



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

14
—

**EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GLOBULINA
ANTITIMOCITO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ANEMIA APLASICA
SEVERA Y MUY SEVERA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGÍA PEDIATRICA**

PRESENTA:

DRA. JESSICA DENISE SANTILLÁN JUÁREZ

TUTOR:

DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA

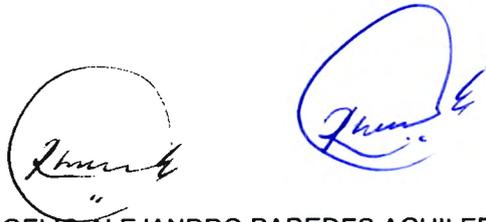
**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GLOBULINA
ANTITIMOCITO EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ANEMIA APLASICA
SEVERA Y MUY SEVERA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA
TUTOR DE TESIS**



INDICE

Resumen.....	2
Introducción.....	4
Diseño y métodos.....	7
• Pacientes.....	7
• Criterios de respuesta.....	8
• Análisis estadístico.....	9
Resultados	10
• Características de los pacientes.....	10
• Respuesta hematológica después del tratamiento.....	12
Factores de riesgo.....	15
• Intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento y su relación con la respuesta a la globulina antitímocito.....	15
• Severidad de la enfermedad y su relación con la respuesta.....	16
• Uso de tratamientos previos y su relación con la respuesta.....	17
Enfermedad refractaria / recaída	18
Evolución.....	19
Discusión.....	22
Bibliografía.....	27

EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GLOBULINA ANTITIMOCITO EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ANEMIA APLASICA SEVERA Y MUY SEVERA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

Paredes Aguilera R.**, Santillán-Juárez J.*

* * Jefe del servicio de hematología, Instituto Nacional de Pediatría.

* Medico residente de Hematología pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

Introducción. La anemia aplásica (AA) es una enfermedad rara. Se define como pancitopenia con una medula ósea hipocelular en ausencia de un infiltrado anormal y sin aumento de reticulina. En la mayoría de los casos, la anemia aplásica se comporta como una enfermedad mediada inmunitariamente e implica a las células T como causantes de la destrucción de progenitores hematopoyéticos.

El alelo HLA-DRB1*15 y el haplotipo HLA-B*07/DRB1*15 se han identificado con altas frecuencias en México en relación con otras poblaciones del mundo y se sugiere como un factor que determina la incidencia de la enfermedad.

Las principales opciones de tratamiento para los pacientes con AA incluyen el trasplante alogénico de médula ósea y la terapia inmunosupresora. Los estudios recientes de trasplante de médula ósea de un donante familiar HLA compatible han mostrado una excelente supervivencia (70-90%) por lo que representa actualmente la terapia de primera línea al ser un tratamiento curativo. Sin embargo la mayoría de los pacientes no cuentan con un donador familiar HLA compatible y un donador no relacionado conlleva un alto riesgo de morbilidad y mortalidad por lo que en estos pacientes la combinación de globulina antitímocito (GAT) y ciclosporina (CsA) son el tratamiento de primera línea con una tasa de respuesta del 60-70 %.

Se presentan los resultados de 21 pacientes con anemia aplásica adquirida tratados con globulina antitímocito y ciclosporina en el INP con el fin de determinar la respuesta a largo plazo y los factores que influyen en su evolución

Diseño y métodos: Se incluyeron 21 pacientes con AA severa y muy severa a quienes se les administro de manera inicial tratamiento con globulina antitímocito de conejo y ciclosporina entre enero de 2008 y julio del 2013 en el Instituto Nacional de Pediatría.

Se tomaron en cuenta los valores de laboratorio más bajos durante las 4 semanas previas al tratamiento inmunosupresor y antes de las transfusiones.

La GAT de conejo se administro a una dosis de 3.5 mg / kg por día por vía intravenosa en los días 1-5. Se evaluó la respuesta a los 3 y 6 meses después del tratamiento inmunosupresor y a los 12 meses en los casos posibles.

Resultados: A los 3 meses la tasa de remisión total fue de 0%, la tasa de remisión parcial fue de 57.1% (12 pacientes) y sin respuesta 42.8% (9 pacientes).

A los 6 meses la tasa de remisión total fue de 9.5% (2 pacientes), la tasa de remisión parcial fue de 57.1% (12 pacientes) y sin respuesta 33.3 % (7 pacientes).

A los 12 meses los 17 pacientes analizados presentaron una tasa de remisión total de 17.6% (3 pacientes), la tasa de remisión parcial fue de 47% (8 pacientes) y sin respuesta 35.2% (6 pacientes).

Del total de pacientes se encontraron 2 pacientes con recaída, uno a los 6 meses y otro a los 12 meses después de haber presentado respuesta parcial a los 3 meses y se encontraron 4 pacientes refractarios al tratamiento.

Discusión: En este estudio se encontró una tasa acumulada de respuesta parcial y completa similar a los reportados en estudios a nivel mundial a los 3, 6 y 12 meses con 57, 66 y 64% respectivamente y que las diferencias específicas en relación con la población asiática pueden ser derivadas de factores genéticos como la presencia del HLA-DRB1*15 el cual se encuentra con alta frecuencia en la población mexicana que además de participar en la patogenia puede participar en la respuesta al tratamiento sin embargo son necesarios estudios que evalúen la presencia de este alelo y la asociación directa con la respuesta al tratamiento.

Se encontró al intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento y el nivel de neutrófilos al diagnóstico como factores de riesgo que influyen en la respuesta al tratamiento debido a la disminución de los progenitores hematopoyéticos residuales.

Conclusiones: el tratamiento con globulina antitimocito de conejo puede ser usado como tratamiento de primera línea en pacientes con anemia aplásica severa y muy severa sin donador HLA compatible y que el inicio del tratamiento debe realizarse a la brevedad para aumentar las probabilidades de respuesta.

INTRODUCCION

La anemia aplásica (AA) es una enfermedad rara. Se define como pancitopenia con una médula ósea hipocelular en ausencia de un infiltrado anormal y sin aumento de reticulina.

La etiología se puede dividir en 2 grandes grupos, el primero por causas hereditarias y el segundo grupo que es al que nos referiremos en el presente trabajo corresponde a las causas adquiridas, de estos solo un tercio de los pacientes tienen historia de exposición a fármacos, sustancias químicas o virus y el resto se trata de anemia aplásica idiopática representando el 70-80% de los casos.¹

La definición de la gravedad de la enfermedad se basa en los hallazgos de la biometría hemática y de la médula ósea a través de los criterios de Camitta.

Tradicionalmente se ha observado una distribución geográfica desigual lo cual se atribuye a la influencia de factores ambientales, exposición a agentes potencialmente mielotóxicos químicos o biológicos y factores étnicos.

La AA en México tiene una incidencia anual en la población pediátrica de 4.2 por cada millón de habitantes.²

En la mayoría de los casos, la anemia aplásica se comporta como una enfermedad mediada inmunitariamente e implica a las células T como causantes de la destrucción de progenitores hematopoyéticos.³

Recientemente se ha considerado al alelo HLA-DRB1*15 como parte del mecanismo patogénico de la enfermedad debido a la frecuencia de este en pacientes con anemia aplásica y además los altos índices de respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor en pacientes que expresan el antígeno DR2.

El alelo HLA-DRB1*15 y el haplotipo HLA-B*07/DRB1*15 se han identificado con altas frecuencias en México en relación con otras poblaciones del mundo y se sugiere como un factor que determina la incidencia de la enfermedad.⁴

La capacidad de respuesta de la anemia aplásica a la inmunosupresión sigue siendo la mejor prueba de su fisiopatología inmune, la mayoría de los pacientes muestran una mejoría hematológica después del agotamiento de las células T por la globulina antitímocito (GAT), la recaída por lo general responde a la inmunosupresión y no es infrecuente que la dependencia a la transfusión mejore con dosis bajas de ciclosporina.

Las principales opciones de tratamiento para los pacientes con AA incluyen el trasplante alogénico de médula ósea y la terapia inmunosupresora. Los estudios recientes de trasplante de médula ósea de un donante familiar HLA compatible han mostrado una excelente supervivencia (70-90%) por lo que representa actualmente la terapia de primera línea al ser un tratamiento curativo. Sin embargo la mayoría de los pacientes no cuentan con un donador familiar HLA compatible y el trasplante de un donador no relacionado tiene un alto riesgo de morbilidad y mortalidad por lo que en estos pacientes la combinación de globulina antitímocito (GAT) y ciclosporina (CsA) son el tratamiento de primera línea con una tasa de respuesta del 60-70 %.⁴

Se han informado resultados de un estudio multicéntrico de terapia inmunosupresora para niños con anemia aplásica (AA-92) con una tasa de respuesta a los 6 meses del 71% y supervivencia a los 4 años mayor del 90 %. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes presentaron recaída y requieren de una terapia de segunda línea.⁵

Para seleccionar el tratamiento óptimo para estos pacientes se requiere un detallado análisis de la recaída, sin embargo los análisis de recaídas son muy limitados.⁷⁻⁹

Antes del inicio del tratamiento con GAT en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se utilizó el esquema de tratamiento Bacigalupo con una tasa de respuesta aproximada de 40%, sin embargo de acuerdo a diversos estudios se sabe que la GAT mejora significativamente la supervivencia por lo que a partir del año 2008 en el INP se utiliza GAT agregándose posteriormente el uso de ciclosporina.

Actualmente en México, la inmunoglobulina de conejo es la única formulación disponible. Se requiere de un seguimiento y registro de la respuesta al tratamiento para la toma de decisiones sobre las posibilidades terapéuticas ante un paciente con recaída o ausencia de respuesta como la administración de un segundo ciclo de GAT o el trasplante de médula ósea.

Se presentan los resultados de 21 pacientes con anemia aplásica adquirida tratados con globulina antitímocito y ciclosporina en el INP con el objetivo de determinar la respuesta al tratamiento y los factores que influyen en su evolución.

DISEÑO Y METODOS

Pacientes

Se incluyeron 21 pacientes con AA severa y muy severa a quienes se les administro como primer tratamiento globulina antitimocito de conejo y ciclosporina entre enero de 2008 y julio del 2013 en el Instituto Nacional de Pediatría.

Se excluyeron los pacientes con anemia aplasica congénita, pacientes con pancitopenia de cualquier otra causa como falla medular transitoria, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome mielodisplásico, leucemia, pacientes que no recibieron el ciclo de tratamiento completo, pacientes sin seguimiento por un periodo de 3 meses y/o con evolución desconocida de la enfermedad y pacientes con expedientes clínicos que tengan menos del 80% de los datos necesarios para el estudio o que interfieran con la realización de los objetivos planteados.

Se definió la severidad de la anemia con base a los criterios de Camitta: anemia aplasica severa aquella donde se encuentra biopsia de medula ósea con celularidad <25% o 25-50% con <30% de celularidad residual de precursores hematopoyéticos y 2 de 3 de las siguientes: neutrófilos < $0.5 \times 10^9/L$, plaquetas < $20 \times 10^9/L$ y conteo de reticulocitos corregidos menor 1%. La anemia aplasica muy severa se define con los mismos criterios de AA severa pero con neutrófilos < $0.2 \times 10^9/L$.

Se tomaron en cuenta los valores de laboratorio más bajos durante las 4 semanas previas al tratamiento inmunosupresor y antes de las transfusiones.

La GAT de conejo se administro a una dosis de 3.5 mg / kg por día por vía intravenosa en los días 1-5.

La ciclosporina se administro a una dosis de 3-5 mg/kg/día al termino del ciclo de la globulina antitimocito de acuerdo a las condiciones del paciente. En nuestro centro, los pacientes reciben metilprednisolona a una dosis de 2 mg / kg por día, clorpiramina y paracetamol a dosis estándar y con horario durante la administración de la globulina antitimocito para evitar los efectos alérgicos.

Todos los pacientes recibieron además soporte transfusional durante el tratamiento con GAT para mantener Hb por arriba de 8g/dl y plaquetas por arriba de 30×10^9 /L.

Criterios de respuesta

Se utilizaron los siguientes criterios de respuesta al tratamiento: remisión completa cuando los pacientes presentan neutrófilos totales >1500 mm³, plaquetas $>100 \times 10^9$ /L y hemoglobina >11 g/dl; remisión parcial cuando los pacientes presentan neutrófilos totales >500 mm³, plaquetas $>20 \times 10^9$ /L y hemoglobina >8 g/dl y sin respuesta a los pacientes que aun presentan los criterios de anemia aplasica severa o muy severa.

Se evaluó la respuesta a los 3 y 6 meses después del tratamiento inmunosupresor y a los 12 meses en los casos posibles debido al momento en que se realizo la evaluación. Se define como recaída a la necesidad de un segundo tratamiento después de haber presentado respuesta y refractariedad cuando no presentaron respuesta en ningún momento de la evolución.

El período de seguimiento medio fue de 29 meses (rango de 6 a 72 meses).

Análisis estadístico

Se analizaron los resultados a los 3 y 6 meses en todos los casos y a los 12 meses en 17 de 21 casos debido al momento de revisión de expedientes, se utilizaron medidas de tendencia central por tratarse de un estudio descriptivo; prevalencia y frecuencia son expresadas en términos de porcentaje.

Los datos categóricos se resumen como frecuencias y proporciones, los datos medidos se resumieron como medianas y rangos.

Para el análisis de las variables se utilizó la prueba de Odds ratio a través de cuadros de 2x2 y posteriormente la fórmula de probabilidad para OR.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Inicialmente 35 pacientes fueron considerados para el estudio, sin embargo se excluyeron 14 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión.

Las características de los pacientes analizados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes al diagnóstico

Característica	Resultado
Genero Masculino/Femenino	10/11
Edad al diagnostico Mediana (rango)	10 (1-17)
Severidad Severa/ Muy severa	15/6
Hb (g/dl) Mediana (rango)	6.7 (3.5-13)
Reticulocitos % Mediana (rango)	0.8 (0.1-2.7)
Leucocitos (x10⁹L) Mediana (rango)	2.3 (0.6-4.2)
Neutrófilos totales (x10⁹L) Mediana (rango)	0.3 (0.1-0.9)
Linfocitos totales (x10⁹L) Mediana (rango)	1.8 (0.4-4)
Plaquetas (x10⁹L) Mediana (rango)	8 (2-27)

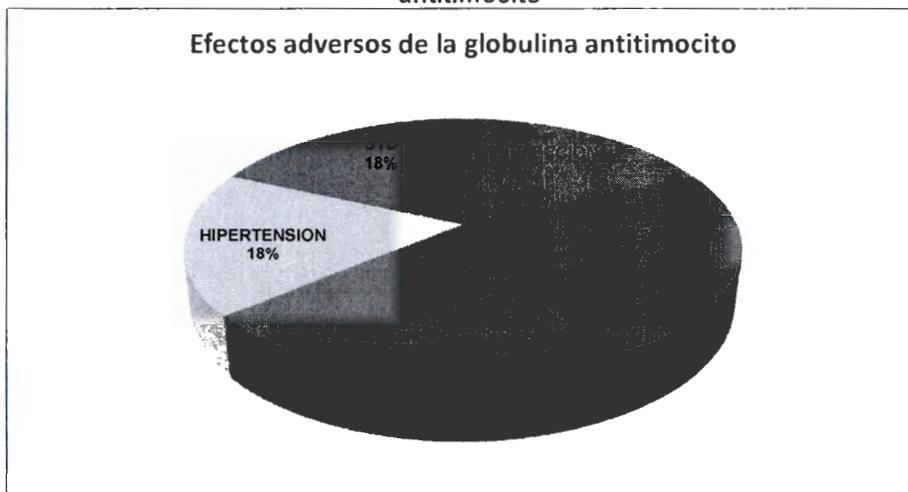
Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatría

En relación a la etiología se encontraron 20 pacientes (95.2%) con anemia aplásica idiopática y 1 paciente (4.76%) con antecedente hepatitis viral 2 meses previos al diagnóstico, ninguno refirió al interrogatorio exposición a tóxicos.

De los 21 pacientes 11 (52.3%) presentaron complicaciones durante la administración del medicamento y 10 pacientes (47.6%) lo toleraron adecuadamente. (Ver grafica 1).

Ningún paciente presentó efectos adversos durante la administración de globulina antitímocito que ameritaran suspender el tratamiento.

Grafica 1. Efectos adversos durante la administración de la globulina antitímocito



STD: sangrado de tubo digestivo. Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatría

Respuesta hematológica después del tratamiento inmunosupresor

La respuesta al tratamiento se analizó a los 3, 6 y 12 meses después de la administración de la globulina antitimocito (Tabla 2).

A los 3 meses la tasa de remisión total fue de 0%, la tasa de remisión parcial fue de 57.1% (12 pacientes) y sin respuesta 42.8% (9 pacientes). (Grafica 2)

A los 6 meses la tasa de remisión total fue de 9.5% (2 pacientes), la tasa de remisión parcial se mantuvo en 57.1% (12 pacientes) y sin respuesta 33.3 % (7 pacientes). (Grafica 3)

A los 12 meses los 17 pacientes analizados presentaron una tasa de remisión total de 17.6% (3 pacientes), la tasa de remisión parcial fue de 47% (8 pacientes) y sin respuesta 35.2% (6 pacientes). (Grafica 4)

Del total de pacientes se encontraron 2 pacientes con recaída, uno a los 6 meses y otro a los 12 meses después de haber presentado respuesta parcial a los 3 meses lo que explica el aumento de pacientes sin respuesta a los 12 meses y se encontraron 4 pacientes refractarios al tratamiento, es decir aquellos que se mantuvieron sin respuesta a los 3, 6 y 12 meses.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento a los 3, 6 y 12 meses

	3 meses	6 meses	12 meses
Sin respuesta	42.8% (9)	33.3% (7)	35.2% (6)
Respuesta parcial	57% (12)	57.1% (12)	47% (8)
Respuesta completa	0	9.5% (2)	17.6% (3)
Total de pacientes	21	21	17

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatría

Grafica 2. Respuesta al tratamiento con globulina antitimocito a los 3 meses



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatria

Grafica 3. Respuesta al tratamiento con globulina antitimocito a los 6 meses



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatria

Grafica 4. Respuesta al tratamiento con globulina antitimocito a los 12 meses



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatria

FACTORES DE RIESGO

Intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento y su relación con la respuesta a la globulina antitimocito

Para evaluar la importancia del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento con globulina antitimocito y su relación con la respuesta a esta última, se dividieron los pacientes en 2 grupos: los que recibieron el tratamiento antes de 30 días a partir del diagnóstico y los que lo recibieron después de 30 días a partir del diagnóstico.

Se encontraron 11 pacientes (52.3%) que recibieron el tratamiento después de 30 días a partir del diagnóstico con 25% de probabilidad de presentar respuesta parcial o completa a los 3 meses (OR 0.35), 23% de probabilidad de presentar respuesta a los 6 meses (OR 0.3) y 37% de probabilidad de presentar respuesta a los 12 meses (OR 0.6).

Por otro lado 10 pacientes (47.6%) recibieron el tratamiento con globulina antitimocito en un periodo menor de 30 días a partir del diagnóstico, en estos se encontró 73% de probabilidad de presentar respuesta a los 3 meses (OR 2.8), 76% de probabilidad de tener respuesta parcial a los 6 meses (OR 3.3) y 61% de probabilidad de presentar respuesta a los 12 meses (OR 1.6).

Tabla 3. Odds ratio (OR) de acuerdo al intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento y la probabilidad (%) de presentar respuesta al tratamiento.

>30 días	0.35 (25%)	0.3 (23%)	0.6 (37%)
<30 días	2.8 (73%)	3.3 (76%)	1.6 (61%)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatría.

Severidad de la enfermedad y su relación con la respuesta al tratamiento

En relación a la severidad de la enfermedad se encontraron 6 pacientes con anemia aplásica muy severa, todos los pacientes se analizaron a los 3, 6 y 12 meses encontrándose solo 1 (16.6%) con respuesta a los 3 meses, 3 pacientes tenían respuesta a los 6 meses (50%) y 3 pacientes (50%) tenían respuesta a los 12 meses.

Se encontraron 15 pacientes con anemia aplásica severa los cuales se evaluaron a los 3, 6 y 12 meses encontrándose 11 pacientes (73%) con respuesta a los 3 meses, 12 pacientes (80%) tenían respuesta a los 6 meses y 8 pacientes (53.3%) a los 12 meses.

Tabla 5. Porcentaje de pacientes que tenían respuesta a los 3, 6 y 12 meses según la severidad de la enfermedad.

AA muy severa	16.6%	50%	50%
AA severa	73%	80%	53.3%

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatría

Tabla 4. Odds ratio (OR) de acuerdo a la severidad de la enfermedad donde se muestra la probabilidad (%) de presentar respuesta a los 3, 6 y 12 meses.

AA muy severa	0.07 (7%)	0.25 (20%)	0.75 (42%)
AA severa	13.7 (93%)	4 (80%)	1.3 (57%)

AA: anemia aplásica. Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatría

Uso de tratamientos previos y su relación con la respuesta a la globulina antitimocito

Al analizar la relación entre tratamientos previos diferentes a la globulina antitimocito y la respuesta al tratamiento con esta última se encontraron 5 pacientes (23.8%) que recibieron otros tratamientos antes de la administración de la globulina antitimocito tales como prednisona, ciclosporina, danazol, vitamina B y gammaglobulina. Se evaluó la respuesta a los 6 meses donde se encontró que de estos, 1 paciente (20%) tuvo respuesta completa y 4 (80%) respuesta parcial y de los 16 pacientes (76.1%) que no recibieron tratamiento previo 1 paciente (6.2%) presentó respuesta completa, 8 pacientes (50%) presentaron respuesta parcial y 7 pacientes (43.7%) no tuvieron respuesta.

Tabla 6. Respuesta al tratamiento con globulina antitimocito a los 6 meses de acuerdo a otros tratamientos recibidos previamente

Con tratamiento previo	1 (20%)	4 (80%)	0	5 (23.8%)
Sin tratamiento previo	1 (6.2%)	8 (50%)	7 (43.7%)	16 (76.1%)
Total				21 (100%)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatría

Enfermedad refractaria / recaída después del tratamiento inmunosupresor

La tasa de recaída en los pacientes tratados es de 9.5% (2/21 pacientes) de los cuales a 1 se le realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con éxito y el segundo paciente presentó sepsis abdominal grave antes de la administración del segundo ciclo de globulina antitimocito y murió.

La tasa de refractariedad al tratamiento es de 19% (4/21 pacientes), 2 de los 4 pacientes refractarios recibieron un segundo ciclo de globulina antitimocito, a 1 se le realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con éxito y el otro se mantiene en tratamiento con ciclosporina y terapia transfusional de soporte por no contar con criterios de trasplante.

En nuestro centro mantenemos a los pacientes en tratamiento con ciclosporina siempre y cuando no desarrollen complicaciones renales.

Evolución

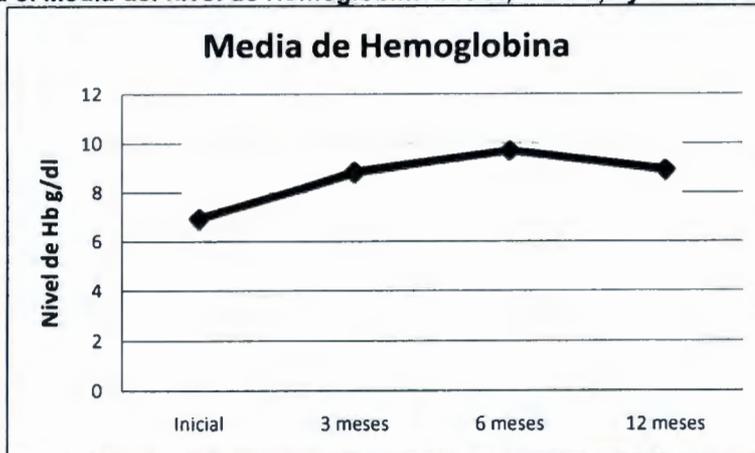
En nuestro estudio ninguno de los pacientes analizados han experimentado evolución clonal de la enfermedad y por lo tanto no se encontraron factores de riesgo para predecir la evolución a leucemia mieloide o hemoglobinuria paroxística nocturna. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 27 meses (rango de 6 a 72 meses).

A continuación se muestra la media de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos a los 3, 6 y 12 meses.

Tabla 7. Media de Hb (g/dl) inicial, a los 3, 6 y 12 meses

Inicial	3 meses	6 meses	12 meses
6.9	8.8	9.7	8.9

Grafica 5. Media del nivel de Hemoglobina inicial, a los 3,6 y 12 meses

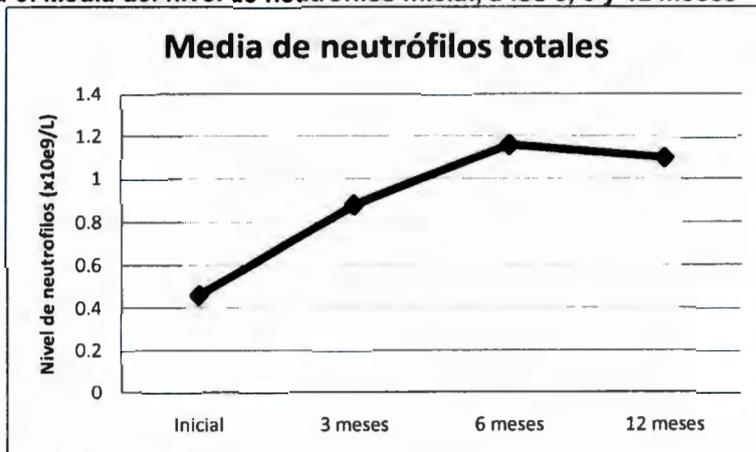


Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatría

Tabla 8. Media de neutrófilos ($\times 10^9/L$)

Inicial	3 meses	6 meses	12 meses
0.46	0.88	1.16	1.1

Gráfica 6. Media del nivel de neutrófilos inicial, a los 3, 6 y 12 meses

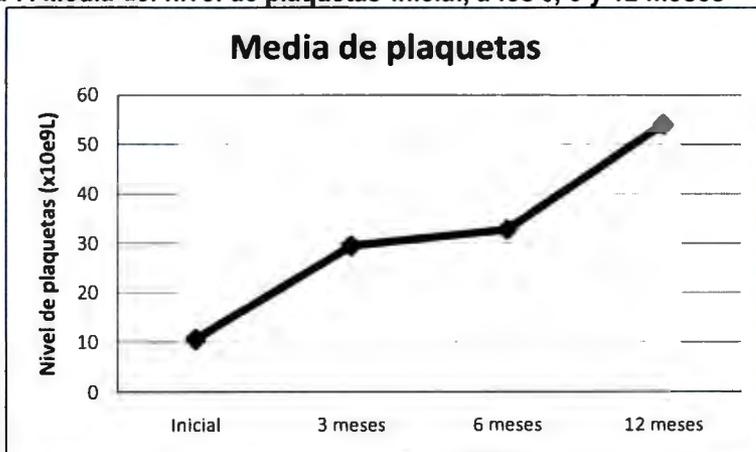


Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatría

Tabla 9. Media de plaquetas (x10⁹/L) inicial, a los 3,6 y 12 meses

Inicial	3 meses	6 meses	12 meses
10.6	29.5	32.8	54.1

Grafica 7. Media del nivel de plaquetas inicial, a los 3, 6 y 12 meses



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes del servicio de hematología del Instituto Nacional de pediatría

DISCUSION

La anemia aplásica es una enfermedad con alta mortalidad. La estrategia de tratamiento se basa en la severidad de la enfermedad y la disponibilidad de un donador para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Actualmente el tratamiento inmunosupresor con globulina antitimocito se utiliza como tratamiento de primera línea para pacientes que no tienen un donador relacionado HLA idéntico. Se ha demostrado que algunas variables previas al tratamiento se asocian con la respuesta al tratamiento inmunosupresor.

La combinación de exposición a agentes ambientales específicos, los factores de riesgo genético y diferencias individuales en la respuesta inmune probablemente explican las variaciones de las manifestaciones clínicas y los patrones de respuesta al tratamiento. En México no existen estudios que evalúen la eficacia del tratamiento con globulina antitimocito y se considera que en particular en la población mexicana la frecuencia elevada del HLA-DRB1*15 derivado del mestizaje está relacionado con la frecuencia de la enfermedad participando en la patogenia de la enfermedad y por lo tanto resulta relevante conocer la respuesta al tratamiento en población mexicana y reconocer la importancia de factores modificables que influyen en la respuesta al tratamiento.

Actualmente la globulina antitimocito de conejo es exitosamente utilizada en los regímenes terapéuticos a nivel mundial. Su respuesta alcanza un 60-80% y la tasa de supervivencia a largo plazo y la calidad de vida podrían coincidir con los pacientes tratados con trasplante de médula ósea.¹⁸

En un estudio similar realizado en el Sun Yat-sen Memorial Hospital en China se reporta respuesta a los 3, 6, 9 y 12 meses de 30.4, 65.2, 78.8 y 84.8% respectivamente.¹⁷

En nuestro estudio se evaluaron 21 pacientes con anemia aplásica severa y muy severa que recibieron tratamiento con globulina antitímocito de conejo encontrando una tasa acumulada de respuesta parcial y completa similar a las reportadas en los estudios a nivel mundial. Nuestra respuesta a los 3, 6 y 12 meses es 57, 66 y 64% respectivamente.

Sin embargo se encuentra un aumento de la tasa de pacientes sin respuesta al evaluarlos a los 12 meses en comparación con la tasa de respuesta a los 6 meses (35.2% vs. 33.3%) esto se explica por los 2 pacientes que presentaron recaída de la enfermedad.

La disminución de la tasa de respuesta parcial a los 12 meses en comparación con la tasa de respuesta a los 6 meses (47% vs. 57.1%) se explica por el aumento de la tasa de respuesta completa, ya que algunos pacientes que no habían presentado respuesta completa a los 6 meses la presentaron a los 12 meses llegando a una tasa de respuesta completa de 17.6%, es decir los pacientes pasaron de una respuesta parcial a respuesta completa. La mayor tasa de respuesta al tratamiento se presenta a los 12 meses por lo que es recomendable esperar hasta 12 meses para administrar un segundo tratamiento.

Se encontró que el intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento es un factor de riesgo que influye en el tipo de respuesta al tratamiento, según nuestro estudio los pacientes que recibieron la globulina antitímocito en un periodo mayor

de 30 días a partir del diagnóstico tienen 25% (OR 0.35) de probabilidad de presentar respuesta parcial o completa a los 3 meses, 23% (OR 0.3) de probabilidad de presentar respuesta a los 6 meses y 37% (OR 0.6) de probabilidad de presentar respuesta a los 12 meses, mientras que los pacientes que recibieron el tratamiento antes de 30 días a partir del diagnóstico tienen 73% (OR 2.8) de probabilidad de tener respuesta a los 3 meses, 76% (OR 3.3) de probabilidad de tener respuesta parcial a los 6 meses y 61% (OR 1.6) de probabilidad de presentar respuesta a los 12 meses. Es decir, en promedio es 2.5 veces mayor la posibilidad de respuesta al tratamiento si los pacientes reciben la globulina antitímocito en un periodo menor de 30 días a partir del diagnóstico que los que lo recibieron después de 30 días.

De acuerdo a estudios realizados para evaluar la respuesta al tratamiento inmunosupresor en relación con el nivel de neutrófilos, estos tienen resultados contradictorios. Un estudio europeo informó una respuesta superior en niños con AA muy severa en comparación con AA severa pero en contraste algunos estudios incluyendo un informe reciente de una cohorte de pacientes adultos coreanos han producido resultados contrarios.

En nuestro estudio se encontraron 6 pacientes con anemia aplásica muy severa de los cuales solo 1(16%) tenían respuesta a los 3 meses, 3 (50%) pacientes tenían respuesta a los 6 meses y 3 pacientes a los 12 meses, mientras que los 15 pacientes con anemia aplásica severa tenían respuesta 11 (73%) a los 3 meses, 12 (80%) tenían respuesta a los 6 meses y 8 (53%) a los 12 meses lo que

refleja que los pacientes con mayor número de neutrófilos al diagnóstico tienen una mayor probabilidad de presentar respuesta al tratamiento, esto se explica por la presencia de células progenitoras hematopoyéticas residuales en la médula.

En relación a otros tratamientos previos y la respuesta al tratamiento en nuestro estudio no encontramos asociación significativa entre ambas variables.

Los efectos secundarios derivados de la administración de la globulina antitimocito se encontraron en 52.3% de los pacientes de los cuales las reacciones de tipo alérgico son las más comunes, sin embargo cabe señalar que ninguno amerita suspender el tratamiento de manera definitiva y la baja tasa de efectos secundarios alérgicos graves se asocia a la premedicación utilizada con esteroide y antihistamínico.

Si analizamos el 35.2% de pacientes que no presentaron respuesta al tratamiento a los 12 meses, podemos decir que la falta de respuesta a la inmunosupresión ha sido explicada como el agotamiento de células madre o mecanismos inmunológicos no sensibles a la terapia inmunosupresora convencional además los factores de riesgo genético afectan la función de las células hematopoyéticas y la respuesta inmunológica así como algunos agentes del entorno inician y perpetúan la destrucción de la médula ósea a pesar del tratamiento. Nuestros resultados pueden sugerir que las tasas de respuesta al tratamiento ligeramente inferiores en México comparadas con la población asiática pueden ser derivadas de factores genéticos como la presencia del HLA-DRB1*15 en alta frecuencia en la población mexicana y que probablemente influyen en la respuesta al tratamiento, sin embargo son necesarios estudios que evalúen la presencia de

este alelo y la asociación directa con la respuesta al tratamiento.

La identificación de grupos de riesgo para la respuesta al tratamiento y por lo tanto de supervivencia podría tener un impacto clínico importante en términos de toma de decisiones terapéuticas, ayudando a identificar los pacientes que pueden beneficiarse desde el inicio de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donador relacionado compatible en lugar de ciclos repetidos de GAT u otras formas de terapia inmunosupresora de segunda línea.

En resumen, podemos concluir que el tratamiento con globulina antitimocito de conejo puede ser usado como tratamiento de primera línea en pacientes con anemia aplásica severa y muy severa sin donador HLA compatible y que el inicio del tratamiento debe realizarse a la brevedad para aumentar las pobabilidades de respuesta.

BIBLIOGRAFIA

1. Marsh Judith C.W, Ball Sarah E, Cavenagh Jamie, Darbyshire Phil, Inderjeet Dokal, Gordon-Smith Edward C, Keidan Jane, Laurie Andrew, Martin Anna, Mercieca Jane, Killick Sally B, Stewart Rhona, Yin John. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 2009, 147: 43–70
2. Ferrer Argote, Victoria E. Epidemiología de la anemia aplásica. *Revista de Hematología* Vol. 11, Supl. 1, Abril-Mayo 2010; p. 33-34
3. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;105:2509-19.
4. Fernández-Torres Javier, Flores-Jiménez Denhi, Arroyo-Pérez Antonio, Granados Julio, López-Reyes. The ancestry of the HLA-DRB1*15 allele predisposes the Mexican mestizo to the development of aplastic anemia. *Human Immunology* 73 (2012) 840–843
5. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. *J Pediatr*. 2008;153(6):814-9.
6. Young NS. Acquired aplastic anemia. In: Young NS, Gerson SL, High K, eds. *Clinical Hematology*. Philadelphia: Elsevier; 2006:136-157.
7. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *Br J Haematol*. 2007;136(4):549-64
8. Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, McCann S, Hows J, Gluckman E, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *Br J Haematol*. 1993;85(2):371-7.
9. Saracco P, Quarello P, Iori AP, Zecca M, Longoni D, Svahn J, et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *Br J Haematol*. 2008;140(2):197- 205.

10. Bennett, J.M. & Orazi, A. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. *Haematologica* 2009; 94, 264–268.
11. International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study. Incidence of aplastic anaemia: relevance of diagnosis criteria. *Blood*, 1987; 70, 1718–1721.
12. Camitta, B.M., Rapoport, J.M., Parkman, R. & Nathan, D.G. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*, 1975; 45, 355–363.
13. Scheinberg, P., Wu, C.O., Nunez, O. & Young, N.S. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 2009; 144, 206–216.
14. Gordon-Smith, E.C. *Hematology Basic Principles and Practice*. 160–171. Churchill Livingstone, New York
15. Seiji Kojima, Nakao Shinji , Young Neil, Bacigalupo Andrea, Gerard Gerard, Hirano Naoto, Maciejewski Jaroslaw, Deeg Joachim, Marsh Judith, Feng-Kui Zhang, Jong Wook Lee, Keiya Ozawa. The Third Consensus Conference on the treatment of aplastic anemia. *Int J Hematol* (2011) 93:832–837
16. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2000;96(6):2049-54
17. Chun Chen, Hong-Man Xue, Hong-Gui Xu, Yang Li, Ke Huang, Dun-Hua Zhou, Hai-Xia Guo, Jian-Pei Fang, Shao-Liang Huang. Rabbit-antithymocyte globulin combined with cyclosporine A as a first-line therapy: improved, effective, and safe for children with acquired severe aplastic anemia. *J Cancer Res Clin Oncol* (2012) 138:1105–1111