

Resultados del tratamiento de la anemia aplásica grave con globulina antilinfocitaria

MANUEL R. MORALES-POLANCO*
JAVIER PIZZUTO-CHAVEZ
JUAN IZQUIERDO-RAMIREZ
JOSE MARIA FARFAN-CANTO

Con la globulina antilinfocitaria (GAL) se han informado los mejores resultados de la inmunosupresión terapéutica en la anemia aplásica. Teniendo en cuenta lo anterior, 14 pacientes con esta enfermedad, 9 mujeres y 5 hombres, de 8 a 60 años de edad, recibieron GAL (40 mg/K/día/4 días) y corticoesteroides, observándose 51 por ciento de remisiones parciales y mínimas del padecimiento entre individuos de más de 30 años de edad. De acuerdo con lo anterior es posible considerar que el empleo de la GAL junto con el del trasplante de médula ósea en sujetos jóvenes permite ofrecer a un mayor número de pacientes tratamiento efectivo para una enfermedad generalmente mortal.

The best results of the therapeutic immunosuppression in a plastic anemia have been obtained with antilymphocyte globulin (ALG). Considering this, 14 patients with this disease, 9 females and 5 males, from 8 to 60 years of age, were given ALG (40 mg/ K / day / 4 days) and corticosteroids. Fifty one percent of them, older than 30 years of age, showed partial or minimal remissions of the disorder. According to this result ALG administration together with bone-marrow transplantation in younger patients may offer effective treatment for a generally fatal disease to a greater number of patients.

CLAVES: Anemia aplásica grave, Inmunosupresión terapéutica, Globulina antilinfocitaria

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 7 de septiembre de 1988.

*Académico honorario.

Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

La anemia aplásica (AA) adquirida es un síndrome de causa comúnmente desconocida y que puede obedecer a disminución absoluta del número de células madre totipotenciales hematopoyéticas, a anomalías en su capacidad proliferativa o a defectos del microambiente de la médula ósea (MO) ^{1,2} y de los factores que regulan la hematopoyesis. ³

Un cierto número de enfermos con AA tienen linfocitos T circulares que inhiben la hematopoyesis, ³ lo que se demostró en estudios clínicos y experimentales que permitieron establecer el efecto benéfico de la inmunosupresión (IMS), en especial la provocada por las globulinas antilinfocitaria o antitimocitaria (GA-LT). ⁴

En el presente trabajo se describen los resultados de la IMS con GAL en un grupo de 23 enfermos con AA adquirida, los que guardaron relación con la intensidad de la enfermedad pero sobre todo con la edad de los pacientes.

Material y métodos

De abril de 1982 a julio de 1985 fueron tratados 23 pacientes con AA adquirida de intensidad grave en el 95.6 por ciento. 14 eran mujeres y 9 hombres con edades entre 8 y 60 años, promedio 30.

Para su tratamiento se empleó GAL (40 mg/K/día/4 días) administrada por la vía endovenosa en 500 ml de solución salina isotónica en un lapso de 3 horas. Para evitar las reacciones indeseables a la misma los enfermos adultos recibieron metilprednisolona (MTPDN) endovenosa 1 g, los primeros cinco días de tratamiento, luego 0.5 g por cinco días más y después la mitad de la dosis por tres días hasta suspenderla en 22 días. En los niños se empleó prednisona, 2 mg/K/día reduciéndola a la mitad de la dosis cada siete días hasta su interrupción. Todos los pacientes fueron transfundidos con plaquetas los primeros cinco días del tratamiento y recibieron eritrocitos según requerimientos.

El primer día de tratamiento fue el de inicio de la GAL y el criterio de reacción al mismo fue el de Champlin, ⁵ Doney ⁶ y Frickhofen, ⁴ valorándose los cambios en la citología hemática en el transcurso de los tres meses posteriores a la administración de la GAL con las siguientes posibilidades:

Remisión completa

Hemoglobina igual o mayor a 12 g/dl, reticulocitos en cifra igual o mayor a 1 por ciento, polimorfonucleares neutrófilos absolutos (PMN) en número igual o superior a $1.5 \times 10^9/L$ y plaquetas en cantidad mínima o mayor a $100 \times 10^9/L$.

Remisión parcial

PMN iguales o superiores a $0.5 \times 10^9/L$, plaquetas en cantidad mínima o mayor a $30 \times 10^9/L$ y reticulocitos

hasta 1 por ciento, o el aumento sostenido de los tres elementos en un 150 por ciento con respecto a su valor inicial, con disminución o ausencia de transfusiones de eritrocitos o plaquetas.

Remisión mínima

Aumento sostenido de cualquier intensidad en las células sanguíneas y disminución de la frecuencia de transfusiones e infecciones.

Fracaso

Aplasia medular persistente.

La reacción al tratamiento fue confirmada en tres citologías hemáticas sucesivas a intervalos de una semana o más hasta la defunción o alta en los pacientes que no mejoraron.

Resultados

El presente estudio no fue prospectivo ni controlado y su objetivo principal fue el de valorar los resultados del tratamiento con GAL en un grupo de pacientes con AA grave.

De los 23 pacientes tratados sólo seis, 26 por ciento, tuvieron efectos colaterales de la GAL que fueron broncoespasmo en dos, urticaria, enfermedad del suero y fiebre transitoria, cada una en un enfermo y el sexto, con la primera dosis de GAL desafortunadamente desarrolló una reacción anafiláctica mortal. En siete pacientes, 30 por ciento, los corticoesteroides produjeron reacciones indeseables consistentes en depresión en tres, hepatomegalia dolorosa e hiperglucemia en dos e hipertensión arterial transitoria en dos.

De la valoración final de resultados se excluyeron nueve pacientes. Cuatro fallecieron poco después del tratamiento; uno a los 10 días por neumonía, otro a los ocho días por septicemia, uno más a los seis días por tromboembolia pulmonar y el cuarto a los dos días por hemorragia cerebral. En los cinco restantes se incluyen el paciente que desarrolló la reacción anafiláctica mortal y un niño de 11 años de edad con depresión emocional intensa que obligó a suspender el aislamiento preventivo y desapareció de control a los 28 días del tratamiento sin evidencias de mejoría. La información correspondiente a los tres últimos enfermos se extravió por la desaparición del hospital durante los sismos que asolaron la ciudad de México en septiembre de 1985.

De los 14 pacientes valorables, todos con índices de AA grave, las características clínicas relevantes pretratamiento se encuentran en el Cuadro I.

De acuerdo con los criterios de respuesta anotados, ⁴ ⁶ ninguno experimentó una remisión completa (RC). Cinco, 35.7 por ciento, desarrollaron una remisión par-

Cuadro I
Características clínicas de los pacientes
con anemia aplásica grave tratados
con globulina antilinfocitaria
(GAL)

Número	14
Sexo (varones/mujeres)	5/9
Edad: mínima-máxima (promedio)	8-60 (30) años
Duración del padecimiento:* mínima-máxima (promedio)	1.5-66 (8.4) meses
Etiología	Pacientes
Idiopática	5
Solventes	4
Insecticidas	2
Múltiple **	2
Dipirona	2
Clorafenicol	2
Tetraciclina	1
Tratamiento previo	
Ninguno	8
Oximetolona	4
Oximetolona y prednisona	2
Testosterona	1

*Evolución hasta el tratamiento con GAL.

**Dipirona y clorafenicol; clorafenicol y tetraciclina

cial (RP); cuatro de ellos en un lapso de tres meses y el cuarto al cabo de cinco meses del tratamiento. Una paciente de este grupo tenía reticulostosis desde la novena semana de evolución pero continuó necesitando transfusiones de eritrocitos y 44 semanas después resultaron positivas las pruebas de la hemoglobinuria paroxística nocturna lo que explicó la persistencia de sus requerimientos transfusionales.

Los cinco pacientes de este grupo viven, 31 a 60 meses después del tratamiento (promedio 39.2 meses), y se habían reintegrado a sus ocupaciones habituales.

Tres pacientes, 21.4 por ciento, tuvieron una remisión mínima (RM) de la AA, dos en un lapso de tres meses consecutivo al tratamiento y una enferma al cabo de ocho meses. Esta es la única que vive al cabo de 38 meses de observación transfundiéndose ocasionalmente con eritrocitos. Otra paciente de este grupo continuó teniendo infecciones de diferente índole por lo que, después de 8.5 meses de evolución recibió tratamiento para la AA con aciclovir sin mejoría y falleció 70 días más tarde por infección y hemorragia. El tercer paciente

dejó de recibir transfusiones a las dos semanas del tratamiento pero a los 4 meses de evolución falleció en su domicilio sin conocerse la causa.

Seis de los enfermos valorables o el 42.8 por ciento no mejoraron al cabo de 4 a 8 meses de observación (promedio 5.6) y cinco fallecieron en este lapso. Dos por hemorragia cerebral, el tercero por septicemia, otro por neumonía y hemorragia y el quinto falleció en su domicilio ignorándose el motivo. El sexto enfermo abandonó el control a los cinco meses del tratamiento y a la fecha del informe se sabe que vive, ignorándose su estado hematológico.

En este grupo de enfermos se encuentran los casos clínicos de tres niños de 8, 13 y 16 años de edad que fallecieron entre los 5 y 8 meses de observación por infección, hemorragia o ambas causas, lo que confirma el grave pronóstico de la AA adquirida en los niños.

A la fecha del informe del total de 14 enfermos valorables, siete, 50 por ciento, están vivos, cinco del grupo de RP, uno del grupo de RM y otro más del grupo de aplasia persistente, y siete pacientes fallecieron, dos del grupo de RM y cinco del grupo de fracaso a la GAL.

Discusión.

La AA grave es un trastorno poco frecuente⁴ cuya mortalidad es superior al 80 por ciento, cuando los pacientes sólo reciben transfusiones,^{2,7} anabólicos o ambos.⁸ Es por ello que se busca una terapéutica que aumente el número de enfermos que sobrevivan a los primeros meses de evolución del padecimiento que es cuando fallece la mayoría.⁸ Así por ejemplo el trasplante de médula ósea (TMO) mejoró en forma importante el pronóstico de los enfermos menores de 40 años de edad con un donador compatible.⁹

El empleo de la IMS en general y de la GA-LT en particular para tratar la AA se basó primordialmente en observaciones clínicas como la recuperación de la propia hematopoyesis en pacientes que recibieron GAL,¹⁰ ciclofosfamida¹¹ o radiación ganglionar total¹² en preparación para el TMO alogénico. Experimentalmente el origen inmune de la AA se sugirió por la inhibición de la formación de colonias de granulocitos macrófagos y eritroides en cultivos de MO o mononucleares de la sangre periférica de sujetos con AA.¹ Lo anterior se confirmó cuando el número de colonias aumentaba al cultivar las MO de los pacientes sin sus propios linfocitos T o después de incubarlas con GAL o GAT, y nuevamente disminuía al agregar células T de los propios enfermos.^{1,13}

El mecanismo inmune del padecimiento se ha identificado en 30 a 55 por ciento de los sujetos estudiados mediante estas técnicas.¹³

Luego del trabajo de Speck,¹⁴ la GA-LT empezó a emplearse en pacientes con AA grave y leve con resultados excelentes. Limitando la valoración de su empleo a las experiencias obtenidas sólo en enfermos con AA

grave (Cuadro II), como el presente estudio, se circunscribe el tipo de población estudiada y aún así subsisten numerosas variables. Ejemplo de lo anterior es el grupo de 288 pacientes tratados con GA-LT e informados en la literatura correspondiente (Cuadro II) de los cuales el 55 por ciento tuvieron respuesta hematológica favorable pero el criterio para identificar esta fue variable o no se definió con claridad en algunas investigaciones.^{6, 13-15} En el presente trabajo de acuerdo con el criterio de reacción al tratamiento empleado, ^{4,6} se observaron cinco RP y tres RM, es decir mejoraron el 57.1 por ciento de los enfermos, lo que contrasta con la falta de respuestas en los enfermos sin tratamiento o el escaso porcentaje de remisiones cuando sólo se emplean anabólicos esteroides.⁵

Todos los pacientes del presente trabajo recibieron corticosteroides, principalmente para evitar las reacciones indeseables a la GAL, pero también por su efecto favorable en la AA,¹⁶ pero no aumentó el número de remisiones en comparación con investigaciones en las que se han empleado la GA-LT (Cuadro II) solas o combinadas con MTPDN,^{2, 6, 16, 17} anabólicos o la infusión de una MO haploidéntica,^{2, 5, 6, 8, 14} lo que confirma que las mejorías obtenidas se deben exclusivamente a las preparaciones de GA-LT o un componente de las mismas igualmente eficaz.^{3, 12, 18}

A pesar del tiempo transcurrido desde que tales globulinas se empezaron a emplear¹⁰ todavía no se conoce cuál es el mecanismo de su efecto favorable y tampoco el papel que juegan en relación con la respuesta a su aplicación su origen, dosis y esquemas de administración que han sido muy variables (Cuadro II).

A este respecto son muy interesantes los resultados del estudio de Coiffier y col.^{17, 19} quienes encontraron en un grupo de 21 pacientes con AA grave que el aumento progresivo de la dosis de GAL aumentaba la frecuencia y calidad de las remisiones; algo similar fue informado por Cosimi²⁰ pues en un grupo de 9 pacientes tratados con dosis altas, observó 8 remisiones, 89 por ciento, 7 de ellas, 78 por ciento, completas.

Considerando lo anterior es posible suponer que las dosis altas utilizadas por estos autores para tratar a sus enfermos equivalen a la administración de otro ciclo de IMS con GA-LT en los pacientes que fracasaron o recayeron después de un primer esquema de tratamiento y que tal vez por el efecto acumulativo de las dosis administradas mejora hasta el 50 por ciento de los enfermos tratados por segunda ocasión.⁷

En el futuro convendrá estudiar la influencia que el aumento de la dosis inicial de GA-LT puede tener en el tratamiento de los pacientes con AA grave.

La edad, también se ha mencionado, influye en la respuesta al tratamiento con GA-LT. Algunos trabajos no demostraron influencia de ésta^{8, 18} y en ocasiones la mortalidad fue mayor en pacientes de más de 40 años de edad.⁶ En el presente estudio se observó que todos los enfermos que mejoraron excepto una paciente tenían

más de 30 años de edad (20 a 60, promedio 40 años), más del doble de la edad de los que no mejoraron (8 a 31 años, promedio 19). Este hallazgo apoya la conclusión de Storb⁹ y Bayever¹⁵ quienes afirmaron que para los pacientes jóvenes con AA grave y un donador de MO histocompatible, el tratamiento de elección debe ser el TMO.

Otro resultado interesante del presente estudio es la ausencia de RC, lo que junto con los fracasos puede atribuirse a la intensidad de la AA que en todos los enfermos fue grave, coincidiendo con lo informado en algunas investigaciones.^{3, 18}

De acuerdo con lo antes referido y los datos obtenidos en la revisión de la literatura respectiva es posible establecer que la administración de GA-LT disminuye significativamente la mortalidad de los pacientes con AA grave (Cuadro II) durante los primeros meses de evolución del padecimiento,^{4, 8, 18} lo que permite que se instale algún tipo de remisión en un porcentaje elevado de pacientes. Lo anterior satisface el objetivo principal del tratamiento en individuos que por diferentes razones no pueden recibir un TMO.⁹

Conviene comentar que la valoración de aspectos tales como el establecimiento preciso de los índices para predecir la respuesta favorable a la IMS con GAL o GAT y la definición de las dosis que deben utilizarse probablemente modifiquen en el futuro las recomendaciones en relación con su aplicación en pacientes con AA grave.

Mientras tanto, de acuerdo con los resultados del presente estudio parece útil limitar el empleo de la GAL, con los esquemas de administración actualmente en boga, a individuos mayores de 30 años de edad entre los que de acuerdo con la presente experiencia son más frecuentes las reacciones exitosas.

Agradecimientos

La globulina antilinfocitaria empleada en la realización del presente trabajo fue proporcionada generosamente por Química Hoechst de México, S.A.

Referencias

1. SHIONOYA, S. y col.: *Immunosuppressive therapy in aplastic anaemia based on in vitro culture studies*. Acta Haematol. ap. 1986; 49: 1286.
2. SPICK, B. y col.: *Treatment of severe aplastic anaemia with antilymphocyte globulin or bone marrow transplantation*. Br. Med. J. 1981; 282: 860.
3. ZOUMBOS, N.C. y col.: *Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia*. N. Engl. J. Med. 1985; 312: 257.
4. FIRCKHOFEN, N. y col.: *Treatment of aplastic anemia with cyclosporin A, methylprednisolone, and antilymphocyte globulin*. Klin. Wochensh. 1986; 64: 1165.
5. CHAMPLIN, R. y col.: *Antilymphocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. A prospective randomized trial*. N. Engl. J. Med. 1983; 308: 113.

6. DONEY, K. y col.: *Therapy of severe aplastic anemia with anti-human thymocyte globulin and androgens. The effect of HLA haploidentical marrow infusion.* Blood. 1984; 63: 342.
7. MILLER, W. J. y col.: *Antithymocyte globulin treatment of severe aplastic anaemia.* Br. J. Haematol. 1983; 55: 17.
8. CAMITTA, B. y col.: *Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anaemia.* Blood. 1983; 62: 883.
9. STORB, R. y col.: *Factors associated with graft rejection of the HLA-identical bone marrow transplantation for aplastic anaemia.* Br. J. Haematol. 1983; 55: 573.
10. MATHE, G. y col.: *Bone marrow graft in man after conditioning with antilymphocyte serum.* Br. Med. J. 1970; 2: 131.
11. APPELBAUM, F.R. y col.: *Treatment of aplastic anemia by marrow transplantation in identical twins.* Blood. 1980; 55: 1033.
12. MORALES-POLANCO, M.R. y col.: *Inmunosupresión, trasplante de médula ósea y recuperación autóloga de la hematopoyesis en un paciente con anemia aplástica.* Gac. Méd. Méx. 1984; 120: 351.
13. BACIGALUPO, A. y col.: *In vitro tests in severe aplastic anemia (SSA): a prospective study in 46 patients treated with immunosuppression.* Br. J. Haematol. 1985; 59: 611.
14. SPECK, B. y col.: *Treatment of aplastic anaemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic marrow infusions.* Lancet. 1977; 2: 1145.
15. BAYEVER, E. y col.: *Comparison between bone marrow transplantation and antithymocyte globulin in treatment of young patients with severe aplastic anemia.* J. Podiatr. 1984; 105: 920.
16. BACIGALUPO, A. y col.: *Treatment of severe aplastic anemia with bolus 6 methylprednisolone and antilymphocyte globulin.* Blut. 1980; 41: 168.
17. COIFFIER, B. y col.: *Insuffisances médullaires quantitatives sévères; résultats de traitement par sérum antilymphocytaire a fortes doses.* Press. Med. 1985; 14: 1127.
18. HUNTER, R.F. y col.: *Antithymocyte globulin: A realistic approach to therapy for severe aplastic anemia.* South. Med. J. 1986; 79: 1121.
19. COIFFIER, B. y col.: *Antithymocyte globulin in severe aplastic anaemia: How much?* Lancet, 1983; 2: 100.
20. COSIMI, A.B. y col.: *Treatment of severe aplastic anemia with a prolonged course of antithymocyte globulin.* Trasplant. Proc. 1982; 14: 761.
21. SPECK, B. y col.: *Treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin with or without marrow infusion.* Clin. Haematol. 1978; 7: 611.
22. ROTHMAN, S.A. y col.: *Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin.* Exp. Hematol. 1982; 10: 809.
23. JANSEN, J. y col.: *Anti-thymocyte globulin treatment for aplastic anaemia.* Scand. J. Haematol. 1982; 28: 341.
24. DODDS, A.J. y col.: *Aplastic anemia: Analysis of two methods of treatment.* Aust. N.Z. J. Med. 1986; 16: 470.

JAVIER PIZZUTO*

Agradezco muy sinceramente el haberme dado la oportunidad de comentar el trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, del hematólogo doctor Manuel R. Morales Polanco, por dos motivos. El primero, porque es un honor para cualquier académico darle la bienvenida a un nuevo miembro, ya que con su experiencia y entusiasmo, viene a incrementar el prestigio de esta honorable corporación. El segundo, porque puedo expresar mi alegría y mi profunda satisfacción, de que este nuevo académico sea alguien a quien he tenido la oportunidad de conocer durante toda su actividad profesional como una gran persona, y como un brillante hematólogo, tanto desde el inicio de su formación en la especialidad, con todo lo que esto implica: gran responsabilidad profesional, estudioso, trabajador incansable y con un gran espíritu de superación; como hasta ahora, en su merecido ingreso a la Academia Nacional de Medicina. Reciba pues, doctor Morales, la más cordial bienvenida.

El trabajo que acabamos de escuchar representa un tema de gran actualidad e interés, pues con la administración de la globulina antilinfocitaria o GAL, trata de mejorar la sobrevida de los pacientes que tienen una enfermedad tan grave como la anemia aplásica, pues a pesar de los grandes avances que se han logrado en su terapéutica, aún no se encuentra el verdadero tratamiento de este complicado síndrome.

De los tres programas terapéuticos que más se han utilizado en esta enfermedad, sólo dos han resultado útiles (Cuadro I), pues los andrógenos y otros anabólicos que en la década de los años sesenta y principios de los setenta se consideraron como muy eficaces, se demostró luego que sólo lo eran para aquellos casos que cursaban con una AA leve, pues con AA grave fallecían más del 80 por ciento antes del año, con respuestas favorables apenas en el 11 por ciento de ellos.¹ En esa misma época se inició el uso del TMO con resultados por demás satisfactorios² ya que a la fecha representa al mejor recurso terapéutico, por ser el único que además de lograr la curación de la enfermedad, ofrece también el porcentaje de respuesta más elevado, si se cumple con determinados requisitos propios del procedimiento, los que desafortunadamente, sólo son factibles de alcanzar en centros muy especializados.³

En 1976 el profesor Mathé,⁴ con objeto de disminuir los rechazos del TMO, utilizó por primera vez a la GAL

como inmunodepresor, sin éxito para evitar el rechazo, pero con resultados inesperados en otro aspecto, pues de los 27 casos que rechazaron el injerto, cinco se curaron por recuperación de su propia médula ósea.

Esto propició que años más tarde Speck y col.⁵ y otros autores, la usaran sola sin emplear el TMO. Los resultados iniciales tuvieron tanto éxito que se llegó a pensar que la GAL podría desplazar al TMO en el tratamiento de esta enfermedad, lo que desgraciadamente no se confirmó, pues en la actualidad se ha podido demostrar que su respuesta es inferior al TMO, aunque significativamente mejor que la de los anabólicos, pues logra resultados favorables en alrededor del 55 por ciento de los casos.⁶ La gran ventaja de su empleo consiste en que no tiene los requisitos que exige el TMO, no requiere de centros especializados ni de donador compatible, es mucho más barato, etc., y por lo tanto, puede utilizarse en un mayor número de enfermos.

Es por ello que la GAL o la GAT, que son los únicos inmunodepresores que han resultado útiles en la AA, tengan tanto interés en la actualidad, pues son la única alternativa terapéutica que tiene el TMO para el tratamiento de estos pacientes.

Sin embargo, estas globulinas tienen la gran desventaja de que en los casos con AA grave mejora su sobrevida, pero no logra la curación de la enfermedad, tal y como lo acabamos de escuchar.

Por lo anterior resulta muy interesante el análisis de los comentarios y conclusiones del doctor Morales, tales como el que la GAL fue eficaz sólo en adultos, de que no se logró la curación o remisión completa en ningún caso y de que se atribuyó esta falla, principalmente, a la mayor intensidad de la AA. Estas observaciones permiten establecer factores pronóstico o requisitos de selección para el uso de la GAL, que pueden representar un tema de mucha importancia, pues de confirmarse, no sólo se explicarían muchas de las discrepancias que se han informado acerca de sus resultados, sino además, se abriría un gran campo de investigación para aclarar el porqué de tales restricciones y posiblemente también, se mejoraría el número y la calidad de sus respuestas. Vale la pena agregar que existe en México otro trabajo sobre el tema informado por el Grupo Cooperativo Mexicano para el Estudio de la Eritropoyesis y Hematopoyesis,⁶ que utilizando una globulina antitimocito fabricada por ellos mismos a dosis bajas pero de elevada potencia, obtuvieron resultados favorables en 10 de 20 pacientes estudiados (50 por ciento).

*Académico titular

Al revisar la literatura se puede observar claramente la gran diferencias que existe entre los resultados favorables de los distintos autores ya que varían desde el 20 hasta el 91 por ciento, según el trabajo analizado en la revisión que hizo el doctor Morales y del 37 al 76 por ciento en la que analiza recientemente Champlin.⁷

Estas grandes diferencias han tenido explicaciones múltiples, como el uso de diferentes productos, de distintos lotes del mismo producto, de poblaciones de pacientes no semejantes, de etiología de la AA, etc.

Es interesante hacer notar que esta misma polémica ocurrió hace 10 ó 15 años con el empleo de los anabólicos, porque no se consideraba entonces, ni en el tratamiento ni en el análisis de sus resultados, si la AA era leve o grave

Por tanto, no será difícil suponer que dentro de la misma AA grave se pueda establecer una nueva subdivisión según la edad del paciente, como ya está demostrado en el TMO o mejor aún, según el grado de intensidad de la propia AA grave, como lo sugieren el doctor Morales y otros autores.

En apoyo a lo anterior el doctor Bacigalupo,⁸ al analizar en 1987 la eficacia del TMO y de la GAL a largo plazo (3 años), en 218 y 291 casos respectivamente, utilizó precisamente este parámetro, dividiendo a los pacientes de acuerdo a la magnitud de la neutropenia, según fuera ésta mayor o menor de 200 neutrófilos totales. (Cuadro I).

Los resultados son muy demostrativos pues claramente indican la ineficacia de la GAL en los casos con menos de 200 neutrófilos. Por otra parte, al analizar la edad de los pacientes no encontró diferencias significativas, porque tanto en los que tenían más de 20 años como menos de 20 años, los resultados fueron semejantes, dependiendo de su cifra de neutrófilos. Por lo mismo concluye Bacigalupo, que el mejor pronóstico de la AA es su gravedad y que el tratamiento con GAL, sólo debe aplicarse, inclusive como primera opción terapéutica, a aquellos casos con más de 20 años de edad y que tengan más de 200 neutrófilos totales. De lo contrario, el TMO debe ser la primera opción, así sean adultos, ya que de antemano se supone que la GAL no les va a ser útil.

Si tales observaciones son confirmadas, el beneficio de la GAL se reducirá significativamente a un número menor de pacientes. Por tanto, será necesario incrementar el estudio de este recurso para mejorar su eficacia, ya sea aumentando la dosis de administración de la GAL, como lo comenta el doctor Morales, como lo puede sugerir el trabajo del Grupo Cooperativo Mexicano;⁶ o bien agregando otros inmunodepresores o inclusive factores de crecimiento como lo suponen otros autores. Finalmente, si la AA resultara una enfermedad clonal, pues a la fecha todavía no se sabe qué es la AA, estaría justificado hasta usar combinaciones de drogas como se hace en las leucemias agudas o en los linfomas.

Cuadro I

Tratamiento de la anemia aplástica grave (AAG)

I. Principales esquemas terapéuticos utilizados		
Tipo de tratamiento	Sobrevida > 2 años (porcentaje)	
1. Anabólicos (1)	11	
2. Transplante de la médula ósea (TMO) (2)	69	
3. Globulinas anti-linfocito (GAL) o anti-timocito (6)	54	
4. TMO en casos seleccionados (2)	>80	
II. Estudio comparativo a largo plazo con TMO (218 CASOS) o GAL (291 CASOS) según la intensidad de la AAG (7)		
Neutrófilos totales	Sobrevida a 3 años (porcentaje)	
	TMO	GAL
1. Más de 200	65 *	70 *
2. Menos de 200	80	<20

*Diferencia no significativa

Desafortunadamente todo esto es especulativo y necesita mucho tiempo para aclararlo y de muchos trabajos como el del doctor Morales, que además de presentar información veraz y de actualidad, despierten inte-

rés por seguir investigando sobre el tema y abran nuevas áreas de trabajo como las comentadas, en un capítulo tan interesante de la hematología como lo es la anemia aplásica y su tratamiento.

Cuadro II

Resultados del tratamiento de la anemia aplásica grave con globulina antilinfocitaria (GAL) o globulina antitímocitaria (GAT)

Ref. Autor	GAL O GAT	Dosis y esquema mg/K/día; días	Intervalo DX - TX (meses)	Tratamiento adicional	Respuesta /número (%)	Recaída No.	Sobrevida (meses)	Tiempo de control (meses)
2 Speck	GAL	40;4	1 - 168	IMOHl o anabólico	20/31 (65)	0	70	55
6 Doney	GAT	16;10	0.30 - 78	IMOHl o anabólico	28/53 (53)	4	68	26
7 Miller	GAT	15;10	2 - 9		10/19 (53)	0	71	12
8 Camitta	GAT	40;4	1	IMOHl	20/29 (69)	2	75	24
15 Bayever	GAT	20;8	0.28 - 95		8/22 (36)	1	100	5-25 *
17 Coiffier	GAL	38-91;4-8	1 - 15	anabólico	2/10 (20)	1	10	18
		105-173;4-8	0.50 - 45	anabólico	10/11 (91)	0	82	20
18 Hunter	GAT	15/10-14 ó 30/14	1 - 4		7/13 (54)	1	74	12
20 Cosimi	GAT	10-15;21	0.75 - 45		7/9 (78)	1	67	29
21 Speck	GAL	40;4	1 - 94	IMOHl / anabólico	22/41 (54)	0	65	18
22 Rothmann	GAT	50-420/ dosis/día	1 - 2	anabólico	6/11 (55)	0	54	24
23 Jansen	GAT	40;5	1 - 31	anabólico	11/29 (38)	0	63	12
24 Dodds	GAL	10;5	1 - 132	anabólico	9/10 (90)	2	67+21	6-56 *
Total					160/288 (55)			

Ref. = 1; DX-TX= diagnóstico al tratamiento; IMOHl= infusión de médula ósea haploidéntica

Tiempo de control = promedio; * = límites: promedio no proporcionado.

Referencias

- PIZZUTO, J.; CONTE, G.; SINCO, 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.
- STORB, R.; THOMAS, H.D.; WEIDEN, P.L.; BUCKNER, R.A.; CLIFT, R.A.; FEUER, A.; GOODELL, B.W.; JOHNSON, F.L.; NEJMAN, P.E.; SANDERS J.E. y SINGER, J.: *One hundred ten patients with aplastic anemia (AA) treated by marrow transplantation in Seattle.* Transplant. Proc. 1978; 10: 135.
- PIZZUTO, J.: *Trasplante de médula ósea en anemia aplásica.* Gac. Méd. Méx. 1989. En prensa.
- MATHE, G. y SCHWARZENBERG, L.: *Treatment of bone marrow aplasia by bone marrow graft after conditioning with antilymphocyte globulin. Long terms results.* Exp. Hematol. 1976; 4: 256.
- SPECK, B.; GLUCKMAN, E.; HAAK, H.L. y VAN ROOD, J.J.: *Treatment of aplastic anaemia by antilymphocyte globulin with or without allogenic marrow infusions.* Lancet. 1977; 2: 1145.
- DELGADO-LAMAS, J.L.; LOPEZ-KARPOVITCH, X.; MARIN-LOPEZ, A.; ROMERO-GARCIA, F.; RUIZ-ARGUELLES, G.J.; RUIZ-GONZALEZ, D.S.; TABOADA, C.; VAZQUEZ-VILLEGAS, V. y ZARZOSA, M.E.: *Low-doses of high-potency antilymphocyte globulin (ATG) in severe aplastic anemia: experience with the mexican ATG.* Acta Haematol. 1988. En prensa.
- CHAMPLIN, R.: *Treatment of aplastic anemia: current role of bone marrow transplantation and immunomodulatory therapy.* En: Gale, R.P. y Champlin, A.: *Progress in bone marrow transplantation.* Nueva York, Alan R. Liss, 1987, pág. 37.
- BACIGALUPO, A.: *Immunosuppressive treatment or bone marrow transplantation in severe aplastic anemia.* En: *International conference for bone marrow failure syndromes, focus on aplastic anemia.* Washington, American Society of Hematology, 1987.