Avances en el tratamiento de la Anemia aplástica

MANUEL R. MORALES POLANCO*
ELIZABETH SANCHEZ VALLE*
GABRIEL CHAVEZ SANCHEZ*
CECILIA GUILLEN MARISCAL*
ENRIQUE GOMEZ MORALES*
JAVIER PIZZUTO CHAVEZ**

Se revisan los avances relevantes en el conocimiento de la fisiopatogenia y la clasificación de la anemia aplástica para establecer las indicaciones de cada una de las modalidades terapéuticas de este trastorno. Se comenta su mecanismo de acción y sus esquemas de administración, resaltando los resultados en la literatura y en la experiencia del servicio, objetivo fundamental de esta revisión.

El tratamiento de elección es el trasplante de médula ósea, el que logra curar a casi el 80 % de los individuos en quienes, se emplea; (sin embargo, sus posibilidades de aplicación son muy limitadas. De ahí que más del 75 % de los enfermos debe recibir otra terapéutica, como la inmunosupresión con globulina antilinfocitaria, exitosa en casi dos tercios de los pacientes expuestos a ella. De indicación prácticamente ilimitada, esto la hace accesible a numerosos enfermos. Se comentan los factores que limitan su utilidad y los esquemas de aplicación que esperan mejorar el porcentaje y calidad de las recuperaciones.

Otras modalidades terapéuticas son también revisadas a la luz de la experiencia de su empleo durante muchos años en numerosos pacientes. Los anabólicos esteroideos tuvieron un lugar terapéutico preeminente, pero a la fecha -igual que la metilprednisolona y la ciclosporina A- se han abandonado como tratamiento único, comentándose los factores responsables. Por último, se refiere la experiencia referente a la linfocitoféresis, procedimiento novedoso mediante la cual, por medios mecánicos, se pretende reducir la masa de linfocitos T circulantes involucrados en la fisiopatogenia de la anemia aplástica, y de esta manera provocar su mejoría.

CLAVES: Anemia aplástica

SUMMARY

The purpose of this paper is to describe the current advances in the pathogenesis, classification and treatment of acquired aplastic anemia (AA).

The therapeutical experience obtained at the Servicio de Hematología, Centro Medico Nacional, Siglo XXI is described. Bone marrow transplantation is the first choice therapy for severe AA. This procedure succeds in obtaining a complete remission in nearly 80 % of the cases. Nevertheless, few patients are elegible for such therapy, consequently other treatments should be considered. In this context some immunosuppressive therapies such as antilymphocyte globulin had shown to produce favorable responses in 60 % of the patients. In addition, androgens and immunosuppressive drugs like methylprednisolone bolus and cyclosporin A do not have a definitive place in severe AA.

Finally, it is important to describe the experience with lymphocytapheresis, a new procedure, that decreases the immunological response against the normal hematopoiesis by removing the population of T lymphocytes inducing complete remission in a few patients.

KEY WORDS: Aplastic anemia

* Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.
** Jefe del Depto. de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

Anemia aplastica. Tratamiento

La anemia aplástica adquirida (AA) es una condición hematológica poco común, de graves repercusiones para la productividad y la vida de los individuos en quienes ocurre. Su incidencia real se desconoce, pues varía por áreas geográficas o grupos étnicos; en un trabajo realizado por el Grupo Internacional para el estudio de la agranulocitosis y la anemia aplástica en Israel y Europa de 1980 a 1984, se informó sobre una incidencia global de 2.2 casos por millón por año, más baja que las estimaciones previas, mismas que informaban de 4 a 25 casos por millón.[1]

En la actualidad, se considera que la AA es un síndrome, el que se caracteriza por pancitopenia en la sangre periférica e hipocelularidad de la médula ósea (MO), de grado variable en ausencia de una enfermedad primaria o trastorno mieloproliferativo.[2]

Se reconocen como causas de su aparición una larga lista de fármacos, insecticidas y solventes, radiaciones ionizantes, infecciones por virus, en especial de la hepatitis, y el embarazo.[3] Cuando no se identifica la etiología, los casos clínicos se consideran como idiopáticos, constituyendo un grupo substancial del total de pacientes informados.

Antes de los avances terapéuticos más eficaces en el tratamiento de la AA adquirida, la identificación de su etiología era de gran valor, pues al suspender el contacto con el o los productos responsables mejoraban las posibilidades de recuperación; de lo contrario, el pronóstico, sobre todo en las formas idiopáticas, se consideraba ominoso. Aunque el principio anterior sigue siendo válido, actualmente el pronóstico depende de la distinción entre las formas clínicas leves, graves o muy graves de trastorno, con ello se puede predecir la evolución y elegir el tratamiento más adecuado.

El Grupo Internacional para el Estudio de la AA propuso criterios para distinguir las dos primeras variedades -utilizando índices hematológicos en sangre periférica y en MO- y que son para la AA grave: neutrófilos absolutos en cifra igual o menor de 500/mm^3, plaquetas iguales o inferiores a 20.000/mm^3 reticulocitos menores de 1 % (corregidos con el hematócrito) e hipocelularidad intensa de la MO (menor del 25 % de lo normal) o moderada pero con menos del 30 % de células hematopoyéticas residuales.[4] Cuando en un paciente concurren dos o tres criterios en sangre periférica y cualquiera en MO, la AA se caracteriza como grave, en cuyo caso la supervivencia es apenas en promedio de seis meses cuando no se emplea un tratamiento adecuado.

Con base en los hallazgos de tratamiento inmunosupresor con globulina antilinfocitaria (GAL), se observó la existencia de un grupo de pacientes que reúnen los criterios de AA grave, que además presentan cifras de neutrófilos igual o inferior a 200/mm^3 y en los que a pesar de la GAL la mortalidad es muy alta a corto plazo;[5] se les considera como un grupo de muy mal pronóstico, el que sólo mejora mediante el trasplante de médula ósea (TMO). La AA es leve cuando las cifras de elementos sanguíneos y el contenido celular en MO se hallan por arriba de los niveles anotados para la forma grave, por lo que su pronóstico es más favorable.

La importancia de esta distinción quedó demostrada desde 1980 en un estudio del Servicio de Hematología,[6] en el que se revisaron los resultados del tratamiento con andrógenos en 124 enfermos de AA: 70 con la forma leve y 54 con la forma grave del trastorno; la supervivencia promedio del primer grupo fue de 27.2 meses, significativamente mejor que la del segundo, en el que sólo fue de 2.5 meses (Figura 1).

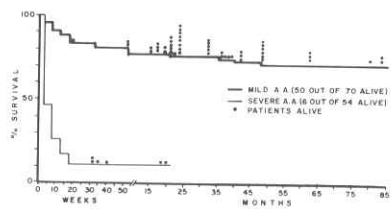

Fig. 1. El producto límite de Kaplan-Meier calcula el porcentaje que sobrevivieron a partir de 74 pacientes con anemia aplástica leve y 50 con anemia aplástica grave ($p < 0.0001$). Acta Haemat 1980;64:18

Fisiopatología

Los avances más importantes en el estudio de la AA han ocurrido, sin lugar a duda, en el reconocimiento de los mecanismos íntimos involucrados en su instalación. A la fecha, se sabe que la insuficiencia medular puede resultar de anormalidades en por lo menos cuatro niveles distintos del funcionamiento del tejido hematopoyético, y que son: disminución del número o alteración del funcionamiento de las células tronco pluripotenciales; anormalidades en el microambiente de la MO que sirve de soporte para la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos; función inadecuada de los reguladores celulares de la hematopoyesis (linfocitos T y sus linfocitocinas) y, por último, inhibición inmunológica de la hematopoyesis.[3]

Observaciones clínicas realizadas en los años setenta llevaron a proponer la hipótesis de que diferentes mecanismos inmunes son responsables de la instalación de la AA en la mayoría de los pacientes. Las observaciones más relevantes fueron, entre otras; que el TMO singeneico en AA grave requería hasta en el 50 % de los casos, inmunosupresión previa para lograr el implante y funcionamiento del injerto. Otro hecho importante fue que algunos pacientes que recibieron ciclofosfamida (CFA) en preparación para el TMO alogeneico experimentaron recuperación autóloga de la hematopoyesis. Uno de tales casos fue el de un paciente del sexo masculino trasplantado en 1980 en el Servicio de Hematología, el que en dos ocasiones mostró rechazo del injerto pero desarrolló recuperación de la propia hematopoyesis después del segundo, atribuyéndose tal evolución a la inmunosupresión pretrasplante con CFA y radiación ganglionar total.[7] Evidencia adicional fue la observación de que la GAL como régimen de inmunosupresión pretrasplante, empleando la infusión de MO de un donador sólo idéntico con el receptor en un haplotipo, provocaba la recuperación parcial o total de la hematopoyesis del propio enfermo.[8]

Sin embargo, lo anterior no se consideró como evidencia suficiente de que un mecanismo inmune provocaba la AA; esto obligó al desarrollo de pruebas *in vitro* que corroboraran tal hipótesis, lo que se logró con los cultivos y co-cultivos de MO. Los de individuos aplásticos mostraban un crecimiento celular escaso o nulo, lo que también ocurría al cultivarlas junto con MO de sujetos normales; se demostró que la inhibición del crecimiento celular dependía de los linfocitos T de los pacientes,[9] pues en ambos casos el crecimiento celular era normal al substraerlos antes del cultivo.

También se demostró que en algunos enfermos existía linfocitoxicidad en contra de sus propias células hematopoyéticas, postulándose como mecanismo de la AA un desbalance entre linfocitos supresores y citotóxicos, permitiendo que estos últimos destruyeran células mononucleares y células tronco hematopoyéticas modificadas por agentes extrínsecos como virus, fármacos y otros agentes considerados en la etiología del padecimiento[10].

En pacientes de AA se describió una producción anormal de linfocitocinas, por sus células mononucleares relacionadas con la regulación de la hematopoyesis. En 17 enfermos con AA grave, Gascón y colaboradores[11] encontraron aumentada la producción de interleucocina-2 (IL-2) y su receptor en las células T circulante; paradójicamente, la producción de interleucocina 1 (IL-1) -misma que pertenece a una familia de polipéptidos que además de regular la hematopoyesis aumentan la activación de linfocitos B y T y liberan factores de crecimiento y diferenciación de estas células-, se halló muy disminuida en monocitos. Los autores propusieron que el aumento del receptor para IL-2 podría deberse a la existencia de una clona anormal de linfocitos T supresores, o ser resultado de una regulación inmune defectuosa a consecuencia de la propia aplasia medular. Por otro lado, como *in vivo* la expresión del receptor de IL-2 en los linfocitos resulta de su exposición al interferón gamma, se ha sugerido que su aumento en pacientes con AA podría relacionarse con una producción exagerada del mismo, resultante a su vez del origen viral del trastorno. Posteriormente, Gascón y Scala[12] demostraron producción disminuida de IL-1 por sus monocitos en 75 % de 15 pacientes con AA. El dato más interesante de su estudio lo constituyó el hecho de que, al ocurrir la recuperación hematológica, se normalizó la producción de IL-1, especialmente en aquellos pacientes que recibieron GAL. La variación se atribuyó a la presencia de monocitos funcionalmente inmaduros, quizá por el efecto de un virus.

Es obvio que existen limitantes para extrapolar las anormalidades determinada *in vitro* a las observaciones y hallazgos en los enfermos; la más importante es la falta de métodos de cuantificación de estos factores en el plasma, células circulantes o la MO de cada paciente para relacionar su contenido con la biología de la AA. Sin embargo, es importante recalcar que los avances y los mejores resultados en su tratamiento han seguido un curso paralelo al de los adelantos en el conocimiento de su patogenia. Es decir, a medida que se ha profundizado en el entendido de los mecanismos intrínsecos de su aparición, se ha podido disponer de mejores elementos para un tratamiento eficaz en un mayor número de enfermos, y en especial de las formas graves del trastorno.

En los siguientes apartados se revisarán en forma somera las diferentes modalidades de tratamiento de la AA empleadas a lo largo del tiempo; en particular, las que han tenido mayor impacto por su eficacia y que, por lo mismo, continúan vigentes; además se pondra especial interés en la experiencia del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, pues en relación con algunos de tales tratamientos o bien se tuvo la oportunidad de corroborar las experiencias referidas en la literatura -como fue el caso del empleo de anabólicos y GAL- o, para otros, comprobaron que las proposiciones pronósticas o terapéuticas hechas por el mismo Servicio han sido pioneras, por lo que han permitido el progreso en relación con el tratamiento de esta condición.

Andrógenos

Desde principio de la década de los años sesenta, los andrógenos, como la oximetolona, la metenolona y la nandrolona, constituyeron los estimulantes inespecíficos más empleados para el tratamiento de la AA, favoreciendo la regeneración de

la eritropoyesis y los cambios variables en las series granulocítica y megacariocítica. Los mejores resultados de su empleo se informaron en los trabajos de Najean, Shahidi y Diamond y Allen, entre otros; y sobre todo, en el publicado por Sánchez y Medal y colaboradores[13] en 1969. En especial, este último permitió el auge de su utilización durante más de 10 años, informándose porcentajes aproximados de remisión completa o parcial de la AA del 50 %. A este respecto, fue importante la valoración de los resultados de su empleo a la luz de la clasificación de la intensidad de la AA. Un estudio realizado por Pizzuto y colaboradores entre 1971 y 1978[6] demostró que de 124 pacientes con AA tratados con andrógenos, 70 de AA leve tuvieron una supervivencia media de 27.2 meses y 50 sobrevivieron seis meses; en contraposición, 54 enfermos de AA grave sólo tuvieron 2.7 meses de supervivencia promedio, y de ellos sólo seis sobrevivieron seis meses o más. (Figura 1). Tal observación contribuyó a despertar un debate intenso en la literatura respectiva, enfocado a esclarecer la eficacia de los andrógenos, controversia finalmente resuelta gracias a trabajos como el de Camitta y colaboradores,[14] quienes, en un estudio prospectivo y al azar, demostraron que los andrógenos, al igual que el soporte hematológico, tenían eficacia mínima o nula en enfermos de AA grave.

Así, se concluyó que los andrógenos sólo tienen indicación en los casos de AA leve, junto con las medidas de soporte hematológico.

El tiempo necesario para observar mejoría es de tres meses, como mínimo; este lapso y el indispensable para consolidar la mejoría permiten la aparición de diferentes efectos indeseables, como virilización y retención de líquidos y, sobre todo, colestasis, peliosis hepática e inclusive el hepatoma, todo lo cual también constituye una limitante para su empleo.

Por otra parte, en virtud de su ineficacia en los pacientes con AA grave, su empleo de ninguna manera debe retrasar la aplicación de un tratamiento eficaz y definitivo desde el punto de vista fisiopatogénico, como el TMO o la inmunosupresión con GAL, pues en el lapso necesario para observar recuperación con su aplicación ocurre el mayor número de decesos de los pacientes con AA de gran intensidad. (Figura 1).

Glucocorticoides

Gracias a la capacidad de los glucocorticoides para inducir linfocitopenia a expensas de linfocitos T citotóxicos y supresores implicados en la patogenia de la AA, se les ha considerado útiles en el tratamiento de esta condición.

En 1979, Bacigalupo y colaboradores informaron en forma preliminar una gran eficacia de dosis altas de metilprednisolona (MTPDN) en un grupo de pacientes de AA graves; hecho que luego corroboraron en un grupo de 22 pacientes, en los que observaron 41 % de reacción favorable completa, relacionando dicha mejoría con la inhibición inmune de la hematopoyesis.[15] Tan elevado porcentaje de respuestas no fue producido por ningún otro grupo; y, por ejemplo: en un estudio realizado en el Servicio de Hematología[16] con cinco pacientes de AA grave que contaban con cultivos de MO demostrativos de un efecto de célula tallo pluripotencial en cuatro casos, después del tratamiento con MTPN ninguno experimentó reacción favorable y dos fallecieron en el período inmediato posterior a su aplicación.

En la actualidad, el empleo de MTPDN como tratamiento único de la AA es de poco valor, pues se demostró que las respuestas son escasas y de duración breve. La tendencia actual es utilizarla en combinación con uno o más inmunosupresores como GAL, ciclosporina A (CsA) o ambas.

Ciclosporina A

El efecto inmunosupresor de la ciclosporina A (CsA) se debe a inhibición reversible de linfocitos T sin provocar mielotoxicidad. La CsA inhibe principalmente la activación de células cooperadoras y disminuye la liberación de sus linfocitocinas como la IL-2 e interferón gama; también afecta la generación de células T supresoras específicas y aumenta la actividad de las células asesinas naturales sin afectar la diferenciación ni la función de linfocitos B.[17]

Tales efectos permitieron suponer grandes beneficios con su aplicación en la AA, administrándose inicialmente a pacientes graves refractarios a los andrógenos, corticoesteroides o GAL; algunos experimentaron mejoría parcial, pero como los enfermos habían utilizado otra terapéutica con anterioridad no se pudo excluir la posibilidad de que la mejoría fuera un efecto tardío de dicho tratamiento o que se tratara de remisiones espontáneas. Jacobs y colaboradores,[18] es un estudio prospectivo, al azar, en 12 pacientes de AA grave, compararon los resultados del empleo de CsA sola y combinada con GAL en pacientes sin tratamiento previo y no encontraron mejores resultados con ninguno de los dos regímenes, concluyendo que la CsA no es útil como forma primaria de tratamiento del trastorno. En contraposición, Frickhoken y Kaltwasser[19] también en un estudio prospectivo y al azar compararon las combinaciones de GAL y MTPDN por un lado, y por otro de CsA, GAL y MTPDN en 35 pacientes, encontrando un mayor número de respuestas favorables con el segundo régimen, diferencia que no era significativa a los tres meses de tratamiento. Los autores propusieron que la CsA podría ser útil para mantener y consolidar la remisión obtenida por GAL, MTPDN o ambas. En el Servicio, la experiencia con su empleo se llevó a cabo de 1987 a 1988, en una época en que se carecía de facilidades para la aplicación de GAL o el TMO, tomando en

cuenta las ventajas de su administración bucal en pacientes externos. Su valoración se hizo en nueve enfermos como medicamento único[20] y en cuatro más en combinación con GAL y MTPDN. En el primer grupo, todos tenían AA grave (neutrófilos absolutos de 200-500 x 10^9/1); siete eran hombres y dos mujeres con edad promedio de 35 años; recibieron 10 mg/kg dos veces al día por tres meses con descenso gradual hasta suspender el fármaco tres a cuatro meses más tarde. Sólo cuatro pacientes (44 %) obtuvieron respuesta favorable con reacción mínima y transitoria en uno y parcial en tres, de los cuales dos recayeron 2 y 19 meses después de suspender la CsA y sólo uno permaneció en remisión al cabo de ocho meses de control.

De los enfermos tratados con CsA, GAL y MTPDN, ninguno experimentó reacción favorable. Uno de ellos falleció a los tres meses, y dos sobrevivían al cabo de 2.5 y 2.4 años con AA persistente; presentan anticuerpos anti-VIH positivos y hepatopatía de origen multifactorial, lo que no ha permitido aplicar otras modalidades de tratamiento; el cuarto paciente continuó la ingestión de CsA en dosis bajas y cinco meses después experimentó recuperación completa de la hematopoyesis, pero no es posible asegurar que dicha mejoría fuera efecto exclusivo de la CsA.

En el grupo se observaron numerosas complicaciones, como ha sido informado en la literatura,[17,18] consistentes en intolerancia gastrointestinal en nueve pacientes, hepatopatía y nefropatía reversibles en siete, e hipertrofia gingival masiva e hirsutismo intenso generalizado cada una en un paciente, las que obligaron a suspender su ingestión en uno de ellos y a disminuir considerablemente las dosis en seis. La elevada frecuencia de complicaciones, su intensidad y sobre todo el escaso número de reacciones favorables y así como su carácter transitorio llevaron a la conclusión de que el empleo de la CsA, si bien cómodo y relativamente barato, no ofrecía ventaja alguna en el tratamiento de una condición tan grave. En virtud de tal experiencia, su utilización a la fecha se limita a los casos clínicos que por diferentes circunstancias no pueden recibir ninguna otra forma de tratamiento.

Globulina antilinfocitaria o antitimocitaria (GAL)

La GAL fue utilizada por Mathé a principios de la década de los años setenta como régimen preparatorio para el TMO en AA grave.[21] Posteriormente, Speck y colaboradores en 1977[8] informaron que la GAL era tratamiento efectivo para la AA sin que el paciente recibiera la infusión de una MO histocompatible.

El mecanismo de acción de la GAL se atribuye a lisis de las células inmunocompetentes que inhiben la hematopoyesis; también, por lo menos *in vitro,* actúa como mitógeno e inductor de la producción de hemopoyetinas y linfocitocinas por las células mononucleares de la sangre periférica de individuos normales, pero especialmente de pacientes con AA después del tratamiento con GAL, restableciendo así la actividad hematopoyética.[11,12]

Pequeños estudios controlados han demostrado que la GAL es más efectiva que el soporte hematológico, los anabólicos esteroideos y los corticoesteroides en el control de la AA,[22] y la respuesta hematológica a la misma denota la existencia de una población de células tronco capaces de reiniciar la hematopoyesis normal.

De acuerdo con la experiencia derivada de su empleo, se ha establecido que sus indicaciones son propias para los pacientes con AA moderada o grave de curso agudo; los sujetos con AA grave que no pueden recibir un TMO por carecer de donador HLA idéntico, tener más de 40 años de edad o inconvenientes físicos para el TMO; también para los individuos que presenten otra enfermedad que sea una contraindicación para el TMO, CsA o MTPDN, tales como embarazo, nefropatía o diabetes, no habiendo, de hecho, límite de edad para su aplicación. Un estudio realizado en el Servicio de Hematología en 1989[23] informó un 57.1 % de respuesta clínica parcial o mínima en 14 individuos con AA, en su mayoría de intensidad grave; su edad promedio era de 30 años y recibieron GAL en dosis de 40 mg/kg/día/cuatro días.

Las observaciones más interesantes en este trabajo fueron, por un lado, la ausencia de respuestas completas en relación con la intensidad grave o muy grave de la AA; y por otro, la mayoría de pacientes que respondieron (51 %) sobrepasaban los 30 años de edad con promedio de 40, concordando con lo informado en la literatura. Hunter y colaboradores[24] revisaron la experiencia con su empleo y encontraron en estudios realizados en épocas distintas, con diferentes preparaciones, dosis y esquemas de aplicación de GAL, y empleando diversos criterios para valoración de la respuesta, porcentajes de mejoría variables entre 38 y 69 %; con base en la experiencia de tales estudios, se pueden establecer las siguientes consideraciones:

1. La desigualdad en los esquemas de aplicación de la GAL puede contribuir a explicar las diferencias en los porcentajes de respuesta favorable informados. (Cuadro I). Se sabe que existen variaciones en la eficacia de la GAL usada, pues cada lote proviene de fuente diferente y tiene distinta actividad específica. Nissen y colaboradores[25] demostraron en cuatro lotes de GAL efecto mitogénico diferente para cada uno y, por lo tanto, distinta capacidad para liberar factores de crecimiento hematopoyético por las células mononucleares de la sangre periférica; y propusieron que el efecto mitogénico podría determinarse en suero de los pacientes durante el tratamiento y sus resultados considerarse como índice de eficacia o inutilidad clínica.

2. La supervivencia después del tratamiento con GAL depende de la intensidad de la AA; por lo tanto, para valorar

CUADRO I

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA APLASTICA GRAVE CON GLOBULINA ANTILINFOCITARIA (GAL) O GLOBULINA ANTITIMOCITARIA (GAT)

AUTOR	GAL O GAT	DOSIS Y ESQUEMA mg/kg/día	INTERVALO DX-TX (meses)	TRATAMIENTO ADICIONAL	RESPUESTA /NUMERO %	RECAIDA No.	SOBREVIDA (MESES)	TIEMPO DE CONTROL (meses)
Speck	GAL	40;4	1-168	IMOHI o anabólico	20/31(65)	0	70	55
Doney	GAT	16;10	0.30-78	IMOHI o anabólico	28/53(53)	4	68	26
Miller	GAT	15;10	2-9		10/19(53)	0	71	12
Camitta	GAT	40;4	1	IMOHI	20/29(69)	2	75	24
Bayever	GAT	20;8	0.28-95		8/22(36)	1	100	5-25*
Coiffier	GAL	38-91;4-8	1-15	anabólico	2/10(20)	1	10	18
		105-173;4-8	0.50-45	anabólico	10/11(91)	0	82	20
Hunter	GAT	15/10-4 o 30/14	1-4		7/13(54)	1	74	12
Cosimi	GAT	10-15;21	0.75-45		7/9(78)	1	67	29
Speck	GAL	40;4	1-94	IMOHI o anabólico	22/41(54)	0	65	18
Rothmann	GAT	50-420/ dosis/día	1-2	anabólico	6/11(55)	0	54	24
Jansen	GAT	40;5	1-31	anabólico	11/29(38)	0	63	12
Dodds	GAL	10;5	1-132	anabólico	9/10(90)	2	67+21	6-56*
				TOTAL	160/288(55)			

DX-TX=diagnóstico al tratamiento;IMOHI=infusión de médula ósea haploidéntica
Tiempo de control=promedio;*=límites;promedio no proporcionado.
Gac. Méd. Méx 1989;125:97

sus resultados deberá diferenciarse claramente entre enfermedad grave o leve. Marsh y colaboradores[26] observaron en un grupo de 64 pacientes con respuesta favorable en 40 % que el 79 % de los pacientes con AA leve sobrevivía seis años, y de aquellos con AA grave sólo sobrevivía el 36 por ciento.

3. La falta de respuesta a un ciclo inicial de GAL no debe considerarse como falla definitiva; puede ensayarse un ciclo adicional con GAL obtenida de la misma u otra especie animal, lo que permite mejorar casi hasta el 50 % de los pacientes así tratados. Lo anterior puede ocurrir tanto en pacientes con falla inicial al tratamiento como en aquellos con recaídas después de una reacción favorable completa, de acuerdo con Means[27] y Marsh.[26]

4. Se ha sugerido que algunas modificaciones en la forma de administración de la GAL probablemente aumenten su eficacia. Un estudio cooperativo de 13 centros del Este de los Estados Unidos[28] demostró que en pacientes con AA grave un régimen de tratamiento de 28 días, con dosis de 15 mg/kg/día (con 14 días de tratamiento diario y 14 días de tratamiento en días alternos), en comparación con uno de 10 días, logró mejores resultados sobre el estado clínico, requerimientos transfusionales y recuperación de neutrófilos totales y plaquetas con respecto al segundo régimen, aunque la diferencia estadística fue mínima. Esta forma de aplicación prolongada puede ser especialmente útil en pacientes que al momento del diagnóstico reúnan factores de mal pronóstico y que por diversas circunstancias sean no elegibles para el TMO.

Por otra parte, en sobrevivientes a largo plazo después del tratamiento con GAL se han observado diferentes complicaciones. En 75 pacientes vigilados en promedio durante 40

meses, Tichelli y colaboradores[29] observaron en 20 de ellos el desarrollo de otras condiciones hematológicas. Cuatro tuvieron mielodisplasia y cuatro más, después de un período transitorio de mielodisplasia, desarrollaron leucemia mielocítica aguda; en 13 enfermos se hallaron manifestaciones de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), y un paciente desarrolló a la vez HPN y leucemia aguda. Los autores encontraron que el riesgo de desarrollar tales enfermedades aumentó continuamente desde 1.5 a 7.5 años después del tratamiento con GAL, siendo de 57 % a los ocho años de evolución. Sugirieron que este riesgo tan alto era favorecido por el uso concomitante de andrógenos y GAL en todos los pacientes. Lo anterior fue apoyado por un informe reciente de Najean y Haguenauer,[30] relacionado con el desarrollo de complicaciones atribuidas al tratamiento con andrógenos administrados durante 10 a 20 meses en 156 pacientes con AA grave y moderada. En el lapso de 10 años subsecuentes, 10 pacientes desarrollaron HPN, y cinco tuvieron un síndrome mielodisplásico y uno un linfoma no Hodgkin.

La menor frecuencia de HPN y leucemia mielocítica aguda quizá obedece a que los pacientes no habían recibido inmunosupresión, pues, teóricamente, cuando se combinan GAL y andrógenos, aumentan las posibilidades de desarrollar leucemia aguda, como lo sugirió Tichelli.[29]

A pesar de los inconvenientes señalados de acuerdo con los resultados favorables de su aplicación obtenidos en la experiencia del Servicio de Hematología[23] y los derivados de la información en la literatura respectiva (Cuadro 1), la GAL debe considerarse como tratamiento de elección para cualquier variedad de AA cuando no existan facilidades para realizar un TMO. Quedan aún por determinar la dosis y esquema de aplicación que tengan la mayor eficacia y representen el menor riesgo para la aparición de complicaciones a largo plazo.

Reguladores hematopoyéticos de acción positiva

En 1987, Mochizuki y colaboradores demostraron que la IL-1 actúa en las células hematopoyéticas primitivas promoviendo su crecimiento en unión con la IL-3, o factor estimulador de colonias (FEC) de acción múltiple. La IL-1 también estimula a otras células para producir factores de crecimiento hematopoyético, como sucede con las células endoteliales, que liberan los factores estimuladores de colonias de granulocitos (FEC-G), de macrófagos (FEC-M) y de granulocitos-macrófagos (FEC-GM); los fibroblastos que producen FEC-GM e IL-6 así como los linfocitos T y fagocitos mononucleares que producen FEC-GM. *In vitro,* la IL-1 promueve la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células tronco hematopoyéticas en cultivos de MO a largo plazo.[31]

Como ya se mencionó, en pacientes de AA se ha demostrado que la producción de IL-1 está muy disminuida por sus monocitos, lo que significa que es insuficiente para sostener o estimular la producción de diferentes hemopoyetinas por otras células.

Con base en lo anterior, se ha ensayado la administración tanto de FEC-GM como de IL-3 en pacientes con AA de diferente índole. Ganser y colaboradores[32] trataron a nueve pacientes con AA de diferente intensidad. Todos recibieron IL-3 recombinante, subcutánea, diariamente por 15 días con dosis de 250 a 500 mcg/m^2. La recuperación hematológica fue moderada y los leucocitos descendieron al cesar el tratamiento, a pesar de que aumentó el contenido celular y la mielopoyesis en la MO de tres enfermos; la hemoglobina también aumentó moderadamente sólo en un paciente, y aunque el porcentaje de reticulocitos ascendió en la mayoría, no se modificaron sus requerimientos transfusionales de eritrocitos.

La falta de respuesta no se debió a dosis insuficientes de IL-3, pues sus niveles séricos fueron de 2 a 5 ng/ml, durante su aplicación considerados como óptimos para estimular las células progenitoras *in vivo.* Como causas del fracaso se consideran las escalas células hematopoyéticas remanentes en los pacientes; la probable existencia de inhibidores de la hematopoyesis que podrían hacer indispensable dosis mayores de IL-3 y, por último, quizá lo más importante, la deficiencia simultánea de otros factores hematopoyéticos sinérgicos con la IL-3, especialmente la IL-1.

Vadhan y colaboradores[33] informaron el tratamiento de 10 pacientes de AA, siete de ellos con la forma grave, con FEC-GM administrado en infusión intravenosa diaria por dos semanas, seguido por un período de dos semanas de descanso y luego otro período similar de tratamiento. Todos los pacientes recibieron por lo menos dos ciclos de tratamiento; dos recibieron tres, tres recibieron cuatro y dos recibieron seis. Las dosis administradas fueron de 500 mcg m^2/día en un paciente, 120 mcg/m^2/día en ocho de ellos, y 60 mcg/m^2/día en un enfermo; estas dosis fueron bien toleradas, con manifestaciones mínimas de toxicidad. Con su aplicación aumentaron los leucocitos neutrófilos en todos los pacientes: al suspenderla, los leucocitos nuevamente descendieron y no se observó estimulación eritropoyética ni megacariocítica.

En los cultivos de MO de cuatro pacientes no aumentó el número de unidades formadoras de colonias eritroides, granulocito-macrófago y mixtas; los autores concluyeron que el nivel de hematopoyesis residual es el elemento más importante para predecir la respuesta al FEC-GM.

Nissen y colaboradores[34] emplearon FEC-GM en dosis de cuatro a 32 mcg/kg/día durante 14 días en cuatro pacientes con AA grave refractaria a GAL, tres de estos enfermos con más de tres meses de evolución, sin mielopoyesis residual no

mejoraron. Un paciente con AA de tres meses de evolución y mielopoyesis mínima experimentó mejoría transitoria después de tres ciclos de tratamiento. El FEC-GM fue bien tolerado con efectos colaterales mínimos hasta los 16 mcg/kg/día; el paciente que recibió cuatro ciclos de tratamiento en dosis de 32 mcg se complicó con trombosis de la vena cava inferior. Los autores concluyeron que el FEC-GM no altera el curso natural de la AA, pero es factible que acelere el control de la infección al facilitar la recuperación autóloga de la hematopoyesis. Recomendaron su empleo en pacientes con AA que reciban inmunosupresión o TMO, para ayudarlos a superar los episodios de infección grave.

En un informe preliminar, el Grupo Multicéntrico para el estudio de la AA[35] valoró 41 pacientes al azar bajo control que recibieron FEC-GM a dosis de 3 mcg/kg/día por vía subcutánea durante 90 días que formaron parte del grupo de observación. La cuenta media inicial de neutrófilos fue de 330/mm^3 en 23 pacientes del grupo de tratamiento, y de 242/mm^3 en 18 del grupo de observación; 48 % de los pacientes del primer grupo y 28 % del segundo habían sido tratados previamente con GAL. A los 90 días, aunque los neutrófilos eran más altos en el grupo que recibió FEC-GM la diferencia no era significativa, y este grupo experimentó menos episodios de infección grave durante el tratamiento (30 % *vs* 61 %). Después de 90 días, los pacientes que respondieron con FEC-GM lo volvieron a recibir los primeros 14 días de cada mes, observándose que sólo aumentaban los neutrófilos durante el período de aplicación. Al igual que en los estudios precedentes, la administración de FEC-GM fue bien tolerada pero tampoco se observaron modificaciones en las cuentas de plaquetas y eritrocitos.

De acuerdo con lo referido, aun sin contar con experiencia propia derivada de su empleo en pacientes de AA en nuestra institución, se puede concluir que la aplicación de FEC-GM puede formar parte de su tratamiento cuando se utilizan en conjunto con inmunosupresión, TMO u otra terapéutica con objeto de evitar las infecciones graves, ya que por sí solo no altera el curso natural del trastorno. Lo anterior limita las expectativas que originalmente se albergaron con respecto a su empleo, una vez que este tipo de factores fueron disponibles en grandes cantidades.

Trasplante de médula ósea

Desde el punto de vista fisiopatológico, el trasplante de médula ósea (TMO) constituye el tratamiento óptimo para pacientes jóvenes portadores de AA grave y que disponen de un donador histocompatible. Cuando se logra la aceptación del injerto ocurre la repoblación de la MO por células tallo que reinician la hematopoyesis y restablecen el microambiente; todo esto se traduce en recuperación hematológica completa y curación del padecimiento. Desafortunadamente una limitación importante para realizarlo es la disponibilidad de donadores, la que sólo alcanza al 25 ó 40 % de los candidatos a dicho procedimiento.

Casi 20 años de experiencia con el TMO en AA usando donadores HLA compatibles han permitido determinar las condiciones ideales para su aplicación, su morbimortalidad y la eficacia real del procedimiento.

Los primeros trabajos sobre su aplicación en AA informaron la recuperación de casi en el 45 % de los pacientes, pero se observó una mortalidad cercana al 60 % en el primer año postrasplante. La causa principal de tal mortalidad fue el rechazo del injerto y la recurrencia de la AA en casi la mitad de los pacientes; en segundo lugar se halló la enfermedad del injerto en contra del huésped (EICH), enseguida la neumonía intersticial y otras infecciones. Esta información y la derivada de su aplicación en diversos protocolos permitieron un análisis crítico de los factores que favorecían o entorpecían el implante del injerto y su curso posterior, y fueron útiles para planear nuevas estrategias para su aplicación. En la década de los años ochenta se estableció que lo ideal era realizar el TMO lo más pronto posible después del diagnóstico de AA; al mejorar los métodos para prevenir el rechazo y sobre todo la aparición de la EICH, las posibilidades de remisión a largo plazo o curación se elevaron hasta el 70 u 80 % de todos los pacientes así tratados.[5,36,37]

La experiencia del Servicio de Hematología en TMO alogéneico para tratamiento de AA fue escasa, pues sólo se realizaron cuatro procedimientos en tres enfermos.[38,39] Estos se llevaron a cabo en una época en la que apenas se conocían los factores que permitían una mejor selección de pacientes y las medidas más efectivas para disminuir el rechazo del injerto o la aparición de EICH.

De los tres pacientes trasplantados, el prendimiento del injerto se observó en todos menos uno, y sólo uno sobrevivió a largo plazo; éste fue el enfermo que experimentó recuperación autóloga de la hematopoyesis después de haber sido trasplantado en dos ocasiones con rechazo consecutivo del injerto. La recuperación hematopoyética se atribuyó a la inmunosupresión aplicada para el segundo trasplante con CFA y radiación ganglionar total.[7]

Los otros dos pacientes fallecieron, uno de ellos con EICH aguda muy grave, murió infectado en el día 35 posTMO; en este caso se identificó como el factor responsable de la aparición de EICH las diferencias HLA entre el donador y el receptor, si bien el CML era negativo; adicionalmente, en forma retrospectiva, se puede añadir como una causa más el que la profilaxia de la EICH fue inadecuada, pues únicamente constó de MTX por no disponer de CsA en esa época.

Finalmente, el tercer paciente falleció en el 12º día

posTMO por infección y hemorragia después de haber suspendido violentamente el aislamiento preventivo a consecuencia de un cuadro psicótico.

El implante del injerto no se pudo valorar porque la muerte ocurrió en los primeros 21 días posteriores al TMO.

El programa de aplicación del TMO se interrumpió, también de modo violento, a consecuencia de la destrucción del Hospital de Especialidades durante los sismos que asolaron la ciudad de México en 1985. Se espera su reanudación tan pronto como el Servicio de Hematología sea ubicado en las nuevas instalaciones del Hospital de Especialidades.

Un estudio muy importante que permite valorar los factores relacionados con el prendimiento y rechazo del injerto, aparición de complicaciones como EICH e infecciones postrasplante así como las principales causas de morbimortalidad fue el dado a conocer por el Registro Internacional de TMO[40] en 625 pacientes tratados en 98 centros distintos. Todos los pacientes habían recibido CFA como preparación preTMO; 25 además procarbazina, GAL o ambas, y 334 CFA combinada con radiación a campos limitados o radiación corporal total (RCT). Uno de los factores más importantes para el rechazo fue la falta de radiación en el régimen de inmunosupresión pretrasplante, pues en 291 pacientes que no la recibieron la frecuencia de rechazo fue mayor en 25 que en los 334 que sí la recibieron ($P<.0001$).

En el grupo que únicamente recibió CFA pretrasplante el riesgo de rechazo del injerto fue mayor cuando no recibieron corticoesteroides preTMO ($P<0.007$). También el número de transfusiones previas al trasplante afectó en forma adversa el implante del injerto, aumentando la frecuencia del rechazo en forma exponencial en relación directa con el número de unidades transfundidas ($P<.007$). Factores antes considerados de riesgo pero que no se relacionaron con el rechazo o implante del injerto fueron la presencia de infección al momento del TMO, el sexo del donador y la transfusión adicional de células tallo hematopoyéticas recuperadas de la sangre periférica del donador.

Para prevenir o alterar la EICH se utilizó inmunosupresión postrasplante con metotrexate (MTX) en 288 pacientes; CsA en 206; CsA y MTX en 24; MTX y otros fármacos en 50; CsA y otros fármacos en 35; supresión de células T en el inóculo de MO en 10, y corticoesteroides en tres; en nueve de los pacientes no se hizo ninguna profilaxia. Los pacientes que recibieron MTX sólo o con otro fármaco tuvieron un riesgo significativamente más alto de desarrollar EICH que aquellos que recibieron CsA sola o combinada con otro medicamento ($P<.008$).

En este estudio, la edad máxima de los pacientes fue de 56 años y de los donadores 58, con promedio de 19 y 20, años respectivamente; la cantidad media de células de la MO transfundidas fue 3.3 x 10^8/kg de peso corporal del receptor, y más del 95 % recibieron 2.0 x 10^8/kg o más; 39 % de los pacientes estaba infectado al momento del TMO y sólo en el 64 % de los casos la pareja donador-receptor tenía el mismo grupo sanguíneo. Con respecto al sexo de la pareja donador-receptor, sólo 56 % eran del mismo sexo y la donación varón-mujer ocurrió en 19 % de los trasplantes. El aislamiento con flujo laminar se empleó en 43 % de los procedimientos y en los restantes el aislamiento fue convencional.

Cuando los factores de riesgo para el rechazo se combinaron con la presencia de EICH, neumonía intersticial y mortalidad, se llegó a la conclusión de que los pacientes que habían recibido RCT previa al TMO y MTX profiláctico tuvieron incidencia significativamente mayor de neumonía intersticial y mayor mortalidad postrasplante. La incidencia de EICH aguda moderada o grave y de EICH crónica fue similar empleando MTX o CsA. El riesgo relativo de muerte no varió cuando se compararon la substracción de células T del inóculo de MO y la aplicación de una MO íntegra. En los pacientes que recibieron CFA o radiación preTMO, la incidencia de EICH aguda de intensidad moderada o grave y de la neumonía intersticial fue menor en los primeros, y la EICH crónica tuvo incidencia similar sin que ello tuviera relación con el empleo de CsA o MTX posTMO. La mortalidad fue similar entre pacientes radiados y no radiados.

No se relacionó un número mayor de trasfusiones previas al TMO con una incidencia mayor de EICH aguda o crónica ni de neumonía intersticial; sin embargo, la transfusión de 40 o más unidades determinó una mortalidad mayor que cuando se recibieron menos unidades.

La administración posTMO de células de la capa espumosa de la sangre periférica del donante coincidió con una incidencia mayor de EICH aguda (moderada o grave), de EICH crónica y mortalidad más elevada.

Dos de las complicaciones principales del TMO alogeneico son la EICH y la ausencia o retraso de la reconstitución del sistema inmune postTMO, ambas responsables a su vez de enfermedades infecciosas graves.

El factor más importante para predecir la ocurrencia de EICH es la diferencia en los antígenos de histocompatibilidad leucocitarios (HLA) entre donador y receptor. Cuando difieren en uno a tres *locus*, la probabilidad de desarrollar la EICH es hasta del 90 %; por el contrario, cuando son idénticos disminuye a sólo el 30-55 % empleando la profilaxia habitual.

Ello se debe a que, *in vivo*, existen diferencias en antígenos menores de histocompatibilidad, pero también influyen factores tales como la diferencia de sexo donador-receptor, la edad del receptor mayor de los 20 años y la presencia de infección al momento del trasplante.

Recientemente Wingard y colaboradores[41] encontraron en

486 pacientes que recibieron TMO por AA y otras enfermedades hematológicas, 85 (17 %) que desarrollaron EICH crónica; determinaron que los factores independientes que pueden predecir el deceso a causa de ésta fueron, en primer lugar, la aparición progresiva de la EICH crónica después de padecer la forma aguda; la aparición de hiperbilirrubinemia total mayor de 1.2 mg/dL por la lesión de los conductos biliares, y cambios liquenoides en la piel.

El reconocimiento oportuno de la EICH crónica y su tratamiento adecuado son fundamentales, pues es la causa más común de incapacidad física en los pacientes trasplantados que tienen sobrevivencia prolongada. Por otro lado, la reconstitución inmunológica completa en los sobrevivientes a largo plazo que padecen EICH de grado mínimo ocurre en uno a dos años. Es por ello que se han adoptado diferentes medidas para la profilaxia y tratamiento oportuno de infecciones en este período, como son la transfusión de sangre o fracciones de ésta de donadores serológicamente negativos para el virus citomegálico; la administración profiláctica de gama globulina hiperinmune o aciclovir; la aceleración de la reconstitución inmune en los pacientes en forma pasiva; la profilaxia de la neumonía por *Pneumocistis carinii* e infecciones por bacterias encapsuladas con trimetoprim sulfametoxazol y un mejor control de la actividad de la EICH, pues el desequilibrio inmune relacionado con ésta promueve las infecciones recurrentes.

En conclusión, de acuerdo con diferentes experiencias, a pesar de las desventajas ya referidas del TMO -como son la necesidad de una selección estricta de pacientes para el procedimiento, la aparición de complicaciones de tipo de la EICH aguda o bien crónica en los sobrevivientes a largo plazo, las secuelas tardías de los regímenes de inmunosupresión pre y postTMO que incluyen neoplasias linfoproliferativas y su alto costo-, tiene como ventaja principal el que puede lograr recuperación hematológica completa y la curación de la AA hasta en el 80 % de los pacientes, porcentaje que no se puede obtener con ninguna otra modalidad terapéutica del trastorno.

Linfocitoféresis

Aun cuando el TMO y la administración de GAL proporcionan mejores resultados en AA, en ocasiones no se pueden aplicar, obligando a la búsqueda de otras opciones terapéuticas. Así, por ejemplo, entre otras medidas se ha recurrido a la administración de inmunosupresores del tipo de la CFA con resultados poco alentadores[42] y a la realización de plasmaféresis en caso específico de pancitopenia relacionados con la evolución de LES,[43] y muy recientemente en el Servicio de Hematología se inició la aplicación de la linfocitoféresis (LFCF) como procedimiento destinado a modificar la respuesta inmune mediante la sustracción de linfocitos T, usando un sistema extracorporal para la separación de células; este procedimiento tiene la ventaja de provocar linfocitopenia e inmunomodulación sin los efectos adversos de fármacos citotóxicos o radioterapia.

La LFCF se ha usado con éxito en el control de enfermedades autoinmunes, como esclerosis múltiple, lupus sistémico generalizado y artritis reumatoidea; existen por lo menos dos informes de su aplicación favorable en enfermedades hematológicas; uno de ellos, un paciente con aplasia pura de serie roja[44] y otro con AA grave pero con granulocitos mayores a 1000/mm3 al inicio del tratamiento,[45] que lograron la remisión del trastorno.

A la fecha, en el Servicio se han tratado cinco pacientes con esta modalidad terapéutica, obteniendo remisión completa de la AA en dos de ellos, y en uno parcial. En un informe preliminar[46] se resumió la experiencia con los tres primeros pacientes sometidos a este procedimiento, del sexo femenino y portadoras de AA grave, dos con granulocitos de 100 y la tercera de 2300/mm^3 al inicio de la LFCF; en ninguno de los casos era posible aplicar el TMO, y la primera paciente no toleró la administración de GAL.

Se realizaron un total de 14 a 20 LFCF en lapsos que variaron de 2.6 a cuatro meses. La primera enferma falleció 40 días después de la LFCF número 20, y la segunda a los tres días del procedimiento número 15 a consecuencia de hemorragia pulmonar y cerebral, respectivamente, y ambas con AA persistente. La tercera paciente, por el contrario, mostró aumento en plaquetas y reticulocitos 25 días después de iniciar las LFCF, luego se abolieron los requerimientos transfusionales, y aunque la cifra de granulocitos disminuyó durante el tratamiento, al terminarlo retornaron a lo normal. La remisión completa se alcanzó 35 días más tarde.

A los tres casos antes descritos hay que sumar otros dos; el primero de ellos es el de una paciente de 54 años con AA grave de dos meses de evolución con neutrófilos de 1768/mm^3 al inicio de la LFCF, sometida a 14 procedimientos en un lapso de 1.8 meses; 44 días después de su inicio, alrededor del decimosegundo procedimiento, experimentó aumento de plaquetas y cesaron las transfusiones de hematíes; ocho meses después de la primera LFCF permanecía en remisión completa.

El segundo caso correspondió a un paciente del sexo masculino de 38 años de edad con evolución de 1.5 meses; la AA era grave, con neutrófilos absolutos de 380/mm^3; al iniciar el tratamiento tenía hemorragia subaracnoidea corroborada por TAC y además aloinmunización antiplaquetas evidente por la falta de respuesta clínica y recuperación nula postransfusión de concentrados plaquetarios obtenidos por aféresis. Por tal razón, junto con la LFCF se realizaron plasmaféresis durante los primeros ocho de 14 procedimien-

tos. Dos meses después de terminado el tratamiento persistía la trombocitopenia, y la hemoglobina, que había experimentado un ascenso inicial importante, descendió; los neutrófilos permanecieron por abajo de 500/mm^3, pero el paciente no tuvo episodios hemorrágicos ni infecciosos ni hubo necesidad de transfundirlo con glóbulos rojos.

De acuerdo con los resultados referidos, es posible considerar que la LFCF puede ser útil en pacientes con AA grave, probablemente entre aquellos con cifra de granulocitos igual o superior a 1000/mm^3, lo que significa cierto grado de hematopoyesis residual; aunque la experiencia clínica con su empleo es limitada y no permite por el momento establecer con precisión su efectividad ni sus indicaciones, los resultados favorables iniciales sin duda alguna constituyen un estímulo para continuar el empleo de esta novedosa modalidad terapéutica.

Conclusiones

En el presente trabajo se revisaron los avances registrados en el tratamiento de la AA. Entre ellos, destaca en primer lugar la clasificación clínica del trastorno, elemento fundamental para seleccionar en forma adecuada el tratamiento de cada enfermo. En el mismo contexto se halló que son de la mayor relevancia los conocimientos recientes acerca de la fisiopatogenia del trastorno.

Al emplear sobre todo los cultivos y cocultivos de la MO, se ha podido establecer que la AA puede obedecer a defectos en diferentes niveles de la regulación del funcionamiento del sistema hematopoyético, siendo la ausencia de células tronco totipotenciales, los trastornos inmunes y las anormalidades en la interacción de diferentes interleucocinas relacionadas con dicha regulación, los mecanismos fisiopatogénicos probablemente más comunes y mejor conocidos.

De acuerdo con lo anterior y la información en la literatura acerca de los resultados de diferentes formas de tratamiento, las facilidades para su aplicación, los resultados de ésta y sus indicaciones, se puede concluir que el tratamiento inmunosupresor con GAL ocupa un lugar terapéutico preponderante en la AA, sobre todo en la grave, con mejoría de casi el 60 % de los enfermos en quienes se aplica. Sin embargo tiene algunos inconvenientes, tales como el hecho de que en un cierto número de individuos las reacciones favorables solamente son parciales y el que luego de transcurridos algunos meses o años de su aplicación es evidente la aparición de otras hemopatías, sobre todo malignas. En la búsqueda de nuevos esquemas de administración podría encontrarse la clave para mejorar el número y la calidad de las respuestas obtenidas con GAL y disminuir la incidencia de complicaciones tardías.

Por otro lado, luego de los avances acerca de la caracterización antigénica de la pareja donador-receptor, contando con mejores métodos de inmunosupresión pretrasplante para asegurar el implante del injerto y postrasplante para prevenir la reacción del injerto en contra del huésped o disminuir la intensidad de ésta, disponiendo de más y mejores elementos para el soporte hematológico de los enfermos sometidos al mismo, es indudable que el TMO ha podido alcanzar resultados favorables hasta en el 80 % de los individuos objeto del procedimiento. Este método, sin embargo, tiene aplicación limitada, entre otras razones por la edad de los enfermos, la escasa disponibilidad de donadores para el trasplante alogeneico y también por las mismas circunstancias que se ha determinado que son ideales para asegurar su realización con el mayor éxito posible, y finalmente por su costo tan elevado. Todo lo anterior obliga a seleccionar minuciosamente a los enfermos candidatos al mismo, y por esta razón en numerosos enfermos se tienen que considerar otras posibilidades terapéuticas, entre ellas la GAL ya mencionada.

En este trabajo también se revisaron los resultados del empleo de otros métodos terapéuticos, como son los anabólicos esteroideos, las dosis altas de MTPDN, la CsA y los estimuladores hematopoyéticos de acción positiva. Algunos de ellos han sido definitivamente abandonados como tratamiento único, sobre todo en la AA grave, en virtud de que sus resultados favorables han sido prácticamente nulos de acuerdo con diferentes investigadores. Tal ha ocurrido con los tres primeros productos mencionados, en especial los anabólicos, pero se ha podido establecer que, por lo menos en el caso de la MTPDN y a la CsA, su empleo combinados o en conjunto con GAL puede ofrecer algunas ventajas terapéuticas en un cierto número de enfermos.

En cuanto a los estimuladores de acción positiva, el entusiasmo que despertaron al inicio de su empleo ha originado una búsqueda intensa en cuanto a la determinación de su papel y eficacia verdaderos; al momento, se les considera únicamente como productos útiles en la prevención y control de los procesos infecciosos con frecuencia graves, que afectan a los enfermos de AA tanto durante la evolución natural de ésta como a consecuencia de la inmunosupresión terapéutica con GAL y pre y posTMO.

Finalmente, se hizo referencia al empleo de una alternativa novedosa en el tratamiento de la AA, que es la LFTC. En este procedimiento, por medios mecánicos se pretende eliminar de la circulación de los pacientes la mayor masa posible de linfocitos T. Mediante la LFCT esto se logra únicamente con las molestias inherentes a las venopunciones repetidas, pero sin los riesgos y efectos indeseables de la inmunosupresión farmacológica. Hasta el momento, esta experiencia ha resultado favorable en tres de cinco pacientes así tratados, describiéndose sus características clínicas y la metodología emplea-

da para la realización de las LFCF. Aunque la experiencia es mínima, se establecieron las que quizá constituyen las circunstancias ideales para su realización.

Es indudable que los resultados exitosos referidos a propósito de cada una de las opciones terapéuticas antes mencionadas no serían factibles si no se contara también con diferentes avances en el soporte hematológico y de otra índole de los pacientes que padecen AA, y que incluyen la disponibilidad de métodos adecuados de tipificación de tejidos, la inmunosupresión pre y postrasplante, y como tratamiento único del trastorno la prevención y tratamiento de las infecciones con antibióticos específicos y mediante el empleo de factores estimuladores de la granulopoyesis. Todos estos elementos han contribuido sin duda alguna a mejorar en forma significativa las expectativas de supervivencia prolongada de un porcentaje cada vez mayor de individuos afectados sobre todo por AA grave, condición que hasta hace pocos años podía considerarse como uniformemente fatal.

Referencias

1. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. Blood 1987; 70: 1718.
2. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia (first of two parts): pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. N Engl J Med 1982; 306: 645.
3. Alter BP. The bone marrow failure syndromes. En: Nathan DG, Oski Fa. (eds.). Hematology of infancy and chilhood. Philadelphia: WB Saunders, 1987: 159.
4. Camitta BM, Storb R, Thomas Ed. Aplastic anemia (second of two parts): pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. N Engl J Med 1982; 306: 712.
5. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E y col. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report from the EBMT SAA working party. Br J Haematol 1988; 70: 177.
6. Pizzuto J, Conte G, Sinco A y col. Use of androgens in acquired aplastic anaemia. Acta Haemat 1980; 64: 18.
7. Morales MR, Pizzuto J, Sinco A, Ambriz R, Avilés A. Inmunosupresión, trasplante de médula ósea y recuperación autóloga de la hematopoyesis en un paciente con anemia aplástica. Gac Méd Méx 1984; 120: 351.
8. Speck B, Gluckman E, Haak HL. Treatment of aplastic anemia by antilymphocyte globulin with o without allogeneic marrow infusion. Lancet 1977; 11: 1145.
9. Torok-Storb BJ, Sieff C, Storb R, Adamson J, Thomas ED. In vitro tests for distinguishing possible immune-mediated aplastic anemia from transfusion-induced sensitization. Blood 1980; 55: 211.
10. Warren RP, Storb R, Thomas ED, Su PJ, Mickelson Em, Weiden PL. Autoimmune and alloimmune phenomena in patients with aplastic anemia: cytotoxicity against autologous lymphocytes fromHLA identical siblings. Blood 1980; 56: 683.
11. Gascon P, Zoumbos N, Scala G, Djeu JY, Moore JG, Young N. Lymphokine abnormalities in aplastic anemia: implications for the mechanism of action of antithymocyte globulin. Blood 1985; 65: 407.
12. Gascon P, Sacala G. Decreased interleukin-1 production in aplastic anemia. Am J Med 1988; 85: 668.
13. Sánchez L, Gómez A, Duarte L, Rico MG. Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia. Blood 1969; 34: 283.
14. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG y col. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood 1979; 53: 504.
15. Bacigalupo A, Van Lint MT, Cerri R y col. Treatment of severe aplastic anemia with bolus 6-methylprednisolone and anti-lymphocyte globulin. Blut 1980; 41: 168.
16. Sinco A, Avilés A, Ambriz R, Herrera J, Pizzuto J. Bolos de metilprednisolona en la anemia aplástica adquirida. Rev Méd IMSS (Méx) 1984; 22: 261.
17. Kahan BD. Cyclosporine. N Engl J Med 1989; 321: 1725.
18. Jacobs P, Wood L, Martell RW. Cyclosporin A in the treatment of severe acute aplastic anaemia. Br J Haematol 1985; 61: 267.
19. Frickhofen N, Waltwasser JP. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia: a prospective, randomized multicenter trial evaluatin antylymphocyte globulin (ALG) versus ALG and cyclosporin A. Blut 1988; 56: 191.
20. Morales MR, Guerra A, Pizzuto J, Batista B. Single drug treatment of severe aplastic anemia (SAA) with oral cyclosporine A (CsA). Blood 1989; 74 (suppl 1): 3051.
21. Mathé F, Amiel JL, Schwarzenberg L y col. Bone marrow graft in man after conditioning by antylymphocyte globulin. Br Med J 1970; 21; 131.
22. Camitta B, O'Reilly RJ, Sensebrenner L y col. Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia. Blood 1983; 62: 883.
23. Morales MR, Pizzuto J, Izquierdo J, Farfán JM. Resultados del tratamiento de la anemia aplástica grave con globulina antilinfocitaria. Gac Méd Méx 1989; 125: 97.
24. Hunter RF, Huang AT. Antythymocyte globulin: a realistic approach to therapy for severe aplastic anemia. South Med J 1986; 79: 1121.
25. Kawano Y, Nissen C, Gratwhol A, Speck B. Immunostimulatory effects of different antylymphocyte globulin preparations: a possible clue to their clinical effects. Br J Haematol 1988; 68: 115.
26. Marsch JCW, Hoed JM, Bryett KA, Al-Hashimi S, Fairhead SM, Gordon-Smith EC. Survival after antilymphocyte globulin therapy for aplastic anemia with antithymocyte globulin or antilymphocyte serum. Am J Med 1988; 84: 678.
27. Means RT, Krants SB, Sesypris EN y col. Re-treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin or antilymphocyte serum. Am J Med 1988; 84: 678.
28. Young N, Griffith P, Brittain E y col. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. Blood 1988; 72: 1861.

29. Tichelli A, Gratwohl A, Würsh A, Nissen C, Speck B. Late haematologicae complications in severe aplastic anaemias. Br J Haematol 1988; 69: 413.
30. Najean Y, Haguenaver O. For the Cooperative Group for the study of Aplastic and Refractory Anemias. Long term (5 to 20 years) evolution of non grafted aplastic anemias. Blood 1990; 76: 2222.
31. Platanias L, Vogelzang N. Interleukin-1: biology, pathophysiology, and clinical prospects. Am J Med 1990; 89: 621.
32. Ganser A, Lindeman A, Seipelt G y col. Effects of recombinant human interleukin-3 in aplastic anemia. Blood 1990; 76: 1287.
33. Vadhan-Raj S, Buescher S, Broxmeyer HE y col. Stimulation of myelopoiesis in patients with aplastic anemia by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. N Engl J Med 1988; 319: 1628.
34. Nissen C, Tichelli A, Grathwohl A y col. Failure of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in aplastic anemia patients with very severe neutropenia. Blood 1988; 72; 2045.
35. Shuster MW, Liu ET, Solber LA, Stadtmauer E, Bennett JM, Israel RJ. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for aplastic anemia (AA): preliminary results of a multi-center randomized controlled trial. Blood 1990; 76 (suppl 1): 47a.
36. Deeg J, Self S, Storb R y col. Decreases incidence of marrow rejection in patients with severe aplastic anemia: changing impact of risk factors. Blood 1987; 68: 1363.
37. Storb R, Deeg HJ, Farrewell K y col. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. Blood 1986; 68: 119.
38. Morales MR, Pizzuto J, Ambriz R, Avilés A, Sinco A, Herrera J. Trasplante de médula ósea alogeneico parcialmente compatible, en un caso de anemia aplástica grave. Rev Invest Clín 1983; 35: 155.
39. Morales MR, Pizzuto J. Trasplante de médula ósea en anemia aplástica. Estado actual y revisión de los primeros trasplantes alogeneicos en México. Gac Méd Méx 1984; 120: 49.
40. Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DM y col. Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. Blood 1989; 73: 606.
41. Wingard JR, Piantadosi S, Vogelsang GB y col. Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. Blood 1989; 74: 1428.
42. Pizzuto J, Conte G, Ambriz R, Avilés A, Morales M. Cyclophosphamide for aplastic anemia. N Engl J Med 1978; 298: 164.
43. Wall BA, Weinblatt ME, Agudelo CA. Plasmapheresis in the treatment of resistant thrombocytopenia in systemic lupus erythematous. South Med J; 1982;75:1277.
44. Berlin G, Lieden G. Long term remission of pure red cell aplasia after plasma exhange and lymphocytapheresis. Scand J Haematol 1986; 36: 121.
45. Ito T, Hiraiwa M, Ishikawa Y y col. Lymphocytapheresis in a patient with severe aplastic anemia. Acta Haemat 1988; 80: 167.
46. Morales MR, Pizzuto J, Guillén C, Meillón A, Sánchez E, Delgado B. Lymphocytapheresis (LPCTP) in three patients with severe aplastic anemia. Blood 1990; 76 (suppl 1): 42a.

EFEMERIDES MEDICAS 1992
III

1892 Saturnino Arloing (1846-1911; Francia) describió los estreptococos de la fiebre puerperal.

Gillbeau describió los estreptococos de la mastitis bovina.

H J Hamburger (1859-1924) describió los estreptococos de la peritonitis equina.

Reichard Pieilfer (1858-1945) descubrió un bacilo al que, erróneamente se le atribuyó ser causante de la gripe.

William H Welch (1850-1934) descubrió el estafilococo "*epidermis albus*" y su relación con las infecciones de las heridas.

Emile Kraepelin (1856-1926; Alemania) señaló que la aplicación de dosis no tóxicas (terapéuticas) de xantina (cafeína) estimulan las funciones síquicas, mejoran la asociación de ideas y hacen desparecer la sensación de presión y fatiga. Introdujo los conceptos de "demencia precoz" y "demencia maníaco depresiva".

Lataste observó empíricamente que el celo acarrea algunas alteraciones vaginales.

Moure descubrió la adenoiditis aguda junto con la amigdalitis aguda, demostrando que la amígdala de Luschka puede estar expuesta a las mismas causas patológicas que las amígdalas palatinas.

Demitri A Ivanovski (1864-1920) describió la enfermedad del mosaico del tabaco (antes A E Meyer, (1879); descubre que es producida por virus "filtrables", que se harán visibles sólo en 1938 con el microscopio electrónico. Se inicia así la virologia.

E Salkobski (1844-1923) y Jastrowithz describió la pentosuria.

Bokay notó la relación que existe entre varicela y herpes.

von Jaksch señaló el valor de la lucocitosis para el diagnóstico.

A Jaquet introdujo la medición de la reserva alcalina, como signo funcional.

Hans Buchner (1850-1902) mostró el efecto de la luz solar para la autopurificación de las corrientes de agua.

L Knorr (1859-1921) y W Filhene (1844-1927) idearon el piramidón (antitérmico y analgésico), introduciendo un nitrógeno terciario metilado en el núcleo de la antipirina.

August Kekulé von Stradonitz (1829-1896) obtuvo formol puro.

Merck sintetizó la tropocaína.

Ricardo Grise descubrió el yatrén (cuerpo yodoquinolínico), que propone como sustituto del yodoformo.

A A Landerer introdujo el empleo de inyecciones de hetol en la tuberculosis pulmonar.

William T. Sedgwick (1855-1921) señaló la necesidad de emprender campañas contra las moscas para evitar la fiebre tifoidea.

C E Brown-Sequard (1817-1898) y J A D'Arsonval (1852-1941) señalaron que animales nefrectomizados mejoraron con la administración de extractos renales frescos.

Continúa en la página 244