

Anemia aplástica

I. INTRODUCCION. NUEVAS PERSPECTIVAS EN LA ANEMIA APLASTICA

SAMUEL DORANTES*

La razón que motivó a los participantes en este simposio, para proponer el tema de anemia aplástica, es nuestro profundo interés en el tema que se deriva de: 1. La posibilidad de que nuestro país se encuentre en el grupo de naciones en las que se observa esta enfermedad con mayor frecuencia. 2. La relación causal de México, con el empleo de insecticidas. 3. La relación de la anemia aplástica adquirida en el niño con su ambiente. 4. La caracterización de una forma severa con pobre respuesta a los andrógenos y medidas generales.

En lo que toca a la frecuencia, fué el maestro Luis Sánchez Medal, el que señaló que en el Instituto Nacional de la Nutrición, se observaba un número de casos de anemia aplástica, por año, mayor que en instituciones médicas comparables, pero mayores que en los Estados Unidos.¹ Se dispone de los siguientes datos numéricos: mientras en el Instituto Nacional de la Nutrición, se observaron 1.42 casos por cada 1000 egresos, en el Hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social de Puebla, el Hospital Civil de Puebla, el Hospital Central Militar, el Hospital Colonia de los Ferrocarriles Nacionales y el Hospital 20 de Noviembre se observaron de 0.19 a 0.22 casos por cada 1000 egresos.² En

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 6 de abril de 1988.

* Académico titular.

hospitales pediátricos con actividad de la enseñanza, llama mucho la atención que mientras en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, el Instituto Nacional de Pediatría, el Departamento de Pediatría de la Clínica Hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social C 14 de Veracruz y el Hospital Infantil de México; "Federico Gómez"; se registraron respectivamente: 0.70, 0.91, 1.04 y 1.1 casos de anemia aplástica 0.70, 0.91, 1.04 y 1.1 casos de anemia aplástica por cada 1000 egresos, en el Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela, el Hospital Nacional de Niños de San José de Costa Rica, en los Hospitales Sotero del Río y Arriarán de Chile y en el Hospital de Niños de Buenos Aires, Argentina, se registraron: 0.12, 0.14, 0.17, 0.33 y 0.56 casos respectivamente, de anemia aplástica por cada 1000 egresos,² lo que está de acuerdo con la idea del maestro Sánchez Medal. Ambrosius y Salazar,³ revisaron 3111 necropsias efectuadas en el Departamento de Patología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y encontraron 39 casos de anemia aplástica, lo que corresponde a 1.25 por ciento. Estos datos hacen ver la necesidad de ampliar nuestra información y poder establecer la frecuencia anual en la población general.

Corresponde también al maestro Sánchez Medal, el mérito de haber señalado la importancia de los insecticidas en la génesis de la anemia aplástica

adquirida en nuestro país:¹ en su serie de 83 casos de esta enfermedad, 20 parecían ser secundarios a insecticidas. En 143 casos estudiados en el Hospital Infantil, el 25.9 por ciento de los niños solamente habían estado expuestos a insecticidas y el 9.6 por ciento a insecticidas y a otros agentes químicos.² Estos datos contrastan con los hallazgos en 97 niños con anemia aplástica, estudiados en los Estados Unidos por Shahidi y Diamond,³ Desposito y col.,⁴ Heyn, Hertel y Tubergen⁵ y en Suecia, por Killander, Lundmark y Sjölin,⁷ quienes solo encontraron contacto previo con insecticidas en el 6.5 por ciento de los casos. Es evidente la trascendencia de precisar, si en México, es mayor el número de personas que utilizan insecticidas, si la cantidad en relación es errónea, porque eventualmente podría evitarse la presentación de anemia aplástica en un 25 a 35 por ciento de los casos actuales.

En lo que respecta a la relación de la anemia aplástica con el ambiente; existe una desproporción afortunadamente, entre el número de personas que han tenido contacto con los agentes químicos, que se han implicado en la génesis de la anemia aplástica, y el número pequeño de las personas en las que se ha presentado, lo que ha dado lugar a pensar en una respuesta especial, de un porcentaje pequeño, de los seres humanos a diferentes agresiones, debida a características personales.² Por tanto, se decidió valorar todo el expediente clínico de los niños en los que se había establecido el diagnóstico de anemia aplástica adquirida, en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y comparar los datos, con los correspondientes que se habían obtenido en los niños que se habían internado con otros diagnósticos. Los resultados se presentaron en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, en el curso del simposio

El ambiente como factor de deterioro de la salud. En marzo de 1978. Se encontró en los niños con anemia aplástica adquirida, predominio significativo de la edad escolar, ingestión insuficiente de carne, huevo, leche, verduras y frutas, retraso en la edad ósea y predominio significativo de hogares no integrados y bajos ingresos en varias familias. En 11 de 26 pacientes se encontró un cociente intelectual inferior a 70 y en 8 niños, entre 70 y 80.⁸ Estos hallazgos no se habían informado previamente y dado que recordaban a los de niños que han recibido alimentación insuficiente por largos periodos de tiempo, en relación a pobreza, se decidió confirmarlos mediante el estudio simultáneo, prospectivo, realizado por las mismas personas, de niños con anemia aplástica adquirida y de niños de la misma edad y sexo, seleccionados al azar entre los que habían ingresado al Hospital Infantil con otro diagnóstico el mismo día o semana. En este nuevo trabajo realizado por

Mejía, Dorantes y Cervantes,⁹ se encontró en los niños con anemia aplástica, el predominio significativo, con una *p* inferior a 0.01 de los datos que se mencionan a continuación: residencia tipo proletaria en área no urbana, ausencia de drenaje y baño individual, fecalismo, convivencia con animales, exposición a agentes químicos, ingestión insuficiente de carne, leche, huevo, plátano, naranja y verduras, retraso en la edad ósea, albúmina sérica baja, calificaciones escolares inferiores a 8 y número de años escolares reprobados por el niño y por sus hermanos; en los padres se encontró predominio significativo de analfabetismo y de ocupación como peones en la agricultura y en la albañilería. Estos resultados sugieren que la anemia aplástica adquirida, por lo menos en los niños estudiados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", es una entidad resultante de la acción de un agente casual en un niño con las características mencionadas; se desconoce la importancia relativa de cada uno de estos hallazgos, por lo que parece muy importante, realizar estudios semejantes en instituciones que atienden otros grupos sociales y por otra parte, plantear estudios experimentales que permitan establecer la importancia relativa de estos hallazgos y eventualmente sugerir medidas preventivas. Con la doctora Velasco de Parra, se realizó un nuevo estudio sobre la dinámica familiar, las alteraciones emocionales y el cociente intelectual, en forma comparativa, en niños con anemia aplástica adquirida y en niños controles seleccionados como se indicó anteriormente. Con la prueba de Weschler se encontró un cociente intelectual significativamente más bajo, con una *p* inferior a 0.05 en los niños con anemia aplástica, sin embargo, no se encontró diferencia en el cociente intelectual valorado mediante la figura humana, según la calificación de Koppitz; ésta discrepancia plantea la posibilidad de que los niños con anemia aplástica, hayan vivido bajo una estimulación ambiental pobre. También se encontró un número significativamente mayor de errores perceptivo-motores, en la prueba de Bander, en los niños con anemia aplástica, con una *p* inferior a 0.05, lo que plantea la posibilidad de daño cerebral en estos niños.¹⁰

Cabe mencionar finalmente, el descubrimiento doloroso, desde el punto de vista social, de que la anemia aplástica por inhalación de cemento, en un niño que asistía al primer año de primaria de una escuela pública de Ciudad Nezahualcóyotl, estaba ligada a la actividad de distribuidores de cemento en el primer año y de pastillas psicotrópicas en el segundo año.¹¹

En cuarto lugar, se mencionó la caracterización de una forma severa, con pobre respuesta al tratamiento con andrógenos y medidas de apoyo. A este respecto podemos mencionar las siguientes observa-

ciones: de abril de 1953 a diciembre de 1956, se manejaron en el Hospital Infantil de México, 20 niños con anemia aplásica, utilizando sangre de banco, antibióticos, en prevención y en tratamiento de infecciones, y en 16 ACTH y/6 corticoesteroides cuando los niños no estaban infectados, obteniendo la recuperación solamente de un niño.¹² En enero de 1957, se inició el manejo de las hemorragias con sangre recién extraída en equipo de plástico y se suspendió el empleo preventivo de antibióticos; hasta diciembre de 1959 se habían manejado así 17 niños, de los cuales se recuperaron 4 y fallecieron 13 (los 4 que se recuperaron y 5 que fallecieron, recibieron corticoesteroides). En 1960, se añadió al tratamiento enantato de testosterona por vía intramuscular y en ausencia de infecciones, 50 a 100 mg. de cortisona por metro cuadrado de superficie corporal por día; hasta abril de 1965, de 37 niños con este tratamiento, sobrevivían 20 y habían fallecido 17.¹² Era evidente que el empleo de plaquetas viables y el de testosterona asociada a corticoesteroides, iniciado por el doctor Diamond,⁴ había producido una mejoría impresionante en el pronóstico de la anemia aplásica, pero surgió la pregunta: por qué no se recuperan todos los pacientes, que aparentemente corresponden a la misma enfermedad; para responderla, en 1962 se analizaron en forma retrospectiva, las características de los niños que se habían recuperado y las de aquellos que habían fallecido y se encontró en el grupo de sobrevivientes, el predominio a su ingreso de una cuenta de reticulocitos superior a 2 por ciento, una cuenta de neutrófilos superior a 500 por mmc y más de 10 por ciento de neutrófilos maduros en el mielograma.¹³ En 1965, se repitió el estudio, añadiendo a los enfermos del primer estudio, 28 nuevos pacientes y se encontró que predominaron en forma significativa, en los niños que fallecieron, los siguientes hallazgos a su ingreso;¹²

a) cifra no corregida de reticulosis inferior a 2 por ciento (p inferior a 0.01)

b) cifra corregida de reticulosis inferior a 1 por ciento (p inferior a 0.005)

c) menos de 500 neutrófilos por mmc de sangre periférica (p inferior a 0.001)

d) menos de 10 por ciento de neutrófilos maduros en la médula ósea (p inferior a 0.005)

La doctora Soledad Córdova, expone el tema sobre la respuesta limitada al tratamiento con andrógenos y medidas de apoyo.

Ante las formas de anemia aplásica en las que no cabe esperar respuesta, porque presentan el cuadro hematológico descrito, surgió el trasplante de médula ósea, que se abordó por el Dr. Javier Pizzuto y el Dr. José González Llaven, abordará el tratamiento inmuno-supresor, que tiene como antecedente la demostración de un mecanismo in-

munológico, en la patogenia de la anemia aplásica de una mujer, por Ascensão, Pahw y Kagan.¹⁴

REFERENCIAS

1. SANCHEZ-MEDAL, L.; CASTANEDO, J.P. y GARCIA-ROJAS, F.: *Insecticides and aplastic anemia*. N. Engl. J. Med. 1963; 269: 1365.
2. DORANTES, S.: *Efectos colaterales del uso de antibióticos. Alteraciones hematológicas*. Gac. Méd. Méx. 1976; 111: 377.
3. AMBROSIUS-DIENER, K. y SALAZAR-FLORES, M.: *Frecuencia, tipos y etiología de los padecimientos más frecuentes observados en neocropsias. Comparación de dos periodos de 10 años*. Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx. 1985; 42: 115.
4. SHAHIDI, N.T. y DIAMOND, L.K.: *Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital Type*. N. Engl. J. Med. 1961; 264:953.
5. DESPOSITO, F.; AKATSUKA, J.; THATCHER, L. G. y SMITH, N. J.: *Bone marrow failure in pediatric patients*. J. Pediat. 1964; 64: 863.
6. HEYN, R. M.; ERTEL, I. J. y TUBERGEN, D. G.: *Course of acquired aplastic anemia in children treated with supportive care*. J.A.M.A. 1969; 208: 1372
7. KILLANDER, A.; LUNDMARK, K. M. y SJÖLIN, S.: *Idiopathic aplastic anemia in children*. Acta Paediat. Scand. 1969; 58: 10.
8. DORANTES, S.: *Anemia aplásica. Factores etiológicos*. Gac. Méd. Méx. 1978; 114: 574.
9. MEJIA-DOMINGUEZ, A. M. DORANTES, S.; y CERVANTES, V.: *La familia, la residencia y la alimentación de los niños con anemia aplásica*. Bol. Méd. Hosp. infant. Méx. 1986; 43: 344.
10. VELASCO DE PARRA, M. L.; MEJIA-DOMINGUEZ, A. M. y DORANTES, S.: *La dinámica familiar, las alteraciones emocionales y el cociente intelectual de los niños con anemia aplásica*. Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx. 1986; 43: 457.
11. JIMENEZ, C. A.; DORANTES, S.; PACHECO, C.; SULKES, A.; y CALDERON, F. E.: *Pancitopenia e inhalación de cemento*. Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx. 1987; 44: 102.
12. DORANTES, S.; VAZQUEZ, J.; SOTO, R.; TORO, A. H.; ARIAS, J.; BELLO, A.; ARIAS, N.; C. y AJURIA, E.: *El pronóstico de la anemia refractaria*. Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx. 1965; 22: 491.
13. DORANTES, S.; SOTO, R.; VAZQUEZ, J.; TORO, A. H.; y ARIAS, J.: *Avances en el tratamiento de la anemia refractaria*. En: *Actualizaciones en Pediatría. Terapéutica*. México, Ediciones Médicas Hospital Infantil de México 1962. Pág. 151.
14. ASCENSAO, J.; PAHWA, R.; KAGAN, W.; HANSEN, J.; MOORE, M.; y GOOD, R.: *Aplastic anemia: evidence for an immunological mechanism*. Lancet, 1976; i: 669.

II. ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA APLASTICA CON ANDROGENOS Y OTRAS MEDIDAS DE APOYO

MARIA DE LA SOLEDAD CORDOVA*

Numerosas observaciones en el pasado pusieron de manifiesto el efecto de las hormonas masculinas sobre la eritropoyesis y consecuentemente en la sangre periférica el aumento de la cifras de hemoglobi-

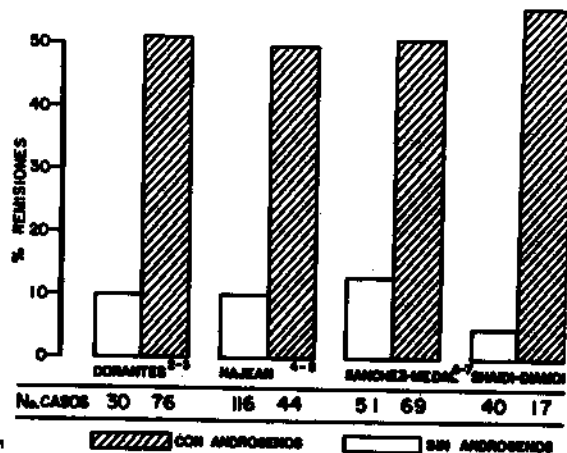
* Académico titular. Departamento de Hematología. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

ña y del hematocrito. En base a ello, originalmente, se empleó como tratamiento de la anemia aplásica (AA) dosis farmacológicas de testosterona que posteriormente fue substituída por los andrógenos orales.

La diversa variedad de preparaciones y compuestos de angrógenos y de esteroides anabólicos empleados constituyen una larga lista.¹ En numerosas publicaciones a lo largo de casi 30 años, ha quedado demostrado el efecto mieloestimulante, en un grado mayor o menor, de los andrógenos, sin embargo, su utilidad en todos los casos de AA es discutible.

En la década de los 60, grupos destacados de trabajo en diversas partes demostraron el significativo aumento en el porcentaje de remisiones en pacientes con AA tratados con andrógenos comparado con aquellos otros manejados con diferentes procedimientos terapéuticos.^{2,3} La respuesta aparentemente no guardaba relación alguna con la etiología o duración del padecimiento; la edad o sexo del paciente; el grado de pancitopenia en la sangre periférica o con la celularidad de la médula ósea (Fig. 1).

% DE REMISIONES EN ANEMIA APLASTICA



Sin embargo, estudios posteriores realizados en distintas series que inclufan numerosos pacientes catalogados como AA grave (de acuerdo a un consenso internacional) mostraron que los andrógenos no mejoraban sustancialmente el pronóstico en los pacientes que reunían estas características.⁹⁻¹¹ (Cuadro I)

Pizzuto y col.¹² en 124 pacientes con AA tratados con andrógenos encontró que en 70 casos considerados como AA moderada, la sobrevida media fue de 22.4 meses con 50 sobrevivientes, en tanto que en 50 casos con AA grave el promedio de vida fue de 2.5 meses con solo 6 sobrevivientes. La proporción de respuestas favorables mostró también diferencias importantes, en el primer grupo respondieron 43.5

CUADRO I

Anemia aplásica grave

SANGRE PERIFERICA:

Neutrofilos totales < 500 x mm³
 Plaquetas < 20,000 x mm³
 Reticulocitos (corregidos) < 1.0%

MEDULA OSEA:

Hipocelularidad marcada
 Hipocelularidad moderada
 (< 30% células hematopoiéticas)

Grupo internacional
 para el estudio de la A. A.

por ciento y en el segundo unicamente 8 por ciento. Con estos hallazgos se concluyó que en los pacientes con AA grave debería recurrirse a otro tipo de tratamiento.

En un estudio prospectivo que comprendió unicamente pacientes con AA grave,¹³ no se encontró diferencias en cuanto a remisiones completas ni sobrevida en los 3 grupos en que los pacientes fueron distribuídos al azar para manejarlos de manera diferente: además de las medidas de apoyo, un grupo recibió andrógenos por vía oral, otro andrógeno por vía parenteral y el tercero ningún medicamento adicional. En cambio, la diferencia fue significativa cuando los resultados de los 3 grupos fueron comparados con los de un grupo de pacientes con AA gra-

CUADRO II

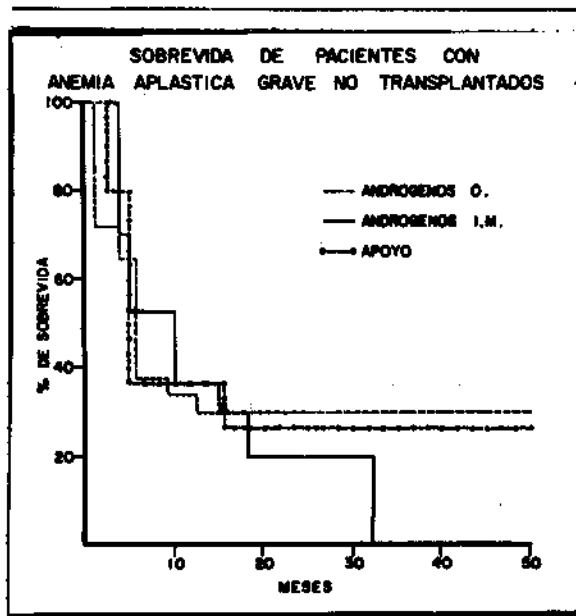
Estudio prospectivo: pacientes con A.A. grave

Medidas Terapéuticas	No.	Vivos a los 45 meses	
		No.	R. C.
Andrógenos:			
Oral	27	8	2
I. M.	23	5	1
Solo apoyo	13	3	2
Transplante			
M. O.	47	27	22

Camitta, B. M. y col.

ve sometidos a transplante de médula ósea, a los 45 meses estaban vivos 16 de 63 pacientes (25 por ciento) no tansplantados y 27 de 47 (57 por ciento) transplantados. (Cuadro II)

Además, se advirtió que la curva de sobrevida en estos pacientes era bifásica, con un descenso rápido como resultado de una acentuada mortalidad seguida de una declinación de la curva mucho más lenta, como si existiera la posibilidad de dos tipo de pa-



cientes con diferente grado de gravedad del padecimiento. (Fig. 2)

El Grupo Cooperativo Europeo,^{14,15} en otro estudio prospectivo de 352 pacientes con AA y anemia refractaria tratados con andrógenos, observaron que cuando los pacientes con AA grave lograban sobrevivir más de 3 meses, al porcentaje de respuestas con andrógenos era similar al de los pacientes con AA moderada, que en su experiencia el 70 por ciento estaba vivo a los 12 meses de iniciado el tratamiento. Sin embargo, aún contando con los óptimos recursos de apoyo menos del 25 por ciento de los pacientes con AA grave sobrevivieron el tiempo suficiente para alcanzar la recuperación de la hematopoyesis.

En relación a los casos de AA moderada o de "buen pronóstico" los andrógenos son aceptados como la medida terapéutica de elección, empleándolos a dosis elevadas: de 2.5 a 3.0 mg/K/día, por vía oral. Los pacientes en quienes se logra la remisión completa continúan durante un tiempo prolongado con alteraciones en la morfología de los eritrocitos y de las plaquetas en la sangre periférica, así como con disminución de la capacidad de la médula ósea para formar colonias *in vitro*, como si persistiera un probable daño en la célula tronco.¹⁶ Cuando se suspende el tratamiento en los casos que responde favorablemente con elevación de la hemoglobina y del hematocrito, del 25 al 50 por ciento de ellos recaen y se hacen dependientes de los andrógenos. Aunque es discutible el momento en que debe suspenderse el tratamiento, se ha observado que el porcentaje de recaídas tiende a ser menor si el tratamiento se prolonga hasta que las plaquetas alcanzan

cifras cercanas a la normalidad y/o el volumen corpuscular medio de los eritrocitos disminuye.

Al existir diferencias estructurales de los esteroides androgénicos es posible que su mecanismo de acción sobre la hematopoyesis también sea diferente, con el inconveniente de que ninguno está exento de actividad androgénica.¹⁷ Diversas observaciones sugieren que es necesaria la transformación de los andrógenos a sus metabolitos activos para estimular la eritropoyesis. De los metabolitos de la testosterona la 5-beta-dihidrotestosterona, por tener poca afinidad por el receptor de andrógenos no tiene efecto androgénico pero sí un efecto eritropoyético, que ha sido demostrado tanto en estudios *in vitro* como en animales de experimentación a nivel de la célula pluripotencial y de las células comprometidas.¹⁸ La etiocolanolona es un derivado del metabolito 5-beta, fue ensayado por Gardner en 42 pacientes con AA quienes no habían respondido a otras medidas terapéuticas y demostró que era útil en algunos casos, con un 40 por ciento de supervivencia a los 50 meses.¹⁹ Sin embargo, la etiocolanolona tiene una limitante importante que es el inducir fiebre.

Con el fin de continuar en la búsqueda de los andrógenos más efectivos en el tratamiento de pacientes con AA moderada, habrá de ser explorado: el ensayo de los andrógenos por vía parenteral, como los 19-norandrostano que al no estar metilados evitan el riesgo de complicaciones hepáticas y al parecer tienen un mayor efecto sobre la eritropoyesis; así como la eficacia de otros derivados e la 5-beta-dihidrotestosterona, ante la evidencia actual de que los metabolitos 5 alfa y 5 beta androstano y pregonos estimulan en grado diferente la producción de eritropoyetina por el riñón y la multiplicación de las células tronco o estaminales.

En lo referente a las medidas de apoyo que deben proporcionarse a los enfermos con AA, en particular a los casos graves, son fundamentales y en su aplicación conviene seguir los lineamientos ya establecidos. (Cuadro III). Las transfusiones de sangre o sus fracciones deben provenir de donadores sin ningún parentesco familiar para evitar la estabilización

CUADRO III

Medidas de apoyo a pacientes con anemia aplásica

- Eritrocitos:**
 - Sangrado agudo
 - Síndrome anémico importante
- Plaquetas:**
 - Sangrado
 - Alto riesgo de sangrado (<10,000 plqs.)
- Leucocitos:**
 - Infecciones demostradas

(Donadores no familiares)

del receptor lo que sería un gran inconveniente en caso de ser candidato a trasplante de médula ósea. La indicación de la transfusión de sangre y/o sus fracciones esta condicionada a la presencia de síndrome anémico importante o sangrado agudo, para los eritrocitos; de un alto riesgo de sangrado cuando las plaquetas son menores de 10 000 por mm³ o de sangrado aparente, para las plaquetas y cuadros infecciosos comprobados, para los leucocitos.

Como medidas generales se recomienda prohibir cualquier medicamento o medio ambiente potencialmente tóxico a la médula ósea, así como el empleo de aspirina. También es pertinente adoptar medidas extremas de limpieza con aislamiento convencional reversible, sin ser indispensable el aislamiento en cuartos con flujo laminar.

REFERENCIAS.

1. SHAHIDI, N. T.: *Androgens and erythropoiesis*. N. Engl. J. Med. 1973; 289: 72.
2. DORANTES, M. S.; VAZQUEZ, J.; SOTO, RO.; TORO, A. H.; ARIAS, J.; BELLO, A.; ARIAS, N.; ALVAREZ, C. y AJURIA, E.: *El pronóstico de la anemia refractaria*. Bol. Med. Hosp. Infant. (México), 1965; 22: 491.
3. ALVAREZ, A. C.; DORANTES, S. y SEDAS, T.: *Comparación del efecto de dos andrógenos en anemia refractaria*. Bol. Méd. Hosp. Inf. (México), 1969; 26: 729.
4. NAJEAN, Y.; BERNARD, J.; WAINBERGER, M.; DRESCH, C.; BOIRON, M. y SELIGMANN, M.: *Evolution et pronostic des pancytopenies idiopathiques. Etude de 116 observations*. Nouv. Rev. Fr. Hematol 1965; 5: 639.
5. NAJEAN, Y.; DRESCH, C.; SCHAISON, G.; CHAS-SIGNEUX, J.; JACQUILLAT, C. y BERNARD, J.: *Etude de l'effet de l'androgenothérapie au cours des insuffisances médullaires*, Presse Med. (París). 1966; 74: 2537.
6. SANCHEZ-MEDAL, L.; PIZZUTO, J.; TORRE, L. E. y DERBEZ, R.: *Effect of oxymetholone in refractory anemia*. Arch. Intern. Med., 1964; 113: 721.
7. SANCHEZ-MEDAL, L.; GOMEZ-LEAL, A.; DUARTE, L. y RICO, M. G.: *Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia*, 1969; 34: 283.
8. SHAHIDI, N. T. y DIAMOND, L. K.: *Testosterone induced-remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases*. N. Engl. J. Med. 1961; 264: 353.
9. DAVIS, S. y RUBIN, A. D.: *Treatment and prognosis in aplastic anemia*. Lancet. 1972; i: 871.
10. SANCHEZ-MEDAL, L.; DORANTES, S.: *Aplastic anemia*. Paediatrician. 1974; 3: 74.
11. CAMITTA, B. M.; STORB, R. y THOMAS, E. D.: *Aplastic anemia, Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis*. N. Engl. J. Med. 1982; 306: 645.
12. PIZZUTO, J.; CONTE, G.; SINCO, A.; MORALES, M.; AVILES, A.; AMBRIZ, R. y FERNANDEZ, A.: *Use of androgens in acquired aplastic anemia. Relation of response to aetiology and severity*. Acta. Haematol. 1980; 64: 18.
13. CAMITTA, B. M.; THOMAS, E. D.; NATHAN, D. G.; GALE, R. P.; KENNETH, J. K.; RAPPEPORT, J. M.; SANTOS, G.; GORDON-SMITH, E. C. y STORB, R.: *A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia*. Blood. 1979; 53: 504.

14. NAJEAN, Y. y PECKING, A.: *Prognostic factors in acquired aplastic anemia. A study of 352 cases*. Am. J. Med. 1979; 67: 564.
15. NAJEAN, Y. y PECKING, A.: *Androgen therapy of aplastic anemia. A prospective study of 352 cases*. Scand. J. Haematol., 1979; 22: 343.
16. BESSMAN, J. D. y GARDNER, F. H.: *Persistence of abnormal RBC and platelet phenotype during recovery from aplastic anemia*. Arch. Intern. Med. 1985; 145: 293.
17. GARDNER, F. H.: *Anabolic steroids in aplastic anemia*. Acta Endocrinol. (Suppl.) 1985; 271: 87.
18. BESA, E. C. y BULLOCK, L. P.: *The role of the androgen receptor in erythropoiesis*. Endocrinology. 1981; 109: 1983.
19. GARDNER, F. H.; BESA, E. C.; DALE, D. C. y WOLFF, S. M.: *Treatment of refractory anemia with etiocholanolone and prednisolone (etio-pred): Initial clinical experience*. En: Japan Medical Research Foundation. (Ed). *Aplastic anemia*, Tokyo, University of Tokyo Press. 1978. pág. 415.

III. TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA EN ANEMIA APLASTICA

JAVIER PIZZUTO*

El trasplante de la médula (TMO) es uno de los recursos terapéuticos de mayor trascendencia descritos en los últimos años, pues ha logrado aliviar a corto o a mediano plazo padecimientos considerados hasta ahora como incurables.^{1,2}

El TMO se realiza en términos generales abatiendo en primer lugar la actividad inmunológica del enfermo para que pueda aceptar el injerto de célula ósea (M. O.) de un donador sano, idéntico al paciente en los sistemas de histocompatibilidad mayor (sistema HLA y cultivo mixto de linfocitos) para que de esta manera se dé lugar al desarrollo de un nuevo tejido hematopoyético normal en el paciente o receptor (Fig. 1).

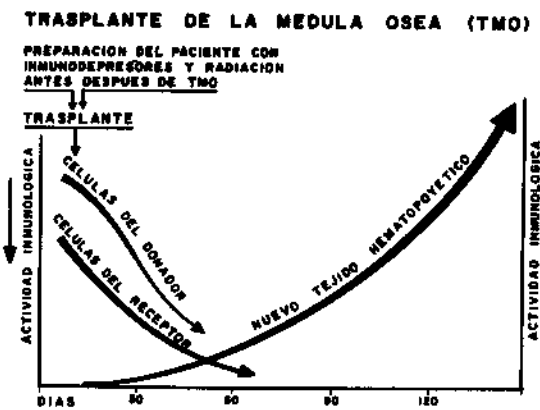


Figura 1. Trasplante de la médula ósea.

Por lo anterior el TMO es en la actualidad el procedimiento terapéutico más útil para el trata-

*Académico titular

miento de la anemia aplásica (AA) grave, pues durante su desarrollo se corrigen diferentes mecanismos fisiopatológicos de esta compleja enfermedad.³⁻⁶ Hasta ahora, los mecanismos fisiopatológicos frecuentemente relacionados con la aparición de la AA son la disminución o ausencia de las células madre totipotenciales hematopoyéticas a consecuencia de un efecto intrínseco de su capacidad proliferativa.⁷⁻⁸ También se reconocen defectos del microambiente de la médula ósea y anomalías de carácter inmunológico de los factores celulares o humorales que regulan la hematopoyesis.⁹⁻¹⁰

De acuerdo con lo anterior la eficacia del TMO en los pacientes con AA se debe a que corrige precisamente estos mecanismos patogénicos, pues por un lado se somete al paciente a diferentes programas de inmunodepresión que aseguran la tolerancia del tejido trasplantado, mediante el uso de ciclofosfamida sola o combinada a otros inmunodepresores, o con radiación corporal o ganglionar totales, etc. Por otro lado, al injertar el inóculo de la M. O. normal se le proporcionan células madre totipotenciales normales, y elementos del microambiente de la médula ósea lo que facilita el desarrollo del tejido trasplantado.

En base a lo anterior el TMO es, desde hace varios años, el tratamiento de elección del paciente joven con AA grave que cuenta con un donador compatible.^{3,4} Sin embargo este es un procedimiento que por su complejidad, riesgos y costos, solo se puede realizar en centros especializados, que cumplan con la serie de condiciones y requisitos necesarios para obtener el máximo beneficio. En tales centros a la fecha el TMO en AA permite la curación de hasta el 80 por ciento de estos pacientes.

La primera publicación en que realmente se pudo demostrar la eficacia del TMO en los pacientes con AA grave apareció hace ya más de 10 años, cuando el doctor Storb y col., reunieron 110 pacientes trasplantados con donadores HLA idénticos.¹¹

Los resultados fueron promisorios pues aunque la mayoría falleció (60 casos, 55 por ciento) de los 50 que sobrevivieron, 41 quedaron totalmente curados (37 por ciento). Lo anterior es aún más significativo cuando se compara con los resultados del tratamiento con los métodos convencionales de esa época. En efecto, al analizar la literatura internacional se encuentra que los pacientes con AA grave tienen un pronóstico muy malo, pues más de la mitad de los casos mueren por infección o sangrado dentro de los primeros 3 a 6 meses de evolución y sólo menos del 20 por ciento logran recuperarse y tener una supervivencia más prolongada. Incluso entre aquellos tratados con andrógenos, otros anabólicos, o etioquilona, solamente mejoran los pacientes con AA leve o moderada.¹²⁻¹⁵

En un estudio del Hospital General del Centro Médico Nacional en 1980, se analizaron 114 enfermos con AA tratados con anabólicos y las medidas de sostén habituales,¹⁴ los mejores resultados se observaron entre los 70 pacientes que presentaban la forma leve o moderada, pues 50 de estos casos (71.4 por ciento) sobrevivieron más de 6 meses; en cambio entre los 54 pacientes que tenían AA grave tan sólo 6 (11 por ciento) lo lograron. En apoyo de lo anterior están los resultados de Camitta y col., quienes demostraron en esa época, en un estudio comparativo, que los casos tratados con TMO tenían resultados muy superiores a los que sólo recibían medidas de sostén y anabólicos.¹² Esto motivó que desde entonces se incrementara el número de centros de TMO y el de pacientes sometidos a este procedimiento tanto con AA grave como con otros procedimientos también muy graves o necesariamente mortales.

Lo anterior se vio estimulado a su vez por la cada vez mejor evolución de los pacientes trasplantados, sobre todo de aquellos con AA., pues al analizar los informes de la literatura de los principales centros de TMO, más del 60 al 70 por ciento de los casos trasplantados de 1980 a la fecha, suelen sobrevivir más de 2 años,^{6,16-22} lo que comparado al 40 ó 50 por ciento que sobrevivían hace 10 años representa un notable mejoría. (Cuadro I).

CUADRO I

Mejoría en la supervivencia de los pacientes con anemia aplásica grave tratados con trasplante de la médula ósea (TMO)

Centros de TMO	No. de casos	Supervivencia < 2 años Porcentaje
Seattle, 1978 ¹¹	110	45
Seattle, 1980-86 ¹⁶⁻¹⁸	187	69
Ucla, 1981-87 ⁶	76	66
Minesota, 1983 ¹⁹	54	72
París, 1982 ²⁰	50	70
Boston, 1985 ²¹	40	64
Londres, 1985 ²²	39	76
	446	69
Tratados sin TMO 1980 ¹⁴	54	11

Los resultados de esta diferencia favorable seguramente son factores tales como el mejor conocimiento del sistema del histocompatibilidad la realización más temprana del TMO, la mejor selección de los pacientes, la aplicación de los sistemas de aislamiento y de medidas de sostén; también influyen la transfusión de las fracciones de sangre, el uso de antibióticos más potentes y desde luego, la mayor ex-

perencia de los centros de TMO en el procedimiento propiamente dicho. Es posible que a ello contribuyan el mejor conocimiento y caracterización de las causas que producen la muerte temprana del paciente trasplantado con AA:

Causas de muerte del paciente trasplantado por AA

Al revisar las primeras publicaciones con un número grande de pacientes trasplantados por AA y analizar las causas de muerte en esos grupos de enfermos,^{11,23} se puede observar que en la mayoría, el deceso ocurrió en los primeros tres meses después del trasplante y por diferentes motivos. Los más importantes fueron: el rechazo del injerto en el 45 al 50 por ciento de los casos; la enfermedad del injerto en contra del huesped (EICH) e infecciones, principalmente la neumonía intersticial en el 30 al 37 por ciento de los casos o de otra etiología en el 18 al 46 por ciento de los casos.^{11,23,24} (Cuadro II). Al comparar estos resultados con los informados en 1987,^{6,25} se confirma la notable mejoría en la eficacia del TMO en este procedimiento, pues la sobre-

CUADRO II

Causas de muerte en los pacientes con anemia aplásica grave tratados con trasplante de médula ósea.

Aparición de la muerte	1987-1981 ^{11,24} porcentaje	1987 ^{6,25} porcentaje
Frecuencia	55-60	29-32
Causas:		
1.- Rechazo del injerto	45-50	12-16
2.- E.I.C.H. (*) e infección	30-37	53-54
3.- Infección	18-46	16-35

* Enfermedad injerto contra huesped.

vida de los pacientes aumentó al doble y el número de muertes descendió a la mitad. (Cuadro II). Sin embargo, se observaron pocos cambios en la relación porcentual de las tres causas principales de muerte, a excepción del rechazo cuya frecuencia se redujo en más del 60 por ciento en relación a la observada 6 a 9 años antes.

La explicación a esta notable disminución de las complicaciones seguramente son debidas a la serie de razones referidas previamente a propósito tanto de los avances y recursos de la medicina en general como del TMO en particular de sus complicaciones y de las causas que las favorecen o mitigan.

Rechazo

El estudio retrospectivo de los grupos más numerosos de pacientes con AA que han rechazado el injerto ha demostrado que las causas más comunes del mismo son las señaladas en el Cuadro III.

CUADRO III

Principales factores pronóstico del trasplante de la médula ósea (TMO) en la anemia aplásica grave

I. En el rechazo del injerto

1. Sistema de histocompatibilidad mayor
 - a) Familiar HLA idéntico
 - b) Cultivo mixto de linfocitos <2.6%
2. Número de células trasplantadas:
(mayor de $1.3-3 \times 10^8 \times K$ de peso corporal)
3. Transfusiones previas al TMO
4. Sexo del donador y de la pareja
5. Tratamiento con inmunodepresores para preparar el trasplante antes y después del mismo.

II. En la enfermedad injerto contra huesped.

1. Aislamiento con aire con flujo laminar
2. Relación con antígenos HLA-B
 - a) HLA-B18 la incrementa
 - b) HLA-B8 ó BW35 la disminuye
4. Sexo del donador
5. Empleo de radiación
6. Edad del paciente
 - a) menor de 15 a 25 años
 - b) mayor de 25 años si neutropenia «200

El cultivo mixto de linfocitos con reactividad relativa menor del 2.6 por ciento se ha mantenido hasta la fecha como una condición indispensable para evitar el rechazo, la cual no ha podido ser reemplazada por ningún otro procedimiento, como ha ocurrido con algunas de las otras causas o factores pronósticos.²⁶

Cosa semejante se puede decir del empleo de donadores que sean familiares directos pero con histocompatibilidad HLA no idéntica e inclusive de la de aquéllos HLA idénticos pero no familiares, posibilidad esta última extraordinariamente difícil de lograr (mayor de $1 \times 100,000$), pues la aparición de rechazo y de IECH es muy alta en ambos casos.⁶ En el primer caso por la diferencia entre los antígenos del sistema HLA; en el segundo por la presencia de otros antígenos no relacionados con el sistema HLA, que una pareja donador-receptor que no sean parientes puede tener entre sí.

El número de células trasplantadas es otro de los factores importantes, pues se ha demostrado por diferentes autores, que si éste es menor de $3 \times 10^8/K$.

de peso corporal del paciente²⁷ y sobre todo menor de $1.3 \times 10^6/K^{24}$ el número de rechazos aumenta significativamente.

Cosa semejante se puede decir de los pacientes que han recibido transfusiones previas al TMO las que los sensibilizan en contra de antígenos diferentes al HLA del donador, con lo que aumenta significativamente el riesgo de rechazo en comparación con el de los pacientes que no han sido transfundidos.¹⁶ Ambos problemas pueden superarse si después del TMO se emplea la transfusión adicional de células madre totipotenciales de la sangre periférica del donador (células de la capa espumosa ó "buffy coat")¹⁷ o si antes del TMO se utiliza la radiación ganglionar total^{25,26} u otros programas con mayor inmunodepresión que la habitual ciclofosfamida sola. Sin embargo no todos los autores están de acuerdo con tales procedimientos por haber observado en esos casos un incremento significativo en la aparición de la EICH en relación con los pacientes que no fueron tratados así y en quienes su sobrevida fue semejante.^{23,24}

Deeg y col. en la revisión de 225 pacientes trasplantados por AA en 1986, pudieron observar que la transfusión de sangre o sus fracciones ya no tiene valor tan significativo en la aparición del rechazo, excepto en aquéllos que han recibido 40 o más unidades de paquete globular o de plaquetas.²⁶

La explicación a esta observación parece deberse a la costumbre de preparar y almacenar las unidades de sangre por tiempo prolongado antes de transfundirlas. Este retraso en la transfusión de esas unidades no altera la viabilidad de las plaquetas ni la de los eritrocitos, pero favorece la disminución del número y actividad antigénica de los leucocitos contenidos en ellas, bajando así la incidencia de isoimmunización especialmente contra las células de la médula ósea del donador. Consecuentemente la frecuencia del rechazo en la actualidad es posible considerarla similar tanto en los pacientes transfundidos como en los no transfundidos antes del TMO.²⁶

Lo observado en el estudio de Deeg y col.,²⁶ al encontrar que la frecuencia del rechazo según el año del trasplante, fue significativo, más alto para los pacientes transfundidos que para los no transfundidos antes de 1980 y no después de ese año, apoya más esta suposición.

En relación a la participación que puede tener el sexo del donador o la igualdad del mismo en la pareja donador paciente en el éxito del implante del tejido trasplantado ha sido motivo de muchas controversias. Storb y col., en 1982 del grupo de Seattle¹⁷ señaló que la frecuencia del rechazo era mayor si el donador era del sexo masculino, máxime si la pareja donador receptor no tenía el mismo sexo. Con el estudio en un mayor número de casos,

los del grupo del trasplante del Registro Internacional de TMO en 1981 y los del grupo Europeo de TMO, en ese mismo año encontraron exactamente lo contrario con diferencias estadísticamente significativas al observar menor número de rechazos y mejor sobrevida si el sexo del donador era masculino.^{23,24} En la actualidad es posible considerar que el sexo del donador no tiene la importancia que se le había dado antes o bien que el donador del sexo femenino es el menos recomendado, sobre todo, porque al analizar nuevamente la experiencia del grupo de Seattle en 1987 y con un mayor número de pacientes, ya no se encontró la diferencia anotada en 1982, sino lo contrario, tal y como lo informaron el grupo Europeo y el del Registro Internacional de TMO.^{23,24,26}

Con objeto de mejorar aún más el éxito del implante y asegurar una mayor sobrevida del paciente al evitar la aparición de muchos de sus efectos indeseables como la EICH., la neumonía intersticial, etc., recientemente se han utilizado otras combinaciones de inmunodepresores para ser usadas antes y después del TMO. En ellos parece observarse que la adición de la ciclosporina al methotrexate habitual en el pos-TMO puede ser útil no solo para disminuir la aparición de la EICH¹⁶ sino también para mejorar el implante y evitar el rechazo.²² Recientemente los grupos de TMO de Minnesota²⁵ y de la UCLA⁶ refieren que a la fecha el mejor programa preparatorio del TMO para asegurar, tanto el mejor implante del injerto como la mayor sobrevida del paciente, es la de administrar antes del TMO la ciclofosfamida habitual junto con la radiación ganglionar total,²⁵ esta última a dosis mucho más bajas de las comunmente empleadas, 3Gy;⁶ además agregar al methotrexate en el período pos-TMO la ciclosporina^{22,31} y tal vez prednisona.²⁵ De esta manera el Grupo de la UCLA trataron 14 pacientes consecutivos en quienes no apareció el rechazo en ninguno y han sobrevivido más de 2 años el 83 por ciento de ellos.⁶ De confirmarse este programa en un mayor número de pacientes y sobre todo en otros centros de TMO, seguramente representará el mejor régimen preoperatorio del TMO, pues es el que a la fecha ha logrado los mejores resultados.

Enfermedad injerto contra huesped (EICH)

La EICH continúa siendo el mayor problema de los trasplantes alogeneicos, pues a pesar del tratamiento inmunosupresor empleado después del TMO, esta complicación continúa apareciendo en más del 50 por ciento de los casos^{16-18,23-33} (Cuadro II). Se han empleado diversos programas para mejorar o evitar la aparición de esta temible complicación, sin embargo, la combinación que parece ser la

más efectiva es la del methotrexate con la ciclosporina^{6,18,22} pues es con la que se ha observado la menor frecuencia de la EICH y la mayor sobrevida, en comparación con la del methotrexate solo. Se ha usado también la depleción de linfocitos T del tejido de médula ósea del donador antes del TMO, pero sus resultados no parecen ser útiles, tanto por que no se ha evaluado adecuadamente su eficacia, como sobre todo, por el alto riesgo que tienen en estos casos de incrementar el rechazo del injerto. La EICH crónica también es muy importante³² porque además de significar un riesgo potencial en un elevado número de pacientes que alcanzan sobrevidas prolongadas después del TMO, es la causa más común de incapacidad física de esos casos cuya frecuencia oscila en alrededor del 10 por ciento.⁶

Al igual que para el rechazo, en la EICH se han descrito diversos factores que pueden disponer o incrementar la aparición de esta complicación. (Cuadro II). Se ha informado que puede existir relación entre la presencia de algunos antígenos HLA del locus B, con la mayor o menor frecuencia de aparición de la EICH, como lo es el tener el antígeno HLA-B-18, quienes dicha frecuencia puede ser hasta 3 veces mayor o al contrario, los poseedores del HLA-B-8 ó B-W suelen ser mucho menos susceptibles.³¹ Se ha considerado también el uso del aire con flujo laminar dentro de las medidas de aislamiento, ya que la falta de él de acuerdo a lo encontrado por Storb y col., en 130 casos estudiados predispone a una menor sobrevida a consecuencia de la aparición con más frecuencia de la EICH más intensa.³⁰ Recientemente Deeg y col.,²⁶ revisando este mismo factor pronóstico y en un número mayor de enfermos, 225 casos, halló también una diferencia favorable a favor del uso del aire con flujo laminar, pero sin valor estadísticamente significativo. Cosa semejante ha ocurrido con la resistencia del paciente a la transfusión de plaquetas del donador tomando al azar al momento del TMO, pues Storb y col., en 1977 encontraron que de los 18 pacientes que fueron resistentes a las plaquetas, 50 por ciento fallecieron y tuvieron una sobrevida promedio de 29 meses; en cambio de los 29 casos que no la tuvieron, fallecieron el 31 por ciento y su sobrevida fue mayor, 63 meses como promedio.³³ Sin embargo tales observaciones, al igual que otros de los factores pronósticos ya mencionados, ha perdido valor en la actualidad, seguramente de debido a lo discutido a propósito del uso de las transfusiones y rechazo.²⁶

Los factores pronóstico que no han sido modificados con la experiencia de los últimos años, son el uso de radioterapia agresiva, sobre todo si se trata de la radiación corporal total, y tal vez el de algunos otros inmunodepresores empleados para el acondicionamiento del paciente antes del TMO, como ya fueron referidos en comentarios anteriores.

El otro factor al que no se le ha encontrado alternativa y que se le sigue considerando como fundamental para decidir la indicación del TMO, es la edad del paciente.^{3,24,29,30} En efecto ésta influye significativamente en la frecuencia de aparición e intensidad de la EICH y con ello en acortar la sobrevida de los pacientes pues a medida que el enfermo tiene más edad, 20 a 30 años y sobre todo 40 años o más, tales riesgos se hacen tan importantes, que ya se consideran como una contradicción para realizar el TMO.^{23,24,29,30}

Este concepto ha tomado más relevancia desde que la globulina antilinfocitaria o antitimocitaria se está usando como otra alternativa del TMO, tanto en los casos que no cuentan con un donador compatible, como sobre todo en los pacientes que no están en buenas condiciones o que tienen más de 30 años de edad, máximo que se ha encontrado que el uso de la GAL produce mejores resultados en los pacientes mayores de esa edad.³⁶ De aclararse, sin embargo, que la mayor gravedad de la AA valorada por la cifra de neutrófilos absolutos menores de 200, modifica significativamente esta indicación, porque estos pacientes no responden al uso de la GAL o GAT.³⁵ Por tanto si el paciente está en estas condiciones y cuenta con un donador compatible así tenga más de 25 ó 35 años de edad debe intentarse el TMO, pues la otra alternativa no le va a ser útil.

Infección

La inmunodepresión requerida para la preparación del TMO antes y después de la administración del inóculo ocasiona una intensa inmunodeficiencia que involucra tanto a la función de los linfocitos B como a la de los T, las cuales se recuperan sólo con el desarrollo de las células trasplantadas por el donador.³⁶ Estas funciones están gravemente afectadas durante los primeros 4 meses del período pos-TMO y se normalizan hasta por lo menos un año después del TMO. Es por ello que con el avance logrado en los últimos años cerca del recurso de nuevos y más poderosos antibióticos; de las mejores medidas de aislamiento; del empleo de programas profilácticos para la aparición de infecciones como las bacterianas con el uso de los antibióticos bucales no absorbibles; de las micóticas; con el empleo de la nistatina y la de algunas virales como el herpes zoster o por el virus Epstein barr; con el acyclovir, así como la del mejor conocimiento de la biología de estas infecciones, se ha contribuido a disminuir significativamente el elevado riesgo de las infecciones que tienen los pacientes trasplantados durante el período de granulocitopenia grave, que es el lapso más crítico para contraerlas.³⁷ Aunque en los casos con AA la aparición de neumonitis intersticial producida por el citomegalovirus no es

tan frecuente como en pacientes trasplantados por leucemia, esta complicación representa el mayor problema infeccioso de los trasplantados, en general, sobre todo aquéllos que desarrollan la EICH aguda, con la que la aparición de la neumonitis intersticial está tan estrechamente relacionada.

Es posible considerar que la mayor frecuencia de esta complicación suele ocurrir en los casos que reciben las mayores dosis de inmunodepresión para la preparación del TMO, sobre todo, si incluye la radiación corporal total, sin embargo no hay estudios suficientes todavía que permitan asegurarlo. Con objeto de disminuir o evitar la neumonía intersticial provocada por el virus citomegálico se está ensayando la administración intravenosa de globulina inmune y la utilización de fracciones de sangre que sean negativas a la prueba serológica del citomegalovirus, con resultados favorables,³⁸ pero que todavía son insuficientes como para recomendarlos.

Por otra parte es importante destacar que la existencia de infección en general parece tener aún más importancia si ésta se desarrolla antes del TMO, ya que el riesgo de muerte por sepsis en los primeros 3 ó 4 meses del pos-TMO es muy alto, pues como se mencionó, es el período inmunodepresión más crítico, y por lo mismo el que pone en grave desventaja al paciente previamente infectado. Gluckman y col.,²³ pudieron demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre la mayor supervivencia de los pacientes que no tenían infección antes del TMO (55 por ciento en 63 casos) de la de los que si la tenían (33 por ciento en 96 casos), a causa de su mayor mortalidad en el pos TMO. Además Bortin y col.,²⁴ encontraron que el germen de los infectados antes del TMO, era el mismo que había ocasionado la muerte por sepsis después del TMO por lo menos en el 50 por ciento de los casos estudiados. Por lo tanto la búsqueda exhaustiva de infecciones y su erradicación completa antes del TMO, representa otro factor pronóstico importante del paciente con AA que va a ser trasplantado y que por lo mismo debe considerarse antes de ser sometido a este procedimiento.

Experiencia en México del TMO en AA

La experiencia que existe en México acerca del empleo del TMO en AA es muy poca, pues hasta ahora se reduce a tan solo dos Instituciones que han publicado su experiencia.^{4,39,40} Una, la informada por Sosa y col., del Instituto Nacional de Nutrición, "Salvador Zubirán",³⁹ que llevaron a cabo un TMO en un paciente cuyo donador fue su hermano gemelo idéntico o trasplante singeneico. Por lo mismo no fue necesario utilizar en ese caso el tratamiento tan agresivo de la inmunodepresión ni antes ni después del TMO y por consecuencia no se

sometió a todos los riesgos y consecuencias inherentes al procedimiento mismo ya comentados con anterioridad. La otra publicada por Morales y Pizzuto⁴ y por Morales y col.,⁴⁰ de nuestro servicio, en donde fueron cuatro TMO alogeneicos, es decir, con donadores familiares idénticos pero no con hermanos gemelos, realizados en 3 enfermos, ya que uno se trasplantó en dos ocasiones.

Los resultados obtenidos fueron muy satisfactorios pues fueron realizados hace ya casi 10 años cuando no se conocían muchas de las técnicas ahora referidas y que permiten seleccionar mejor a los pacientes antes del TMO y con ello asegurar una mayor eficacia. De estos tres casos solo uno sobrevivió y fue precisamente el que rechazó el injerto en dos ocasiones y que logró curarse de su enfermedad por recuperación autóloga de su sistema hematopoyético, posiblemente debido al tratamiento inmunodepresor utilizado antes de su segundo TMO.⁴ Los otros dos no tuvieron rechazo pero uno desarrolló una EICH aguda muy grave que fue lo que finalmente lo llevó a la muerte por sepsis 35 días después del TMO. Este caso tenía más de 30 años de edad, había tenido infección antes del TMO y el donador familiar no era HLA idéntico pero con cultivo mixto de linfocitos normal.⁴ Por tanto era portador de varios de los factores de mal pronóstico, ahora bien conocidos tanto para la aparición de rechazo del injerto como sobre todo de la EICH, como ocurrió. Finalmente el tercer caso, tuvo un cuadro psicótico agudo durante el cual rompió el cateter de Hickman, sufrió laceraciones cutáneas múltiples e interrumpió el aislamiento; consecuencias todas ellas que lo llevaron a la muerte por sepsis y hemorragia 12 días después del TMO. No se conoce la frecuencia de estos episodios psicóticos en estos casos pues éste lo desarrollo a pesar de la vigilancia psiquiátrica y de haber pasado adecuadamente todas las pruebas psiquiátricas correspondientes antes de realizarse el TMO.

Es meritorio el trabajo desarrollado por el personal de estas dos Instituciones ya que los TMO se realizaron cuando los mayores avances del TMO, en general y los del AA en particular, apenas se iniciaban. Sin embargo es muy triste que esa experiencia no se haya continuado en Instituciones capacitadas para ello, sobre todo ahora, que como ya se ha comentado, el TMO ofrece grandes beneficios para los pacientes con AA que tienen las características adecuadas para realizarlo con éxito.

Resumen y conclusiones

Después de todo lo anteriormente comentado y considerado los avances tan significativos observados en el TMO de los pacientes con AA grave, sobre todo en los últimos años se puede considerar al

TMO como el tratamiento más eficaz, hasta ahora descrito, para este grave y difícil padecimiento.^{14,6}

Sin embargo, tomando en cuenta la serie de requisitos que se requiere llenar, para tener la capacidad de poder hacer los trasplantes y sobre todo de la complejidad y costo que los mismos exigen, los TMO no pueden realizarse sino en las grandes unidades o instituciones hospitalarias que cuentan con un alto nivel científico en la atención médica de sus pacientes. Lo anterior reduce significativamente el número de pacientes que pueden ser beneficiados por el TMO, lo cual obliga necesariamente a buscar otras formas de simplificar dicho procedimiento para hacerlo más accesible, barato y bien, e investigar otros procedimientos que puedan ser aplicables a un mayor número de pacientes.

Debe hacerse notar que para alcanzar el más alto beneficio del TMO en los pacientes con AA es indispensable determinar en cada caso, la serie de características propias del paciente y las del procedimiento empleado en el TMO, para que de acuerdo con el conocimiento de toda la serie de factores pronósticos del mismo ya conocidos,^{16,37} se pueda determinar antes del TMO, si dicho paciente es buen candidato a ser trasplantado, o bien si debe ser sometido a otros métodos terapéuticos. En estas circunstancias se puede ofrecer el empleo de las globulinas anti-linfocitaria o antitimocitaria,^{4,6,34,35} ya que a pesar de lo controvertido de sus resultados, parece ser lo único que ha logrado un beneficio mayor que el obtenido con el tratamiento de sostén y uso de anabólicos.¹² En cuanto a los principales factores pronósticos que se pueden considerar como útiles para valorar la eficacia del TMO en los pacientes con AA grave, tomando en cuenta la experiencia obtenida en los últimos cinco o seis años y que aseguren al éxito en el 70 por ciento de los casos, se pueden mencionar a los siguientes:

1. Que la pareja donador-paciente cuente el complejo de histocompatibilidad mayor adecuado, es decir con un donador compatible familiar HLA idéntico y con un cultivo mixto de linfocitos con reactividad relativa menor de 2.6 por ciento. En esta característica no existen alternativas sin el deterioro significativo de los resultados del TMO, pues la única otra posibilidad, es la de usar un donador HLA idéntico no familiar, situación por demás difícil de encontrar o bien la de un donador familiar que comparta con el enfermo un solo haplotipo del sistema HLA, como fue el de uno de los casos publicados previamente por nosotros.⁴⁰
2. Que no exista historia de transfusiones de sangre previas al TMO sobre todo de familiares, pues aunque esto ha perdido mucho valor en la actualidad^{26,28} probablemente por el empleo de unidades de glóbulos rojos o plaquetas almacenados y

por lo mismo con menos riesgo de actividad funcional de sus leucocitos, lo mejor es evitarlo. Sin embargo tomando en cuenta que esto suele ser difícil de lograr en un caso con AA que se trasplante pronto. La alternativa que se puede ofrecer es la de usar el menor número de unidades posibles y que éstas no sean recién extraídas, además emplear en conjunto con la ciclofosfámi- da la radiación ganglionar total a dosis bajas,⁶ antes del TMO y ciclosporina y methotrexate después de él.^{18,22} La otra alternativa, la transfusión de células tallo de la sangre periférica del donador ("buffy coat") después del TMO,^{16,18} es menos recomendable por su elevado riesgo de desarrollar la EICH.^{23,24}

3. La transfusión de células de la médula del donador durante el TMO debe tener más de tres ó por lo menos más de $1.3 \times 10^8/K$ de peso corporal del paciente.^{24,27} Es posible que si se aumenta la intensidad de la inmunodepresión en el régimen preparador del TMO, sobre todo con el uso de radioterapia, se pueda disminuir el riesgo de fracaso del injerto si no se usa ese mínimo de células trasplantadas, pero se aumente el de otros por las complicaciones ya comentadas. Es posible que con el empleo de las dosis bajas (3 Gy) de radiación ganglionar total recomendada por la UCLA⁶ también sean útiles en esta situación sin tanto peligro posterior ya referido. Sin embargo es necesario esperar a contar con mayor experiencia, antes de recomendarlo.
4. El sexo del donador y la igualdad del mismo en la pareja donador paciente es importante pero sigue siendo un tema de controversia.^{17,23,24,26} Sin embargo lo más razonable es recomendar que se use un donador varón ya que esta característica es la recomendada por un mayor número de autores basada en estudios de un mayor número de pacientes.^{23,24,26}
5. El sistema de aislamiento es muy importante y la adición al mismo del aire con flujo laminar,³⁰ si bien no representa una condición indispensable,²⁶ es recomendable su empleo porque puede compensar las fallas involuntarias del programa de aislamiento y con ello disminuir el riesgo que esto implica en la frecuencia de infecciones y posiblemente de la EICH.
6. La edad del paciente es, en la actualidad, uno de los principios fundamentales para decidir si el paciente es candidato al TMO, pues sujetos con más de 30 ó 40 años según su estado general deben ser rechazados para este procedimiento, dada la elevada frecuencia con que presentan complicaciones.^{23,24,29,30} Además si se tiene el recurso de las globulinas antilinfocitarias o antitimocitaria^{4,6,8,34,35} dicho criterio debe hacerse más rígido en algunos casos, ya que tal vez se les pue-

de ofrecer con esta alternativa mejores resultados de los que podrían obtenerse con el TMO siempre y cuando, tales pacientes no tengan una AA muy grave o sea, con menos de 200 neutrófilos totales porque entonces el uso de la GAL ó GAT no es útil.³⁵

7. La existencia de infección previa al TMO es un defecto también muy importante a considerar para decidir la realización de este procedimiento, pues la gravedad de la misma, el estado general del paciente y el contar con otros factores de mal pronóstico son puntos a considerar para tomar esa decisión, sobre todo si se cuenta con las globulinas antilinfocitaria o antitimocitaria comentadas anteriormente.
8. Tomando en cuenta que los programas preparatorios del TMO suelen representar uno de los parámetros de mayor trascendencia para la curación y sobrevida de los pacientes trasplantados, es posible considerar como el programa más recomendable, el de emplear cicloforfamida y radiación ganglionar total a dosis bajas (3 Gy) antes del TMO⁶ y methotrexate y ciclosporina después de él.^{18,22} Es obvio considerar que para que este programa tenga éxito debe acompañarse necesariamente de todas las recomendaciones habituales para evitar las infecciones bacterianas, micóticas y virales, como el uso de antibióticos bucales no absorbibles, de nistatina y ketoconazol, de trimetoprim-sulfametoxazol, de globulina inmune y sangres o sus fracciones con la reacción serológica negativa para el citomegalovirus, etc.^{6,38}

REFERENCIAS

1. O'REILLY, R. J.: Review. *Allogeneic Bone Marrow Transplantation: Current Status and Future Directions*. Blood. 1983; 62: 941.
2. JAFFE, E. R., *Introduction: Bone Marrow Transplantation*. Semin. Hematol. 1984; 21: 1.
3. STORB, R.; THOMAS, E. D.; BUCKNER, C. D.; APPELBAUM, F. R.; CLIFT, R. A.; DEEG, H. J.; DONEY, D.; HANSEN, J. A.; PRENTICE, R. L.; SANDERS, J. E.; STEWART, P.; SULLIVAN, K. M. y WITHERSPOON, R. P.: *Marrow Transplantation for aplastic anemia*, Semin. Hematol. 1984; 21: 27.
4. MORALES-POLANCO, M. R. y PIZZUTO, J.: *Trasplante de médula ósea en anemia aplástica. Estado actual y revisión de los primeros trasplantes allogénicos en México*. Gac. Med. (Méx) 1984; 120: 49.
5. YOUNG, N. S.; DURTZMAN, G.; LEONARD, E.; MOORE, J.; OZAWA, K.; PLATANIAS, L. y RAEFSKY, E.: *Problems in the pathogenesis of aplastic anemia*. En: *Progress in Bone Marrow Transplantation*, Ed. R. P. Gale & R. Champlin. Alan R. Liss, Inc. New York. 1987:3.
6. CHAMPLIN, R. *Treatment of aplastic anemia: Current role of bone marrow transplantation*. Ed. R.P. Gale & R. Champlin. Alan R. Liss, Inc., New York. 1987; 37.

7. SHINOYA, S.; MOTOYOSHI, K.; SAITO, M.; KUBETA, K., TAKAKU, R., y MIURA, Y.: *Immunosuppressive therapy in aplastic anemia based on in vitro culture studies*. Acta Haematol. Jap. 1986; 49: 1286.
8. SPECK, B.; GRATHWOHL, A.; NISSEN, C.; LEIBUNDGUT, U.; RUGGERO, D.; OSTERWALDER, B.; BURRI, H. P.; CORNU, P. y JEANNET, M.: *Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin or bone marrow transplantation*. Br. Med. J. 1981; 282: 860.
9. PARKMAN, R.: *The immunopathology of marrow failure*. Clin. Haematol. 1978; 7: 475.
10. ZOUMBROS, N. C.; GASCON, P.; DJEU, J.; TROST, S. R. y YOUNG, N. S.: *Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia*. N. Engl. J. Med. 1985; 312: 257.
11. STORB, R.; THOMAS, E. D.; WEIDEN, P. L.; BUCKNER, R. A.; CLIFT, R. A.; FEFER, A.; GOODELL, B. W.; JOHNSON, F. L.; NEIMAN, P. E.; SANDERS, J. E. y SINGER, J.: *One-hundred-and-ten patients with aplastic anemia (AA) treated by marrow transplantation in Seattle*. Transplant. Proc. 1987; 10: 135.
12. CAMITTA, B. M.; THOMAS, E. D.; NATHAN, D. G.; SANTOS, G.; GORDON SMITH, E. G.; GALE, R. P.; RAPPEPORT, J. M. y STORB, R.: *Severe aplastic anemia: A prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality*. Blood, 1976; 48: 63.
13. BESA, E. C.; DALE, D. C.; WOLFF, S. M. y GARDNER, F. H.: *Aetiocholanolone and prednisone therapy in patients with severe bone marrow failure*. Lancet 1977; a: 728.
14. PIZZUTO, J.; CONTE, G.; SINGO, A.; MORALES, M.; AVILES A. y AMBRIZ, R.: *Use of androgens in acquired aplastic anemia: relation in response to etiology and severity*. Acta Haematol. (Basel) 1980; 64: 18.
15. NAJEAN, Y.: FOR THE JOINT GROUP FOR THE STUDY OF APLASTIC AND REFRACTORY ANEMIAS. *Long term follow up in patients with aplastic anemia: a study of 137 androgen treated patients surviving more than two years*. Am. J. Med. 1981; 71: 543.
16. STORB, R.; THOMAS, E. D.; BUCKNER, C. D.; CLIFT, R. A.; DEEG, H. L.; FEFER, A.; GOODELL, B. W.; SALE, G. E.; SANDERS, J. E.; SINGER, J.; STEWART, P. y WEIDEN, P. L.: *Marrow transplantation in thirty "untransfused" patients with severe aplastic anemia*. Ann. Intern. Med. 1980; 92: 30.
17. STORB, R.; DONEY, K. C.; THOMAS, E. D.; APPELBAUM, C.; BUCKNER, C. D.; CLIFT, R. A.; DEEG, H. J.; GOODELL, B. W.; HACKMAN, R.; HANSEN, J. A.; SANDERS, J.; SULLIVAN, K.; WEIDEN, P. y WITHERSPOON, R. P.: *Marrow transplantation with or without donor buffy coat cells for 65 transfused aplastic anemia patients*. Blood. 1982; 59: 236.
18. STORB, R.; DEEG, H. J.; FARREWELL, K.; DONEY, K.; APPELBAUM, F.; BEATTY, P.; BENSINGER, W.; BUCKNER, C. D.; CLIFT, R.; HANSEN, J.; HILL, R.; LONGTON, G.; LUM, L.; MARTIN, P.; MCGUFFIN, R.; SANDERS, J.; SINGER, J.; STEWART, P.; SULLIVAN, K.; WITHERSPOON, R. y THOMAS, E. D.: *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.
19. RAMSAY, N. K. C.; KIM, T. H.; MCGLAIVE, P. B.; GOLDMAN, A.; NESBIT, M. E.; DRIAVIT, W.; WOODS, W. G. y KERSEY, J. H.: *Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide conditioning prior to bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia*. Blood. 1983; 62: 622.
20. DEVERGIE, A. y GLUCKMAN, E.: *Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia following cytoxan and thoracoabdominal irradiation*. Exp. Hematol. 1982; 10: 17.
21. SMITH, R. B.; GUINAN, E. C. y PARKMAN, R.: *Efficacy of a cyclophosphamide-procarbazine antilymphocyte serum regimen*

- for prevention of graft rejection following bone marrow transplantation for transfused patients with aplastic anemia. *Transplantation* 1985; 39: 671.
22. HOWS, J., PALMER, S. & GORDON-SMITH, E. C. Cyclosporine and graft failure following bone marrow transplantation. *Br. J. Haematol.* 1983; 60: 611.
 23. GLUCKMAN, E.; BARRETT, A. J.; ARCESE, W.; DEVERGIE, A. y DEGOULET, P.: Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia: a survey of the European group for Bone Marrow Transplantation (E. G. B. M. T.). *Br. J. Haematol.* 1981; 49: 165.
 24. BORTIN, M. M.; GALE, R. P.; RIMM, A. A.; FOR THE ADVISORY COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL BONE MARROW TRANSPLANT REGISTRY Allogeneic marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia. *JAMA* 1981; 245: 1132.
 25. McGLAVE, P. B.; HAAKE, R.; MILLER, W.; KIM, T.; KERSEY, J. y RAMSAY, N. K. C.: Therapy of severe aplastic anemia in young adults and children with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1987; 70: 1325.
 26. DEEG, J.; SELF, S.; STORB, R.; DONEY, K.; APPELBAUM, F. R.; WITHERSPOON, R. P.; SULLIVAN, K. M.; SHEEHAN, K.; SANDERS, J.; MICKELSON, E. y THOMAS, D.: Decreased incidence of marrow graft rejection in patients with severe aplastic anemia: changing impact of risk factors. *Blood*. 1987; 68: 1363.
 27. STORB, R.; PRENTICE, R. L. y THOMAS, E. D.: Marrow transplantation for treatment of aplastic anemia. An analysis of factors associated with graft rejection. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 61.
 28. RAMSAY, N. K. C.; KIM, T.; NESBIT, M. E.; KRIVIT, W.; COCCIA, P. F.; LEVITT, S. H.; WOODS, W. G. y KERSEY, J. H.: Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide as preparation for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 1980; 55: 44.
 29. STORB, R.; PRENTICE, R. L.; SULLIVAN, K. M.; SHULMAN, H. M.; DEEG, H. J.; DONEY, K. C.; BUCKNER, C. D.; CLIFT, R. A.; WITHERSPOON, R. P.; APPELBAUM, F. A.; SANDERS, J. E.; STEWART, P. S. y THOMAS, E. D.: Predictive factors in chronic graft-versus-host disease transplantation from HLA-identical sibling. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 461.
 30. STORB, R.; PRENTICE, R. L. y BUCKNER, C. D.: Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 302.
 31. STORB, R.; THOMAS, E. D.; ABUGNER, C. D.; APPELBAUM, F. R.; CLIFT, R. A.; DEEG, H. J.; DONEY, K.; HANSEN, J. A.; PRENTICE, R. L.; SANDERS, J. E.; STEWART, P.; SULLIVAN, K. M. y WITHERSPOON, R. P.: Marrow transplantation for aplastic anemia. *Semin Hematol.* 1984; 21: 27.
 32. SULLIVAN, K. M.; DEEG, H. J.; SANDERS, J. E.; SHULMAN, H. M.; WITHERSPOON, R. P.; DONEY, K.; APPELBAUM, F. R.; SCHUBERT, M. M.; STEWART, P.; SPRINGMEYER, S.; McDONALD, G. B.; STORB, R. y THOMAS, E. D.: Late complications after marrow transplantation. *Semin. Hematol.* 1984; 21: 53.
 33. STORB, R.; PRENTICE, R. L.; y THOMAS, E. D.: Treatment of aplastic anemia by marrow transplantation for HLA identical siblings. Prognostic factors associated with graft versus-host disease and survival. *J. Clin. Invest.* 1977; 59: 625.
 34. MORALES-POLANCO, M. R.; PIZZUTO, J.; CHAVEZ-SANCHEZ, J. G.; GUILLEN, C.; IZQUIERDO, J. y FARFAN, J. M.: Results of treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* En prensa 1988.
 35. BACIGALUPO, A.: Immunosuppressive therapy in aplastic anemia. En: "International Conference for Bone Marrow Failure Syndromes, Focus on Aplastic Anemia". American Society of Hematology. Washington, D. C. Diciembre de 1987.
 36. NOEL, D. R.; WITHERSPOON, R. P. y STORB, R.: Does graft-versus-host, disease influence the tempo of immunologic recovery after allogeneic human marrow transplantation? An observation of 56 long-term survivors. *Blood* 1978; 51: 1087.
 37. WINSTON, D. W.; HO, W. G.; CHAMPLIN, R. E. y GALE, R. P.: Infections complications of bone marrow transplantation. *Exp. Hematol.* 1984; 12: 205.
 38. BOWDEN, R. A.; SAYERS, M.; FLOURNOY, N.; NEWTON, B.; BANAJAI, M.; THOMAS, E. D. y MEYERS, J. D.: Cytomegalovirus immunoglobulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1006.
 39. SOSA, R.; CORDOVA, M. S.; LABARDINI, J. R. y CHAVEZ PEON, F.: Trasplante de médula ósea en anemia aplástica. Reporte del primer trasplante en México. *Rev. Invest. Clin. (Méx.)*. 1980; 32: 49.
 40. MORALES-POLANCO, M. R.; PIZZUTO, J.; AMBRIZ, R.; AVILES, A.; SINCO, A. y HERRERA, J.: Trasplante de médula ósea alogénea parcialmente compatible, en un caso de anemia aplástica grave. *Rev. Invest. clín. (Méx.)* 1983; 35: 155.

IV. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LA ANEMIA APLASTICA

JOSE GONZALEZ-LLAVEN

La etiología de la anemia aplástica se atribuye a un defecto cuantitativo o cualitativo de las células tallo de la médula ósea y a defecto del microambiente. La participación del sistema inmune en la regulación de la hematopoyesis normal y un papel supresor en la protogénesis de la anemia aplástica se apoyan con evidencias experimentales. Los inhibidores fisiológicos de la hematopoyesis (lipoproteínas y chalonas de granulocitos) tienen un efecto sobre la célula progenitora de granulocitos o células de la unidad formadora de colonias (C-UFC). En cambio los inhibidores adquiridos que suprimen la hematopoyesis están mediados por linfocitos o por anticuerpos humorales y pueden ser dependientes o independientes del complemento.¹ Ellos pueden participar suprimiendo la hematopoyesis en algunos casos de anemia aplástica y otras entidades. También algunos hechos clínicos apoyan el papel de un mecanismo inmunológico en estas enfermedades.^{2,7}

1. Los regímenes "condicionantes" para reducir la inmunocompetencia del húsped antes del trasplante alogénico compatible, por sí solos, son suficientes para repoblar, con hematopoyesis autóloga, la médula ósea.
2. La sola administración de ciclofosfamida tiene los mismos efectos que los regímenes "condicionantes".

* Académico numerario.

Inmunosupresores en AA

Corticoesteroides a dosis altas

RESPUESTAS:

Bacigalupo 50 por ciento en 46 pacientes no reproducible en otros grupos.

EXPERIENCIA PERSONAL CON ESQUEMA ANTERIOR EN 10 PACIENTES:

respuesta parcial: 1
fracasos: 9

EFFECTOS SECUNDARIOS GRAVES:

mortalidad:	0
morbilidad:	
necrosis aséptica	
de la cabeza del F:	1
crisis hipertensiva:	1
diabetes esteroides:	6
miositis incapacitante:	3
infección por oportunistas:	3

3. El fracaso de un 50 por ciento de trasplantes de gemelos idénticos sin "acondicionamiento" y el éxito cuando se repitió con tratamiento inmunosupresor previo.⁸ Sin embargo en el grupo de Seattle, 6 de 8 gemelos idénticos aceptaron el trasplante de médula ósea sin "acondicionamiento".

En co-cultivos de tejidos de células hematopoyéticas la presencia de subpoblaciones de linfocitos de pacientes con anemia aplásica, HLA-DR, compatibles, inhiben el desarrollo de las células normales y se corrigen cuando previamente se eliminan con antiseros específicos con GAL o GAT o con rosetas E.^{6,7}

El trasplante de médula ósea es el mejor tratamiento para la anemia aplásica grave, sin embargo un 50 por ciento de pacientes no son elegibles por edad y del 50 por ciento restante el 75 no tienen un donador compatible.⁹

Tratamiento inmunosupresor.

En base a las observaciones anteriores se han utilizado varios métodos para producir inmunosupresión como tratamiento en pacientes con anemia aplásica.

Corticoesteroides.

Hay observaciones clínicas con respuestas favorables al tratamiento con corticoesteroides en pacientes con anemia aplásica. A dosis bajas estos no modifican la evolución natural de la enfermedad y solo mejoran temporalmente los sangrados por trombocitopenia. Su empleo, por tiempos prolongados, favorecen los efectos secundarios principalmente infecciones por oportunistas. En niños, asociados a anabólicos prevalece la idea de que mejoran los resultados obtenidos con los anabólicos solos.

Con dosis altas de metilprednisolona administradas con la idea de producir inmunodepresión,¹⁰ se han informado respuestas hasta en un 50 por ciento de los pacientes con anemia aplásica grave. Estos resultados no han sido reproducidos por otros grupos. En nuestra experiencia con 10 pacientes tratados con dosis iniciales de 20 mg. Kg. por día por 4 días y descansos posteriores, solo tuvimos una respuesta parcial y muchos efectos secundarios, como se observa en el cuadro I. La diferencia de los resultados comparados con los de Marmont¹⁰ puede atribuirse a que lo empleó en pacientes con un mes o menos de evolución. *In vitro*,¹¹ los glucocorticoides tienen efectos opuestos sobre las UFC-E y las G-UFC precursores de la serie eritroide y granulocitos respectivamente. La dexametazona se utiliza

preferentemente en estos estudios *in vitro* por su alta potencia y por que no se combina con proteínas séroas. Su efecto esta relacionado con receptores de superficie. La potenciación de la unidad formadora de colonias eritroides (UFC-E) por la dexametazona es más prominente a concentraciones subóptimas de eritropoietina. Estos resultados sugieren que los glucocorticoides pueden modular la sensibilidad de la respuesta de la eritropoietina, a nivel de célula progenitora. Otros esteroides pueden bloquear la respuesta de la dexametazona por bloqueo de los receptores. Los corticoesteroides a dosis altas también se han utilizado combinados con otros recursos terapéuticos (GAL + anabólicos + trasplante de médula ósea), mejorando la respuesta que se obtiene sin ellos. Algunos pacientes que no respondieron a un primer curso con inmunosupresores fueron rescatados con un segundo curso de inmunosupresión que globalmente aumentó la oportunidad de supervivencia en un año de 17 a 56 por ciento.¹² Marmot logró reconstruir la médula ósea autóloga en 15 de 35 pacientes tratados, lo que representa un 43 por ciento de respuestas, pero solamente respondieron 3 de 20 pacientes cuando éstos tuvieron más de un mes de evolución previo al tratamiento.¹⁰ El corto tiempo de evolución antes de iniciar el tratamiento es uno de los factores pronósticos de buena respuesta, mencionada por varios autores, no sólo para los corticoesteroides, sino también para otros métodos de inmunosupresión.^{8,15}

Globulina antilinfocito (GAL) o antitimocito (GAT).

Cuando se conoció la participación de los linfocitos en las reacciones de rechazo y en la enfermedad injerto contra huésped, se mejoró la supervivencia de los injertos al utilizar medidas antilinfocito, entre ellos las globulinas específicas. En 1956, Inderbitzin demostró el efecto inmunosupresor de la GAL y su utilidad para la tolerancia del injerto. Fue Mathé, en 1970,² quien lo utilizó como agente inmunosupresor tanto en el donador como en receptor de trasplante alógeno de médula ósea en la leucemia aguda y en la anemia aplásica. Aunque solo una cuarta parte de los injertos prendieron ninguno tuvo reacción injerto contra huésped.

Las GAL y GAT tienen muchas variables. Los detalles de la preparación se pueden consultar en la referencia número 14. El antígeno se prepara de linfocitos del ducto torácico, de las células del timo o de linfocitos periféricos concentrados con separadores celulares. Así, se inmuniza a diferentes animales con diferentes métodos, dosis y frecuencia de aplicación. La potencia de las globulinas es diferente y se cuantifica, por su capacidad, para retardar el rechazo de injertos de piel en animales de experimentación y para inhibir la formación de rosetas de eritrocitos de carnero con linfocitos T. Su mecanismo de acción aún no se precisa, pero se conocen sus acciones de linfocito-toxicidad e inmunestimulación. Para evaluar sus resultados *in vitro* es conveniente conocer antes de su aplicación el estado inmunológico que guarda el paciente con anemia aplásica. Se ha identificado la inversión del índice de linfocitos facilitadores/supresores, con falta de respuesta a mitógeno,¹⁵ así como reducción de los linfocitos citotóxicos.¹⁶ Tuvieron 12 de 17 pacientes una producción de interleucina 2 elevada, *in vitro*, así como la expresión del receptor de la interleucina 2 o antígeno Ta^c de la superficie linfocitaria que se observó en 11 de 15 pacientes.

In vitro, la ATG es un mitógeno; induce la proliferación celular acompañada de producción de interleucina 2 a concentraciones similares a las observadas cuando los linfocitos son estimulados con lectinas. Finalmente los sobrenadentes de linfocitos cultivados en la presencia de globulina antitimocito sustituyeron a las células adherentes para proveer factores de crecimiento para el apoyo de células no adherentes en colonias hematopoyéticas en metilcelulosa. Así, la GAT puede afectar la respuesta hematopoyética en algunos pacientes con anemia aplásica. En México, López Karpovitch¹⁸ describió los cambios cuantitativos durante el tratamiento con GAT de subpoblaciones celulares; que apoya una acción inmunosupresora y estimulante de hematopoyesis de la GAT.

No obstante las variables de las diferentes globulinas antilinfocito, los resultados del tratamiento de la anemia aplásica grave con ellas son muy similares en diferentes grupos, como puede verse en el cuadro II, donde se encuentran los resultados de nueve estudios realizados en Europa y E.U.¹⁹⁻²⁷ Sin embargo, los criterios de respuestas en algunos, no están bien definidos y fueron diversos en otros, como puede verse en el cuadro III.

Las características de la respuesta a GAL o GAT, en la mayoría de los casos no son completas, se inician con ascensos de neutrófilos y reticulocitos, pero el ascenso de plaquetas es lento y tardío. La mejoría se observa en los primeros 3 meses y un 98 por ciento de los pacientes que respondieron lo hicieron dentro de los primeros seis meses. Los que tienen respuesta la mantienen. Durante la observación de estos pacientes por 38 meses solamente recayeron 4 de 113.¹⁹ Las respuestas tardías son difíciles de discriminar de respuestas espontáneas.

En un informe reciente del Grupo Cooperativo Europeo²⁸ que incluye el tratamiento de 510 pacientes con globulina antitimocito, precedida, acompañada o seguida de esteroides, andrógenos o ciclosporina A, 67 por ciento tuvieron mejoría en granulocitos, más de 30 por ciento en plaquetas y disminución de requerimientos transfusionales. Aunque la mayoría de los pacientes mostraron una lenta mejoría hematológica en los tres años posteriores al tratamiento; se confirmó que las remisiones completas son muy escasas. El 38 por ciento de los pacientes falleció y 163 de 178 murieron después de dos años. El análisis de los vivos con más de dos años y los muertos, no mostraron diferencias significativas. A largo plazo, después del tratamiento con globulina antitimocito, se observaron dos hepatomas (5-7 años), diez pacientes con síndromes mielodisplásicos y/o leucemia (4.5 a 5.0 años después). La hemoglobinuria paroxística nocturna se desarrolló en el 10 por ciento con una media de tres años. Las respuestas con GAL o GAT en anemia aplásica grave son mejores cuando se asocian a trasplantes de médula ósea alógeno y anabólico. La supervivencia de los enfermos se incrementa comparada con tratamientos conservadores. Sin embargo, en estos nueve estudios las respuestas completas son muy bajas y los pacientes tienen mucho menor morbilidad y mortalidad con el trasplante de médula ósea alógeno. Por ello, la GAT más el trasplante de médula ósea alógeno compatible o sola, si no hay donador, es la mejor opción para los pacientes con anemia aplásica grave con más de 30 años de edad. La GAL, aunada al trasplante de médula ósea y a anabólicos da mejores resultados en casos de anemia aplásica grave que en la moderada. En éstos, se debe evaluar el beneficio contra la morbilidad y los antecedentes de buenos re-

CUADRO II

GAT o GAL en AA grave, nueve estudios.*

Grupo	Globulina	Dosis	Evol. Pre. Dx (meses)	Trat. Simultaneo	Resp./núm. total PT porcentaje	Recaídas	Sobrevida/ Seguimiento (meses) porcentaje
1.-Speck 1978	GAL	40mgKg/día	1-94	TMO	22/41(54)	0	65/18
2.-Giverman 1978	GAL	15mg/Kg día x 5 días	1-48	Andrógenos	8/17(47)	0	55/17
3.-Speck 1983	GAL	40mg/Kg x día x 4 días	1-168	Andrógenos	20/31(65)	0	70/55
4.-Doney 1981	GAT	40mgKg 1 día/4 días	5-22	TMO	9/19(47)	0	42/24
5.-Rothmann 1982	GAT	50-420 mg c/3er día x 5 dosis	1-2	Andrógenos	6/11(55)	0	54/24
6.-Jansen 1982	GAL-GAT	40mg x Kg x día x 5 días	1-31	Andrógenos	11/29(38)	0	63/12
7.-Carnitta 1983	GAT	40mgKg x día/4 días	«1	TMO-ANDROG.	20/29(69)	2	75/24
8.-Miller 1983	GAT	15mg/Kg/día x 10 días	1-9	No	10/19(53)	1	74/12
9.-Duke 1984	GAT	15mgKg x d x 10 15mgxKg/dx14 y después c/3er. día x 14 días	1-4	No	7/13(54)	1	74/12

Hunter F. R. y Huang, AT. South. Med. J. 79: 1121, 1986.

sultados con anabólicos. Los pacientes con anemia aplásica moderada que no responden a anabólicos serían candidatos a recibir otras formas de tratamiento inmunosupresor.

Los pacientes sin respuesta en un primer tratamiento pueden tener opción a un segundo tratamiento cuando no exista hipersensibilidad a GAT y asociarse a un segundo inmunosupresor, como la Metilpredisolona, a dosis altas.

Los factores predictivos de respuesta a GAT son el tiempo corto de evolución antes del diagnóstico y una cuenta alta de granulocitos^{8,13}. El crecimiento de UFC-E de la médula ósea libre de rosetas E es un marcador de respuesta temprana postratamiento pero no antes del mismo⁶. Los efectos secundarios se presentan en casi todos los pacientes y aunque no hay muertes directamente atribuidas al tratamiento algunos son graves, requieren de cuidados especiales y pueden agravar la hemorragia o la infección.

En México²⁹ se utilizó una globulina antitímocito preparada en el país, y en 20 pacientes con anemia aplásica grave, con 24 tratamientos se obtuvieron los siguientes resultados: Respuestas completas: 0 por ciento, respuestas parciales 1 (4.1 por ciento), mejorías 9 (37.5 por ciento), fallas 14 (58.3 por ciento). 63 por ciento de los pacientes sobrevivieron 240 días.

Ciclosporina A

La ciclosporina-A es un endecapéptido cíclico (C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂). Suprime la respuesta humoral a antígenos así como la inmunidad mediada por células. Suprime la respuesta proliferativa de células linfoides activas por diferentes mitógenos. Se ha utilizado para evitar o disminuir el rechazo de transplantes de tejidos o la enfermedad injerto contra huésped. En los primeros años de la presente década se comenzó a utilizar como agente inmuno-

CUADRO III

Diversos criterios de respuesta a GAL o GAT.

R. Champlin y col.⁸

Mejoría sostenida en sangre periférica dentro de 3 meses de ingreso al estudio.

- Incremento de granulocitos periféricos a más de $0.5 \times 10^9/l$ del valor basal.
- Incremento de plaquetas a más de $30 \times 10^9/l$ por arriba del valor basal.
- Sin requerimientos de paquete globular.
- Cifras ratificadas en una biometría semanal por tres semanas.

B. Camitta. y col.²⁶

Respuesta completa: Retorno de cuentas de sangre periférica a valores normales.

Respuesta parcial: Mejoría en el estado hematológico del paciente de tal manera que ya no fue catalogado como grave y no requería transfusiones sanguíneas.

KC. Downey y col.¹³

Respuesta sostenida: Completa: Ht normal.

Granulocitos: más de 1000 x/mm^3

Cuenta de plaquetas a más de $100\,000/\text{mm}^3$

Parcial: Incrementos de las tres series.

Sin infecciones.

Granulocitos más de $500/\text{mm}^3$

Sin requerimientos transfusionales.

JL. Delgado y col.²⁹

Remisión completa: Sin transfusiones, incrementos de:

Reticulocitos $20 \times 10^9/l$

Neutrófilos $1.5 \times 10^9/l$

Plaquetas $150 \times 10^9/l$

Remisión parcial: Incrementos sin necesidades de transfusiones por lo menos en dos parámetros:

Reticulocitos $20 \times 10^9/l$

Neutrófilos $0.5 \times 10^9/l$

Plaquetas $30 \times 10^9/l$

Mejoría: Incrementos en presencia de transfusiones de por lo menos dos parámetros:

Reticulocitos $20 \times 10^9/l$

Neutrófilos $0.5 \times 10^9/l$

Plaquetas $30 \times 10^9/l$

Fallas: Cualquier respuesta no incluida en las categorías previas.

supresor en los receptores de transplantes; además, no produce inhibición del crecimiento de las células hematopoiéticas. Se ha estado utilizando en los regímenes de "acondicionamiento" de los transplantes alogénicos de la médula ósea compatible. En 1984 Stryckmans utilizó este medicamento en casos de anemia aplásica refractaria a otros tratamientos logrando revertir el padecimiento. Jacobs y col.,³⁰ en 1985 trataron a 12 pacientes con anemia aplásica grave con ciclosporina-A y asociada a anabólicos y/o globulina antitimocito. Lograron dos respuestas parciales que los mismos autores no la atribuyeron a la ciclosporina. Estos dos pacientes recibieron anabólicos. Bridges y col.,³¹ comunican dos casos tratados con ciclosporina-A después de haber recibido sin éxito GAT y esteroides. E. Leonard y col.,³² trataron a 15 pacientes con anemia aplásica

grave con falla al tratamiento con GAT con una combinación de ciclosporina-A con corticoesteroides, tuvieron una respuesta de 33 por ciento (una remisión completa, cuatro después de corticoesteroides, cuatro pacientes más dejaron de recibir transfusiones y uno más tuvo ascenso en dos de tres líneas celulares). Bern y col.,³³ también informan una remisión completa con ciclosporina-A.

Nosotros hemos tratado a 6 pacientes con anemias aplásicas graves o moderadas de curso desfavorable, algunas sin respuesta a la administración de anabólicos durante un mínimo de tres meses. Los anabólicos (oximetolona, mesterolona o danazol) se mantuvieron durante la administración de ciclosporina-A. En el cuadro IV se anotan las características de los pacientes. Con los criterios de K. C. Downey que son los más estrictos para juzgar las

CUADRO IV

CP-A en A A

Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"

Paciente	Edad	Sexo	Evol. Previa Meses	Etiología	Trata. Previo Meses	Dosis CP-A	Anabólicos	Respuesta
M.L.J.	20	M	8	Idiop.	8 oxim	15 mg Kg 10 mg Kg 4 mg Kg	Mestrolona 125 mg	RC m.o. repoblada normalización 3 series 3 meses sin Trat.
T.H.L.	26	M	6	Idiop.	3	15 mg Kg 10 mg Kg	Mestrolona 125 mg	RC m.o. repoblada normalización 3 series. 1 mes sin Trat.
H.M.C.I.	25	M	4	Idiop.	8	10 mg Kg 5 mg Kg x	Oximet 150 mg	RP o req. transf. aumento plaquetas y granulocitos.
S.M.C.O.	22	F	8	Idiop.	8 oxim. 1 pdn	10 mg Kg 5 mg Kg 6 meses	0	RP o req. transfusión incremento de plaquetas y trofoblastos.
R.C.A.	68	M	16 años	Toxica	Anabólicos	15 mg Kg	Danazol 400	RP disminución req. transf. incremento en 3 series.
F.R.G.	49	M	22	Toxica	anabólicos	15 mg Kg 7.5 mg Kg	Oximet 150 mg	RP. o req. transf. incrementos celulares

respuestas (cuadro III)²⁶, tuvimos un 100 por ciento de ellas. Dos fueron completas, con normalización de las tres series de células sanguíneas en sangre periférica e inclusive la repoblación de la médula ósea. Un paciente tiene dos y otros tres meses de haber suspendido el tratamiento sin descenso de las células en sangre periférica. Cuatro tuvieron respuestas parciales. Los efectos secundarios desaparecieron al suspender o reducir la dosis. Estos datos justifican estudios prospectivos para definir mejor el papel que la ciclosporina-A tiene en la anemia aplásica grave o moderada refractaria.

Conclusiones

El tratamiento inmunodepresor se emplea en los pacientes con anemia aplásica grave en las siguientes condiciones:

1. Los corticoesteroides a dosis altas se recomiendan como primera opción en pacientes con tiempos cortos de evolución (menores de un mes).

2. En pacientes sin respuesta a corticoesteroides, mayores de 30 años o menores 30 años, sin donador compatible de médula ósea deben recibir tratamiento con globulina antitímocito adicionales de anabólicos.
3. En pacientes con menos de 30 años y con donador compatible para trasplante alogénico de médula ósea deben recibir el trasplante después de regímenes de "acondicionamiento".
4. Los pacientes mayores de 30 años y con donador compatible, la mejor opción es la globulina antitímocito más el trasplante de la médula ósea alogénico, más anabólicos.
5. Los pacientes refractorios a los tratamientos anteriores pueden recibir ciclosporina-A a dosis de 10-15 mg/Kg. de peso corporal por día por una semana y con reducciones posteriores, por un mínimo de tres meses.
La ciclosporina-A sola, asociada a anabólicos y corticoesteroides deben ser evaluados en estudios prospectivos controlados.

6. Es conveniente uniformar los criterios de respuesta para poder comparar resultados.

REFERENCIAS

- CLINE, M. J.; HERMAN, S. P. y GLDE, D. W.: *Inhibitors of myelopoiesis*. En: ROBERT, P. y GALE-GERARD, O. (Eds): *Immunobiology of bone marrow transplantation*. Vol. II. Nueva York. Grune and Stratton. 1978. Pág. 99.
- MATHE, G.; AMIEL, J. L.; SCHWARZENBERG, L.; CHOHEY, J.; TROLARD, P.; SCHNEIDE, M.; HAYAT, M.; SCHLUMBERGER, J. R. y JAASMIN, C. L.: *Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocytic serum*. Br. Med. J. 1970; 2: 131.
- ASCENSAO, J.; KAGAN, W.; MOORE, M.; PAHWA, R.; HANSEN, J. y GOOD, R.: *Aplastic anemia: evidence for an immunological mechanism*. Lancet. 1976; i: 669.
- TERRITO, M. C.: *Autologous bone marrow repopulation following high dose cyclophosphamide and allogeneic transplantation in aplastic anemia*. Br. J. Haematol. 1977; 36: 305.
- TOROK-STORB, B.; DOWNEY, K.; BROWN, S. L. y PRENTICE, L. R.: *Correlation to two in vitro tests with clinical response to immunosuppressive therapy in 54 patients with severe aplastic anemia*. Blood. 1984; 63: 349.
- BACIGALUPO, A.; PODESTA, M.; FRASSONI, F.; BIAGGIO, G.; van LINT, M. T.; REPETTO, M. y MARMOT, A. M.: *In vitro test in severe aplastic anemia (sa); a prospective study in 46 patients treated with immunosuppression*. Br. J. Haematol. 1985; 59: 611.
- HANADA, T.; AOKI, Y.; NINIMIYA, H. y ABE, T.: *T. cell mediated inhibition of haematopoiesis in aplastic anemia: serial assay of inhibitor activities of T. cells to autologous CFU-E during immunosuppressive therapy*. Br. J. Haematol. 1986; 63: 69.
- CHAMPLIN, R.; HO, W. y GALE, R. P.: *Antithymocyte globulin treatments in patients with aplastic anemia. A prospective randomized trial*. N. Eng. J. Med. 1983; 308: 113.
- ALTER, B. P.; POTTER, N. U. y LI, F. P.: *Classification and aetiology of the aplastic anemias*. Clin. Haematol. 1978; 7: 431.
- MARMOT, A. M.; BACIGALUPO, A.; van LINT, M. T. y FRASSONI, F.: *Treatment of severe aplastic anemia with sequential immunosuppression*. Exp. Haematol. 1983; 11: 856.
- GOLDE, D. W. y CLINE, M. J.: *Hormonal interactions with hemopoietic cells in vitro*. En: ROBERT, P.; GALE, R. P. y OPELZ, G.: *Immunobiology of bone marrow transplantation*. Vol. II. Nueva York. Grune and Stratton. 1978. Pág. 95.
- GLUCKMAN, DEVERGIA, A.; POROS, A. y DE-GOULRT, P.: *Report of the European Group of Bone Marrow Transplant (EGBMT)*. Br. J. Haematol. 1982; 51: 541.
- DONEY, K.; DAHLBERG, MONROE, D.; STORB, BUCKNER, C. D. y THOMAS, E. D.: *Therapy of severe aplastic anemia with anti human thymocyte globulin and androgens. The effect of HLA-haploidentical marrow infusion*. Blood. 1984; 63: 342.
- WECHTER, W. J.; NELSON, J. W.; PERPER, R. H. y col.: *Manufacture of antithymocyte globulin (algam) for clinical trials*. Transplantation. 1979; 28: 303.
- RUIZ-ARGUELLES, J. G.; KATZMANN, J. A.; GRUIP, P. R.; MARIN-LOPEZ, A.; GONZALEZ-LLAVEN, J. y CANO-CASTELLANOS, R.: *Lymphocyte subsets in patients with aplastic anemia*. Am. J. Haematol. 1984; 16: 267.
- GASCON, P.; ZOUMBOS, N. y YOUNG, N.: *Analysis of natural killer cells in patients with aplastic anemia*. Blood. 1986; 67: 1349.
- GASCON, P.; ZOUNBOS, N.; SCALA, G.; DJEU, J. Y.; MOORE, J. G. y YOUNG, N.: *Lymphokine abnormalities in aplastic anemia: Implications for the mechanism of action of antilymocyte globulin*. Blood. 1985; 65: 407.
- LOPEZ-KARPOVITCH, X.; ZARZOSA, M. E.; CARDENAS, M. R. y PIEDRAS, J.: *Comportamiento de las subpoblaciones celulares durante el tratamiento con globulina antitímocito (GAT) en pacientes con anemia aplásica (AA) grave*. Resumen de la XXVII Jornada Anual de la AMEHAC. Oaxaca, 1986. Pág. 7.
- HUNTER, R. F. y HUANG, A. T.: *Antithymocyte globulin: A realistic approach to therapy for severe aplastic anemia*. South Med. J. 1986; 79: 1121.
- SPECK, B.; GLUCKMAN, E.; H. L. y col.: *Treatment of aplastic anemia by antilymphocyte globulin with marrow infusion*. Clin Haematol. 1978; 7: 611.
- GLUCKMAN, E.; DEVERGIE, A.; FAILLE, A. y col.: *Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and androgens*, Exp. Haematol. 1978; 6: 679.
- SPECK, B.; GRATWOHL, A.; NISSEN, C. y col.: *Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin or bone marrow transplantation*. Br. Med. J. 1983; 282: 860.
- DOWNWY, K. C.; WEIDEN, P. L.; BUCKNER, C. D. y col.: *Treatment of severe aplastic anemia using antithymocyte with or without an infusion HLA-haploidentical marrow*. Exp. Haematol. 1981; 9: 829.
- ROTHMANN, S. A.; STREETER, R. R.; BUKOWKI, R. M. y col.: *Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin*. Exp. Haematol. 1982; 10: 809.
- JANSEN, J.; ZWAAN, F. E.; SIMONIS, R. F. A. y col.: *Therapy of severe aplastic anemia: bone marrow transplantation or antilymphocyte globulin*. Exp. Haematol. 1982; 10: (Supl. 12) 132.
- CAMITTA, B.; O'REILLY, R. J. y SENSENBRENER, L.: *Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia*. Blood. 1983; 62: 883.
- MILLER, W. J.; BRENDA, R. F.; FLYNN, F. J. y col.: *Antithymocyte globulin treatment of severe aplastic anemia*. Br. J. Haematol. 1983; 55: 17.
- PLANQUE, M. M.; BACIGALUPO, A. y SMITH, G.: *Long term follow up of severe aplastic anemia (SAA) patient treated with antithymocyte globulin (AGT)*. (Severe Aplastic Anemia Working Party of European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation). Blood. 1987; 70: Supl. 1), 132a.
- DELGADO-LAMAS, J. L.; LOPEZ-KARTPOVITCH, X.; MARIN-LOPEZ, A. y col.: *Utilidad de las dosis bajas de una globulina antitímocito, preparada en México, en el tratamiento de la anemia aplásica grave*. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo. 1987; 42: 298.
- JACOBS, P.; WOOD, L. y MARTELL, R. W.: *Cyclosporin A in the treatment of severe acute aplastic anemia*. 1985; 61: 267.
- BRIDGES, R.; PINEO, G. y BLAHEY, W.: *Cyclosporin A for the treatment of aplastic anemia refractory to antithymocyte globulin*. 1987; 26: 83.
- LEONARD, E.; RAEFSKY, F.; NIENHUIS, A. W.; GRIFFITH, P. y YOUNG, N.: *Cyclosporin A therapy of aplastic anemia and pure red cells aplasias*. Blood. 1987; 70: (Supl. 1) 137.
- BERN, M. M.; ROBERTS, M. S. y YOBURN, D.: *Cyclosporin treatment for aplastic anemia: A case report demonstrating a exposure to Cyclosporin*. 1987; Am. J. Haematol. 24: 307.