

Triple terapia inmunosupresora con el empleo del Tymogam® en la aplasia medular idiopática

Immunosuppressive triple-therapy using Tymogam® in idiopathic aplastic anemia

Norma D. Fernández Delgado, Amaury Blanco Coto

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la terapia inmunosupresora con globulina antitimocítica o antilinfocítica y ciclosporina A se considera el tratamiento estándar para pacientes con aplasia medular muy severa o severa, que no tienen posibilidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Objetivo: evaluar la respuesta del tratamiento inmunosupresor con el empleo de Tymogam® en pacientes adultos con aplasia medular idiopática.

Método: se realizó un estudio descriptivo de 26 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de aplasia medular idiopática, atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología entre enero del 2000 y abril del 2012, que recibieron como parte del tratamiento inmunosupresor, la globulina antitimocítica (Tymogam®).

Resultados: se clasificaron 14 pacientes como aplasia medular muy severa y 12 como severa. La media de edad fue de 36 años (rango 18 - 74 años). En los primeros 6 meses después de iniciado el tratamiento, el 73 % alcanzó algún tipo de respuesta y de ellos, en 15 (57,7 %) la respuesta fue completa, la que fue más frecuente en los menores de 25 años. El porcentaje de recaídas fue del 26,3 %. Las reacciones adversas más frecuentes fueron fiebre, hipertensión arterial, temblores y sudoraciones. Las principales complicaciones fueron las hemorragias graves y la sepsis. Un paciente desarrolló una leucemia mieloide aguda. La sobrevida global a los 5 años fue del 73 %.

Conclusiones: el Tymogam® es una opción terapéutica viable en el tratamiento inmunosupresor de pacientes con aplasia medular idiopática severa y muy severa.

Palabras clave: aplasia medular idiopática severa o muy severa, tratamiento inmunosupresor, Tymogam®.

ABSTRACT

Introduction: immunosuppressive treatment with antithymocyte or antilymphocyte globulin and cyclosporin A is considered the standard treatment for patients with very severe or severe idiopathic aplastic anemia who do not have the possibility of progenitor hematopoietic transplantation.

Objective: to evaluate the responses to immunosuppressive treatment using Thymogam® in adult patients with idiopathic aplastic anemia.

Material and methods: a descriptive study was performed in 26 patients older than 18 years with diagnosis of idiopathic aplastic anemia, attended at the Institute of Hematology and Immunology from January 2000 to April 2012, who received antithymocyte globulin (Thymogam®) as part of immunosuppressive treatment.

Results: patients were classified as very severe (14) and severe (12). The median age was 36 years old (range 18 - 74 years). In the first six months after the start of treatment, 73 % of patients obtained some kind of response and 15 of them (57,6 %) had a complete response, which was more frequent in the group of patients with less of 25 years of age. The percentage of relapse was 26,3 %. The more frequent adverse reactions were fever, arterial hypertension, tremors and sweatiness. The main adverse reactions were severe bleeding and infections. One patient developed acute myeloid leukemia. Overall survival at 5 years was 73 %.

Conclusion: thymogam® is one therapeutic option in the immunosuppressive treatment in patients with very severe or severe idiopathic aplastic anemia.

Keywords: very severe or severe idiopathic aplastic anemia, immunosuppressive treatment, Thymogam®.

INTRODUCCIÓN

La aplasia medular (AM) es una enfermedad caracterizada por pancitopenia inexplicable y persistente o progresiva, con marcada reducción de la celularidad en la médula ósea, en ausencia de infiltración tumoral, displasia o incremento de las fibras de reticulina.¹⁻²

Su incidencia anual es variable y parece estar en relación más con factores medioambientales que con problemas raciales. En general se acepta que es de 1 a 2 casos por millón de habitantes por año. En países anglosajones oscila entre 2 y 13 casos por millón, en Suecia es de 13 casos por millón y en China se reportan hasta 18,7 casos por millón.²⁻³

La AM tiene una distribución trifásica, aunque es más frecuente en el adulto joven, entre los 20 y 25 años.⁴ La AM de causa desconocida o idiopática constituye alrededor del 80 % de todos los casos.⁵

En los últimos años, con el desarrollo de la biología molecular, la genética y la inmunología, se han podido determinar un grupo de factores que se relacionan con el fallo de la célula progenitora hematopoyética. La supresión de estas células por una exagerada respuesta inmune, se plantea como el principal mecanismo fisiopatológico en la producción de la AM adquirida.⁶⁻⁷

Durante décadas, la mayor parte de los pacientes con AM tenían un pronóstico muy desfavorable. En la actualidad, el trasplante de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo, pero solo el 25 % de los afectados tiene un donante histocompatible y de ellos, algunos tienen otras enfermedades asociadas o su estado clínico y edad limitan este proceder. Más recientemente, el trasplante haploidéntico se considera como una opción en aquellos pacientes que no tienen un donante idéntico, pero su uso se recomienda cuando ha fallado el tratamiento inmunosupresor.⁸⁻⁹

La terapia inmunosupresora (TIS) con globulina antitimocítica (GAT) o antilinfocítica (GAL) combinada con ciclosporina A, se considera el tratamiento estándar o de primera línea para pacientes con AM muy severa y severa, que no tienen posibilidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos.¹⁰⁻¹³

Desde 1994, en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) se introdujo el uso de la GAT de origen equino de procedencia hindú (Thymogam®) en el TIS de los pacientes con AM adquirida idiopática. En adultos se reportan en esta institución al menos 3 casos nuevos cada año y hasta el momento no se han realizado estudios para evaluar los resultados de esta terapia. Es por ello que se evaluaron los resultados del TIS con el empleo del Thymogam®, como GAT, en los pacientes adultos atendidos en este centro.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de 26 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico *de novo* de AM adquirida idiopática, atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología entre enero del 2000 y abril del 2012, que recibieron TIS con el empleo de Thymogam® como GAT.

Se emplearon los criterios diagnósticos y de severidad de la AM descritos por Camitta¹⁴.

Protocolo empleado:

1. *Thymogam®*: (producido por Bharat Serums and Vaccines) en dosis de 20 mg /kg de peso por 5 días, administrado en infusión endovenosa por catéter venoso central a pasar en período no menor de 6 horas.
2. *Ciclosporina A*: 5 mg/kg/día, en dos dosis por vía oral, que se inició el día después de concluida la globulina y se mantuvo por 6 a 12 meses.
3. *Metilprednisolona*: 2 - 3 mg/kg/día, administrada conjuntamente con la infusión de la GAT durante el tiempo de duración de esta. Posteriormente se disminuyó la dosis a 1 mg/kg/día hasta el día 10 de tratamiento y seguidamente se continuó la disminución progresiva de la dosis hasta su suspensión a los 30 días de iniciado el tratamiento.
4. Una hora después de concluida la infusión de la GAT se administró concentrado de plaquetas en las dosis requeridas según peso del paciente.

En todos los casos se administró benadrilina y dipirona previo al inicio de la dosis de GAT.

Prueba terapéutica con GAT : El día anterior al inicio del TIS se administró 1 mg de Thymogam® diluido en 100 mL de solución salina fisiológica en infusión endovenosa a durar una hora. Se realizó observación estrecha y de presentarse alguna reacción sistémica o anafiláctica no se utilizó la globulina.

Criterios de respuesta hematológica

Completa

Hemoglobina: $\geq 100\text{g/L}$ o ausencia de requerimientos transfusionales

Reticulocitos corregidos: $> 1\%$

Conteo de neutrófilos: $\geq 1500 \times 10^9/\text{L}$

Conteo de plaquetas: $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$

Parcial

Hemoglobina: $\geq 80\text{g/L}$ o disminución de los requerimientos transfusionales

Conteo de neutrófilos: $\geq 500 \times 10^9/\text{L}$, sin infecciones

Conteo de plaquetas: $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$, sin manifestaciones hemorrágicas

No respuesta

Los que mantuvieron criterios iguales al diagnóstico o que la mejoría no alcanzó los criterios de respuesta parcial.

Los criterios de respuesta se consideraron efectivos cuando se mantuvieron por un mínimo de 4 semanas después de alcanzada.

El tiempo de la respuesta se contabilizó en meses a partir del momento en que los parámetros hematológicos alcanzaron los criterios propuestos.

La duración de la respuesta se contabilizó en meses y se consideró como tal hasta el momento en que los parámetros hematológicos estuvieron por debajo de los considerados como respuesta.

Se consideró recaída cuando los parámetros hematológicos regresaron a los criterios de AM severa; y el tiempo para la recaída se contabilizó a partir del momento en que se alcanzó la remisión y hasta que se produjo la recaída.

La sobrevida global (SG) se consideró como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el fallecimiento; y la sobrevida libre de eventos (SLE), como el tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la recaída, momento de la evaluación o la muerte.

Los pacientes permanecieron ingresados desde el inicio del TIS por un mínimo de 21 días, para observar la posible aparición de la enfermedad del suero; posteriormente se continuó su seguimiento en consulta, cada 15 días en los primeros 3 meses y luego mensual hasta el año de tratamiento. Posterior al año el seguimiento se realizó cada 3 meses.

Todos los datos fueron plasmados en la historia clínica de los pacientes y posteriormente llevados a una base de datos en Excel. Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows.

Como medidas de resumen para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias y los porcentajes y para las cuantitativas, la media y desviación estándar

Se utilizó el Chi cuadrado para variables cualitativas independientes y Anova para las variables cuantitativas, con una significación del 95 %. Para estimar las probabilidades de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier.

Todos los pacientes tenían en su historia clínica el consentimiento informado para la aplicación del TIS. Se respetaron todos los procedimientos éticos en la obtención de datos de la historia clínica y en la confidencialidad de los resultados de la investigación.

RESULTADOS

En el período de la investigación fueron diagnosticados en el IHI, 34 pacientes adultos con AM adquirida idiopática *de novo*. De ellos, 26 (76,4 %) fueron tratados con TIS con el empleo de Thymogam® como GAT.

La media de edad fue de 36 años (rango 18 - 74) con predominio de la enfermedad en los menores de 41 años (65,3 %); 18 eran del sexo masculino e igual número tenían color de la piel blanca (69,2 %).

De acuerdo con los criterios de severidad propuestos por Camitta, 12 (46,1 %) pacientes fueron clasificados como AM muy severa y 14 (53,8) como AM severa. No se encontró relación entre la severidad de la aplasia con las variables edad, sexo y color de la piel.

La media de seguimiento fue de $75,6 \pm 47,3$ meses.

La respuesta al TIS en el primer ciclo se observa en la tabla 1. El 73 % (n = 19) presentó algún tipo de respuesta y en siete pacientes no hubo respuesta. Al comparar el tipo de respuesta con la edad se observó predominio de la respuesta completa en los menores de 25 años.

De los 7 pacientes que no alcanzaron respuesta en el primer ciclo, en dos se realizó un segundo ciclo de TIS a los 4 meses del primero. De ellos, solo en uno se alcanzó una respuesta completa. El otro enfermo falleció antes de los 3 meses del segundo ciclo a consecuencia de sepsis y sangramiento grave, por lo que no pudo ser evaluada su respuesta.

En relación al tiempo de respuesta al primer ciclo, la media de aparición de la respuesta fue de $6,37 \pm 4,13$ meses. Sin embargo, el 68,4 % (n = 13) alcanzó la respuesta entre los 3 y 4 meses posteriores a la administración del TIS. En otros 6, la respuesta fue tardía (después de los 6 meses), lo que elevó la media obtenida. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos de edades.

Tabla 1. Tipo de respuesta según la edad

Grupo de edades (años)	Remisión completa		Remisión Parcial		No respuesta	
	n	%	n	%	n	%
Menor o igual que 25	8	88,9	0	0	1	11,1
26 - 40	5	62,5	1	12,5	2	25,0
41-55	0	0	2	40,0	3	60,0
Mayor o igual que 56	2	50	1	25,0	1	25,0
TOTAL	15	57,7	4	15,4	7	26,9

p = 0,08

Después del primer ciclo de tratamiento, cinco pacientes (26,3 %, de los que habían respondido) sufrieron recaída. La media de tiempo para la aparición de la recaída fue de 42,6 meses (rango 8 a 92 meses).

En todos los enfermos que presentaron recaída posterior al primer ciclo de TIS se realizó un segundo ciclo en el momento en que apareció la recaída y se utilizó para este la misma globulina. En cuatro de ellos (80 %) se obtuvo respuesta nuevamente; en uno completa y en tres parcial. El tiempo de respuesta después del segundo ciclo de TIS fue de $7,2 \pm 3,0$ meses. Uno de los pacientes que alcanzó respuesta parcial en el segundo ciclo presentó una nueva recaída al año de concluido y falleció como consecuencia de un *shock séptico*.

La duración de la respuesta al tratamiento hasta los 5 años (60 meses) de seguimiento se muestra en la tabla 2. Después de los 5 años, la respuesta se mantuvo invariable hasta los 8 años, en que un paciente presentó recaída. La respuesta de mayor duración hasta el momento del corte de esta investigación fue de 11 años.

En la tabla 3 se listan las reacciones adversas para los dos ciclos de TIS. En el primer ciclo, el 50 % (n = 13) de los pacientes no presentó ninguna reacción adversa. En la otra mitad se presentaron 27 eventos o tipos de reacción; en algunos enfermos ocurrió más de una reacción durante el tratamiento o relacionada con este. La fiebre fue el evento más frecuente. Entre ellas llamó la atención la aparición de un cuadro hemolítico en un paciente al tercer día de la administración de la GAT, en el que se demostró la presencia de anticuerpos heterófilos de la globulina en el suero del paciente, sin otra causa que explicara la hemólisis y que se resolvió sin complicaciones. En los pacientes que recibieron un segundo ciclo de tratamiento la reacción más frecuente fue la hipertensión arterial.

Tabla 2. Tiempo de duración de la respuesta al primer ciclo de tratamiento

Tiempo (meses)	Evaluables	Con respuesta	% de respuesta
6	19	17	89,4
12	15	13	86,6
24	14	12	85,7
36	14	11	78,5
48	13	10	76,9
60	13	9	69,2

Tabla 3. Reacciones adversas según ciclo de tratamiento

Tipo de reacción adversa	Primer ciclo		Segundo ciclo	
	n	%	n	%
Fiebre	7	26,9	2	28,5
Hipertensión arterial	4	15,3	3	42,8
Temblor	4	15,3	2	28,5
Sudoración	3	11,5	0	0
Taquicardia	2	7,6	0	0
Dolor torácico	2	7,6	0	0
Hiper glucemia	2	7,6	0	0
Vasculitis	1	3,8	0	0
Edemas	1	3,8	0	0
Anemia hemolítica	1	3,8	0	0

La SG fue del 73 % (n = 19) y la SLE a los 5 años se muestran en la figura. La probabilidad de supervivencia a los 6 meses postratamiento fue del 83,9 %, que se mantuvo al año de tratamiento. A los cinco años fue del 79 % y a los 8, del 73,3 %, cifra que se mantuvo hasta los 10 años de seguimiento.

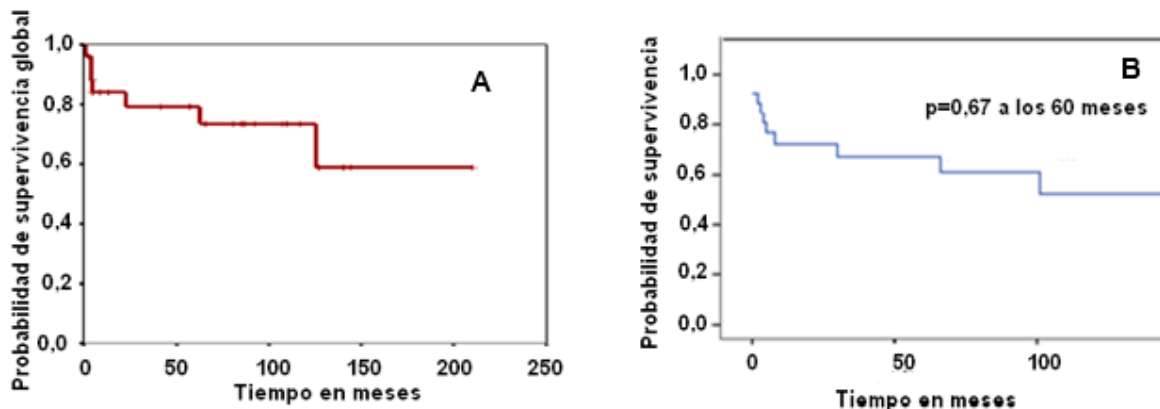


Fig. Sobrevida global (A) y libre de eventos (B) en pacientes con aplasia medular tratados con *Thymogam*® como parte del tratamiento inmunosupresor.

En dos pacientes se observó un comportamiento clínico y de laboratorio sugestivo de hemólisis, que se interpretó como la emergencia de un clon de hemoglobinuria paroxística nocturna posterior al TIS y que apareció, en ambos casos, después del año de la TIS.

Los fallecidos representaron el 26,9 % (n = 7) de los pacientes estudiados. En 5 de ellos el fallecimiento ocurrió en los primeros meses posteriores al TIS y 4 eran AM muy severa. Las causas de muerte fueron las hemorragias graves y las infecciones. Un paciente desarrolló una leucemia mieloide aguda 10 años después del TIS.

DISCUSIÓN

La TIS con una globulina (GAT o GAL) combinada con ciclosporina A y metilprednisolona es una de las combinaciones de primera línea con mayor empleo en los pacientes con AM muy severa y severa que no tienen posibilidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos.^{13,15} Diferentes tipos de globulinas, tanto de origen equino como de conejo, se han empleado en el tratamiento de la AM y es más común el uso de las GAT.

La GAT, fundamentalmente de origen equino, ha mostrado ser efectiva desde la década de los 80 del siglo pasado y ha sido producida por diferentes firmas comerciales, como la Bio-Merieux, la Pfizer y Upjohn.^{3,15,16} Hace aproximadamente 15 años, el *Thymogam*® de origen indio es la globulina que se utiliza en Cuba por lo que es la que consta en los protocolos de tratamiento.

La media de edad de los pacientes en esta serie, es similar a la que se reporta en otros estudios.^{17,18} La distribución por sexo no ha mostrado ser relevante en pacientes con AM y se encontró equivalencia entre ambos sexos, tal y como se ha descrito por otros autores.^{4,18}

El porcentaje de casos con AM severa y muy severa y su ausencia de relación con otras variables como la edad y el sexo, también se comportó de forma similar a lo

descrito por otros autores⁴, lo que ratifica que el comportamiento de esta enfermedad es universal.

En la literatura se reportan rangos de respuesta al primer ciclo de TIS entre el 60 y el 77 %, con el uso de diferentes formas comerciales de GAT, tanto equinas como de conejo, y recientemente se reportan resultados similares con la porcina.^{4,15,19-22} El 73 % obtenido en este estudio muestra que el *Thymogan®* no afecta negativamente el resultado de la TIS y tampoco la dosis empleada, la que es similar a la que usaron Wei y cols con la globulina de origen porcino.²² Sin embargo, en cuanto al tipo de respuesta los resultados en esta serie de casos son superiores, con predominio de la respuesta completa sobre la parcial. Esto pudiera estar influenciado por el tamaño de la muestra y porque en los criterios de respuesta completa la cifra de plaquetas empleadas como punto de corte en este estudio son inferiores a las consideradas por otros autores que emplearon el *Thymogan®*.²³ En nuestra experiencia, una cifra de plaquetas por encima de $100 \times 10^9/L$ no tiene influencia en la calidad de la respuesta y en el pronóstico de los pacientes, pues clínicamente se comportan como si tuvieran plaquetas normales. No obstante, al igual que en otros estudios,⁴ la respuesta completa predominó en los pacientes más jóvenes. En este trabajo, los mayores de 40 años fueron el grupo de edad de peor respuesta y el que aportó la mayor cantidad de fallecidos. Algunos investigadores reportan un mayor riesgo de mortalidad en este grupo de edad.²⁴ Sin embargo, en los mayores de 56 años, aunque la muestra es escasa, solo en uno no existió ningún tipo de respuesta a la TIS, por lo que no se corrobora la relación de mala respuesta a la TIS con la edad. Es de destacar que ninguno tenía comorbilidades asociadas, uno de los elementos que se plantea tiene influencia negativa en la respuesta.²⁵ Tampoco se presentaron complicaciones letales en este grupo de pacientes.

Con la GAT equina entre el 62 y el 68 %, ^{21,26,27} alcanza la respuesta en los primeros 6 meses. Porcentajes similares o inferiores se han comunicado con GAT de conejo y con la GAT porcina se comunica el 73,9 %.^{13,20-22} Estos datos coinciden con los resultados del presente estudio, pero es válido señalar que la mayor parte de estos pacientes alcanzó la respuesta en los primeros 4 meses, lo que algunas respuestas tardías incrementaron la media final.

Los porcentajes de recaídas descritos en la literatura varían entre el 20 y el 38 %, ^{4,11,24,26} similar a los encontrados en esta serie. La recaída de la enfermedad se considera por algunos como un indicador para realizar un nuevo ciclo de TIS.^{4,26} Otros investigadores, cuando existe una recaída prefieren usar otras alternativas, como el trasplante haploidéntico, los trasplantes hematopoyéticos no relacionados con tratamientos previos de intensidad reducida o los anticuerpos monoclonales, de poca disponibilidad en nuestro medio.^{9,15,24,28} En este estudio, todos los pacientes que presentaron recaída al primer ciclo de TIS, recibieron un nuevo ciclo con la misma globulina y se obtuvo un elevado porcentaje de respuesta, la que se mantuvo en el tiempo en la mayoría de los pacientes tratados.

Las reacciones adversas que se encontraron son similares a las descritas por otros autores con las diferentes globulinas de origen equino y a las descritas por el fabricante del *Thymogan®*.^{3,4,11, 13,24}

La presencia de anticuerpos heterófilos es un indicador de impureza de la formulación.^{29,30} Esta se identificó como causa de la reacción hemolítica en un paciente y durante la investigación de la hemólisis fue identificado un lote de la globulina en existencia con esa dificultad, la que inmediatamente fue retirada de la farmacia.

Las principales complicaciones encontradas en esta serie coinciden con las reportadas por otros autores.^{4,17}

La transformación a leucemia mieloide aguda (LMA) ocurrida en un paciente después de 10 años de la TIS, está entre lo esperado. La aparición de malignidad se ha reportado de forma variable, oscilando entre el 3,6 y el 25 % en diferentes series y su tiempo de aparición post TIS se reporta entre los 5 y 11 años.^{4,24} La baja incidencia en esta serie puede estar en relación con el número de pacientes estudiados y con la utilización de dosis de GAT inferiores a las usadas por otros investigadores.²³ Por otra parte, en el paciente que desarrolló la LMA, no se encontraron alteraciones citogenéticas que justificaran la evolución clonal de la enfermedad. En los casos con hemólisis posterior al año de la TIS, no se pudo confirmar la existencia del clon HPN.

La sobrevida global de nuestros pacientes es inferior a la que han encontrado otros autores con el uso de formulaciones de GAT diferentes,^{26,31} pero es similar a la de otros estudios con *Thymogam*®.^{23,32} Esto pudiera tener una explicación en el contenido biológico de la preparación. La SLE en estudios pediátricos de pacientes con AM tratados con TIS fue del $51,5 \pm 8,5$ % a los 5 años con GAT equina; y 57 % a los 10 años con GAT de conejo,³³⁻³⁴ en ambos casos ligeramente inferior a la encontrada en esta serie, pero con un número superior de pacientes tratados

El resultado final en índices de respuesta, tiempo en alcanzarla, tiempo de duración de la remisión y bajo índice de transformación clonal, hacen que el *Thymogam*® califique como una alternativa eficaz para su uso como parte de la TIS en la AM y justifican continuar su empleo. No obstante, son necesarios estudios posteriores en relación con la influencia de las dosis sobre algunos de estos aspectos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rovó A, Tichelli A, and Dufour C. Diagnosis of acquired aplastic anemia. Bone Marrow Trasplantation. 2013;48(2):162-7. doi:10.1038/btm.2012.230
2. Miamo M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. Int J Hematol. 2015;101:527-35. DOI.10.1007/s2185-015-1787-z
3. Xie X, Shi W, Zhou X, Shao Y, Qiac X. Comparison of rabbit antithymocyte globulin and Jurkat cell-reactive anti-t lymphocyte globulin as a first -line treatment for children with aplastic anemia. Exp Hematol. 2014 Jun;42(6):43138. doi: 10.1016/j.exphem.2014.02.003.
4. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, Marsh J, Bacigalupo A, UDührsen U, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (GAT), cyclosporine with or without G-CSF. Blood. 2011 Apr;117(17):4434-41. doi: 10.1182/blood-2010-08-304071.
5. Lichtman MA, Kaushansky K, Kips TH, Prchal JT, Levi MM. Williams Manual Hematología. 8va Ed. Bogotá: Mc Graw-Hill Interamericana. 2014.
6. Challen GA, Boles NC, Chambers SM, Goodell MA. Distinct hematopoietic stem cell subtypes are differentially regulated by TGF-beta 1. Cell Stem Cell. 2010 Mar;6(3):265-78. doi: 10.1016/j.stem.2010.02.002.

7. Young NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:76-81. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.76.
8. Gomez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú.Rodríguez OG, Sobrevilla-Calvo P, et al. Allografting in patients with severe refractory aplastic anemia using peripheral blood stem cell and a fludarabine based conditioning regimen: the Mexican experience. *Am J Hematol*. 2006;81:157-61.
9. Ciceri F, Lupo-Stanghellini MT, Korthof ET. Haploidentical transplantation in patients with acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Trasplantation*. 2013;48:183-85. doi:10.1038/btm.2012.231
10. Dufour C, Svahn J, Bacigalupo A, Severe Aplastic Anemia–Working Party of the EBMT. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Trasplantation*. 2013;48(2):174-7. doi:10.1038/btm.2012.222
11. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmaier H, German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporine A: 11 year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*. 2003 Feb;101(4):1236-42.
12. Schrezenmeier H, Körper S, Höchsmann B. Immunosuppressive therapy for transplant-ineligible aplastic anemia patients. *Expert Rev Hematol*. 2015 Feb;8(1):89-99. doi: 10.1586/17474086.2015.978759.
13. Shin SH, Lee SE, Lee JW. Recent advances in treatment of aplastic anemia. *Korean J Intern Med*. 2014;29(6):713-26.
14. Camitta PM, Thomas ED, Nathan DG. Severe aplastic anemia: a prospective study on the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood*. 1976;48:63-70.
15. Risitano AM, Schrezenmeier H. Alternative immunosuppression in patient failing immunosuppression with ATG who are not transplant candidates: Campath (Alemtuzumab). *Bone Marrow Trasplantation*. 2013;48:186-90. doi:10.1038/btm.2012.245.
16. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Colin O, et al. Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2011;365:430-8.
17. Teramura M. Bone marrow failure syndrome (idiopathic hematopoietic disorders): progress in diagnosis and treatment. Topic: III. Diagnosis and treatments; aplastic anemia. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2012;101(7):1928-36.
18. Gafter-Gvili A, Ram R, Raanani P, Shpilberg O. Management of aplastic anemia: the role of systematic reviews and meta-analysis. *Acta Haematol*. 2011;125(1-2):47-54. doi: 10.1159/000318893.
19. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012 Aug;120(6):1185-96. doi: 10.1182/blood-2011-12-274019.

20. Pawelec K, Salamonowicz M, Panasiuk A, Demkow U, Kowalczyk J, Balwierz W. First-line immunosuppressive treatment in children with aplastic anemia: rabbit antithymocyte globulin. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 836 Jan 1:55-62.
21. Vallejo C, Montesinos P, Polo M, Cuevas B, Morado M, Rosell A et al. Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. *Ann Hematol.* 2015 Jun;94(6):947-54. doi: 10.1007/s00277-015-2305-3.
22. Wei J, Huang Z, Guo J, Zhang Y, Wang C, Zhu X, et al. Porcine antilymphocyte globulin (p-ALG) plus cyclosporine A (CsA) treatment in acquired severe aplastic anemia: a retrospective multicenter analysis. *Ann Hematol.* 2015 Jun;94(6):955-62 doi 10.1007/s00277-015-2308-0.
23. Agarwal MB, Jijina F, Shah S, Malhotra P, Damodar R, Ross C. safety and efficacy of indigenous equine antithymocyte globulin along with cyclosporine in subjects with acquired aplastic anemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015.31(2):174-9. doi: 10.1007/s12288-01-0423-z.
24. Aljurf M and Maury S. Management of adult patients older than 40 years refractory to at least one immunosuppressive course: HLA –identical sibling HSCT using fludarabine- based conditioning. *Bone Marrow Trasplantation.* 2013;48:196-7. doi:10.1038/btm.2012.251.
25. Tichelli A and Marsh JCW. Treatment of aplastic anemia in elderly patients aged > 60 years. *Bone Marrow Trasplantation.* 2013;48:180-82. doi:10.1038/btm.2012.224.
26. Marsh J, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, Keidan AL, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anemia. *Br J Hematol.* 2009;147:43-70.
27. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socie G, Korthof ET, Bekassy A, et al. Outcomes of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow trasplantation or immunosuppressive treatment in the last decade. *Haematologica.* 2007;92:11-8.
28. Ngwube A, Hayashi RJ, Murray LLoechelt B, Dalal J, Jaroscak J, et al. Alemtuzumab based reduced intensity transplantation for pediatric severe aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Mar 8. doi: 10.1002/pbc.25458.
29. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood.* 2006;108:2509-19.
30. Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults *Blood* 2007;110:1756-61.
31. Chul-Jeong D, Gyun-Chun N, Cho B, Zou Y, Ruan M, Takahashi Y, et al. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children. *Haematologica.* 2014 Apr;99(4):664-71. doi: 10.3324/haematol.2013.089268.

32. Chandra J, Naithani R, Ravi R, Sing V, Narayan S, Sharma S. Antithymocyte globulin and Cyclosporin in children with acquired aplastic anemia. Indian J Pediatr. 2008 Mar;75(3):229-33.
33. Forester CM, Sartain SE, Guo D, Harris MH, Weinberg OK, Fleming MD, et al. Pediatric aplastic anemia and refractory cytopenia: A retrospective analysis assessing outcomes and histomorphologic predictors. Am J Hematol. 2015;90(4):320-26. DOI:10.1002/ajh.23937
34. Pawelec K, Salamonowicz M, Panasiuk A, Demkow U, Kowalczyk J, Balwierz W, et al. First-Line immunosuppressive treatment in children with aplastic anemia: Rabbit antithymocyte globulin. Adv Exp Med Biol. 2015;836:55-62. doi: 10.1007/5584_2014_38.

Recibido: abril 09, 2015.

Aceptado: agosto 17, 2015.

Norma D. Fernández Delgado . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: rchematologia@infomed.sld.cu