 11 semanas de haber iniciado el tratamiento y se mantiene hasta por 18 meses. (27-31)

Los efectos tóxicos más conocidos son la nefrotoxicidad, casi siempre reversibles al disminuir la dosis o discontinuar el medicamento; los temblores, parestesias e hirsutismo son frecuentes; produce hiperplasia gingival; en la primera semana de tratamiento se presentan ocasionalmente náusea, anorexia e íleo, sobre todo con dosis altas. Otros efectos menos frecuentes son la hepatotoxicidad expresada con un incremento de las bilirrubinas que se produce cuando se emplea a dosis altas. (32)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anemia aplásica adquirida severa es un padecimiento grave; la mayoría de las veces fatal. Los tratamientos que ofrecen mejores resultados son: el trasplante de la médula ósea y la administración de globulina antitimocito; el trasplante de médula ósea se comienza a utilizar en nuestro hospital, pero aun pasaran algunos años para que se pueda ofrecer a todos los pacientes y la globulina antitimocito no está disponible en nuestro país. Teniendo en cuenta ésto y la dificultad para conseguir donadores HLA compatibles se justifica el empleo de fármacos como la metilprednisolona y el ciclosporin "A", con los que se informan resultados alentadores; sin embargo no se conocen las ventajas y desventajas de uno sobre otro. En un intento de aclarar este punto se planteó el presente trabajo.

¿Es mejor la respuesta al tratamiento de anemia aplásica adquirida severa con ciclosporin "A" que con bolos de metilprednisolona?

HIPOTESIS

Hi " En pacientes con anemia aplásica adquirida severa la respuesta al tratamiento con Ciclosporín "A" es más efectiva que con bolos de Metilprednisolona "

Ho " En pacientes con anemia aplásica adquirida severa la respuesta al tratamiento con Ciclosporín "A" no es más eficaz que con bolos de Metilprednisolona "

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron los pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia aplásica adquirida severa que ingresaron a los servicios de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza y del Hospital Pediátrico del Centro Médico Nacional, de Junio a Noviembre de 1989.

Se incluyeron pacientes de 0 a 16 años de edad independientemente del sexo con diagnóstico de certeza reciente de anemia aplásica adquirida severa.

Se excluyeron los pacientes con las formas moderada o congénita de la enfermedad; aquellos en los que la causa fueron los agentes citotóxicos y cuando se detectó daño hepático o renal.

No se incluyeron los pacientes que abandonaron el tratamiento

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, haciendo énfasis en los antecedentes hematológicos; contacto con sustancias tóxicas conocidas e infecciones. Se tomaron semanalmente los siguientes exámenes de laboratorio: biometría hemática completa, cuenta de reticulocitos y plaquetas; para la vigilancia de las complicaciones se tomaron pruebas de función hepática y renal que consistieron en: transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas directa e indirecta, proteínas totales, urea, creatinina y en caso necesario depuración de creatinina.

De acuerdo a la evolución del paciente también se tomaron: glucemia, urocultivo, coprocultivo, homocultivo, exudado faríngeo y cultivo de secreciones; hierro sérico, captación de hierro, índice de saturación de hierro, hemoglobina fetal e inmunoglobulinas séricas; telerradiografía de tórax y reacciones febriles para descartar enfermedades infecciosas.

Los pacientes se dividieron en dos grupos en forma aleatoria:

Grupo 1.- Pacientes que recibieron ciclosporin "A" del laboratorio Sandoz (Sandimmun)

Del día 1 al 7 a 10mg/kg/día V.O.
en dos dosis cada 12 hrs.

Del día 8 al 90 a 5 mg/kg/día V.O.
en dos dosis cada 12 hrs.

Grupo 2 .- Pacientes que recibieron bolos de metil-prednisolona del laboratorio Upjhon (Depo-medrol).

Del día 1 al 3 20mg/kg/día I.V.

Del día 4 al 7 10mg/kg/día I.V.

Del día 8 al 11 5mg/kg/día I.V.

Del día 12 al 20 2mg/kg/día I.V.

Del día 21 al 30 1mg/kg/día I.V.

El medicamento se diluyó en 50 a 100ml de solución fisiológica y se administró en infusión durante dos horas, se vigilaron estrechamente la presión arterial, frecuencia cardiaca y glucemia.

Todos los pacientes se mantuvieron hospitalizados, en el caso de metilprednisolona, durante el tratamiento con el fin de brindarles aislamiento protector y cuando su estado general lo requirió. En el caso de ciclosporín "A", de no tener infección se administró ambulatoriamente y acudieron para la toma de los exámenes de laboratorio.

En ambos grupos se estableció vigilancia clínica, paraclínica y se administró tratamiento de sostén con transfusiones y antibióticos cuando fué necesario. Se suspendieron los medicamentos cuando se presentaron complicaciones graves atribuidas al mismo.

Todos los pacientes fueron valorados a los 3 meses de iniciado el tratamiento; los criterios de respuesta se establecieron de la siguiente manera:

REMISION COMPLETA.

Clínicos: ausencia de los datos de anemia, hemorragias o infecciones secundarias a trombocitopenia

y neutropenia, desaparición de los requerimientos, transfusionales al terminar el tratamiento.

Paraclínicos: recuperación hematológica de las tres series sanguíneas a niveles normales para su edad, sexo y altura sobre el nivel del mar. En la médula ósea celularidad normal una vez terminado el tratamiento.

REMISION PARCIAL.

Clinícos: Disminución de las manifestaciones clínicas de anemia, hemorragias e infecciones secundarias a trombocitopenia y neutropenia, así como de los requerimientos transfusionales de paquete globular o plaquetas.

Paraclínicos: Plaquetas superiores a 50 000/mm³ y menores de 150 000/mm³. Granulocitos superiores a 500/mm³ y menores de 1500/mm³ y reticulocitos corregidos mayores de 1% al término del tratamiento. La médula ósea con celularidad mayor del 30%.

FALTA DE RESPUESTA.

Clinícos: Persistencia de las manifestaciones

clínicas de anemia, hemorragia o infecciones asociadas a trombocitopenia y neutropenia, meritorias de transfusiones frecuentes.

Paraclínicos: Reticulocitos corregidos menores de 1%; granulocitopenia menor de 500 por mm^3 , plaquetopenia menor de 20,000 por mm^3 . Médula ósea con celularidad menor del 30%.

Para valorar los parámetros establecidos se utilizó en los clínicos la prueba exacta de Fisher y en los paraclínicos la prueba U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Se estudiaron 9 pacientes con diagnóstico de certeza de anemia aplásica adquirida severa. Correspondieron 6 al sexo masculino (66.6%) y 3 al sexo femenino (33.3%), una relación masculino:femenino de 2:1. Las edades comprendidas fueron de 2 a 15 años con una media de 8.8 años.

Dos pacientes tuvieron el antecedente de contacto con DDT (22.2%); uno con cloranfenicol (11.1%), uno con barniz fresco (11.1%). En un paciente se comprobó su adicción a inhalar tinher y cemento(11.1%) en una paciente se corroboró hepatitis viral tipo B; en 3 pacientes (33.3%) no hubo antecedente de contacto con sustancias mielotóxicas.

Los signos y síntomas más frecuentes al momento del diagnóstico fueron de anemia y hemorragia. (cuadro 1) El tiempo de evolución antes del diagnóstico de certeza varió entre 8 a 120 días con una media de 54 días.

En relación de la respuesta al tratamiento, en el grupo 1: tratados con ciclosporin "A"; se incluyeron cuatro pacientes, todos del sexo masculino con edades de 5 a 12 años con una media de 7.75 años. En ninguno de los pacientes de este grupo hubo respuesta completa al tratamiento. En 2 pacientes (50%) la respuesta fué parcial y en los otros 2 hubo falta de respuesta y fallecieron al mes y dos meses de iniciado el tratamiento (tabla 1).

De los 4 pacientes con respuesta parcial en uno de ellos (caso 9) de 12 años de edad, se observó incremento en las cifras de las tres líneas celulares de sangre periférica y en el aspirado de la médula ósea se encontró hiperplasia de la serie eritroide, serie mieloide disminuida, serie megacariocítica disminuida y aumento de la celularidad sin llegar a ser normal. No presentó complicaciones al tratamiento y requirió sólo al inicio del mismo la transfusión de 3 paquetes globulares; no se observaron alteraciones hepáticas o renales; este paciente no acudió a la toma de biópsia posterior

al tratamiento (fig 1).

El otro paciente (caso 8) de 6 años de edad presentó recuperación de las series blanca y roja, las cifras de plaquetas se mantuvieron dentro de límites bajos moderados y la biopsia ósea se informó con series blanca y roja madurando pero con megacariocitos muy disminuidos; sólo requirió transfusión de paquete globular y concentrados plaquetarios en una ocasión durante el tratamiento; presentó hipertrofia gingival secundaria al medicamento y no cursó con alteraciones hepáticas o renales (fig. 2).

De los pacientes que fallecieron; uno de ellos, de 8 años de edad (caso 3) presentó septicemia por *E. coli* sangrado severo y requirió la transfusión de 70 unidades de concentrados plaquetarios y 4 de paquete globular, no se encontró incremento en ninguna de las 3 series; falleció por choque séptico a los 40 días de iniciado el tratamiento (fig. 3). El otro paciente de este grupo, de 5 años de edad (caso 5) presentó mala evolución,

y falleció a los 2 meses de iniciado el tratamiento por septicemia causada por *Klebsiella pneumoniae*, no tuvo incremento en la cuenta celular periférica, presentó sangrado importante y requirió transfusión de 45 unidades de concentrados plaquetarios y 10 de paquete globular; cursó con hiperplasia gingival secundaria al tratamiento (fig 4).

En el grupo 2: tratados con bolos de metilprednisona (tabla 2), se incluyeron 5 pacientes; 3 femeninos y 2 masculinos con edades de 2 a 15 años y una media de 9.8 años. En este grupo no hubo remisión completa en ninguno de los pacientes. Se consideró en remisión parcial a 2 de ellos (40%) falla al tratamiento en 3 (60%); de los que fallecieron 2.

De los pacientes con remisión parcial, una paciente de 2 años de edad (caso 2) presentó incremento de las series roja y blanca en sangre periférica, las plaquetas se mantuvieron en cifras bajas moderadas; la biopsia de médula ósea se informó con 50% de celularidad, series mieloide y eritroide recupe-

radas, megacariocitos muy escasos. Sus requerimientos transfusionales disminuyeron; sólo requirió apoyo transfusional al inicio del tratamiento con un paquete globular y no presentó efectos colaterales al medicamento (fig. 5).

La otra paciente de 10 años de edad (caso 6) mostró incremento de las 3 líneas celulares, la biópsia de hueso informó celularidad del 20 al 25% con disminución de los precursores de las 3 series, más intensa en la serie megacariocítica, al inicio del tratamiento se transfundió con 4 unidades de paquete globular y 29 unidades de concentrados plaquetarios, posteriormente los requerimientos transfusionales desaparecieron, no hubo complicaciones durante el tratamiento y presentó facies cushingoide al final del mismo (fig. 6).

De los pacientes que presentaron falla al tratamiento uno se encuentra con vida, masculino de 14 años (caso 10) que ha mantenido cifras de las tres series en sangre periférica prácticamente

sin cambios, la biópsia de hueso con hipocelularidad marcada y escasas células de las 3 series. Durante el tratamiento presentó acné y cefalea que se atribuyó a migraña ya que cursó con tensión arterial normal. Persiste con requerimientos transfusionales cada mes, no presentó complicaciones ni alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático ni renal (fig. 7).

De los pacientes que fallecieron en este grupo, una de ellos de 8 años de edad (caso 7) falleció al mes de iniciado el tratamiento, mantuvo mala evolución y se diagnosticó en ella hepatitis viral tipo B, desarrolló hemorragia en varios sitios y murió con cuadro sugestivo de hemorragia intracranéa, terminó el tratamiento sin complicaciones atribuidas al mismo (fig. 8).

El otro paciente; masculino de 15 años de edad (caso 4) falleció al mes de iniciado el tratamiento, con el antecedente de inhalar thinner y cemento; presentó hipertensión arterial al inicio del manejo la cual cedió 24 horas después, al morir

presentaba cuadro clínico sugestivo de septicemia; al final del tratamiento presentó insuficiencia renal aguda y derrame pericárdico que finalmente lo llevó al deceso (fig. 9).

No se incluyó en el estudio un paciente de 15 años que abandonó el tratamiento de ciclosporín "A" a la semana de haberlo iniciado (caso 1).

Al comparar el número de pacientes con respuesta parcial y falla al tratamiento, entre uno y otro medicamento no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Al comparar cada uno de los parámetros de laboratorio, en cuanto a respuesta parcial y falla al tratamiento, entre ambos fármacos, tampoco se encuentra diferencia estadísticamente significativa.

Paciente con anemia aplásica adquirida severa por grupo de edad y sexo.

Grupos de edad	Sexo				Total
	masculino		femenino		
	No	%	No	%	
0 - 4	0	0	1	11.1	1
6 - 10	3	33.3	2	22.2	5
11 - 15	3	33.3	0	0	3
Total	6	66.6	3	33.3	9

Etiología de la anemia aplásica en los pacientes estudiados.

Causa	No	%
D.D.T.	2	22.2
Cloranfenicol	1	11.1
Barniz fresco	1	11.1
Thinner y cemento	1	11.1
Hepatitis viral	1	11.1
Desconocida	3	33.3

Cuadro 1**Signos y síntomas al momento del diagnóstico de los pacientes con anemia aplásica adquirida severa.**

Signos y síntomas	Número de pacientes	%
Palidez de tegumentos	9	100
Equimosis	7	77
Petequias	6	66
Astenia y adinamia	5	55
Gingivorragias	4	44
Cefalea	4	44
Epistaxis	3	33
Anorexia	3	33
Fiebre	3	33
Hematuria	2	22
Evacuaciones con sangre	2	22
Pérdida de peso	2	22
Ataque al estado general	2	22

Tabla 1

Valores de laboratorio antes y después del tratamiento con ciclosporin "A".

casos		Hb g/dl	RC %	NA /mm ³	Pq /mm ³	CBH %	evolución
3	antes	5.6	0	32	3000	5	FTx
	después	9.1	0	23	7000		falleció
5	antes	7.8	0.3	14	10000	15	FTx
	después	7.8	0	0	10000		falleció
8	antes	6.4	0.5	351	2400	10	RPTx
	después	9.5	3.7	504	20000	15	vivo
9	antes	7.5	0.6	420	25000	10	RPTx
	después	8.8	2.6	567	84000		vivo

Hb = Hemoglobina

RC = Reticulocitos corregidos

NA = Neutrófilos absolutos

Pq = Plaquetas

CBH = Celularidad de biopsia de hueso

FTx = Falla al tratamiento

RPTx = Respuesta parcial
al tratamiento

Tabla 2

Valores de laboratorio antes y después del tratamiento con bolos de Metilprednisolona.

casos		Hb g/dl	RC %	NA /mm ³	Pq /mm ³	CBH %	evolución
2	antes	9.7	0.9	228	6000	10	RPTx
	después	11.7	1.7	1426	28000	50	vivo
4	antes	7.2	0.7	40	30000	15	FTx
	después	8.7	0.9	336	70000		falleció
6	antes	7.1	0.4	345	4400	10	RPTx
	después	8.7	0.7	548	29000	25	vivo
7	antes	8.3	0.5	0	3000	3	FTx
	después	12.7	0	0	4000		falleció
10	antes	5.4	0.5	192	10000	10	FTx
	después	7.6	0.5	162	31000	10	vivo

Hb - Hemoglobina

RC - Reticulocitos corregidos

NA - Neutrófilos absolutos

Pq - Plaquetas

CBH - Celularidad de biopsia de hueso

FTx - Falla al tratamiento

RPTx - Respuesta parcial al tratamiento

FIG. 1 MASCULINO DE 12 AÑOS TRATADO CON CICLOSPORIN "A".
EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DE LABORATORIO.

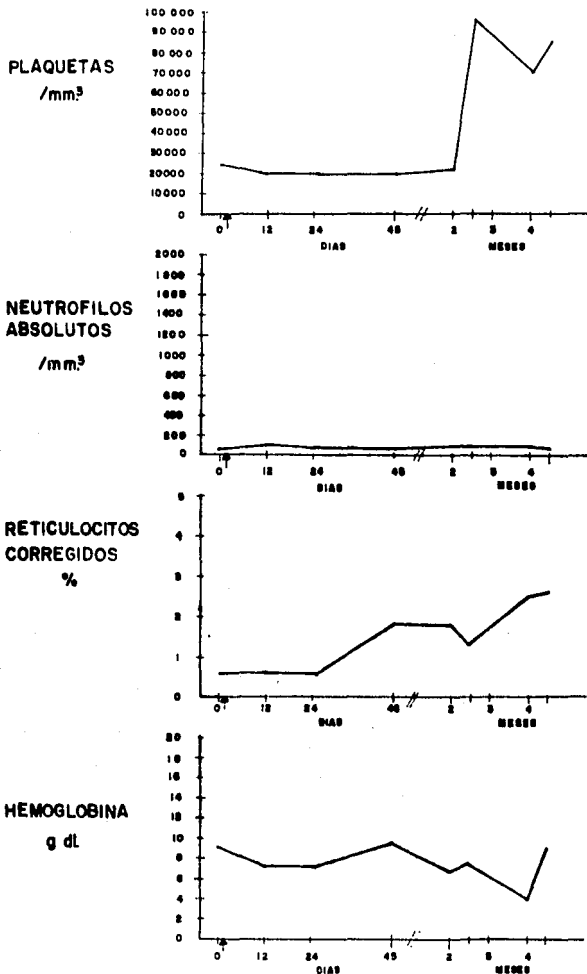


FIG. 2 MASCULINO DE 6 AÑOS TRATADO CON CICLOSPORIN "A".
EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DE LABORATORIO.

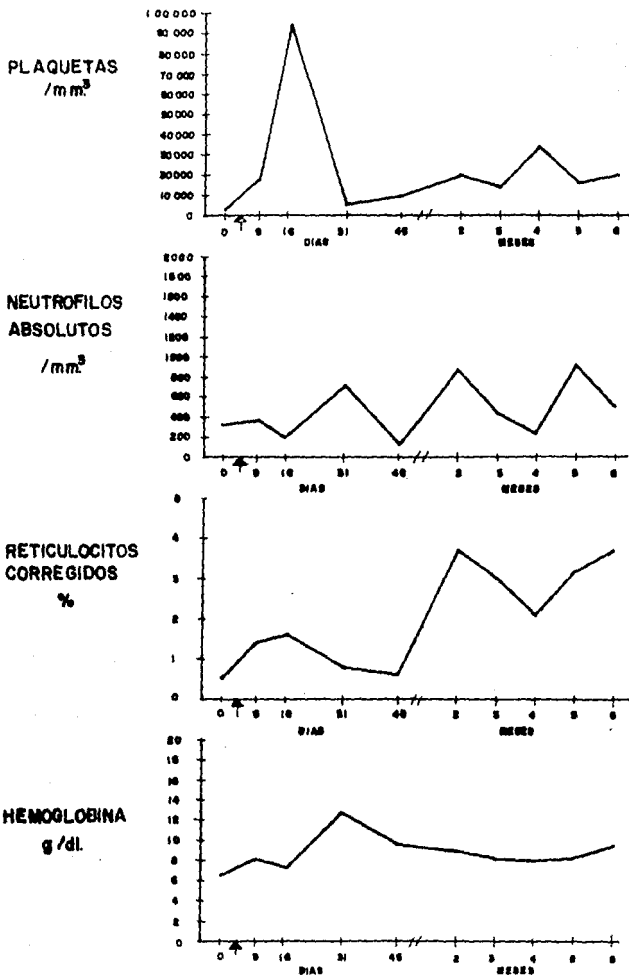


FIG. 3 MASCULINO DE 8 AÑOS TRATADO CON CICLOSPORIN "A".
EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DE LABORATORIO.

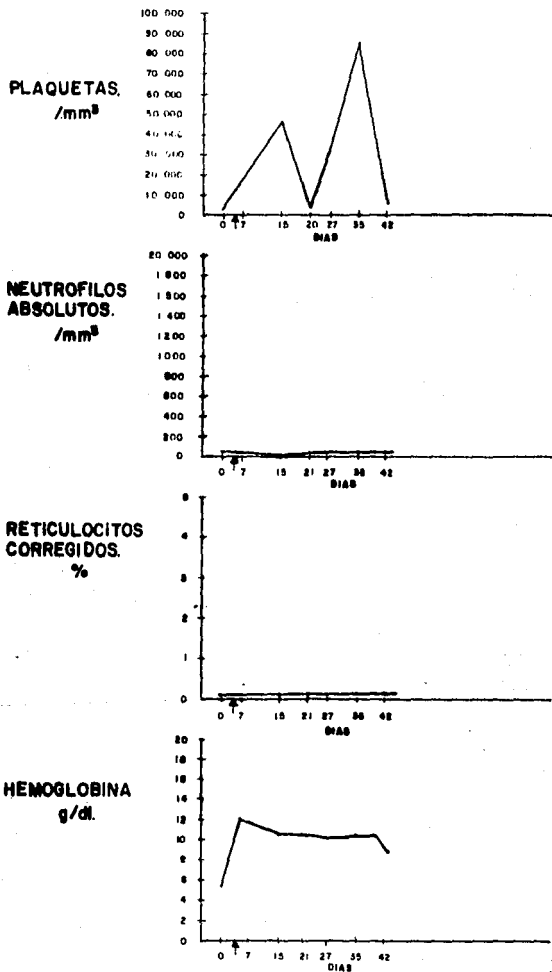


FIG. 4 MASCULINO, 5 AÑOS TRATADO CON CICLOSPORIN "A"
EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DE LABORATORIO.

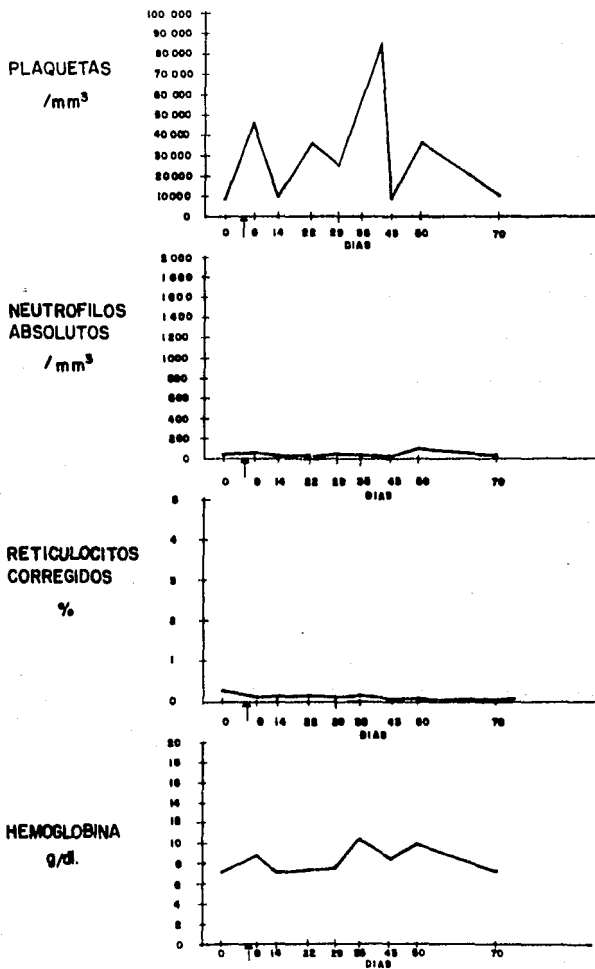


FIG. 5 FEMENINO DE 2 AÑOS TRATADA CON METILPREDNISOLONA.
EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DE LABORATORIO.

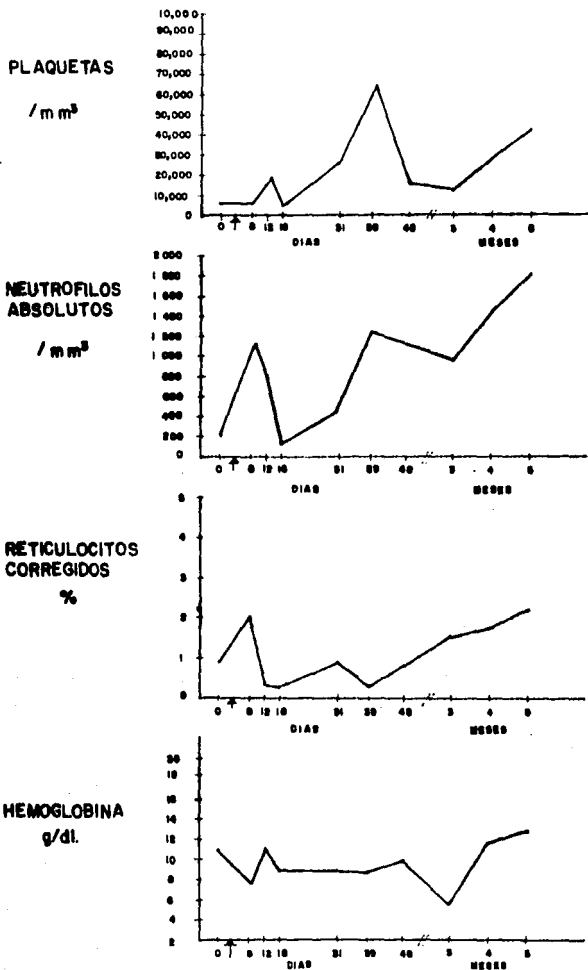


FIG. 6 FEMENINO DE 10 AÑOS TRATADA CON METILPREDNISOLONA.
EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DE LABORATORIO.

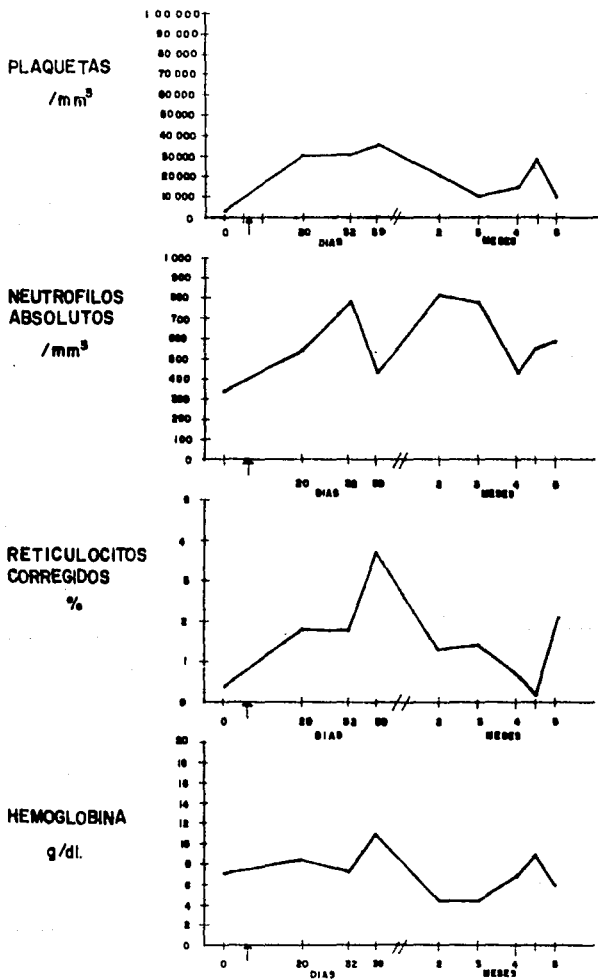


FIG. 7 MASCULINO DE 14 AÑOS TRATADO CON METILPREDNISOLONA, EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DE LABORATORIO.

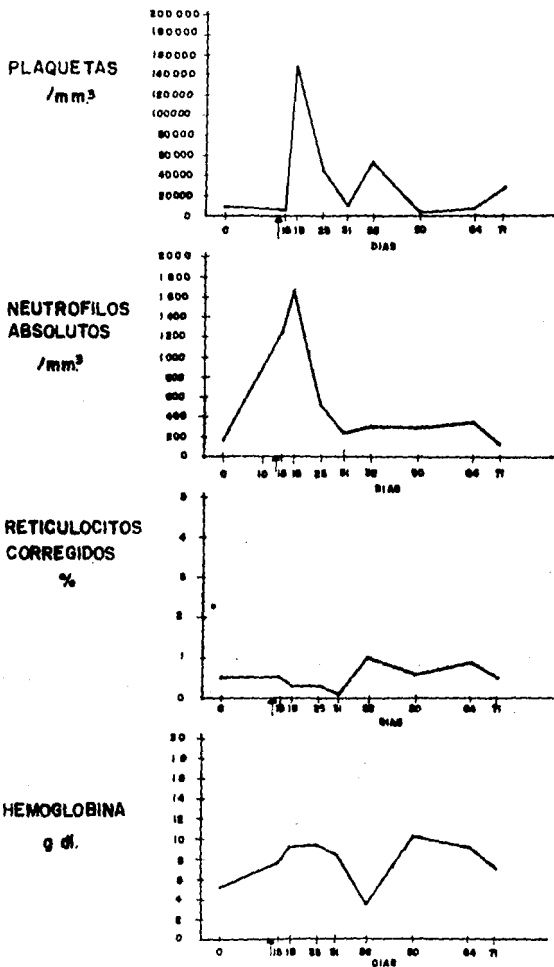


FIG. 8 FEMENINO DE 8 AÑOS TRATADA CON METILPREDNISOLONA. EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DE LABORATORIO.

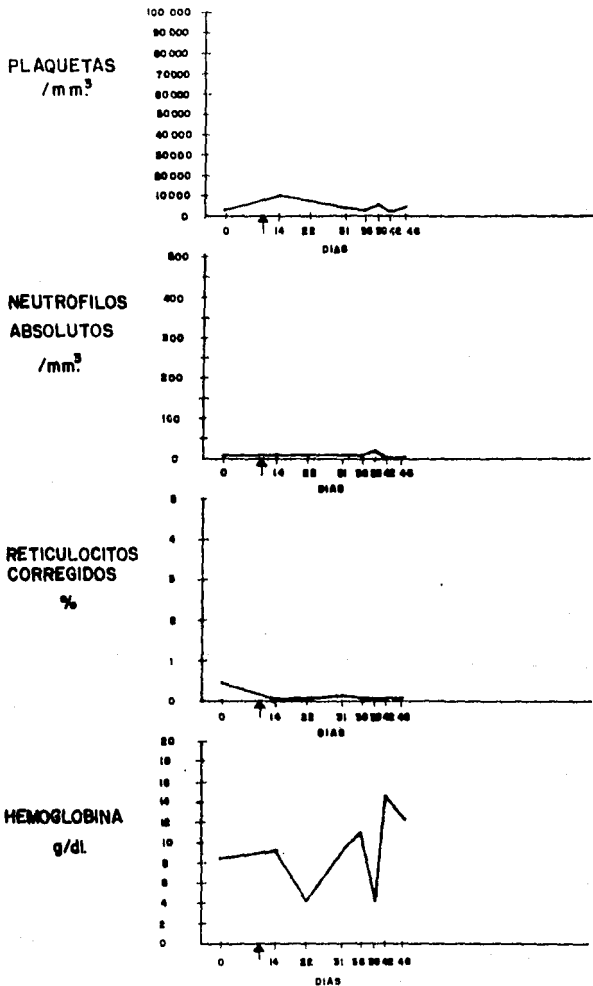
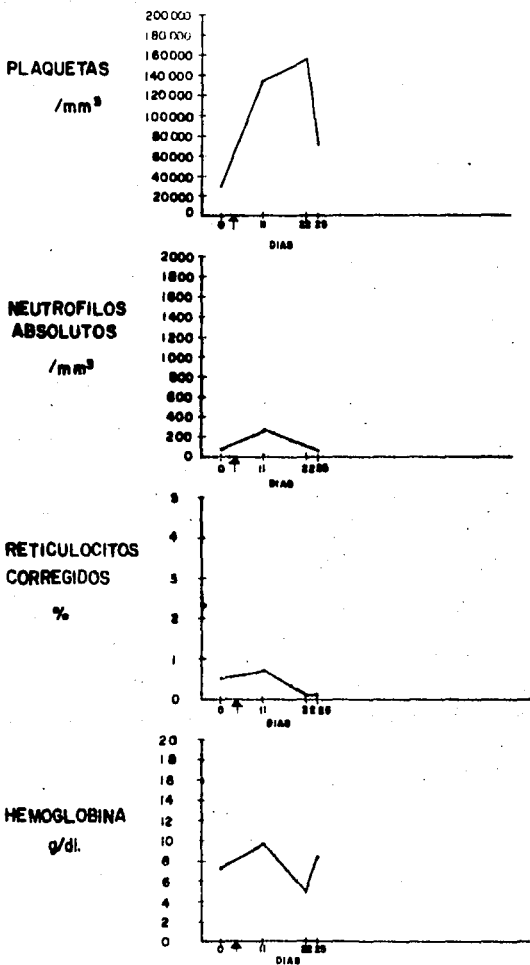


FIG.9 MASCULINO DE 15 AÑOS TRATADO CON METILPREDNISOLONA.
EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DE LABORATORIO.



DISCUSION

La anemia aplásica adquirida severa es una patología poco frecuente pero fatal. En el grupo de pacientes estudiados se observó una predominancia del sexo masculino de 2:1 que concuerda con otros informes. (2,7) En lo que se refiere a la edad es una patología que predomina en el escolar pues de los 9 pacientes , 8 (88.8%) fueron mayores de 5 años y 55% tuvieron edades entre 5 y 10 años.

Como ya se mencionó aproximadamente en el 50% de los pacientes con AAAS se encuentra el antecedente de contacto con mielotóxicos. De los 9 pacientes estudiados , tuvieron antecedente de contacto con insecticidas 2 (22.2%), con solventes 2 y cloranfenicol en 1, 22.2 y 11.1% respectivamente, una paciente tuvo hepatitis viral tipo B y en los 3 restantes no se encontró contacto con sustancias mielotóxicas. Lo que da un 22.2% de casos con diagnóstico y 33.3% de causa desconocida.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

En cuanto a la respuesta al tratamiento, se pudo documentar como respuesta parcial en cuatro de los nueve pacientes, con una distribución igual; dos en cada uno de los grupos; y con falta de respuesta en 5 (55.5), con una evolución fatal en 4 de ellos (44.4%); que concuerda con la respuesta informada previamente (tablas 1 y 2).

De las complicaciones, la infección y hemorragia siguen siendo la causa de muerte. En relación a la hemorragia que fué la causa de la muerte en uno de los pacientes (caso 7), se presentaron otros sitios de sangrado que no tuvieron evolución fatal. aunque el número es pequeño se encontró que, el porcentaje de muertes debidas a infección es de 75% y la hemorragia fatal se presentó en el 25% restante, como está informado en la literatura (6,7).

Como se menciona en otros estudios la recuperación de las plaquetas es tardía y ocasionalmente completa, como se observó en los pacientes que tuvieron remisión parcial.

En la valoración de los efectos colaterales de los medicamentos, éstos no fueron severos y no ocasionaron la suspensión de ninguno de los dos tratamientos ni contribuyeron a la causa de la muerte.

En relación al ciclosporín "A" dos pacientes presentaron hipertrofia gingival. (casos 5 y 8) No se observaron alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático o renal.

Durante la administración de bolos de metilprednisolona un paciente (caso 4), cursó con hipertensión arterial que se controló en 24 horas; otra paciente presentó al final del tratamiento facies de cushing (caso 6)

CONCLUSIONES

El tamaño de la muestra no nos permite confirmar o rechazar lo planteado en la hipótesis.

El estudio es preliminar y está programado para un seguimiento de 2 años con el objeto de obtener un mayor número de pacientes.

Las dosis empleadas de ambos medicamentos permiten continuar el estudio ya que los efectos colaterales pueden ser controlados con relativa facilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Camitta BM, Storb R, Donald ET: Aplastic anemia. Part I. N Engl J Med 1982; 306: 645-652.
2. Ambrosius DK: Anemia aplástica observada en necropsias. Revisión de 36 casos. Bol Med Hosp Infant Mex 1987; 44:270-272.
3. Shahidi NT, Diamond LK: Testosterone-induced remission in anemia of both acquired and congenital types. N Engl J Med 1961; 264:953-67.
4. Blinche PA: Aplastic anemia in children: diagnosis and management. Pediatrics in Rev 1984; 6:46-53.
5. Smith G: Treatment of aplastic anemias. Hosp Pract 1985; 20:69-84.
6. Bacigalupo A, Frassoni F: Acyclovir for the treatment of severe aplastic anemia. N Engl J Med 1984; 14:1606.
7. Hoechst AG, Frankfurt FR: Incidence of aplastic anemia: The relevance of diagnostic criteria. Blood 1987; 70:1718-21.
8. Clausen N: A population study of severe aplastic anemia in children. Act Paediatr Scan 1986; 75:58-63.
9. Durantes S: Anemia aplástica: factores etiológicos. Gaceta Médica de México 1978; 114:574-7.
10. Lipton JM, Nathan DG: Anemia aplásica o hipoplásica. Clin Ped North Am 1980; 2:223-42.
11. Camitta BM, Storb R, Donall T: Aplastic anemia. Part II. N Engl J Med 1982; 306:712-18.
12. Ascensão J, Kagan W, Malcom M: Aplastic anemia: evidence for an immunological mechanism. Lancet 1976; 27:669-71.
13. Duncan FJ, Amoroso CH: T-cell mediated suppression of hematopoiesis. N Engl J Med 1985; 31:306-7.
14. Donall ET, Storb BR: Acquired severe aplastic anemia: progress and perplexity. Blood 1984; 64:325-28.

15. Zombos NC, Gascón P, Djeu JY: Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia. *N Engl J Med* 1985; 312:258-64.
16. Camitta BM, Donnall ET: Severe aplastic anaemia: prospective of the effect of androgens or transplantation on haematological recovery and survival. *Clin Haematol* 1978; 7:587-92.
17. Li FP, Alter BP, Nathan DG: The mortality of acquired aplastic anemia in children. *Blood* 1972; 40:153-62.
18. Bacigalupo A, Giordano D, Vant MT: Bolus methylprednisolone in severe aplastic anemia. *N Engl J Med* 1979; 300:501-2.
19. Ozsoylu S, Coskun I, Minassazi S: High dose intravenous glucorticoid in the treatment of childhood acquired aplastic anaemia. *Scand J Haematol* 1984; 33:409-16.
20. Issaragrisil S, Palnkijagum A: Methylprednisolone and aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1985; 103:964.
21. Sanders JE, Whitehead J, Storb R: Bone marrow transplantation experience for children with aplastic anemia. *Pediatrics* 1986; 77:179-86.
22. Krantz SB: Special feature: new therapies for aplastic anemia. *Am J Med Sci* 1986; 291:371-379.
23. Sillingardi V, Torrelli U: Recovery from aplastic anemia after treatment with antilymphocyte globulin. *Arch Intern Med* 1979; 139:502-3.
24. Champlin R, Winston H, Gale RP: Antilymphocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. *N Engl J Med* 1983; 308:113-18.
25. Champlin R, Ho WG, Feig SA: Do androgens enhance the response to antilymphocyte globulin in patients with aplastic anemia? a prospective randomized trial. *Blood* 1985; 66:184-88

26. Lemaire M, Maurer G, Good AJ: Pharmacokinetics and metabolism. *Prog Allergy* 1986; 38:93-107.
27. Wislof F, Godal HC: Cyclosporine in refractory severe aplastic anemia. *N Engl J Med* 1986; 312:1193.
28. Shiobara S; Harada M, Odaka K: Therapy for aplastic anemia with cyclosporine: a case report. *Acta Haematol JPN* 1986; 49:1287-90.
29. Jacobs P, Wood L, Martell R: Cyclosporin A in the treatment of severe acute aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1985; 61:267-72.
30. Bern M, Roberts M, Yoburn D: Cyclosporin treatment for aplastic anemia: a case report demonstrating a second response to second exposure to cyclosporin. *Am J hematology* 1986; 24:307-9.
31. Bridges R, Pineo G, Blahey W: Cyclosporin A for the treatment of aplastic anemia refractory to antithymocyte globulin. *Am J hematology* 1987; 26:83-7.
32. Cohen D, Loertscher R, Rubin M: Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 1984; 101:667-82.