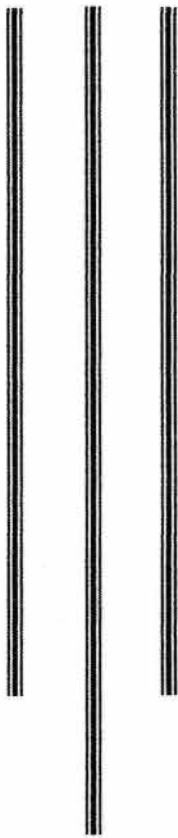




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ



**“Evaluación de la respuesta terapéutica del
tratamiento inmunosupresor al añadir
eltrombopag en pacientes con anemia
aplásica inmune en Hospital Infantil de México
Federico Gómez”**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A:

Dra. Gabriela del Carmen Aguilar Tapia

TUTORES:

Dra. Lucía Mariana Muñoz Juárez

Dr. José Antonio Orozco Morales



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

“Evaluación de la respuesta terapéutica del tratamiento inmunosupresor al añadir eltrombopag en pacientes con anemia aplásica inmune en Hospital Infantil de México Federico Gómez”



TUTOR ACADÉMICO DE TESIS

Dra. Lucía Mariana Muñoz Juárez Díaz

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



TUTOR METODOLÓGICO DE TESIS

Dr. José Antonio Orozco Morales

MÉDICO ADSCRITO A LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
COORDINADOR DE LOS CURSOS DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD EN MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. SARBELIO MORENO

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

1. Dedicatorias

A mis maestras, personas extraordinarias, gracias por su paciencia y enseñanzas, les aprendí mucho.

A mis amigas, compañeras de residencia, por estos dos años increíbles.

A mis amigos que les llamo hermanos que con cada historia, cada caída, se demostraba como Dios siempre proveía para todo y todo salía adelante.

A mi Madre, por ser ese ejemplo increíble, en todo sentido, quiero ser como tú.

A mi Padre, por enseñarme a ser determinada y a confiar en que nada es imposible.

A mi hermana, porque eres una inspiración.

Ustedes son esa roca firme y cerca del mar que me impulsan a llegar hasta donde mi corazón y mi mirada se dirijan, los amo con cada célula que soy.

A ti Dios por siempre, concediendo cada deseo.

A mis pacientes que me enseñan tanto y que de forma mágica y sin aviso me recuerdan lo valiosa que es la vida.

Gracias...

2. Índice

Antecedentes	6
Marco teórico	9
Planteamiento del problema	31
Pregunta de investigación	31
Justificación	31
Hipótesis	31
Objetivos	32
Metodología	32
- Tipo de estudio	
- Lugar de realización	
- Población	
- Muestreo	
- Muestra	
- Criterios de inclusión	
- Criterios de exclusión	
Plan de análisis estadístico	33
Descripción de variables	34
Descripción de estudio	37
Aspectos éticos	37
Resultados	37
Discusión	45
Conclusiones	47
Limitación de estudio	48
Cronograma de actividades	49
Referencias bibliográficas	50

Evaluación de la respuesta terapéutica del tratamiento inmunosupresor al añadir eltrombopag en pacientes con anemia aplásica inmune en Hospital Infantil de México Federico Gómez.

1. Introducción

El primer caso descrito de anemia aplásica fue publicado por Paul Ehrlich en 1888, el término fue originado por Louis Henri en 1904, las características clínicas fueron descritas por Richard C. Cabot del siglo XX. ⁽¹⁾ Históricamente, la anemia aplásica grave representaba un mal pronóstico. En los años 70s, los pacientes que presentaban pancitopenia tenían una mortalidad hasta el 90% por complicaciones secundarias. ⁽²⁾

Ésta es una enfermedad hematológica caracterizada por pancitopenia periférica e hipocelularidad en medula ósea. A nivel mundial la incidencia es de 2 casos por cada millón de habitantes por año, en México se estima 3.9 casos por millón de habitantes; en la población pediátrica 4.2 casos por millón de habitantes. ⁽³⁾

El tratamiento de esta patología ha tenido una larga evolución, con la introducción de la terapia inmunosupresora, las tasas de respuesta mejoraron y se han estudiado otros regímenes de tratamiento para terapias de segunda línea. ⁽⁴⁾ El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) considerada como la mejor opción de tratamiento indicado principalmente en menores de 40 años de edad, cuenta con una tasa de supervivencia a 10 años hasta 86%.

La doble terapia inmunosupresora compuesta por globulina antilinfocito T y ciclosporina ha presentado recuperación hematológica del 50 al 70% de los casos, con supervivencia a 10 años hasta 83%, sin embargo aún se encuentran tasas significativas de recaídas al seguimiento a largo plazo por lo que en la búsqueda de mejoras de la terapia inmunosupresora se agrega a la terapia eltrombopag, como terapia triple inmunosupresora, con resultados muy favorecedores con tasa de respuesta completa hasta 85% y con tasas de supervivencia similares a la doble terapia inmunosupresora sin embargo aún el seguimiento de la terapia triple inmunosupresora con eltrombopag es muy corto. ^(5,6)

Antecedentes

Desde 1904 cuando Anatole Chauffard utilizó el término de anemia aplásica, originado por los hallazgos anatomopatológicos de medulas óseas, descritas como médulas acuosas, amarillentas, sin estroma. En los siguientes años, se empezaron a describir otras causas de pancitopenia las cuales se confundían con anemia aplásica, fue hasta siglo XX cuando las técnicas para obtener biopsia de médula ósea para el diagnóstico mejoraron. En 1960 Mathe y colaboradores postularon la posible causa autoinmune. En 1972 Thomas y colaboradores establecieron como propuesta el tratamiento con TCPH como posible cura, en donde se observó que durante el régimen de acondicionamiento con terapia inmunosupresora, algunos pacientes presentaron recuperación hematológica previo al trasplante, por lo que replantearon la teoría de Mathe sobre la fisiopatología autoinmune que describía una supresión exógena dirigida hacia las células hematopoyéticas por el sistema inmune. ^(1, 7)

El uso de globulina antilinfocito en el acondicionamiento generó recuperación hematológica previo al TCPH, lo que despertó el interés sobre la posibilidad de una opción terapéutica, esto aunado a la ciclosporina, la respuesta era mayor, presentándose en casi dos tercios de los pacientes; también observaron que esta respuesta era más prevalente en niños que en adultos.

La incidencia de anemia aplásica adquirida muestra variabilidad geográfica, es baja en Europa, América del Norte y Brasil, es mayor en Asia; basados en estudios epidemiológicos realizados en Europa y Asia se encontró que la incidencia es de 2 a 3 veces más alta en Asia que en países occidentales. Esta variabilidad en las tasas de incidencia reflejan las diferencias ambientales de acuerdo a cada región a la que se expone cada tipo de población. ⁽⁸⁾

En México desde hace más de 30 años, grupos de especialistas se han dedicado a esta enfermedad, creando una fundación en 1996, la Asociación Mexicana de Anemia Aplásica, en el año 2000 reportaron una incidencia en menores de 15 años de edad de 2.5 y 5.0 casos nuevos por millon de individuos por año, en

adultos, la incidencia fluctuó entre 3.1 y 4.8 casos nuevos por millón de individuos por año. Sin embargo no contamos con información actualizada. ⁽³⁾

El tratamiento prometedor de esta patología de forma inicial fue el TCPH, sin embargo se cuenta con el dato de que solo un 20% a 30% de los pacientes con anemia aplásica en Estados Unidos contarán con un posible donador por lo que la terapia inmunosupresora ha incrementado su uso como otra opción terapéutica.

En México en 1989 Morales-Polanco y colaboradores analizaron la respuesta a la terapia inmunosupresora con globulina antilinfocito de origen de caballo más ciclosporina, reportaron un 57.1% de respuesta parcial en 14 pacientes, la mayoría con clasificación de grave. No se reportaron respuestas completas en las formas graves o muy graves y los pacientes que respondieron tenían más de 30 años, con promedio de 40 años. ⁽¹⁰⁾ En otro estudio publicado en México por Delgado Lamas y colaboradores reportó los resultados de 20 pacientes con anemia aplásica grave que fueron tratados con globulina antilinfocito de origen equino, producida en México, se observó que la respuesta global fue de 42% y la supervivencia a 570 días de 51% y solo 1 paciente presento respuesta completa. ⁽¹³⁾

En el Hospital infantil de México se han realizado dos estudios; en el primero del año 2013, se analizaron los factores de riesgo que predicen respuesta completa y parcial al tratamiento inmunosupresor en pacientes con anemia aplásica comprendido del periodo de 2001 a 2011 con un total de 23 pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave que recibieron tratamiento con timoglobulina, un 74% de pacientes obtuvieron respuesta al tratamiento, de estos el 13% con respuesta completa y 60% con respuesta parcial. ⁽¹¹⁾

En el segundo estudio realizado en 2020, el cual comprendió el periodo de 2012 a 2018, donde se analizaron factores pronósticos que predicen respuesta completa y parcial posterior a terapia inmunosupresora con timoglobulina se incluyeron a 20 pacientes con anemia aplásica grave y muy grave, dentro de sus resultados encontraron que un 55.6% de los pacientes obtuvieron un tipo de respuesta a los 6

meses, a los 12 meses de seguimiento se encontró que el 28.5% de los pacientes que tuvieron respuesta parcial, evolucionaron a respuesta completa y el 25% de los pacientes que no tenían respuesta evolucionaron a respuesta parcial. ⁽⁷⁾

2. Marco teórico

Definición

La Anemia aplásica es una enfermedad hematológica que se origina en la médula ósea y que se caracteriza por la deficiente producción de células sanguíneas ⁽¹⁾ se encuentra dentro del espectro de síndrome de falla medular primaria con manifestación caracterizada de pancitopenia. ⁽⁵⁾

El término “anemia” definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una condición en la cual el contenido de hemoglobina en la sangre está por debajo de valores considerados normales, los cuales varían con la edad, el sexo, el embarazo y la altitud ⁽⁹⁾ el término “aplásica” se refiere a la incapacidad de la médula para formar adecuado contenido celular y posteriormente insuficiencia hematopoyética. ⁽¹⁾

Epidemiología

La anemia aplásica se presenta a cualquier edad con igual distribución entre género y raza. A nivel internacional la incidencia de la anemia aplásica es de 1-2 casos por cada millón de habitantes por año. Se presenta con mayor frecuencia en personas jóvenes (15 a 25 años) y en mayores de 60 años, esto puede variar según la región. ⁽¹⁵⁾

En México aún no se cuenta con cifras que pudieran brindar información certera sobre la incidencia. ⁽³⁾ La Asociación Mexicana de Anemia Aplásica publicó un estudio en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que corresponde a un poco más de la mitad de la población general, realizado en el año 2000, que de acuerdo al censo de población adscrita a medicina familiar era de 4,464,686 derechohabientes, el estudio comprendió a hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en un periodo del 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2000, se encontró una incidencia de anemia aplásica en la población derechohabiente menor a 15 años de edad de 2.5 y 5.0 casos nuevos por millón de individuos por

año con una media de 4.2. En cuanto a la población adulta la incidencia fluctuó entre 3.1 y 4.8 casos nuevos por millón de individuos por año con una media de 3.8. ⁽³⁾

En el Hospital Infantil de México se encontró una incidencia de 4 casos nuevos por año en el periodo de 2001 a 2011, esto similar al estudio realizado en 2020. ^(7, 11) Dentro del estudio realizado en 2013 se analizaron 23 pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave que recibieron tratamiento con timoglobulina, se encontró un 60.9% pacientes con anemia aplásica grave y 39.1% con anemia aplásica muy grave, en ese año aún se contaba con globulina antilinfocito de origen equino, por lo que en el estudio se pudo reportar que 5 pacientes recibieron timoglobulina de conejo y 18 recibieron de origen equino, en el estudio no se encontró diferencia en eficacia en ambos tipos de timoglobulina, sin embargo por el número de pacientes no fue posible concretar la validez. En cuanto al tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la administración de globulina antilinfocito tuvo una variación de 10 a 330 días con una media de 60 días, 47.8% recibieron timoglobulina antes de los 30 días y 52.2% recibieron posterior a 30 días, este tiempo no se consideró como factor de riesgo pronóstico de respuesta. Un 74% de pacientes obtuvieron respuesta al tratamiento, de estos el 13% con respuesta completa y 60% con respuesta parcial. ⁽¹¹⁾ En el segundo estudio realizado en 2020, se incluyeron 20 pacientes la mediana de edad que se encontró fue de 8 años, la distribución de sexo con una relación mujer:hombre 1,2:1, se encontró que la anemia aplásica grave fue la más frecuente, 55.6% de los pacientes obtuvieron un tipo de respuesta (parcial o completa) a los 6 meses, al seguimiento a los 12 meses se encontró que el 28.5% de los pacientes que tuvieron respuesta parcial, evolucionaron a respuesta completa y el 25% de los pacientes que no tenían respuesta evolucionaron a respuesta parcial. ⁽⁷⁾

Fisiopatología

La anemia aplásica se encuentra dentro del gran espectro de síndromes de falla medular, dentro de estas enfermedades se encuentran alteraciones genéticas con inadecuada producción de células sanguíneas, la falla medular se manifiesta con una citopenia aislada (anemia, neutropenia o trombocitopenia) o pancitopenia. ⁽¹⁴⁾

De los síndromes de falla medular congénitos se asocian con manifestaciones fenotípicas características a cada síndrome, sin embargo en algunas ocasiones se manifestará solo con pancitopenia. ⁽¹⁴⁾

La anemia aplásica adquirida se inicia cuando ocurre una activación y expansión oligoclonal de células T que conllevan daño autoinmune de la célula progenitora hematopoyética, estas células son de tipo T citotóxicas que producen citocinas tipo 1, interferón- γ , que induce apoptosis a través de Fas y Fas ligando, generando expansión oligoclonal. También existen mutaciones somáticas adquiridas en el transductor de señales y activador de la vía de señalización de la transcripción 3 (STAT 3). ⁽¹⁾

Los mecanismos involucrados en la patogénesis de esta enfermedad son: toxicidad directa en las células hematopoyéticas multipotenciales, un defecto en el microambiente estromal de la médula ósea necesario para el desarrollo de células hematopoyéticas, liberación y producción alterada de factores hematopoyéticos de crecimiento multilinaje, inmunosupresión humoral o celular de las células multipotenciales de la médula ósea y erosión progresiva de los telómeros de los cromosomas. ⁽¹⁵⁾

En la literatura se describen cuatro teorías:

1.- Una célula madre hematopoyética y sus progenitores adecuadamente funcionales sufren daño por agentes exógenos como toxinas, medicamentos o patógenos infecciosos resultando en aplasia medular.

2.- Células a nivel de la médula ósea inicialmente anormales, (en formas hereditarias o constitucionales), que sufren desgaste prematuro y dentro de esta condición, la aplasia medular puede exacerbarse por factores externos.

3.- Ataque inmunomediado (celular o humoral) lo cual elimina las células madre hematopoyéticas y células progenitoras.

4.- Un microambiente anómalo de la médula ósea que altera la adecuada hematopoyesis, por lo tanto se encuentran células madre disfuncionales. ⁽¹⁴⁾

Diagnóstico y clasificación

Para su diagnóstico se requiere descartar otras posibilidades de pancitopenia como procesos infecciosos, ingesta de medicamentos, deficiencias nutricionales e incluso enfermedades reumatológicas, ⁽¹⁶⁾ también descartar otras casusas de síndrome de falla medular como las constitucionales. Dentro de los síndromes de falla medular más característicos se encuentran los siguientes: ⁽¹⁷⁾

Genética, herencia y complicaciones de los fallos medulares hereditarios			
Hallazgo	Anemia de Fanconi	Anemia de Blackfan Diamond	Disqueratosis congénita
Varon/Mujer	1,2:1	1,1:1	4:1
Mediana de edad, rango	6,6(0-49)	0.25(0.-64)	15(0-75)
Hallazgos físicos	Si	Si	Si
Test de Screening	Rupturas Cromosómicas	Adenosina deaminasa	Longitud de telómeros
Hematológico	Pancitopenia	Pancitopenia	Pancitopenia
Anemia aplásica	Si	Raro	Si
Leucemia o mielodisplasia	Si	Si	Si
Herencia	AR, lig X	AD	Lig X, AD, AR

AR: herencia autosómica recesiva, AD: herencia autosómica dominante, Lig X: herencia recesiva ligada al X.

Tabla 1. Genética, herencia y complicaciones de los fallos medulares hereditarios

Dentro del diagnóstico diferencial de pancitopenia se encuentran los siguientes: a) médula ósea hipocelular en anemia aplásica, síndromes de falla medular congénitos, síndrome de Scwachman-Diamond, síndromes de GATA-2, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome mielodisplásico hipoplásico y anemia aplásica asociada a virus, b) sobre las células de la médula ósea como mielodisplasia, hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, hiperesplenismo, deficiencia de vitamina B12 y folatos, procesos infecciosos, enfermedad de depósito (Gaucher, Niemann-Pick), alcoholismo, sarcoidosis, c) enfermedades infiltrativas a nivel medular como leucemias, linfocitosis hemofagocítica, metástasis de tumores sólidos, osteopetrosis, mielofibrosis. ⁽¹⁴⁾

Dentro del examen físico los hallazgos se encontraran en relación a la severidad y duración a la pancitopenia; manifestaciones hemorrágicas desencadenado por trombocitopenia, las cuales son de inicio temprano, incluyen petequias, equimosis, epistaxis, sangrado de mucosas; la neutropenia puede estar asociada a úlceras orales, infecciones bacterianas y fiebre; los datos de anemia como palidez, fatiga, taquicardia suele presentarse de forma tardía. Los datos de hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías no son frecuentes ni características del cuadro; en caso de presentar talla baja, cambios de coloración en la piel, con hipo o hiperpigmentación, uñas distróficas, afección pulmonar, nos orientaran a una forma de anemia aplásica constitucional. ⁽¹⁴⁾

Se requiere realizar biopsia de médula ósea la cual será negativa para infiltración neoplásica y se evidenciará hipocelularidad del 25% de celularidad total o del 25% al 50% pero con menos del 30% de elementos hematopoyéticos.

Camitta y colaboradores en la década de los 80s, establecieron los criterios para establecer el diagnóstico y la clasificación de anemia aplásica de acuerdo a la gravedad, el recuento de neutrófilos determina la clasificación entre grave y muy grave y para la anemia aplásica no grave será aquella con médula ósea hipocelular pero que no cumple los criterios de anemia aplásica grave ni muy grave, los criterios son los siguientes:

Contar con una biopsia de médula ósea con celularidad de la médula <25% o 25% a 50% con <30% de células hematopoyéticas, más al menos dos de los siguientes: (5, 6, 19, 20, 21)

	Grave	Muy grave	No grave
Reticulocitos	<20x10 ⁹ /L	<20x10 ⁹ /L	<20x10 ⁹ /L
Plaquetas	<20x10 ⁹ /L	<20x10 ⁹ /L	<20x10 ⁹ /L
Neutrófilos	0.2 a 0.5x10 ⁹ /L	<0.2x10 ⁹ /L	<0.5 a 0.5x10 ⁹ /L

Tabla 2. Clasificación de Camitta para anemia aplásica adquirida

Tipos de tratamiento

Hoy en día existen dos opciones de tratamiento, el que mejores tasas de respuesta ha reportado es con TCPH, procedimiento que debe realizarse a la brevedad ya que pauta el pronóstico en los pacientes, sin embargo no todos los pacientes son candidatos a este procedimiento, de los pacientes elegibles se prefiere una edad menor a 40 años, en pacientes mayores de 50 años se considera como primera opción la terapia inmunosupresora en el caso de no presentar respuesta a los 3 a 6 meses se valorara el riesgo beneficio del TCPH, esto debido al alto riesgo de toxicidad que conlleva la mieloablación en el esquema de acondicionamiento, sin embargo existen estudios en donde proponen edades más altas. (21, 22)

Sin embargo no todos los pacientes cuentan con donante de médula ósea compatible por lo que se encuentra como otra opción, la terapia inmunosupresora (globulina antilinfocito y ciclosporina). (23)

Se ha documentado que solo el 30% de los pacientes con anemia aplásica contarán con donador compatible, por tal motivo se estudió la eficacia de tratamiento inmunosupresor el cual cuenta con una tasa de respuesta del 71% y una probabilidad de sobrevida a 4 años de 90%. (24)

Se ha encontrado altas tasas de sobrevida a largo tiempo en pacientes con TCPH HLA idéntico de donador familiar hasta 90% en niños y 80% en adolescentes,

disminuye a 50% en pacientes mayores, especialmente mayores de 40 años. ⁽²⁵⁾
La adición de agentes trombomiméticos como eltrombopag a la terapia inmunosupresora, descrita como terapia triple inmunosupresora, ha mostrado un incremento en las tasas de respuestas tanto completas como parciales en un 88% a seis meses y un 40% a dos años de seguimiento, en algunos pacientes representando una terapia puente al TCPH. ⁽²⁶⁾

La mortalidad se asocia a procesos infecciosos, sangrados o complicaciones de anemia severa, también se han descrito el desarrollo de neoplasias secundarias y enfermedades mielodisplásicas por ello, los pacientes con anemia aplásica deben iniciar tratamiento a la brevedad. ^(16, 18, 28)

Descripción de los fármacos de la terapia inmunosupresora

Timoglobulina

En las décadas de 1980 y 1990 la mayoría de los estudios formales sobre la eficacia del tratamiento en pacientes con anemia aplásica grave con timoglobulina de caballo, observaron respuestas hematológicas tanto parciales y completas, en aproximadamente dos tercios de los casos, produjo una tasa de respuesta del 60-65%. ⁽²⁹⁾

La globulina antilinfocito tiene efecto depletor sobre los linfocitos T, tanto en el injerto como en el huésped en TCPH, tiene varias indicaciones como la prevención o tratamiento de rescate en el rechazo agudo en trasplante de órganos sólidos, acondicionamiento para trasplante alogénico de células hematopoyéticas, enfermedad injerto contra huésped, tratamiento de anemia aplásica y otros padecimientos autoinmunes.

Como mecanismos de acción se incluyen la modulación de moléculas de superficie de adhesión y la expresión de receptores de citocinas, así mismo puede interferir con la función de linfocitos B, linfocitos T reguladores, linfocitos T citotóxicos y células dendríticas. ⁽¹¹⁾

Las células T se eliminan de la circulación mediante la lisis dependiente del complemento y también mediante un mecanismo de opsonización dependiente de Fc mediado por el sistema de monocitos y fagocitos.

Dentro del contexto de anemia aplásica se describe que puede aumentar el crecimiento de células CD34+ normales o mielodisplásicas y reducción de la expresión de Fas en las células CD34+ de médula ósea. Producen linfopenia durante e inmediatamente después de la administración del tratamiento y la reducción de linfocitos puede mantenerse por tiempo prolongado. ⁽¹¹⁾

Andrógenos

Los andrógenos se han utilizado como terapia para síndromes de falla medular. Aunque generalmente tienen menor eficacia que la terapia inmunosupresora en anemia aplásica grave, los andrógenos siguen teniendo un papel importante en varios síndromes constitucionales. Las hormonas incrementan la expresión del gen de telomerasa en cultivos celulares y en ratones. Townsley, D y colaboradores encontraron que altas dosis de danazol, un andrógeno sintético mejoró las cifras hematológicas en pacientes con enfermedad de los telómeros e incluso revertir el desgaste acelerado de estos telómeros. ^(1, 12)

Ciclosporina

La ciclosporina ejerce efecto inhibitorio sobre linfocitos T e inhibe la transcripción de interleucina 2 e interferón γ . ⁽¹¹⁾

En un estudio Europeo en 1989 se encontró que la ciclosporina presentó efectividad como tratamiento para pacientes con falla medular grave previamente tratados con terapia inmunosupresora (timoglobulina y altas dosis de metilprednisolona).

En dicho estudio se otorgó ciclosporina vía oral manteniendo niveles de 200 a 300ng/ml, se observó una disminución en la tasa de recaídas con mejoría de las tasas de supervivencia, se encontró que la ciclosporina era una opción para pacientes que no eran candidatos a inmunosupresión vigorosa o a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. ⁽³⁰⁾

Para el retiro de este medicamento se sugiere ir descendiendo la dosis luego de al menos 3 meses de haber logrado la mejor respuesta hematológica. El descenso debe ser muy lento, aproximadamente 10% de la dosis de ciclosporina por mes. Un 15% a 20% de los pacientes requieren ciclosporina de forma crónica. ⁽³¹⁾

Eltrombopag

Es un agonista del receptor de trombopoyetina, inicialmente mostró eficacia en pacientes con anemia aplásica que mostraban refractariedad a la terapia inmunosupresora habitual, Peffault de Latour, R y colaboradores en su estudio publicado en la revista NEJM, mostró que eltrombopag en combinación con timoglobulina de caballo en conjunto con ciclosporina presentaba mayor eficacia en pacientes con anemia aplásica grave o muy grave utilizado como terapia inicial. ^(5, 6)

Dentro de la historia del eltrombopag desde hace 20 años se ha utilizado en pacientes con trombocitopenia inmune primaria, donde la segunda opción de tratamiento era rituximab o esplenectomía con el alto riesgo de complicaciones secundarias, se encontró que mejoraba la respuesta incrementando el recuento de plaquetas y disminuyendo los riesgos de sangrados, y fue hasta el año 2008 cuando se aprobó su uso el tratamiento en Estados Unidos para estos pacientes con posterior su uso a nivel mundial. ⁽³³⁾

Aun no se conoce en su totalidad el mecanismo de acción que ejerce en anemia aplásica, si su acción es el incremento de células madre hematopoyéticas o mejoría en la maduración de células progenitoras. ⁽⁵⁾ El incremento de la

celularidad y el número de CD34+ en médula ósea sugiere un efecto directo de eltrombopag en las células hematopoyéticas ⁽³²⁾

Su mecanismo de acción conocido es la unión de eltrombopag al receptor de trombopoyetina causando cambio conformacional y activando la vía de JAK2/STAT5, resultando un incremento de la proliferación del progenitor de megacariocito y la producción de plaquetas; se ha visto que también eltrombopag tiene otros efectos, quela el calcio, el hierro intra y extracelular, así como transportar el hierro fuera de las células, el efecto sobre la trombopoyetina tiene una acción de estímulo sobre los precursores de células madre, se ha visto que las células progenitoras cuentan con el receptor de unión de trombopoyetina c-mpl por la tal motivo su efecto sobre múltiples linajes, así también se ha descrito que cuenta con efecto inmunomodulador con aumento de los efectos reguladores de las células T y B. ⁽³³⁾

Los primeros estudios realizados fueron en pacientes con anemia aplásica refractaria; en 2012 Matthew J. Olnes y colaboradores presentaron sus resultados en donde cerca de 40% de los pacientes alcanzaron un tipo de respuesta (parcial o completa) al tercer y cuarto mes posterior al inicio de eltrombopag manteniendo esta respuesta a los 12 meses, Se presentó adecuada tolerancia a este medicamento y se otorgó una dosis máxima de 150 mg, estos resultados sugirieron el añadir eltrombopag a la terapia inmunosupresora convencional como terapia de primera línea. ^(25, 34)

Por los estudios realizados con variabilidad en el inicio de eltrombopag durante la terapia inmunosupresora y los diferentes puntos de corte para evaluar respuesta, aún no se cuenta con una régimen establecido sobre la aplicación de este medicamento, sin embargo los estudios han permitido comprobar el mecanismo de acción y la evidente respuesta multilinjaje, por lo que continúan con la propuesta de incluir este medicamento a la terapia inmunosupresora inicial. ⁽²⁵⁾

En otro estudio publicado en la revista de medicina New England en 2022 el cual fue prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, comparó la terapia inmunosupresora

convencional (timoglobulina antilinfocito de origen equino más ciclosporina) con y sin eltrombopag, en donde eltrombopag se administró al día 14 del inicio de terapia inmunosupresora, se mantuvo por 3 a 6 meses; demostró que al añadir eltrombopag sus resultados fueron superiores a la terapia convencional, la respuesta completa a los 3 meses fue significativamente mejor en quienes se administró eltrombopag 22% a comparación de quienes no recibieron de 10%, y a los 6 meses la respuesta global (parcial y completa) fue de 68% en quienes recibieron eltrombopag a comparación de 41% de quienes no los recibieron; la sobrevida global a dos años fue similar 85% con eltrombopag y 92% sin eltrombopag, con una incidencia acumulativa de recaída similar en ambos grupos, 11 pacientes con terapia triple inmunosupresora y 12 pacientes con terapia inmunosupresora convencional ameritaron TCPH. ^(5, 25)

Actualmente eltrombopag está autorizado por la FDA (Food and Drug Administration) que aprobó la administración en el 2018 y recomienda su uso como parte del tratamiento de primera línea en anemia aplásica inmune. ⁽³⁵⁾

Características de la terapia inmunosupresora

En varios estudios se encontró que la globulina antilinfocito en combinación con ciclosporina conduce a respuestas hematológicas favorables aproximadamente en dos tercios de los pacientes. ⁽¹⁾

En cuanto a los dos tipos de globulina antilinfocito, una derivada de caballo y otra derivada de conejo, cuenta con diferencias sutiles en el mecanismo de acción que parecen ser importantes para la eficacia, por ejemplo la timoglobulina de conejo tuvo menos eficacia que la timoglobulina de caballo en un estudio aleatorizado y controlado en el que hubo una diferencia el efecto biológico sobre la depleción de CD4+, a los 6 meses la respuesta tanto parcial como completa fue mayor en timoglobulina derivada de caballo 68% comparado con la derivada de conejo con 37%, la sobrevida global a los 3 años, con una tasa de supervivencia fue de 96% con la timoglobulina de caballo y 76% con la derivada de conejo. ^(1, 36)

Así también en pacientes que recibieron terapia inmunosupresora convencional con timoglobulina y ciclosporina que presentaron respuesta, la cuenta celular no se recuperó en su totalidad. La recaída se presentó en el 30% al 60% de los pacientes. ^(1, 38)

Rosenfeld y colaboradores, en un estudio Europeo realizado en 2003 sobre la eficacia de la terapia inmunosupresora con timoglobulina y ciclosporina reportaron que un tercio de los pacientes fallaron a la respuesta, e incluso aquellos que presentaron respuesta, sus cifras hematológicas se encontraban en límites bajos de forma crónica. ⁽¹⁸⁾

Sin embargo, Scheinberg, P y colaboradores en 2012 en la revista Blood, proponen que los pacientes que no tuvieron respuesta a timoglobulina de caballo pueden tener respuesta con timoglobulina de conejo así como al uso de alemtuzumab el cual es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce CD52, una molécula que se expresa abundantemente en los linfocitos T y B maduros, pero no en sus precursores ⁽³⁷⁾.

Entre varios intentos de mejorar la respuesta de timoglobulina se han agregado medicamentos como andrógenos sintéticos, factor estimulante de colonias de granulocitos, micofenolato de mofetilo o sirolimus, sin embargo no han incrementado la respuesta a largo plazo. ⁽³⁹⁾

De manera inesperada la respuesta a eltrombopag, demostró actividad en pacientes con anemia aplásica refractaria, aproximadamente la mitad de los pacientes tuvieron mejoría en la cuenta celular con respuestas duraderas incluso tras la suspensión del fármaco. En un estudio en 2012 reportado en New England donde se evaluó la respuesta a eltrombopag, se encontró que el 44% de los pacientes tuvo un tipo de respuesta hematológica (parcial y completa) en al menos un linaje a las 12 semanas, nueve pacientes no necesitaron transfusiones de concentrado plaquetario, seis pacientes habían mejorado los niveles de hemoglobina, tres de ellos dependían previamente de transfusiones, nueve pacientes aumentaron recuento de neutrófilos, las biopsias de médula ósea

seriadas mostraron normalización de la hematopoyesis trilineaje en pacientes que respondieron, sin aumento de fibrosis. ⁽³⁹⁾

Al añadir eltrombopag a la terapia inmunosupresora, se observó incremento en la respuesta global de 80% y de respuesta completa de 50%. ⁽³²⁾

Eltrombopag ha sido aprobado para pacientes con anemia aplásica grave refractaria, considerando refractariedad a los pacientes que no respondieron al tratamiento inmunosupresor (timoglobulina de caballo o de conejo más ciclosporina) ⁽¹³⁻³⁷⁾ y por los resultados obtenidos a nivel mundial se ha considerado para ser un fármaco que debería establecerse como parte de la terapia inmunosupresora inicial. ⁽³²⁾

Terapia de soporte

Desde 1991, se otorgaban esquemas cortos de factor estimulante de colonias de granulocitos, asociado principalmente a eventos infecciosos y neutropenia severa.

La terapia transfusional se aplica en aquellos pacientes dependientes, se transfunde concentrado eritrocitario al paciente con datos de síndrome anémico y para que la hemoglobina se mantuviera por arriba de 7g/dL, la transfusión de plaquetas se indica en pacientes con menos de $10 \times 10^3 / \mu\text{L}$ de forma profiláctica y en pacientes con clínica de sangrados. ⁽¹⁸⁾

Sin embargo actualmente nuestro criterio para esta decisión son los datos clínicos, ya que cada transfusión conlleva múltiples riesgos, como sobrecarga de hierro o refractariedad plaquetaria.

Alemtuzumab

Alemtuzumab es un fármaco inmunosupresor efectivo en la recaída y en los pacientes refractarios al tratamiento, este puede administrarse en conjunto con ciclosporina.

Es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra CD52, con actividad citotóxica dependiente de anticuerpo y complemento ⁽³⁶⁾

Scheinberg, P y colaboradores, estudiaron la respuesta a alemtuzumab, el régimen de tratamiento fue el siguiente: la timoglobulina de conejo se administró a dosis de 3.5mg/kg/dosis por 5 días consecutivos y ciclosporina a 10mg/kg/día vía oral, la dosis se ajustó para mantener niveles de ciclosporina plasmático entre 200 y 400ng/mL. Después de administrar 1mg de dosis prueba de alemtuzumab, se administró a 10mg/dosis/día por 10 días en una infusión intravenosa por 2 horas, en niños <50 kg recibieron una dosis de 0.2mg/kg/día por 10 días (dosis máxima 10mg/día). Dentro de la muestra, se analizaron a pacientes que habían presentado refractariedad, aquellos que no obtuvieron respuesta a la terapia con timoglobulina de caballo, de sus resultados fueron, en un total de 54 pacientes, 27 pacientes fueron aleatorizados para recibir timoglobulina de conejo más ciclosporina y 27 alemtuzumab, todos los pacientes que recibieron timoglobulina de conejo más ciclosporina, se evaluaron a los 3 y 6 meses, las tasas de respuesta en pacientes que recibieron alemtuzumab fue de 37% y los que recibieron timoglobulina de conejo 33%, ($p=0.78$), la incidencia acumulada de recaída a los 3 años con timoglobulina de conejo fue 19% y ara alemtuzumab de 9% ($p=0.76$) ⁽³⁷⁾

En los pacientes que recayeron posterior a una adecuada respuesta a timoglobulina de caballo más ciclosporina, se analizaron 25 pacientes de 8 a 75 años, 22 recayeron al tratamiento inicial con timoglobulina de caballo y 3 de esos pacientes recayeron en dos ocasiones con el uso de timoglobulina de conejo; la tasa de respuesta global fue de 56%, de 11 pacientes que no respondieron, 5 fueron tratados con timoglobulina de conejo más ciclosporina, 2 recibieron TCPH,

y 4 solo con manejo de soporte. 4 de 14 que respondieron recayeron posteriormente, la inmunosupresión fue persistente en 3 pacientes y dos pacientes de estos respondieron. La incidencia acumulativa de recaída a 3 años fue de 23%. La sobrevida global a 3 años fue de 86% con alemtuzumab. ⁽³⁷⁾

En otro brazo se utilizó alemtuzumab como terapia inicial, se observó que 8 pacientes que no respondieron a alemtuzumab de forma inicial, se les administró timoglobulina de conejo y ciclosporina y 5 pacientes respondieron, al seguimiento por tres años, la sobrevida fue de 63%. Concluyeron que alemtuzumab puede no ser efectivo como tratamiento inicial comparado con la terapia inicial de timoglobulina de caballo más ciclosporina. ⁽³⁷⁾

Reportaron que alemtuzumab es un tratamiento efectivo en anemia aplásica, con una recuperación hematológica en 37% en pacientes que no respondieron a la terapia inicial con timoglobulina de caballo más ciclosporina y hasta 55% en pacientes con recaída previa. ⁽³⁷⁾

Respuesta a tratamiento

En un estudio Europeo de publicado en la revista de la Asociación Americana de Medicina (JAMA) en 2003 la respuesta se definió en aquel paciente que no presente citopenias, la ausencia de transfusiones y ausencia de administración de factor estimulante de colonias de granulocitos. ⁽¹⁸⁾ Esto se relacionó de manera importante a la supervivencia a un año y la recaída se consideró como la restitución de terapia inmunosupresora. ⁽⁴⁰⁾

De acuerdo al grupo español de trasplante hematopoyético y terapia celular que establecieron una guía sobre el diagnóstico y tratamiento de insuficiencias medulares establecieron los siguientes criterios de respuesta: ⁽⁴¹⁾

Respuesta	Grave/ muy grave	No grave
Completa	Neutrófilos igual o mayor $1,5 \times 10^9/L$ Plaquetas igual o mayor $150 \times 10^9/L$ Hemoglobina según la edad: - 0.5 a 2 años: igual o mayor 10,5 g/dL - 2 a 14 años: igual o mayor 11,5g/dL - >15 años: mujeres: igual o mayor a 12 g/dL hombres: igual o mayor a 13 g/dL	Neutrófilos igual o mayor $1,5 \times 10^9/L$ Plaquetas igual o mayor $150 \times 10^9/L$ Hemoglobina según la edad: - 0.5 a 2 años: igual o mayor 10,5 g/dL - 2 a 14 años: igual o mayor 11,5g/dL - >15 años: mujeres: igual o mayor a 12 g/dL hombres: igual o mayor a 13 g/dL
Parcial	Ausencia del uso de factores de crecimiento, independencia transfusional y Neutrófilos $>0.5 \times 10^9/L$ Plaquetas $<20 \times 10^9/L$ Hb $>8g/dL$	Independencia transfusional (si previamente dependiente) o duplicación o normalización de al menos una de las tres líneas o incremento del valor basal: Neutrófilos igual o mayor a $0.5 \times 10^9/L$ (si inicialmente <0.5) Plaquetas igual o mayor $20 \times 10^9/L$ Aumento igual o mayor 3,0 g/dL de hemoglobina (si inicialmente <6.0 g/dL)
No respuesta	Requerimientos transfusionales y/o Neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$ Plaquetas $<20 \times 10^9/L$ Reticulocitos $<20 \times 10^9/L$	Empeoramiento de las cifras o no cumplen los criterios anteriores

Tabla 3. Criterios de respuesta al tratamiento de anemia aplásica

En Japón en un estudio multicéntrico en 2011 donde participaron 79 hospitales, se analizó el tipo de respuesta de pacientes con anemia aplásica que recibieron terapia inmunosupresora con ciclosporina y globulina antilinfocito de caballo. En aquellos pacientes con anemia aplásica grave o muy grave se definió como respuesta completa, un recuento de neutrófilos mayor a $1.5 \times 10^9/L$, recuento plaquetario mayor a $100 \times 10^9/L$, niveles de hemoglobina mayores a 8 g/dL y que el paciente no requiriera transfusión de hemocomponentes.

Una respuesta parcial se considera el recuento de neutrófilos mayor a $0.5 \times 10^9/L$, recuento plaquetario mayor $20 \times 10^9/L$ y niveles de hemoglobina mayor a 8.0 g/dL, y sin requerimientos transfusionales.

En la clasificación de anemia aplásica no grave, se considera una respuesta parcial los neutrófilos mayores a $1.0 \times 10^10/L$, recuento plaquetario mayor a $30 \times 10^9/L$, niveles de hemoglobina mayor a 8.0g/dL, y que el paciente no requiera transfusiones.

En el paciente con respuesta completa, se estableció al día 180, la dosis de ciclosporina se disminuyó un 10% cada mes. En aquellos pacientes con respuesta parcial, la ciclosporina se mantuvo por 6 meses más para permitir una mejora de los recuentos celulares. ⁽⁴⁾

Resultados del tratamiento inmunosupresor

A nivel mundial en 2003 en un estudio Europeo se encontró una respuesta de 60% a los 3 meses de tratamiento inmunosupresor convencional, 61% a los 6 meses y 58% a los 12 meses; no se obtuvieron diferencias en cuanto al sexo, sin embargo en pacientes más jóvenes se asoció a mejores tasas de respuesta ($p=0.4$). ⁽¹⁸⁾

En un estudio de Japón se analizó la opción de terapia de segunda línea en pacientes con recaída, teniendo dos variantes: La primera con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y la segunda con un segundo ciclo de terapia inmunosupresora.

De 42 pacientes recaídos, 17 recibieron un segundo curso de inmunosupresión, con timoglobulina y ciclosporina, 8 pacientes respondieron a los 6 meses y están vivos. Siete de nueve pacientes que no respondieron al segundo ciclo de terapia inmunosupresora recibieron TCPH como terapia de rescate. 11 pacientes que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 7 se encontraban vivos al momento del estudio (2011).

Se estimó que la supervivencia libre de eventos de falla desde el comienzo de la segunda línea de terapia fue de 63% en TCPH comparado con 47.1% en los grupos que se les administró terapia inmunosupresora ($p=0.96$). La sobrevida

global no difirió entre las dos líneas de tratamientos 84.7% en TCPH y 63.6% en segundo ciclo de terapia inmunosupresora ($p=0.07$).⁽⁴⁾

En un estudio publicado en la revista de New England Journal of medicine de presente año 2022, se realizó un estudio fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto en el que se comparó la terapia inmunosupresora con timoglobulina de caballo más ciclosporina con y sin eltrombopag como tratamiento de primera línea en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave o muy grave. Incluyeron pacientes mayores de 15 años de edad y establecieron dos grupos.

El grupo A, tratados con terapia convencional (timoglobulina de caballo y ciclosporina) y al grupo B tratados con terapia triple inmunosupresora (terapia convencional mas eltrombopag).

Dentro de sus resultados el tiempo establecido fue de 24 meses para determinar respuesta al tratamiento inmunosupresor. Como resultados la respuesta hematológica completa a los 3 meses fue del 10% en el grupo A y 22% en el grupo B ($p=0.01$), las tasas de respuesta global a 3 meses fue mas baja para el grupo A (31%) que en grupo B (59%). 14 pacientes del grupo A respondieron a los 6 meses, 4 con respuesta completa y 10 con respuesta parcial), 11 pacientes del grupo B respondieron a los 6 meses, 4 con respuesta completa y 7 con respuesta parcial); las tasas de respuesta global a los 6 meses fue de 41% en grupo A y 68% en grupo B.⁽⁵⁾

La media de tiempo en el que tuvieron respuesta fue de 8.8 meses en el grupo A y 3 meses en el grupo B. La tasa de respuesta a los 12 meses fue de 33% en el grupo A y 52% en el grupo B, el tiempo de respuesta parcial a completa fue de 5.1 meses en grupo A y 2.7 meses en grupo B.⁽⁵⁾

Entre los pacientes que tuvieron respuesta, el tiempo de independencia de transfusión plaquetaria fue de 68 días en el grupo A y 40 días en el grupo B. El tiempo de independencia de transfusión de concentrado eritrocitario fue de 140 días en grupo A y 51 días en grupo B.⁽⁵⁾

La supervivencia libre de falla ha disminuido en los pacientes que han recibido terapia inmunosupresora hasta 16%, la edad y el intervalo de tiempo entre diagnóstico y tratamiento también son factores predictores de supervivencia. ⁽⁴²⁾ Se observa mejor supervivencia a 5 años en pacientes con anemia aplásica muy grave de 93% que en los pacientes con anemia aplásica grave de 81% ⁽⁴³⁾

En México en el año 2018 en el Hospital General La Raza se estudió la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes pediátricos con anemia aplásica adquirida tratados con terapia inmunosupresora combinada y/o TCPH. Se analizaron 14 pacientes que recibieron terapia inmunosupresora convencional, la edad promedio de 9.85 años, 57.1% con diagnóstico de anemia aplásica muy grave y 42.9% con anemia aplásica grave, el tiempo promedio para el inicio de tratamiento fue de 77.58 días, después de realizado el diagnóstico, la respuesta global al primer ciclo de globulina antilinfocito fue de 42.8%; 21.4% obtuvieron respuesta completa, 35.7% no obtuvieron respuesta. En cuanto a eventos de defunción se observó en tres pacientes equivalente a 21.4% por eventos de sangrado, el tiempo de presentación fue de 11.2 meses, la supervivencia global a 5 años fue de 78.6%. Dentro de las recaídas se presentó en un 42.9% de los pacientes, el tiempo promedio fue de 16.47 meses, la mayoría de los casos pertenecieron a pacientes con anemia aplásica muy grave, sin existir relación estadísticamente significativa $p=0.389$. ⁽⁴⁴⁾

En un estudio en 2003 se encontró que la sobrevida global de todos los pacientes con seguimiento a 7 años pos-tratamiento fue de 55% pacientes menores de 50 años presentaron mayor sobrevida que los de mayor edad (66% vs 38%). Pacientes con neutrófilos absolutos menor a 200/uL al momento del diagnóstico presentaron peor tasa de sobrevida que en aquellos pacientes con más altos recuentos de neutrófilos (48% vs 58%).

Las muertes se presentaron en pacientes con neutropenia severa y ocurrieron dentro de los primeros meses después del diagnóstico. El sexo, edad, etiología y duración de la enfermedad previo al tratamiento inmunosupresor no se

correlaciono con la sobrevida. ⁽¹⁸⁾ la respuesta pos-tratamiento se asoció de manera importante con el pronóstico a largo plazo.

Para los pacientes clasificados con respuesta a los 3 meses, la sobrevida a 5 años fue de 86% comparado con 40% en pacientes que no respondieron.

Los pacientes que tuvieron respuesta en una o dos líneas celulares por arriba de los criterios de respuesta presentaron una sobrevida de 90% a los cinco años, comparado con 42% para pacientes con dos cifras hematológicas por debajo de los criterios de respuesta. ⁽¹⁸⁾

No se presentaron muertes desde el diagnóstico a 3 años después de haber recibido tratamiento y que se clasificaron con respuesta tanto parcial como completa a los 3 meses. 16 pacientes (13%) murieron previo a los 3 meses de evaluación (la mayoría por infecciones fúngicas). ⁽¹⁸⁾

A pesar de la trombocitopenia persistente, pocos pacientes murieron de hemorragia, 6 pacientes murieron por complicaciones de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (quienes no respondieron a terapia inmunosupresora), un total de 7 pacientes se encontraban en protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de los cuales 4 no respondieron a los 3 y 6 meses. Estos 4 presentaron mielodisplasia, solo uno con presencia de monosomía 7 sobrevivió posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. ⁽¹⁸⁾

En el estudio Europeo publicado en 2022, se reportó una supervivencia global a 2 años similar en el grupo A que recibió terapia convencional (85%) comparado con el grupo B que recibió terapia triple inmunosupresora (95%), 22 pacientes murieron durante el estudio (14 del grupo A y 8 del grupo B).

Un total de 23 pacientes se sometieron a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. ⁽⁵⁾ La incidencia acumulativa de recaída a los 18 meses después de obtener una respuesta no difirió significativamente entre ambos

grupos, grupo A (11%), grupo B (19%). La edad avanzada fue el único factor asociado a peor tasa de supervivencia global y el riesgo de recaída.⁽⁵⁾

La definición de recaída, se describe como la reaparición de pancitopenia, luego de por lo menos 3 meses de independencia transfusional, tras excluir la progresión clonal de leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico.⁽¹⁷⁾

El requerimiento de terapia inmunosupresora continua no estaba especificada, esto identificado en el estudio Europeo de 2003 en donde se mantuvo esta terapia en 26 pacientes de 74 clasificados como pacientes que respondieron a los 3 meses.⁽¹⁸⁾

La incidencia acumulativa de recaída entre los pacientes que respondieron fue de aproximadamente 35% a 5 años. La edad, sexo, retraso entre diagnóstico e inicio de terapia inmunosupresora, cuenta de neutrófilos previo a tratamiento, no se asociaron a recaída, tampoco las cuentas hematológicas a los 3 meses.⁽¹⁸⁾

La pancitopenia severa recurrente es inusual y solo una minoría de pacientes requirió nuevamente tratamiento con globulina antilinfocito. De un total de 25 pacientes con recaídas, solo 8 mostraron recuentos sanguíneos decrecientes y otros 6 nuevamente requirieron transfusiones; solo 1 paciente no respondió a la restitución de ciclosporina y ninguno murió. De 9 pacientes que tenían pancitopenia severa, 6 fueron tratados nuevamente con globulina antilinfocito y 3 fallecieron.⁽¹⁸⁾

La mayoría de los pacientes con recaída requirieron administración de ciclosporina posterior al tratamiento, usualmente con dosis bajas para mantener recuentos de cifras hematológicas por arriba de niveles requeridos para evitar transfusiones. Cerca del 90% de los pacientes recaídos continuaron con ciclosporina por 1 a 2 años posterior a terapia y 60% requirieron ciclosporina por 6 a 7 años.⁽¹⁸⁾

Aun los reportes de tasas de recaída en niños son limitadas, en un estudio Japón Takuya Kamio y colaboradores establecieron como recaída a la pérdida respuesta parcial o completa a no respuesta con la necesidad de transfusión de

hemocomponentes, en su estudio participaron 79 hospitales de Japón se trataron 441 niños con anemia aplásica con terapia inmunosupresora convencional considerada como globulina antilinfocito y ciclosporina, 264 pacientes quienes respondieron a la terapia, 15.9% recayeron. La incidencia acumulativa de recaída fue de 11.9% a 10 años, en este estudio se analizaron factores de riesgo de recaídas en donde encontraron una clasificación de no grave y el uso de danazol fueron estadísticamente significativos como factores de riesgo ($p=0.00023$), en contraste con factores de riesgo relativo se encontró que pacientes con infección previa de hepatitis fue significativamente más bajo que los que se diagnosticaron como idiopático ($p=0.043$), la edad, el sexo, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al inicio de tratamiento, la respuesta temprana considerada al día 90 después de la terapia inmunosupresora, el uso de factor estimulante de colonias, no se identificaron como factores de riesgo. ⁽⁴⁾

En este estudio se logró identificar los dos factores importantes para recaída: la clasificación de anemia aplásica no grave ($p=0.02$) y el uso de danazol ($p=0.001$) se mantuvo como estadísticamente significativo. ⁽⁴⁾

La incidencia de recaída en pacientes con anemia aplásica no grave fue de 35.3%, en grave 12.9%, y en muy grave de 12.0%. ⁽⁴⁾

La refractariedad se definió como pobre respuesta al tratamiento de primera línea con terapia inmunosupresora con globulina antilinfocito y ciclosporina, manifestada como la persistencia de citopenias al 6 mes posterior al tratamiento. ⁽³¹⁾

3. Planteamiento del problema

Dentro de las terapias utilizadas para anemia aplásica se encuentra el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y la terapia inmunosupresora, sin embargo aún las tasas de respuesta a la terapia doble inmunosupresora (globulina antilinfocito mas ciclosporina) son bajas, así como las tasas de recaída aún son altas; actualmente se ha considerado agregar eltrombopag como terapia triple inmunosupresora, la cual de acuerdo a la literatura ha presentado un porcentaje más alto de respuesta completa en comparación con pacientes que recibieron doble terapia inmunosupresora.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez no se cuentan con reportes de tasas de respuesta al añadir eltrombopag, por tal motivo es el interés de reportar los resultados de la terapia triple inmunosupresora en pacientes con anemia aplásica adquirida.

4. Pregunta de investigación

¿Cuál es la respuesta terapéutica al añadir eltrombopag en comparación con los pacientes que recibieron doble terapia inmunosupresora en anemia aplásica adquirida en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

5. Justificación

A nivel mundial se evidenció un incremento en las tasas de respuesta y de supervivencia global al añadir eltrombopag a la terapia inmunosupresora. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez no se cuenta con estudios que comparen la respuesta a la terapia habitual con la triple terapia inmunosupresora.

6. Hipótesis

Existe una mejor tasa de respuesta al añadir eltrombopag en comparación con terapia inmunosupresora convencional en pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia aplásica adquirida en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

7. Objetivos

Específico:

Evaluar la respuesta al tratamiento inmunosupresor al añadir eltrombopag en pacientes con anemia aplásica en comparación con los pacientes que recibieron doble terapia de inmunosupresión con anemia aplásica adquirida en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Generales:

1. Describir edad, género, características clínicas y alteraciones de laboratorio al diagnóstico así como celularidad de médula ósea al diagnóstico.
2. Describir la respuesta hematológica a los 3, 6, 12 meses de la terapia triple inmunosupresora.
3. Comparar el tipo de respuesta a los 6 meses con terapia inmunosupresora habitual y al agregar eltrombopag desde el inicio del tratamiento.

8. Metodología

Tipo de estudio:

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

Lugar de realización:

Servicio de Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Población:

Pacientes menores de 18 años con el diagnóstico de anemia aplásica adquirida grave, muy grave o no grave, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez que recibieron triple terapia inmunosupresora de en el periodo comprendido de 2019 a 2022.

Muestreo

No probabilístico de casos consecutivos

Muestra

La muestra estuvo conformada por 5 pacientes con diagnóstico de anemia aplásica adquirida que recibieron terapia triple inmunosupresora con eltrombopag dentro del periodo 2019 y 2022 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años atendidos en Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de anemia aplásica adquirida o inmunomediada determinado por biopsia de médula ósea con celularidad menor de 25 % o celularidad total del 50% pero con menos del 30% de precursores hematopoyéticos.
- Pacientes que recibieron terapia triple inmunosupresora con timoglobulina, ciclosporina y eltrombopag.

Criterios de exclusión

- Pacientes que suspendieron tratamiento.
- Pacientes con expedientes incompletos o que no se encuentren datos requeridos para la evaluación.
- Pacientes con anemia aplásica no inmunomediada o adquirida.
- Pacientes que fallecieron previo a los tres meses de inicio de terapia inmunosupresora.
- Pacientes que no recibieron terapia triple inmunosupresora.

9. Plan de análisis estadístico

Se utilizó el software hoja de cálculo de Excel, procesador de datos Word, programa estadístico SPSS V2.0. Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias, medidas de tendencia central (mediana), y medidas de dispersión (rangos mínimos, máximos).

10. Descripción de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Medición
Sexo	Fenotípico sexual del paciente	Conjunto de características biológicas que corresponden a un género desde el punto de vista biológico	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino
Edad	Tiempo de Vida	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cuantitativa Discreta	Años
Clasificación de Anemia Aplásica	Escala de gravedad de anemia aplásica	Escala acorde a los criterios descritos en la literatura	Cualitativa nominal	No grave Grave Muy grave
Timoglobulina	Medicamento inmunosupresor, antilinfocito T.	Aplicación de Timoglobulina	Cualitativa Dicotómica	Si No
Tipo de Timoglobulina	Globulina empleada de acuerdo con la obtención, equina o conejo	Globulina derivada de conejo Timoglobulina o caballo ATGAM	Cualitativa Nominal	SI NO
Ciclosporina	Polipéptido cíclico que inhibe a la IL-2 producida por linfocitos T.	Aplicación de ciclosporina	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Prednisona	Esteroide, inmunosupresor	Aplicación de Prednisona	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Micofenolato de mofetilo	Ácido micofenólico, inhibidor de inosin-monofosfato deshidrogenasa, que inhibe la síntesis nueva de los nucleótidos de guanosina. Tiene un efecto citostático sobre linfocitos T y B.	Aplicación de Micofenolato de mofetilo	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Eltrombopag	Análogo de trombopoyetina	Aplicación de Eltrombopag	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Hemoglobina	Proteína de transporte de oxígeno presente en los eritrocitos. Cantidad de hemoglobina por unidad de volumen	Anemia grave, cifra de hemoglobina menor a 5 g/dL y anemia no grave, cifra de hemoglobina mayor a 5 g/dL y menor de 8 g/dL	Cuantitativa Discreta	g/dl
Hematocrito	Volumen de eritrocitos con relación al total de	Porcentaje que ocupan los eritrocitos con relación al total de la sangre.	Cuantitativa Discreta	Proporción o razón

	la sangre.			
Reticulocitos	Cantidad cuantificada de reticulocitos por cada 100 eritrocitos en sangre periférica por observación de frotis	Expresada en porcentaje	Cuantitativa continúa Discreta	Proporción
Leucocitos	Cantidad de leucocitos por microlitro determinado en sangre periférica	Leucopenia grave cuenta de leucocitos menor a 2000/uL, leucopenia no grave, cuenta de leucocitos mayor a 2000/uL y menor a 4500/uL	Cualitativa Dicotómica	/uL
Neutrófilos	Número de neutrófilos calculado a partir del porcentaje de estas células en una cuenta manual realizada por microscopia en sangre periférica	Neutropenia muy grave, neutrófilos totales menores a 200/uL, Neutropenia, neutrófilos totales entre 200 y 1500/uL	Cuantitativa Dicotómica	/uL
Plaquetas	Célula originaria del Megacariocito. Cantidad de plaquetas	Trombocitopenia grave, cifra plaquetaria menos a $10 \times 10^9/L$, trombocitopenia no grave, cifra plaquetaria mayor a $10 \times 10^9/L$ a $150 \times 10^9/L$	Cuantitativa Dicotómica	$\times 10^9/L$
Transfusión de concentrado eritrocitario	Administración de un paquete globular desde el momento de diagnóstico hasta la evaluación de respuesta al tratamiento	Expresada con la administración o no durante los periodos a evaluar	Cualitativa dicotómica	SI NO
Transfusión de concentrado plaquetario	Administración de un concentrado plaquetario calculado a 4 U_{m2SC} dosis, desde el momento de diagnóstico hasta la evaluación e respuesta al tratamiento	Expresada con la administración o no durante los periodos a evaluar	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Tiempo entre diagnóstico y tratamiento	Tiempo transcurrido desde que se establece el diagnóstico y se inicia tratamiento inmunosupresor	Tiempo transcurrido en días	Cuantitativa dicotómica	Cuantitativa
Respuesta	Acción mediante	Respuesta completa,	Cualitativa	Nominal

	la cual se evalúan cifras de laboratorios e independencia transfusional para definir la eficacia del tratamiento inmunosupresor	parcial, no respuesta	Nominal	
Recaída	Caída de recuentos de cifras hematológicas y necesidad de transfusión después de haber tenido respuesta completa o parcial	Determinación de recaída de acuerdo a lo estipulado en la literatura	Cualitativa Nominal	SI NO
Tiempo entre respuesta completa o parcial a recaída	Tiempo transcurrido desde que se establece tipo de respuesta (parcial o completa) y que se determina recaída.	Tiempo transcurrido en días	Cuantitativa dicotómica	Cuantitativa
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	procedimiento en el cual células precursoras son infundidas para restaurar la función de la médula ósea	Pacientes que recibieron infusión de células precursoras hematopoyéticas	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Defunción	La desaparición definitiva de signos de vida	Determinar pacientes que fallecieron posterior a la administración de terapia inmunosupresora	Cuantitativa	Cuantitativa

11. Descripción del estudio

Durante el periodo establecido se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de anemia aplásica adquirida que cumplieron los criterios de inclusión de este estudio, los datos obtenidos se recabaron en hoja de Excel y se analizaron con programa SPSS.

12. Aspectos éticos

Se respetarán los principios éticos pertinentes para el desarrollo y conducción del estudio acorde a los estándares internacionales contenidos para la investigación en seres humanos:

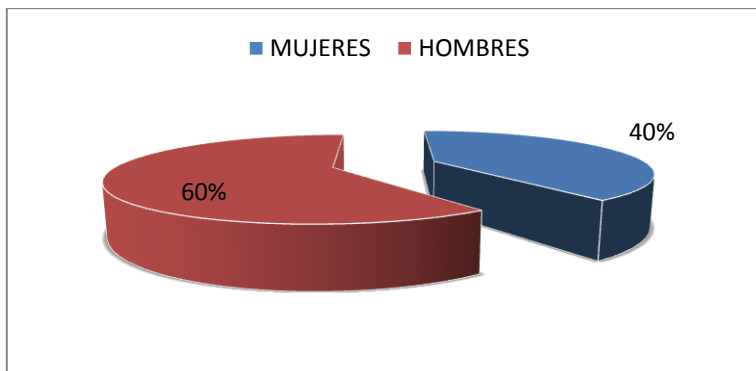
- De acuerdo con el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud la estratificación del presente protocolo de investigación se considera sin riesgo.

13. Resultados del estudio

Se revisaron 19 expedientes dentro del periodo establecido con diagnóstico de anemia aplásica adquirida, de acuerdo a los criterios de exclusión se eliminaron 14 pacientes, 1 paciente por defunción previo a recibir tratamiento, 1 paciente por anemia aplásica secundaria a virus de Epstein Barr, 1 paciente por no contar con datos completos en expediente clínico, 7 pacientes por recibir terapia inmunosupresora convencional y 4 pacientes por recibir inicialmente terapia inmunosupresora convencional con posterior adición de eltrombopag al tratamiento sin embargo no de forma inicial.

La muestra final se conformó de 5 pacientes con diagnóstico de anemia aplásica adquirida que recibieron terapia triple inmunosupresora con eltrombopag como tratamiento de primera línea.

De acuerdo con la distribución por sexo de pacientes con anemia aplásica demostró un predominio del sexo masculino en un 60% a comparación con el 40% del sexo femenino.



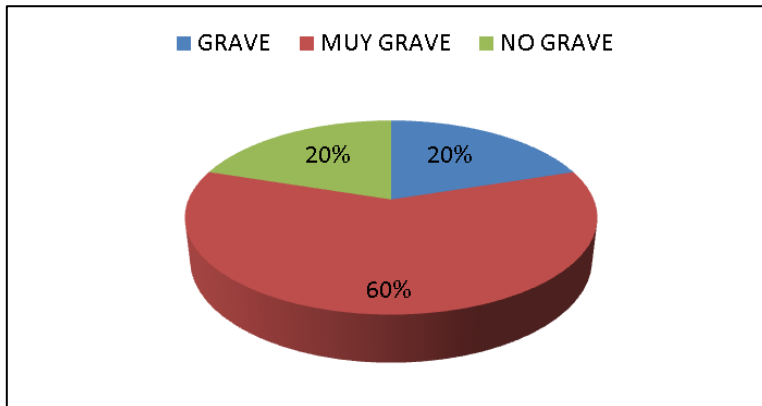
Gráfica 1. Distribución por sexo en anemia aplásica adquirida.

La edad promedio de diagnóstico fue de 7.4 años (con rango de edad 2 a 12 años). En mujeres la edad promedio fue de 4 años, en hombres la edad promedio fue de 9.6 años.

Variable	Mínima	Máxima	Media	Mediana	DE
Edad de diagnóstico	2	12	7.4	7	3.8

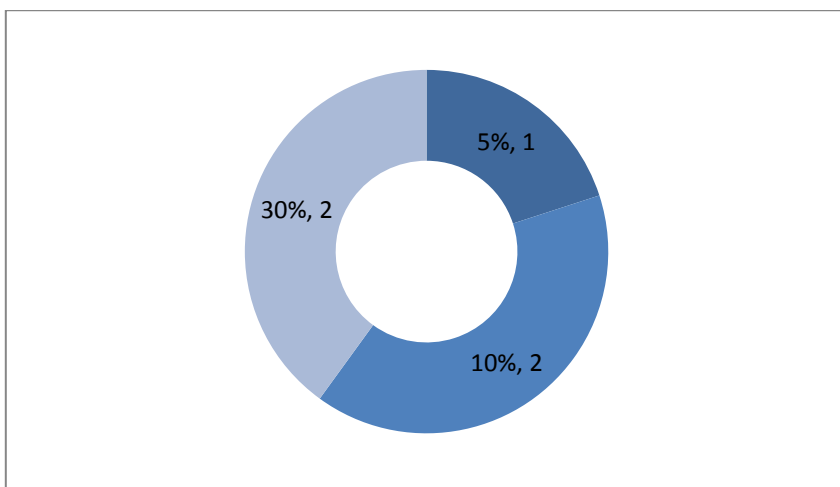
Tabla 4. Descripción de edad en pacientes con anemia aplásica.

De los 5 pacientes, 3 fueron clasificados de acuerdo con los criterios de Camitta como anemia aplásica muy grave, el primer paciente con biometría hemática inicial con neutrófilos totales de 180, con biopsia de médula ósea con celularidad de 30%, el segundo paciente con neutrófilos totales de 155 con resultado de biopsia con 5% de celularidad, el tercer paciente con neutrófilos totales de 120, con celularidad 30%; 1 como anemia aplásica grave ya que contó con neutrófilos totales de 490 con resultado de biopsia de médula ósea 10% y 1 como anemia aplásica no grave con reticulocitos 2.2, neutrófilos totales de 820, plaquetas de 14000, con resultado de biopsia de médula ósea con 10% de celularidad total.



Gráfica 2. Distribución de acuerdo a la clasificación de Camitta.

Los resultados de la biopsia se establecieron de acuerdo con los criterios de Camitta, 2 pacientes contaron 20% de celularidad total, 2 pacientes contaron con 10% de celularidad total y 1 paciente presentó 5% de celularidad, en todos corroborándose diagnóstico de aplasia medular.



Gráfica 3. Descripción de porcentaje de celularidad total en la biopsia al diagnóstico.

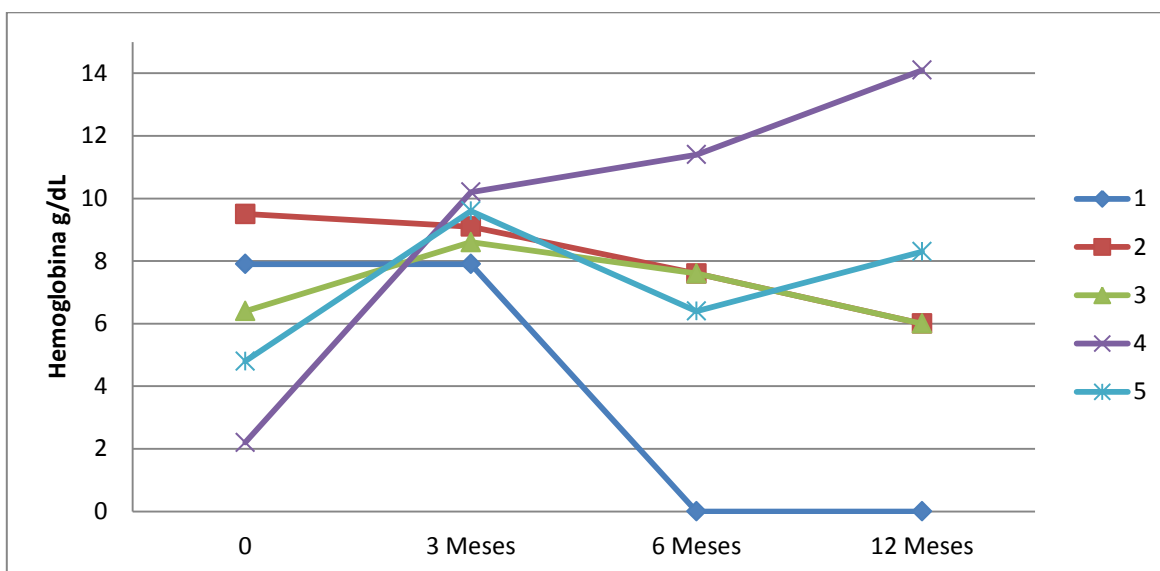
Variable	Mínima	Máxima	Media	Mediana	DE
Tiempo de inicio de terapia (días)	30	210	84	60	64.06

Tabla 5. Descripción del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de terapia triple inmunosupresora

La media del tiempo transcurrido desde el diagnóstico al inicio de tratamiento inmunosupresor fue de 84 días (DE: 64.06). En cuanto a la variación del tiempo transcurrido, 1 paciente tuvo retraso en el diagnóstico de 210 días ya que el resultado de la primera biopsia de médula ósea fue no concluyente, presentó infección por SARS CoV 2 teniendo que estar hospitalizada en área especial para

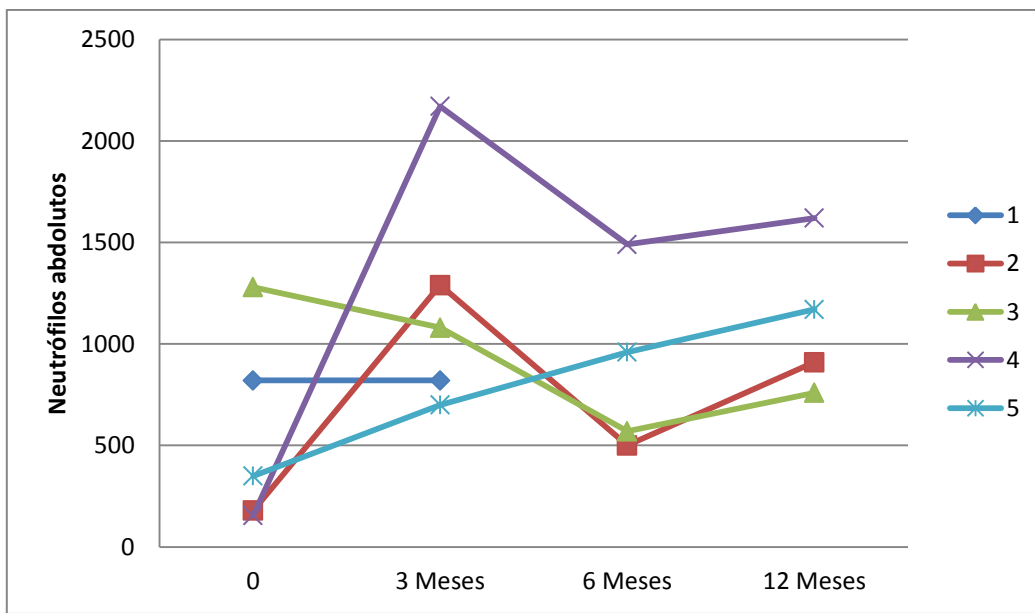
estos pacientes, posteriormente se realizó nueva toma de biopsia de medula ósea y fragilidad cromosómica dentro de los diagnósticos diferenciales sin embargo fueron muestras no concluyentes, teniendo que realizar nueva biopsia de medula ósea con resultado compatible de anemia aplásica.

El comportamiento de la respuesta de acuerdo con las tres líneas celulares, se describen a continuación:



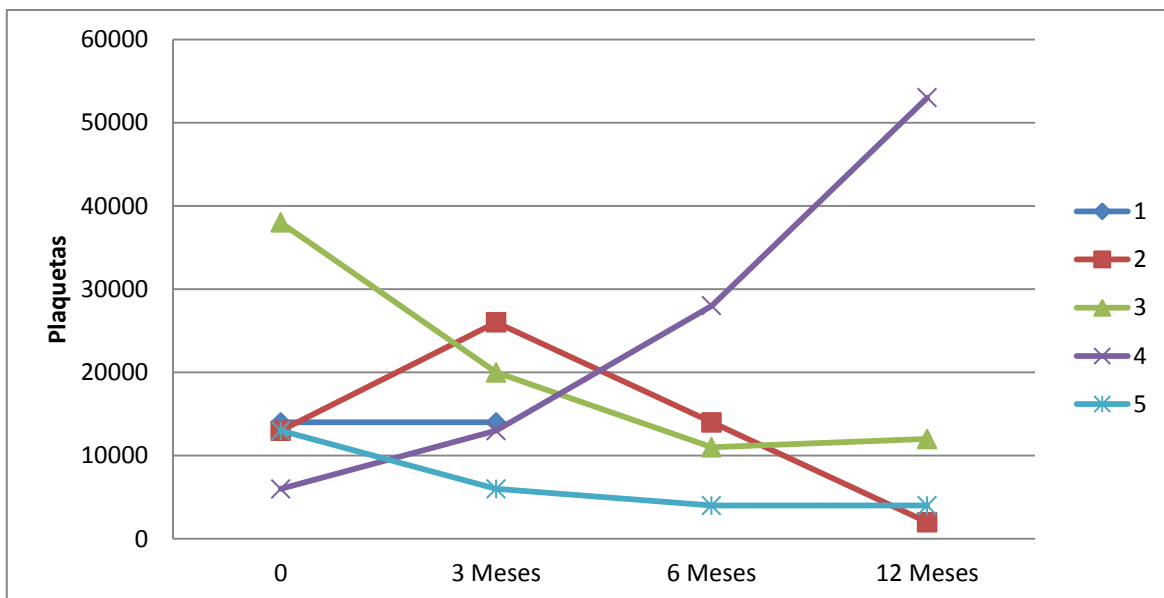
Gráfica 3. Evaluación de la respuesta de la terapia triple de acuerdo a hemoglobina

La cifras de hemoglobina presentaron diferencias entre cada paciente, sin embargo de los 5 pacientes, 1 presentó independencia transfusional desde el tercer mes posterior al inicio de terapia triple inmunosupresora, 3 pacientes presentaron incremento de cifras de hemoglobina a los 3 meses, sin embargo posterior a los tres meses presentan caída de cifras de hemoglobina condicionando el requerimiento de transfusión de concentrado eritrocitario, 1 paciente falleció previo a los 6 meses de evaluación. Actualmente los tres pacientes sin respuesta se encuentran con dependencia transfusional cada 2 a 3 semanas aproximadamente.



Gráfica 4. Evaluación de la respuesta de la terapia triple de acuerdo a neutrófilos

En cuanto a los neutrófilos, los pacientes presentaron fluctuaciones de cifras, sin embargo, se mantuvieron cifras por arriba de 500 neutrófilos totales, 1 paciente presentó respuesta completa en esta línea posterior a tres meses de tratamiento, 2 pacientes presentaron caída de la cifra de neutrófilos posterior a los 6 meses de inicio del tratamiento, 1 paciente presentó incremento de cifras de neutrófilos sin embargo no dentro de metas, 1 paciente que posterior al tercer mes de tratamiento, ameritó hospitalización por neutropenia profunda condicionando choque séptico. Todos los pacientes recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos desde el día uno de tratamiento inmunosupresor, se administraron dosis desde 5 a 10 mcg/kg/dosis con una variación de aplicación de 1 a 7 días por semana, al momento 3 pacientes continúan con soporte con factor estimulante de colonias de granulocitos y 1 se encuentra suspendido.



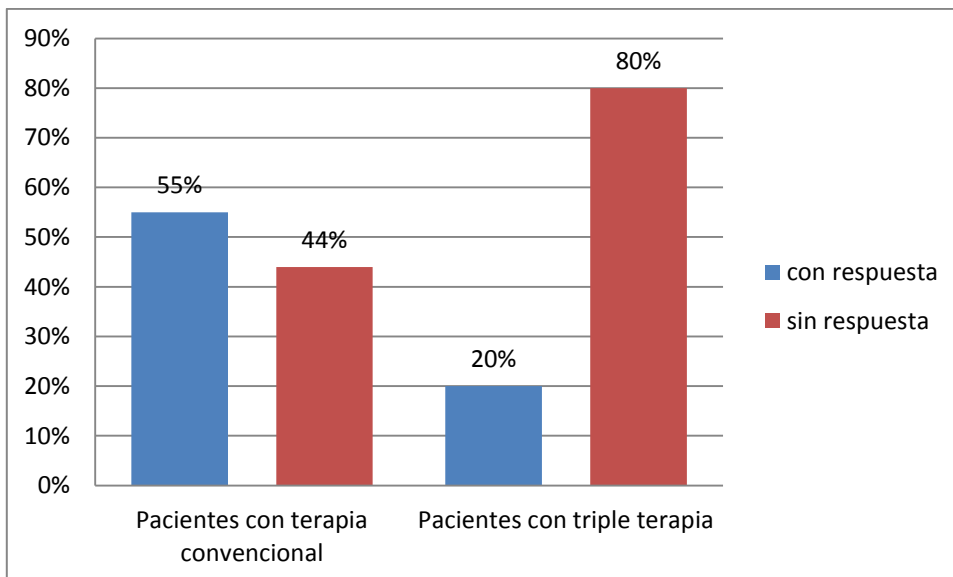
Gráfica 5. Evaluación de la respuesta de la terapia triple de acuerdo a plaquetas

Dentro de la respuesta plaquetaria, 1 paciente presentó independencia transfusional posterior al tercer mes de tratamiento actualmente mantiene cifras plaquetarias por arriba de 50,000, continua con eltrombopag a 100 mg cada 24 horas, 4 pacientes persistieron con cifras disminuidas de acuerdo a las metas de respuesta establecidas. Actualmente 3 pacientes mantienen cifras plaquetarias de 1000 a 20000, requieren transfusión de concentrado plaquetario cada 2 semanas aproximadamente por datos clínicos de sangrado, todos continúan con la administración de eltrombopag, 3 pacientes con 100 mg y 1 paciente con 150 mg.

De los 5 pacientes que recibieron terapia triple inmunosupresora con eltrombopag de forma inicial, 1 paciente presentó respuesta parcial, ya que no requería transfusión de hemocomponentes de ninguna de las 3 líneas, sin embargo, no alcanzó respuesta completa de cifras hematológicas. 1 paciente falleció a los 5 meses posteriores al inicio de tratamiento secundario a sepsis y 3 sin respuesta, ya que no alcanzaron independencia transfusional ni cumplieron con cifras hematológicas de respuesta parcial o completa.

En esta tesis se compararon los resultados del estudio de publicado por Ramírez Villegas, R. C. en 2021 del Hospital Infantil de México, en donde se analizaron 16 pacientes con diagnóstico de anemia aplásica adquirida y que recibieron terapia inmunosupresora habitual con globulina antilinfocito mas ciclosporina, se compararon con los pacientes analizados en este estudio, los cuales fueron 5 pacientes que recibieron terapia triple inmunosupresora.

Se obtuvo un porcentaje que describe cuantos pacientes presentaron algún tipo de respuesta, ya sea aprcial o completa y se compararon de acuerdo al tipo de terapia recibida.



Gráfica 6. Comparación de presentación de respuesta de acuerdo a la terapia recibida.

Se encontró que de los pacientes que recibieron terapia convencional, 55.6% presentó respuesta y 44.4% no obtuvo respuesta; de los pacientes que recibieron triple terapia inmunosupresora 20% presentó respuesta y 80% no presentó respuesta.

En cuanto a la dosis administrada de eltrombopag, 4 pacientes iniciaron con 50 mg cada 24 h, 1 paciente inició con 75 mg, al momento 3 pacientes se encuentran con 100 mg cada 24 h y 1 paciente con dosis máxima de 150 mg.

De los pacientes que recibieron terapia triple inmunosupresora, 1 paciente se le realizó TCHP a los 12 meses posterior al tratamiento. Actualmente 3 pacientes se encuentran en protocolo de trasplante por no presentar respuesta.

14. Discusión

La anemia aplásica adquirida es una patología descrita como inmunomediada, que de acuerdo a la historia terapéutica publicada a nivel mundial, ha presentado buenas respuestas hematológicas a la terapia inmunosupresora, recientemente en la literatura se describe la terapia triple inmunosupresora con eltrombopag, lo cual ha presentado mejores tasas de respuesta.

La clasificación de anemia aplásica más frecuente encontrada fue muy grave 60% (n=3), se relaciona con el estudio realizado en Hospital la Raza con 57.1%. No relacionado con los estudios realizados en el Hospital Infantil de México en donde se encontró que la anemia aplásica grave fue la más frecuente con 60.9% y muy grave de 39.1%.

El sexo masculino fue el más frecuente 60% (n=3), el sexo femenino correspondió al 40% (n=2), no se relaciona a lo encontrado en estudios previos en nuestra población en donde se encontró una prevalencia mayor en mujeres.

De los pacientes que recibieron terapia triple inmunosupresora con eltrombopag de forma inicial se encontró que el 80% (n=4) no presentaron respuesta y 20% (n=1) presentó respuesta parcial; esto no se relaciona a lo descrito a nivel internacional en donde se reportan mejores tasas de respuesta global con la terapia triple inmunosupresora de 68%, en comparación con la terapia inmunosupresora habitual de 41%. Sin embargo, hace falta experiencia en este Instituto Nacional de Salud ya que se cuenta con el medicamento desde hace poco tiempo, al ser una enfermedad con incidencia muy baja, 3 años de estudio es poco tiempo para haber obtenido una muestra significativa.

Al momento de la evaluación de la respuesta hematológica de acuerdo con los criterios de Camitta, se observó que el incremento de hemoglobina fue bajo, 4

pacientes presentaron clínica de síndrome anémico ameritando transfusiones de concentrado eritrocitario, solo 1 paciente presento independencia transfusional.

En la línea de los neutrófilos, los pacientes recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos como terapia de soporte, 1 paciente persistió con neutropenia presento choque séptico, solo a un paciente se logró retirar el factor estimulante de colonias de granulocitos manteniendo cifras de neutrófilos en metas establecidas para respuesta.

Dentro de la respuesta de acuerdo a la línea plaquetaria, las cifras presentaron pobre incremento, 4 pacientes persistieron con dependencia transfusional de concentrados plaquetarios debido a datos clínicos de sangrado y solo 1 paciente presento independencia transfusional.

La hipótesis establecida en nuestro estudio no se cumple, por lo que se deberán evaluar en futuros estudios los factores que pudieran condicionar la efectividad del tratamiento en nuestra población, por ejemplo, los ingresos hospitalarios de pacientes por procesos infecciosos que genere interrupción del tratamiento inmunosupresor, fármacos asociados que disminuyan la biodisponibilidad de eltrombopag, el uso o no de factor estimulante de colonias de granulocitos etc.

Dentro de los pacientes que recibieron terapia triple inmunosupresora, 1 falleció debido a choque séptico; presentó retraso para el inicio de tratamiento debido a demora para completar abordaje diagnóstico de anemia aplásica; su clasificación fue anemia aplásica no grave, esta clasificación se ha descrito como indicador para recaída, en un estudio realizado en el Hospital Infantil de México en el año 2013 se encontró esta demora como factor de riesgo para no presentar adecuada respuesta.

15. Conclusiones

1. Dentro de los pacientes investigados en este estudio la clasificación de anemia aplásica muy grave fue la más prevalente.
2. La edad de presentación tiene un pico de incidencia de 7 a 8 años en todos los estudios mencionados realizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
3. Al añadir eltrombopag a la terapia inmunosupresora desde el primer día de tratamiento no demostró mejoría en cifras hematológicas al momento de los puntos de corte para evaluar la respuesta de acuerdo con la literatura mundial.
4. Dentro de los casos que fallecieron uno contaba con el diagnóstico de anemia aplásica no grave, lo cual de acuerdo a la literatura se considera de mal pronóstico ya que se ha descrito como indicador de recaída.
5. Se deberán realizar futuros estudios en donde se evalúen y analicen los factores que pudieran estar implicados en la efectividad del tratamiento en nuestra población.
6. El porcentaje de respuesta con la terapia convencional fue mayor con respecto a la terapia triple habitual, esto comparado con los dos estudios realizados en esta institución del año 2013 y 2021.
7. La respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional presentó mayor porcentaje de respuesta, sin embargo dentro de esos pacientes, dos presentaron recaída. En cuanto a la terapia triple inmunosupresora este evento no es posible analizarlo en este estudio.

Fortalezas

8. Es el primer estudio en donde se compara la terapia convencional versus terapia triple inmunosupresora en el Hospital Infantil de México.

Limitantes

9. Se debe de optimizar la disposición del suministro de fármacos incluidos dentro de la terapia triple inmunosupresora para garantizar el inicio en tiempo y forma la dosis adecuada y disminuir las interrupciones del tratamiento.
10. Se necesita un mayor número de pacientes para que los resultados sean estadísticamente significativos.

16. Limitación del estudio

El tamaño de la muestra ya que la prevalencia de esta enfermedad es baja (1-2 por millón de habitantes) y la cantidad de pacientes a las que se les administró el trombopag aún es corto ya que contamos con el medicamento de forma reciente.

17. Cronograma de actividades

<u>ACTIVIDADES</u>	08.2021	09.2021	10.2021	11.2021	12.2021	01.2022	02.2022	03.2022	04.2022	05.2022	06.2022
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.	X	X	X	X	x	X	x	X	x	X	X
DISEÑO PROTOCOLO	X	X	X	X	x	X	x				
COMITÉ INVESTIGACIÓN A REVISIÓN	X										
RECOPIACIÓN DE RESULTADOS							x	X	x		
ANÁLISIS DE RESULTADOS									x	X	
ENTREGA DE TESIS											X

18. Referencias bibliográficas

- 1.- Young, N. S. Aplastic anemia. *The New England Journal of Medicine*. 2018 .379(17), 1643–1656.
- 2.- Camitta, B. M., Thomas, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood*. 1979. 53(3), 504–514.
- 3.- Elizabeth, S. V., et al. Estudio y tratamiento de la anemia aplásica en México: una perspectiva sobre el estado actual. *Rev Hematología*. 2004; 5(1): 1-79
- 4.- Kamio, T., Ito, et al. Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. *Haematologica*, 2011, 96(6), 814–819.
- 5.- Peffault de Latour, R., et al. Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic anemia. *The New England Journal of Medicine*, 2022; 386(1), 11–23.
- 6.- Townsley, D. M., Scheinberg, P., et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *The New England Journal of Medicine*, 2017; 376(16), 1540–1550.
- 7.- Ramírez Villegas, R. C. Factores pronósticos que predicen respuesta completa y parcial a globulina antilinfocito en pacientes con anemia aplásica inmunomediada grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2012-2018. Universidad Nacional Autónoma de México. 2021.
- 8.- Montané, E., Ibáñez, L., et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*, 2008; 93(4), 518–523.
- 9.- World Health Organization. Anaemia. *Who.Int*. Retrieved June 4, 2022, from <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/anaemia>
- 10.- Morales Polanco, M. R., & Pizzuto Chavez, J. (1989). Resultados del tratamiento de la anemia aplastica grave con globulina antilinfocitaria. *Gaceta médica de México*. 1989; 124(3-4) 97-104.
- 11.- Moreno González, A. M. Factores pronósticos que predicen respuesta completa y parcial a globulina antilinfocito en pacientes con anemia aplásica

idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2001-2011. Universidad Nacional Autónoma de México. 2013.

12.- Townsley, D. M., Dumitriu, B., et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *The New England journal of medicine*, 2016; 374(20), 1922–1931. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1515319>

13.- Elizabeth, S. V., et al. Estudio y tratamiento de la anemia aplásica en México: una perspectiva sobre el estado actual. *Rev Hematología*. 2004; 5(1): 1-79

14.- Stuart H, O. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of infancy and childhood. ELSEVIER Inc. 2015.

15.- Cabrera, Aguilar, W, & Tejada-Arteaga, S M. Anemia Aplásica: un reto en nuestro medio. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 2019; 60(2), 46-48.

16.- Rosa, Flores, G, et al. El renacimiento del trasplante alogénico en anemia aplásica grave. *Revista hematología*. 2022, 23(1), 27-31.

17.- Brodsky, A. Síndromes de falla medular. *Guías de diagnóstico y tratamiento*. 2017.

18.- Rosenfeld, S., Follmann, D., et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: Association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2003, 289(9), 1130. <https://doi.org/10.1001/jama.289.9.1130>

19.- Moore, C. A., & Krishnan, K. Aplastic Anemia. *StatPearls* 2021.

20.- Venengas, Coello, S. M. Experiencia en el abordaje y manejo de anemia aplásica en un Hospital público del Perú en el periodo 2010 a 2020. 2021. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

21.- Killick, S. B., Bown, N., Cavenagh, J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 2016; 172(2), 187–207.

22.- Iftikhar, R., Chaudhry, Q. U. N., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: current indications and transplant strategies. *BloodReviews*, 2021;47(100772)

23.- Bacigalupo, A. et al. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*, 2017; 129(11), 1428–1436.

- 24.-** Kosaka, Y., Yagasaki, H., Sano, K., et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood*, 2008; 111(3), 1054–1059.
- 25.-** Drexler, B., & Passweg, J. (2021). Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Therapeutic Advances in Hematology*, 2021 12, 2040620721998126.
- 26.-** Townsley, D. M., Scheinberg, P., et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *The New England Journal of Medicine*, 2017; 376(16), 1540–1550.
- 27.-** Montaña-Figueroa, Efreem H., & Gómez-Almaguer, David. Anemia aplásica. *Gaceta médica de México*, 2021; 157(Supl. 3), S52-S54. Epub 25 de abril de 2022.
- 28.-** Socié, G., Rosenfeld, S., Frickhofen, N., Gluckman, E., & Tichelli, A. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Seminars in Hematology*, 2000; 37(1), 91–101.
- 29.-** Scheinberg, P., Nunez, O., Weinstein, B., et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *The New England Journal of Medicine*, 2011; 365(5), 430–438.
- 30.-** Hinterberger, Fischer, M., Höcker, P., et al. Oral cyclosporin-A is effective treatment for untreated and also for previously immunosuppressed patients with severe bone marrow failure. *European Journal of Haematology*, 1989; 43(2), 136–142.
- 31.-** Marsh, J. C. W., & Kulasekararaj, A. G. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? *Blood*, 2013; 122(22), 3561–3567.
- 32.-** Townsley, D. M., Scheinberg, P., Winkler, T., et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *The New England Journal of Medicine*, 2017; 376(16), 1540–1550.
- 33.-** Ghanima, W., Cooper, N., Rodeghiero, F., et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*, 2019; 104(6), 1112–1123. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212845>
- 34.-** Olnes, M. J., Scheinberg, P., Calvo, K. R., et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *The New England Journal of Medicine*, 2012; 367(1), 11–19.

- 35.-** Novartis drug Promacta® receives FDA Breakthrough Therapy designation for first-line use in severe aplastic anemia (SAA). (n.d.). Novartis. Retrieved May 24, 2022.
- 36.-** Risitano, A. M., & Schrezenmeier, H. Alternative immunosuppression in patients failing immunosuppression with ATG who are not transplant candidates: Campath (Alemtuzumab). *Bone Marrow Transplantation*, 2013; 48(2), 186–190.
- 37.-** Scheinberg, P., Nunez, O., Weinstein, B., et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. *Blood*, 2012; 119(2), 345–354.
- 38.-** Saracco, P., Quarello, P., Iori, A. P., et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up: Immunosuppression in Aplastic Anaemia. *British Journal of Haematology*, 2008; 140(2), 197–205.
- 39.-** Scheinberg, P., & Young, N. S. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*, 2012; 120(6), 1185–1196.
- 40.-** Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 1995; 85:3058-3065.
- 41.-** Grupo Español de trasplante hematopoyético y terapia celular. Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de Insuficiencias Medulares. Treelogy Medical Marketing S.L. 2019.
- 42.-** Bacigalupo, Andrea. Bone marrow transplantation for acquired severe aplastic anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2014; 28(6), 1145–1155.
- 43.-** Guinan, E. C. Acquired aplastic anemia in childhood. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2009; 23(2), 171–191.
- 44.-** Martínez Villegas, O., & Rodríguez Cedeño, E. R. Supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes pediátricos con anemia aplásica adquirida tratados con terapia inmunosupresora combinada y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos. Universidad Nacional Autónoma de México. 2018.