



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Título: "EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y EL  
TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE ANEMIA APLÁSICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA"

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. NORMA MONTSERRAT HERNÁNDEZ DÍAZ

TUTOR DE TESIS:

DRA NORMA LÓPEZ SANTIAGO

ASESORES METODOLÓGICOS:

DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**TÍTULO DE TESIS  
EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y EL TRASPLANTE DE  
CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ANEMIA  
APLÁSICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



**DR. AARON PACHECO RIOS  
ENCARGADO DE DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**



**DRA. NANCY EVELYN AGUILAR GOMEZ  
ENCARGADA DE LA SUBDIRECCIÓN DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN  
EDUCATIVA**



**DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA  
TUTOR DE TESIS**



**DR. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ  
ASESOR METODOLÓGICO**

<b>Índice</b>	<b>Páginas</b>
1. Resumen.....	4-5
2. Marco teórico.....	6-12
3. Planteamiento del Problema .....	12
4. Justificación .....	13
5. Hipótesis.....	13
6. Objetivo General y Específicos .....	13-14
7. Material y Métodos .....	14-15
8. Resultados .....	44-49
9. Discusión .....	49-51
10. Conclusión .....	51-52
11. Bibliografía.....	53-55

## RESUMEN

### Introducción

La anemia aplásica es una enfermedad rara, caracterizada por insuficiencia en la médula ósea, con ausencia de proceso mieloproliferativos o fibróticos. El Trasplante de Células Hematopoyéticas, sigue siendo el tratamiento de primera línea en población pediátrica. Sin embargo, terapia inmunosupresora, la cual está compuesta por dos fármacos, la globulina antitimocítica (GALT) + Ciclosporina, es un tratamiento estándar, en el cual se ha logrado evidenciar una mejoría considerable en dos tercios de los pacientes tratados con este esquema.

### Planteamiento del problema

Realizar una evaluación en el tratamiento de primera línea empleado en los pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica, ya que no todos los pacientes cuentan con acceso a la posibilidad de un trasplante de células madre hematopoyéticas, por lo que se busca determinar el pronóstico y sobrevida de estos pacientes. Asimismo, como sabemos, en México los hospitales que realizan seguimiento y tratamiento a los pacientes con anemia aplásica son de tercer nivel, por lo que no todos los pacientes tienen la oportunidad de recibir un tratamiento de forma oportuna o incluso no todos cuentan con el tratamiento farmacológico, lo cual tiene un impacto importante en la sobrevida de los pacientes.

### Justificación

Actualmente la incidencia de anemia aplásica en México ha ido en aumento principalmente en adolescentes, por lo que se busca demostrar la efectividad del tratamiento de acuerdo con el estado actual de los pacientes.

### Objetivos

Determinar la efectividad del tratamiento en los pacientes con anemia aplásica dependiendo del farmacológico o trasplante de células hematopoyéticas.

Evaluar la respuesta hematológica obtenida con las dos modalidades de tratamiento  
Analizar tiempo de respuesta con base en la elevación de leucocitos y plaquetas, así como pruebas de función hepática.

Analizar secuencia de respuesta de leucocitos y plaquetas, así como pruebas de función hepática a través del tiempo.

Reportar las complicaciones asociadas a los diferentes tipos de tratamiento recibido.  
Analizar tasa de supervivencia global entre los grupos de interés.

#### Tipo de estudio

Es un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico.

#### Criterios de selección

Pacientes de 0 meses a 18 años del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de anemia aplásica que recibieron tratamiento farmacológico y/o Trasplante de Células Hematopoyéticas.

#### Descripción del estudio

Se realizará una búsqueda de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica en el Instituto Nacional de Pediatría, clasificando su edad, sexo, si tuvo antecedente de exposición a tóxicos, su biometría hemática y pruebas de función hepática a su ingreso. Se evaluará la respuesta al tratamiento de acuerdo con el número de transfusiones recibidas.

#### Análisis estadístico

Se elaborará una base de datos en formato Excel con todas las variables previamente seleccionadas para el estudio y posteriormente se exportará al paquete estadístico SPSS versión 21. Las variables cualitativas serán descritas con tasas y proporciones, las cuantitativas con medias o medianas, según su distribución. Para el análisis inferencial de las variables se utilizarán pruebas de hipótesis según el tipo de variables con Chi Cuadradas o Pruebas de T como abordaje inicial; posteriormente, se determinarán riesgos relativos como una de las medidas de efectividad.

## MARCO TEÓRICO Y/O ANTECEDENTES

“La anemia aplásica (AA) es una enfermedad rara y grave caracterizada por insuficiencia hematopoyética primaria crónica (médula ósea (MO)) secundaria a la ausencia de precursores hematopoyéticos”. (ElGohary, G. (2020). Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT). Bone marrow transplantation. p. 1). “Es un síndrome de insuficiencia de la médula ósea, poco frecuente, inmunomediado y adquirido, el cual se caracteriza por presencia de citopenias en sangre periférica y presencia de hipocelularidad sin signos de displasia en la médula ósea”. (Kelaidi, C., (2021). Severe aplastic anaemia in children: Impact of histopathology profile and treatment on very long-term outcomes. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. p. 2).

“Paul Ehrlich fue el primero en describir la enfermedad en 1888, mientras inspeccionaba a una mujer embarazada. Sin embargo, fue hasta 1904 cuando el término “anemia aplásica” fue acuñado por Louis Henri Vaquez y hasta inicios del siglo XX las manifestaciones clínicas fueron descritas por Richard C. Cabot y otros patólogos”. (Mar, I. (2023). Aplastic anemia: a new pharmacological challenge in clinical practice. p. 38).

“La patogénesis es el resultado de la destrucción de células hematopoyéticas, secundario a tres mecanismos, el primero, por lesión directa que afecte el microambiente estromal de la médula ósea; segundo, una alteración en la producción y liberación de los factores hematopoyéticos de crecimiento y el tercero, la presencia de un síndrome congénito o adquirido que afecta la médula ósea”. (Young N. S. (2018). Aplastic Anemia. The New England journal of medicine. p. 1, 2).

“Aunque es raro en la población occidental y norteamericana, su prevalencia es relativamente alta en la población asiática. En su patogénesis, los mecanismos inmunológicos involucrados resultan en la destrucción inmunológica de las células madre hematopoyéticas, por lo que, si no reciben tratamiento oportuno, la mayoría

de los pacientes mueren secundario a infecciones y/o hemorragias”. (Ahmed, P. (2020) Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases. Hematology (Amsterdam, Netherlands). p. 48).

“La tasa de incidencia mundial estimada es de 2-2.3 casos/millón por año. La incidencia en Asia es de dos a tres veces mayor, alcanzando hasta 7,4 casos/millón por año”. (Ahmed, P. (2020). Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases. Hematology (Amsterdam, Netherlands). p. 50).

“Los datos epidemiológicos han revelado la incidencia de AA en Europa, Israel, Estados Unidos de América y Brasil de aproximadamente 2 casos nuevos por millón de habitantes por año, mientras que en China, Malasia, México y Tailandia la incidencia es ha demostrado mayor oscilando entre 3,9 y 7,4 casos nuevos por millón de habitantes al año”. (Serdan, G. (2016). Acquired aplastic anemia: a demographic, clinical, and therapeutic survey of a single institution in Mexico City. Revista Hematología Mexicana. p. 83).

“En casi todos los estudios basados en la población, la proporción de sexos es cercana a 1:1. Se han observado dos picos principales de incidencia por edad, el primero, en los adultos jóvenes (20-25 años) y el segundo en mayores de 6 años. La mediana de edad en el momento del diagnóstico en niños y adolescentes es de 8 a 9 años”. (Furlong, E. (2020). Aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management. Journal of Paediatrics and Child Health. p. 1); (Serdan, G. (2016). Acquired aplastic anemia: a demographic, clinical, and therapeutic survey of a single institution in Mexico City. Rev Hematol Mex. p. 83).

“Aunque los pacientes tienen riesgo de mortalidad debido a hemorragia o infección, la supervivencia general es >90 % después del tratamiento con terapia inmunosupresora (IST) o trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT)”. (Shimano, K. (2021). Diagnostic work-up for severe aplastic anemia in children: Consensus of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium. American Journal of Hematology. p. 1493).

“Se desconoce la causa exacta de la anemia aplásica, diferentes hipótesis han sugerido causas genéticas y/o ambientales. Asimismo, se ha observado la predisposición genética y ciertos alelos HLA están asociados con la patogenia

debido a que el inicio de la enfermedad es a una edad temprana”. (Ahmed, P. (2020) Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases. Hematology (Amsterdam, Netherlands). p. 48).

“Los factores ambientales asociados con la enfermedad incluyen radiaciones, toxinas, drogas, virus y productos químicos. La enfermedad puede seguir al embarazo, hepatitis viral y trastornos inmunológicos. Actualmente, se ha observado que los factores ambientales juegan un papel predominante en el desarrollo de la enfermedad, por encima de la genética”. (Ahmed, P. (2020) Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases. Hematology (Amsterdam, Netherlands). p. 48).

“La mayoría de las anemias aplásicas idiopáticas son consecuencia de la destrucción inmune mediada por las células hematopoyéticas, dando como resultado la presencia de diferentes grados de pancitopenia”. (Mar, I. (2023). Aplastic anemia: a new pharmacological challenge in clinical practice. p. 38, 39).

“Para clasificar la gravedad de la enfermedad se han utilizado los criterios de Camitta”: (Mar, I. (2023). Aplastic anemia: a new pharmacological challenge in clinical practice. p. 40).

- Anemia Aplásica Severa (SAA):

  - “Médula ósea con una celularidad <25% de lo normal”

  - Presentar al menos 2 de las siguientes condiciones:

    - “Recuento de neutrófilos <0.5 x 10<sup>9</sup>L”

    - “Recuento de plaquetas <20 x 10<sup>9</sup>L”

    - “Recuento de reticulocitos <20 x 10<sup>9</sup>L”

- Anemia Aplásica Muy Severa (VSAA):

  - “Todos los criterios de la SAA más un recuento de neutrófilos <0.2 x 10<sup>9</sup>L”

- NSSA: No cumple los criterios para SAA o VSAA.

“Las manifestaciones clínicas iniciales de la Anemia Aplásica son fatiga, debilidad, palidez y cefalea. Posteriormente, se observa la presencia de petequias en piel y mucosas, epistaxis o gingivorragia, los cuales son datos que nos indican la presencia de trombocitopenia”. (Mar, I. (2023). Aplastic anemia: a new pharmacological challenge in clinical practice. p. 39).

“El desarrollo natural de la enfermedad conduce a complicaciones relacionadas con la presencia de citopenias que ponen en peligro la vida, principalmente se ha observado la presencia de infección y hemorragia. Históricamente, el tratamiento de la AA consistía en andrógenos, corticosteroides y atención de apoyo, con resultados mediocres a corto y largo plazo”. (Kelaidi, C. (2021). Severe aplastic anaemia in children: Impact of histopathology profile and treatment on very long-term outcomes. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. p. 2).

“El tratamiento de primera línea de la AA depende de la gravedad de la enfermedad, la disponibilidad de donantes y la edad del paciente”. (ElGohary, G. (2020) Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT). *Bone marrow transplantation*. p. 2).

“En los datos que se han establecido actualmente demuestran que el trasplante de células madres hematopoyéticas (HSCT) es el tratamiento de primera línea en población pediátrica y en adultos”. (Mar, I. (2023). *Aplastic anemia: a new pharmacological challenge in clinical practice*. p. 40).

“En una encuesta reciente del Consorcio de Anemia Aplásica Pediátrica de América del Norte (NAPAAC), el HSCT se declaró como la terapia de primera línea preferida en niños con AA que tienen un hermano idéntico al antígeno leucocitario humano (HLA)”. (Lesmana, H. (2021). *Eltrombopag in children with severe aplastic anemia*. *Pediatric Blood and Cancer*. p. 2). “En niños y adultos jóvenes (entre 40 y 50 años) que tienen un hermano donante compatible (MSD), el enfoque de primera línea preferible es el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)”. (ElGohary, G. (2020) Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT). *Bone marrow transplantation*. p. 2). “Sin embargo, si no se identifica un familiar donante compatible con HLA y no se logra encontrar otro donante, el tratamiento de elección es la terapia inmunosupresora”. (Rogers, Z. (2019). *Immunosuppressive therapy for pediatric aplastic anemia: a*

North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium study. *Haematologica*. p.1975). “Debido a que la opción de un trasplante de donante compatible sin relación familiar suele ser descartada debido al alto riesgo de complicaciones que condicionan al paciente a un mayor riesgo de mortalidad temprana”. (Pulsipher, M. (2020). A study assessing the feasibility of randomization of pediatric and young adult patients between matched unrelated donor bone marrow transplantation and immune-suppressive therapy for newly diagnosed severe aplastic anemia: A joint pilot trial of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium and the Pediatric Transplantation and Cellular Therapy Consortium. *Pediatric blood & cancer*. p. 3).

“El trasplante de donante alternativo está indicado en pacientes jóvenes elegibles que fracasan en la terapia inmunosupresora (recaída o desarrollo de trastornos clonales). La fuente de donante alternativa preferida en ausencia de un MSD es un donante no emparentado compatible (MUD). En ausencia de un MUD, los donantes familiares haploidénticos ofrecen la ventaja de una disponibilidad inmediata para casi cualquier paciente y una dosis celular aceptable en comparación con las células madre de la sangre del cordón umbilical. La aloreactividad bidireccional en el contexto del TCMH haploidéntico (haploHSCT) puede provocar enfermedad de injerto contra huésped (EICH) o rechazo del injerto y representa un inconveniente importante del haploHSCT”. (EIGohary, G. (2020) Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT). *Bone marrow transplantation*. p. 2).

“La terapia inmunosupresora está compuesta por dos fármacos, la globulina antitímocítica (GALT) + Ciclosporina como tratamiento estándar, debido a que se ha logrado evidenciar una mejoría considerable en dos tercios de los pacientes tratados con este esquema”. (Mar, I. (2023). *Aplastic anemia: a new pharmacological challenge in clinical practice*. p. 40, 41).

“Actualmente se ha visto que el 70% de los pacientes responden a la terapia inmunosupresora logrando demostrar restauración sostenida de la hematopoyesis.

Sin embargo, entre el 5% y 10% desarrollan síndromes mielodisplásicos (MDSS) o leucemia mieloide aguda (LMA), por lo que la anemia aplásica se considera un estado preleucocitario similar al MDSS de menor riesgo”. (Imi, T. (2018). Sustained clonal hematopoiesis by HLA-lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia. *Blood advances*. p.1000–1001); (Winkler, T. (2019). Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. *Blood*. p. 2575-2576).

“Por otro lado, la nueva terapia de primera línea y de rescate con el agonista del receptor de trombopoyetina, eltrombopag, ha transformado la terapia de anemia aplásica, aunque se ha observado principalmente en adultos”. (Lesmana, H. (2021). Eltrombopag in children with severe aplastic anemia. *Pediatric Blood and Cancer*. p.1, 6). “En 2018, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el uso de eltrombopag en combinación con terapia inmunosupresora estándar en pacientes recién diagnosticados con anemia aplásica que tienen 2 años o más. Una revisión sistemática y un metaanálisis reciente de la eficacia de eltrombopag en la anemia aplásica revelaron una respuesta hematológica en el 88 % de los pacientes tratados con eltrombopag e IST”. (Lesmana, H. (2021). Eltrombopag in children with severe aplastic anemia. *Pediatric Blood and Cancer*. p. 2).

“Eltrombopag es una proteína artificial que funciona como agonista del receptor de trombopoyetina (RTPO), su mecanismo de acción consiste en su interacción con el dominio transmembrana del receptor por medio de JAK-STAT, desencadenando una cascada de señalización. En estudios realizados en pacientes con anemia aplásica grave refractaria se ha observado la presencia de un aumento de precursores hematopoyéticos”. (Lengline, E. (2018). Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica*. p. 213); (Imada, K. (2021). Eltrombopag in Combination with Rabbit Anti-thymocyte Globulin/Cyclosporine A in Immunosuppressive Therapy-naïve Patients with Aplastic Anemia in Japan. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. p. 1160).

“En las últimas décadas el fracaso de los métodos ha ayudado a mejorar los resultados de la terapia inmunosupresora estándar, siendo autorizados la

sustitución de la globulina antitimocito de caballo por la de conejo, el alemtuzumab o ciclofosfamida, así como agregar un tercer fármaco inmunosupresor, siendo el mofetilo o sirolimus y la incorporación de los factores de crecimiento hematopoyético a la terapia inmunosupresora estándar”. (Peffault de Latour, R. (2022). Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. The New England journal of medicine. p. 11).

“Otro fármaco empleado en el tratamiento de anemia aplásica es el micofenolato de mofetilo, el cual se ha visto que tiene actividad contra los linfocitos T y B autorreactivos. Se ha demostrado efectividad en la trombocitopenia inmune refractaria, incluyendo a los pacientes resistentes a glucocorticoides, lo que sugiere un mecanismo de acción complementario”. (Bradbury, C. A. (2021). Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. The New England journal of medicine. p. 885-886).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se busca realizar una evaluación sobre la efectividad del tratamiento farmacológico y el trasplante de médula ósea en pacientes con anemia aplásica debido a que en México no todos los hospitales tienen acceso a la realización de un trasplante.

Hoy en día, en Latinoamérica los pacientes no tienen acceso a incluso recibir un tratamiento farmacológico, por lo que el trasplante de células hematopoyéticas no es el tratamiento de primera línea como se describe en la literatura, asimismo, no hay información al respecto en la literatura respecto al país y Latinoamérica sobre la sobrevivencia de estos pacientes. Por lo que se busca demostrar la efectividad y respuesta de los tratamientos de forma individualizada en pacientes mexicanos.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad del tratamiento farmacológico y el trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica en el Instituto Nacional de Pediatría?

## JUSTIFICACIÓN

Actualmente la incidencia de anemia aplásica en México ha ido en aumento principalmente en adolescentes, sin embargo, como sabemos que solo el 25% de los pacientes tendrán acceso a la realización de un trasplante, por lo que se busca demostrar la efectividad del tratamiento farmacológico vs el trasplante de células madre hematopoyéticas, debido a que este es la piedra angular para el pronóstico de los pacientes. En México muchos hospitales incluso no cuentan con tratamiento farmacológico, por lo que es una forma de demostrar la eficacia del tratamiento a largo plazo dependiendo de cada uno de ellos. El conocimiento de la efectividad de estos tratamientos permitirá asignar de manera más precisa el tratamiento más adecuado así como modificar el seguimiento de estos pacientes para mejorar su supervivencia.

## HIPÓTESIS

El tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos con anemia aplásica tiene un impacto pronóstico para su curación.

## OBJETIVOS

a) Objetivo general:

Identificar efectividad del tratamiento farmacológico y el trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica en el Instituto Nacional de Pediatría

b) Objetivo específico:

Evaluar la respuesta hematológica obtenida con las dos modalidades de tratamiento

Analizar tiempo de respuesta con base en la elevación de leucocitos y plaquetas, así como pruebas de función hepática.

Analizar secuencia de respuesta de leucocitos y plaquetas, así como pruebas de función hepática a través del tiempo.

Reportar las complicaciones asociadas a los diferentes tipos de tratamiento recibido.

Analizar tasa de supervivencia global entre los grupos de interés.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Es un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico.

Población objetivo:

Pacientes de 0 meses a 18 años con diagnóstico de anemia aplásica.

Población elegible:

Atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2023.

Los criterios de Inclusión para este estudio:

- Pacientes de 0 meses a 18 años
- Diagnóstico de Anemia Aplásica
- El diagnóstico se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría
- Recibieron tratamiento farmacológico (Eltrombopag, Ciclosporina, GALT, Micofenolato)
- Recibieron Trasplante de Células Hematopoyéticas

Los Criterios de Exclusión para este estudio:

- Diagnóstico de otro tipo de falla medular
- El diagnóstico se realizó fuera del Instituto Nacional de Pediatría

Los Criterios de Eliminación para este estudio:

- Interrumpieron tratamiento y no se cuenta con las mediciones de las variables de interés.

## ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL Y EL MUESTREO

Tamaño de la muestra se estimó para la comparación de la supervivencia libre de falla entre el tratamiento farmacológico y el trasplante de células hematopoyéticas. Para lo anterior utilizamos los resultados de Cheng Yifei (Cheng, Y. (2018). First-line choice for severe aplastic anemia in children: Transplantation from a haploidentical donor vs immunosuppressive therapy. *Clinical transplantation*. p. 11-12), donde se reporta una supervivencia libre de falla de 89.3% en el grupo de trasplante y 52% en el grupo de tratamiento farmacológico (inmunosupresor). Utilizando la diferencia entre proporciones, con un intervalo de confianza al 95% y una potencia al 80% el resultado fue 42 pacientes.

Se incluirán en el estudio a todos los pacientes de la población elegible que cumplan los criterios de selección, por lo tanto, no utilizaremos ninguna metodología de muestreo.

## DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes de pacientes pediátricos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre el año 2010 al 2023 con diagnóstico de Anemia Aplásica, clasificando su edad, sexo, si tuvo antecedente de exposición a tóxicos. Se realizó seguimiento a través de leucocitos, plaquetas, AST, ALT, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, DHL, al diagnóstico, a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses para valorar respuesta al tratamiento. Posteriormente se evaluó la efectividad del tratamiento farmacológico en comparación con el estado actual con la evaluación de la última consulta.

Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
<b>Edad</b>	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de esta variable es que se asocia con la aparición de BCGitis con la edad de aplicación de la vacuna.	Numérica	Años
<b>Sexo</b>	Es acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar si este se asocia con la presentación severa de la enfermedad.	Cualitativa categórica	1= Masculino 2= Femenino

<p><b>Antecedente de exposición a tóxicos</b></p>	<p>Posibilidad de inhalación, ingestión o contacto de sustancias o elementos perjudiciales o venenosos para la salud.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= Sí 2= No</p>
<p><b>Transfusiones</b></p>	<p>Procedimiento durante el cual se administra sangre o componentes de la sangre directamente en el torrente sanguíneo del paciente a través de una vena.  Se analizará el número de transfusiones al final del tratamiento para valorar respuesta.</p>	<p>Numérica</p>	<p>Número de transfusiones</p>
<p><b>Leucocitos al diagnóstico</b></p>	<p>Es el aumento de células blancas, con predominio de las formas maduras e inmaduras de granulocitos. Esta es una variable importante que es</p>	<p>Numérica</p>	<p>Cuenta leucocitaria</p>

	<p>característica en la fase aguda.</p> <p>Se valorará al momento del diagnóstico.</p>		
<p><b>Leucocitos</b> <b>6 meses</b></p>	<p>Es el aumento de células blancas, con predominio de las formas maduras e inmaduras de granulocitos. Esta es una variable importante que es característica en la fase aguda.</p> <p>Se evaluará respuesta a los 6 meses.</p>	Numérica	Cuenta leucocitaria
<p><b>Leucocitos</b> <b>12 meses</b></p>	<p>Es el aumento de células blancas, con predominio de las formas maduras e inmaduras de granulocitos. Esta es una variable importante que es característica en la fase aguda.</p>	Numérica	Cuenta leucocitaria

	Se evaluará respuesta a los 12 meses.		
<b>Leucocitos 24 meses</b>	Es el aumento de células blancas, con predominio de las formas maduras e inmaduras de granulocitos. Esta es una variable importante que es característica en la fase aguda. Se evaluará respuesta a los 24 meses.	Numérica	Cuenta leucocitaria
<b>Leucocitos 36 meses</b>	Es el aumento de células blancas, con predominio de las formas maduras e inmaduras de granulocitos. Esta es una variable importante que es	Numérica	Cuenta leucocitaria

	<p>característica en la fase aguda.</p> <p>Se evaluará respuesta a los 36 meses.</p>		
<p><b>Leucocitos 48 meses</b></p>	<p>Es el aumento de células blancas, con predominio de las formas maduras e inmaduras de granulocitos. Esta es una variable importante que es característica en la fase aguda.</p> <p>Se evaluará respuesta a los 48 meses.</p>	Numérica	Cuenta leucocitaria
<p><b>Leucocitos 60 meses</b></p>	<p>Es el aumento de células blancas, con predominio de las formas maduras e inmaduras de granulocitos. Esta es una variable importante que es</p>	Numérica	Cuenta leucocitaria

	<p>característica en la fase aguda.</p> <p>Se evaluará respuesta a los 60 meses.</p>		
<p><b>Plaqueta al momento del diagnóstico</b></p>	<p>Son células sanguíneas derivadas de la fragmentación de los megacariocitos.</p> <p>Se evaluará al momento del diagnóstico.</p>	Numérica	Cuenta plaquetaria
<p><b>Plaquetas 6 meses</b></p>	<p>Son células sanguíneas derivadas de la fragmentación de los megacariocitos.</p> <p>Se evaluará a los 6 meses del tratamiento.</p>	Numérica	Cuenta plaquetaria

<p><b>Plaquetas 12 meses</b></p>	<p>Son células sanguíneas derivadas de la fragmentación de los megacariocitos. Se evaluará a los 12 meses del tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>Cuenta plaquetaria</p>
<p><b>Plaquetas 24 meses</b></p>	<p>Son células sanguíneas derivadas de la fragmentación de los megacariocitos. Se evaluará a los 24 meses del tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>Cuenta plaquetaria</p>
<p><b>Plaquetas 36 meses</b></p>	<p>Son células sanguíneas derivadas de la fragmentación de los megacariocitos. Se evaluará a los 36 meses del tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>Cuenta plaquetaria</p>

<p><b>Plaquetas 48 meses</b></p>	<p>Son células sanguíneas derivadas de la fragmentación de los megacariocitos. Se evaluará a los 48 meses del tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>Cuenta plaquetaria</p>
<p><b>Plaquetas 60 meses</b></p>	<p>Son células sanguíneas derivadas de la fragmentación de los megacariocitos. Se evaluará a los 60 meses del tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>Cuenta plaquetaria</p>
<p><b>AST al momento del diagnóstico</b></p>	<p>Es una enzima aminotransferasa, la cual se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, que cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva. Se evaluará al momento del diagnóstico.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>

<p style="text-align: center;"><b>AST</b> <b>6 meses</b></p>	<p>Es una enzima aminotransferasa, la cual se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, que cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva.</p> <p>Se evaluará a los 6 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>
<p style="text-align: center;"><b>AST</b> <b>12 meses</b></p>	<p>Es una enzima aminotransferasa, la cual se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, que cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva.</p> <p>Se evaluará a los 12 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>

<p style="text-align: center;"><b>AST</b> <b>24 meses</b></p>	<p>Es una enzima aminotransferasa, la cual se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, que cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva.</p> <p>Se evaluará a los 24 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>
<p style="text-align: center;"><b>AST</b> <b>36 meses</b></p>	<p>Es una enzima aminotransferasa, la cual se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, que cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva.</p> <p>Se evaluará a los 36 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>

<p style="text-align: center;"><b>AST</b> <b>48 meses</b></p>	<p>Es una enzima aminotransferasa, la cual se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, que cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva.</p> <p>Se evaluará a los 48 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>
<p style="text-align: center;"><b>AST</b> <b>60 meses</b></p>	<p>Es una enzima aminotransferasa, la cual se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, que cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva.</p> <p>Se evaluará a los 60 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>

<p><b>ALT al momento del diagnóstico</b></p>	<p>Es la enzima alanina aminotransferasa, se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva. Se evaluará al momento del diagnóstico.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>
<p><b>ALT 6 meses</b></p>	<p>Es la enzima alanina aminotransferasa, se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva. Se evaluará a los 6 meses del tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>

<p><b>ALT</b> <b>12 meses</b></p>	<p>Es la enzima alanina aminotransferasa, se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva. Se evaluará a los 12 meses del tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>
<p><b>ALT</b> <b>24 meses</b></p>	<p>Es la enzima alanina aminotransferasa, se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, que cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva. Se evaluará a los 24 meses del tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>

<p><b>ALT</b> <b>36 meses</b></p>	<p>Es la enzima alanina aminotransferasa, se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva. Se evaluará a los 36 meses del tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>
<p><b>ALT</b> <b>48 meses</b></p>	<p>Es la enzima alanina aminotransferasa, se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva. Se evaluará a los 48 meses del tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>

<p><b>ALT 60 meses</b></p>	<p>Es la enzima alanina aminotransferasa, se encuentra principalmente en el interior de las células hepáticas, cuando presenta una lesión en el hígado esta se eleva. Se evaluará a los 60 meses del tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>
<p><b>Bilirrubina total al momento del diagnóstico</b></p>	<p>Es una combinación de la bilirrubina directa e indirecta. Es una variable importante ya que la presencia de elevación de esta puede indicar la presencia de hemólisis. Se evaluará al momento del diagnóstico.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>

<p><b>Bilirrubina total 6 meses</b></p>	<p>Es una combinación de la bilirrubina directa e indirecta. Es una variable importante ya que la presencia de elevación de esta puede indicar la presencia de hemólisis. Se evaluará a los 6 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>
<p><b>Bilirrubina total 12 meses</b></p>	<p>Es una combinación de la bilirrubina directa e indirecta. Es una variable importante ya que la presencia de elevación de esta puede indicar la presencia de hemólisis. Se evaluará a los 12 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>

<p><b>Bilirrubina total 24 meses</b></p>	<p>Es una combinación de la bilirrubina directa e indirecta. Es una variable importante ya que la presencia de elevación de esta puede indicar la presencia de hemólisis. Se evaluará a los 24 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>
<p><b>Bilirrubina total 36 meses</b></p>	<p>Es una combinación de la bilirrubina directa e indirecta. Es una variable importante ya que la presencia de elevación de esta puede indicar la presencia de hemólisis. Se evaluará a los 36 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>

<p><b>Bilirrubina total 48 meses</b></p>	<p>Es una combinación de la bilirrubina directa e indirecta. Es una variable importante ya que la presencia de elevación de esta puede indicar la presencia de hemólisis. Se evaluará a los 48 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>
<p><b>Bilirrubina total 60 meses</b></p>	<p>Es una combinación de la bilirrubina directa e indirecta. Es una variable importante ya que la presencia de elevación de esta puede indicar la presencia de hemólisis. Se evaluará a los 60 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>

<p><b>Bilirrubina directa al momento del diagnóstico</b></p>	<p>Es la bilirrubina unida con el ácido glucurónico, la cual es hidrosoluble y se elimina por la orina. Está es una variable importante ya que nos puede indicar la presencia de alteraciones hepáticas. Se evaluará al momento del diagnóstico</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>
<p><b>Bilirrubina directa 6 meses</b></p>	<p>Es la bilirrubina unida con el ácido glucurónico, la cual es hidrosoluble y se elimina por la orina. Está es una variable importante ya que nos puede indicar la presencia de alteraciones hepáticas. Se evaluará a los 6 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>

<p><b>Bilirrubina directa</b> <b>12 meses</b></p>	<p>Es la bilirrubina unida con el ácido glucurónico, la cual es hidrosoluble y se elimina por la orina. Está es una variable importante ya que nos puede indicar la presencia de alteraciones hepáticas. Se evaluará a los 12 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>
<p><b>Bilirrubina directa</b> <b>24 meses</b></p>	<p>Es la bilirrubina unida con el ácido glucurónico, la cual es hidrosoluble y se elimina por la orina. Está es una variable importante ya que nos puede indicar la presencia de alteraciones hepáticas. Se evaluará a los 24 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>

<p><b>Bilirrubina directa</b> <b>36 meses</b></p>	<p>Es la bilirrubina unida con el ácido glucurónico, la cual es hidrosoluble y se elimina por la orina. Está es una variable importante ya que nos puede indicar la presencia de alteraciones hepáticas. Se evaluará a los 36 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>
<p><b>Bilirrubina directa</b> <b>48 meses</b></p>	<p>Es la bilirrubina unida con el ácido glucurónico, la cual es hidrosoluble y se elimina por la orina. Está es una variable importante ya que nos puede indicar la presencia de alteraciones hepáticas. Se evaluará a los 48 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>

<p><b>Bilirrubina directa 60 meses</b></p>	<p>Es la bilirrubina unida con el ácido glucurónico, la cual es hidrosoluble y se elimina por la orina. Está es una variable importante ya que nos puede indicar la presencia de alteraciones hepáticas. Se evaluará a los 60 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(mg/dl)</p>
<p><b>DHL al momento de diagnóstico</b></p>	<p>Es una proteína que se encuentra en diversos tejidos del cuerpo. Esta es una variable importante ya que nos ayuda a verificar la presencia de daño tisular. Se evaluará al momento del diagnóstico.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>

<p><b>DHL</b> <b>6 meses</b></p>	<p>Es una proteína que se encuentra en diversos tejidos del cuerpo. Esta es una variable importante ya que nos ayuda a verificar la presencia de daño tisular. Se evaluará a los 6 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>
<p><b>DHL</b> <b>12 meses</b></p>	<p>Es una proteína que se encuentra en diversos tejidos del cuerpo. Esta es una variable importante ya que nos ayuda a verificar la presencia de daño tisular. Se evaluará a los 12 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>
<p><b>DHL</b> <b>24 meses</b></p>	<p>Es una proteína que se encuentra en diversos tejidos del cuerpo. Esta es una variable importante ya que nos ayuda a verificar la presencia de daño tisular. Se evaluará a los 24</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>

	meses de tratamiento.		
<b>DHL 36 meses</b>	Es una proteína que se encuentra en diversos tejidos del cuerpo. Esta es una variable importante ya que nos ayuda a verificar la presencia de daño tisular. Se evaluará a los 36 meses de tratamiento.	Numérica	(IU/lt)
<b>DHL 48 meses</b>	Es una proteína que se encuentra en diversos tejidos del cuerpo. Esta es una variable importante ya que nos ayuda a verificar la presencia de daño tisular. Se evaluará a los 48 meses de tratamiento.	Numérica	(IU/lt)

<p><b>DHL 60 meses</b></p>	<p>Es una proteína que se encuentra en diversos tejidos del cuerpo. Esta es una variable importante ya que nos ayuda a verificar la presencia de daño tisular. Se evaluará a los 60 meses de tratamiento.</p>	<p>Numérica</p>	<p>(IU/lt)</p>
<p><b>Serología viral</b></p>	<p>Es el estudio científico de la sangre que observa la respuesta del sistema inmunitario a la vacunación o a las infecciones con patógenos</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= Hepatitis 2= Virus de Ebstein Barr 3= Citomegalovirus 4= Negativo</p>
<p><b>Globulina Antitimocítica (GALT)</b></p>	<p>Es un fármaco obtenido de animales hiperinmunizados (caballos o conejos) con linfocitos procedentes del timo humano. Se evaluará la dosis recibida en el tratamiento.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= 1 dosis 2= 2 dosis 3= No</p>

<p><b>Ciclosporina</b></p>	<p>Inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la calcineurina Se evaluará la dosis recibida en el tratamiento.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= Sí 2= No</p>
<p><b>Micofenolato</b></p>	<p>Agente inmunosupresor éster del ácido micofenólico, potente inhibidor, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis <i>de novo</i> del nucleótido guanosina, no incorporándose al ADN. Se evaluará la dosis recibida en el tratamiento.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= Sí 2= No</p>

<p><b>Eltrombopag</b></p>	<p>Fenilhidrazona de efecto antihemorrágico. Actúa como agonista del receptor de la trombopoyetina (r-TPO) interaccionando con su dominio transmembrana e iniciando un proceso en cascada similar al generado por la trombopoyetina endógena. Se evaluará la dosis recibida en el tratamiento.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= Sí 2= No</p>
<p><b>Trasplante de células hematopoyéticas (TCHP)</b></p>	<p>Es un procedimiento en el cual estas células precursoras son infundidas para restaurar la función de la médula ósea</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= Sí 2= No</p>

<b>Estado (vivo/muerto)</b>	Término que se utiliza para describir el estado o condición de salud de un paciente, evaluar en la última consulta	Cualitativa ordinal	1= Vivo 2= Muerto
---------------------------------	--	---------------------	----------------------

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se describirán las características clínicas y los datos de los pacientes, posteriormente se elaborará una base de datos en formato Excel con todas las variables previamente seleccionadas para el estudio y se exportará al paquete estadístico SPSS versión 21. Se utilizará estadística descriptiva, resumiendo las variables cuantitativas con mediana, valor mínimo y máximo; con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativa.

Para el análisis inferencial de las variables se utilizarán pruebas de hipótesis según el tipo de variables con Chi Cuadrada, por tablas cruzadas se evaluará la efectividad del tratamiento recibido comparado con el estado actual de los pacientes, y se realizarán Pruebas de T pareadas para contrastar los cambios entre los distintos momentos del seguimiento de las variables numéricas.

Se anexarán gráficos para facilitar la comprensión y análisis de los resultados.

## ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se apega a las normas internacionales vertidas en el código de Helsinki. Además, con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, el presente protocolo no tiene riesgos para el paciente, por lo tanto, no se requiere de un consentimiento informado. Se garantizará la confidencialidad de los datos personales y sensibles de los pacientes

y sus familiares haciendo uso exclusivo de los datos de interés para el estudio. Se garantiza la confidencialidad de los datos y anonimato, ya que en ningún momento se menciona los datos de los pacientes ni de los familiares.

## RESULTADOS

Se encontraron 157 pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 13 años en el servicio de Hematología. Se eliminaron 89 pacientes de acuerdo con los criterios de exclusión, ya que contaban con diagnóstico de otro tipo de falla medular. En la muestra se incluyeron a los 68 pacientes con diagnóstico de anemia aplásica que se estableció en el Instituto Nacional de Pediatría, desde 0 meses hasta 18 años, y recibieron tratamiento farmacológico y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

En nuestro estudio se observó que la anemia aplásica es más frecuente en hombres hasta un 54%, con una media de edad de 9 años. De los 68 pacientes con diagnóstico de anemia aplásica, 19 tuvieron una presentación muy severa, 9 severa y 40 moderada. Respecto a la etiología de nuestros pacientes, solo el 2% se confirmó la exposición a tóxicos, el resto al interrogatorio negaron exposición. Asimismo, se estudió la serología viral al momento del diagnóstico reportándose Hepatitis en un 4%, virus de Epstein Barr en 4%, citomegalovirus en 1% y 89% se reportaron negativos, por lo que la mayoría de nuestros pacientes fueron clasificados como idiopática.

**Tabla 1. Frecuencia de edad en los pacientes con AA**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	4	5.9	5.9
2	4	5.9	11.8
3	3	4.4	16.2
4	3	4.4	20.6
5	5	7.4	27.9
6	7	10.3	38.2
7	1	1.5	39.7
8	2	2.9	42.6
9	10	14.7	57.4
10	3	4.4	61.8
11	5	7.4	69.1
12	1	1.5	70.6
13	3	4.4	75.0
14	3	4.4	79.4
15	5	7.4	86.8
16	8	11.8	98.5
17	1	1.5	100.0
Total	68	100.0	

**Tabla 2. Etiología de anemia aplásica**

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Hepatitis	3	4.41
SEROLOGÍA VIRAL		
Virus de Epstein Barr	3	4.41
Citomegalovirus	1	1.47
Negativo	61	89.71
ANTECEDENTE DE EXPOSICION A TOXICOS		
Si	2	2.94
No	66	97.06

En total 8 pacientes recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y 57 recibieron tratamiento farmacológico con globulina antiimocito, seguido de terapia de mantenimiento con ciclosporina y eltrombopag.

Se observó que desde los 24 meses desde que inicio el tratamiento los pacientes ya presentaban una respuesta al tratamiento farmacológico observándose principalmente en la cifra leucocitaria. Con respecto al estado actual solo 2 pacientes fallecieron a los 24 meses, los cuales se encontraban con diagnóstico de anemia aplásica muy severa y no habían tenido ninguna respuesta al tratamiento médico.

**Tabla 3. Evaluación de estudios de laboratorio con respecto al estado actual**

Variables		N	Media	Desviación	Desv. Error promedio
LEUCOCITOS AL DIAGNOSTICO	VIVO	48	7675.63	31545.433	4553.191
	MUERTO	20	3815.50	6732.880	1505.518
LEUCOCITOS 6 MESES	VIVO	44	2584.09	1684.118	253.890
	MUERTO	7	1028.57	644.759	243.696
LEUCOCITOS 12 MESES	VIVO	33	3824.24	2558.323	445.347
	MUERTO	3	2233.33	1674.316	966.667
LEUCOCITOS 24 MESES	VIVO	29	4317.24	1407.650	261.394
	MUERTO	2	3150.00	919.239	650.000
LEUCOCITOS 48 MESES	VIVO	12	4266.67	2331.341	673.000
	MUERTO	0 <sup>a</sup>			
LEUCOCITOS 60 MESES	VIVO	10	3630.00	1415.823	447.723
	MUERTO	0 <sup>a</sup>			

a. t no se puede calcular porque, como mínimo, uno de los grupos está vacío.

Durante el seguimiento se observaron los requerimientos transfusionales reportándose una media de 35 transfusiones, observándose principalmente en los pacientes con anemia aplásica severa y muy severa. En la tabla 4 el valor de p corresponde a una prueba de hipótesis de normalidad.

**Tabla 4. Requerimientos transfusionales**

Variable	Media	Desv. Desviación	P
TRANSFUSIONES	35.16	18.43	0.101

Respecto al tratamiento farmacológico se observó que el 67% recibieron una sola dosis de globulina antitimocítica, teniendo la misma proporción los que no la recibieron y los que recibieron una segunda dosis. Un 60% recibió manejo conjunto con ciclosporina, sin embargo, solo recibieron micofenolato el 14% y eltrombopag 38% debido a falta de disposición del medicamento. En nuestros pacientes se observó que la primer principal causa de muerte y complicación en los pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor y GALT fue sepsis.

**Tabla 5. Tratamiento farmacológico**

	CICLOSPORINA		MICOFENOLATO		ELTROMBOPAG	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
SI*	60	88.24	10	14.71	26	38.24
NO*	8	11.76	58	85.29	42	61.76

\*Recibió tratamiento farmacológico

Por otro lado, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas solo se realizó en 8 pacientes, de los cuales solo uno falleció en su día +128 post trasplante con EICH por choque séptico, a los 6 meses del diagnóstico de anemia aplásica, aún con requerimientos transfusionales. De los pacientes vivos post trasplantados, 6 de ellos presentaron injerto con remisión completa y 4 presentaron enfermedad injerto contra huésped (EICH) con complicaciones asociadas pero sin requerimientos transfusionales. Por lo que el trasplante sigue siendo la primera opción terapéutica en estos pacientes ya que ofrece un mejor pronóstico y una mayor sobrevida en estos pacientes, sin embargo se observó que el tratamiento inmunosupresor y administración de GALT logran una remisión de la enfermedad.

**Tabla 6. Comparación de esquemas de tratamiento**

Variables	Frecuencia	Porcentaje	
GLOBULINA ANTITIMOCITICA	Una dosis	46	67.65
	Dos dosis	11	16.18
	No recibió	11	16.18
TRANSPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS	Sí	8	11.76
	No	60	88.24

No encontramos diferencias significativas ( $p=0.421$ ) en el estado actual entre los que recibieron y no recibieron trasplante

Realizando un análisis comparativo de factores causales con mortalidad se reportó significativo en las tablas cruzadas de los pacientes que recibieron tratamiento globulina antitímocítica con su estado actual, reportándose una  $p$  significativa en 0.011 y  $d$  de Sumers en una escala media en -0.408. Por lo que se concluyó que 77% de los que recibieron globulina antitímocítica están vivos mientras que los que no recibieron el 64% están muertos, siendo el tratamiento con globulina antitímocítica un factor importante para la supervivencia de los pacientes.

**Tabla 7. Análisis comparativo de factores causales con mortalidad.**

Variable	Categorías	Estado actual		p	d*
		Vivo (%)	Muerto (%)		
Sexo	Masculino	26 (70)	11 (30)	1	NA
	Femenino	22 (71)	9 (29)		
Tratamiento Globulina Anti-tímocito	Sin tratamiento	4 (36)	7 (64)	<b>0.011</b>	<b>-0.408</b>
	Con	44 (77)	13 (23)		
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Sin tratamiento	41 (68)	19(32)	<b>0.421</b>	NA
	Con tratamiento	7(88)	1(12)		

\* Magnitud de efecto con  $d$  de Sumers

**Tabla 8. Comparación de esquemas de tratamiento en Anemia Aplásica**

Variables		ESTADO ACTUAL			
		VIVO		MUERTO	
		Recuento	% del N de fila	Recuento	% del N de fila
SEXO	MASCULINO	26	70.3%	11	29.7%
	FEMENINO	22	71.0%	9	29.0%
	UNA DOSIS	35	76.1%	11	23.9%
GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA	DOS DOSIS	9	81.8%	2	18.2%
	NO RECIBIO	4	36.4%	7	63.6%
TRANSPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS	SI	7	87.5%	1	12.5%
	NO	41	68.3%	19	31.7%

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observó que la mayoría de nuestros pacientes fue de predominio de género masculino, con una edad media de 9 años. Respecto a la etiología no se reportaron datos significativos sobre la serología viral y exposición a tóxicos, por lo que se concluyó que la mayoría fueron de etiología idiopática.

Se analizaron los estudios de laboratorio desde el momento del diagnóstico y posteriormente en su seguimiento, reportándose una recuperación desde los 6 meses de inicio de tratamiento, de forma significativa principalmente en la cifra leucocitaria.

En nuestra institución, el tiempo promedio para que un paciente pueda acceder a TCPH es de 6 meses, si a esta agregamos que solo 25% de los pacientes podrá tener el donador ideal, para este grupo de pacientes. obliga a tener alternativas terapéuticas.

En la literatura internacional se ha reportado que la administración de globulina antitimocítica seguida de terapia de mantenimiento con inmunosupresión ha dado resultados satisfactorios como una alternativa cuando no es posible realizar TCPH. Mas recientemente, la adición de eltrombopag a la inmunosupresión, ha mejorado aún más la respuesta al tratamiento.

En nuestra población, 83% de los pacientes recibieron tratamiento con globulina antitímocítica e inmunosupresor, sin embargo, no todos recibieron tratamiento con eltrombopag, ya que este lo tuvimos disponible en nuestra institución a partir de 2017. De este 83%, el 46% recibió una sola dosis de globulina antitímocítica y solo el 11% recibieron dos dosis. Los pacientes que no recibieron tratamiento con globulina antitímocítica presentaron mayor riesgo de mortalidad hasta el 64%, obteniendo una  $p$  significativa  $p < 0.05$ . Por lo tanto, recibir tratamiento con globulina antitímocítica fue un factor protector teniendo una mayor supervivencia de los que no la recibían.

En nuestro estudio, no hubo diferencia significativa en la supervivencia con respecto al trasplante, sin embargo, si fue significativo los que recibieron tratamiento inmunosupresor ya que presentaban una supervivencia del 77%.

Del 11% de los pacientes que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el 88% se reportaron vivos con respecto a la última consulta y solo se reportó 12% de mortalidad asociado a la presencia de choque séptico. Sin embargo, los que se encuentran vivos actualmente se encuentran con enfermedad injerto contra huésped crónica que requieren tratamiento hasta el día de hoy.

Durante su seguimiento sobre los requerimientos transfusionales se reportó una media de 35, sin embargo, en la mayoría de los pacientes se reportó un requerimiento  $>50$  transfusiones en los pacientes que presentaban una anemia aplásica severa y muy severa.

Con respecto a los estudios realizados, actualmente el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas sigue siendo la primera opción de tratamiento en anemia aplásica, sin embargo, no es una opción terapéutica disponible en todos los pacientes, como ya se mencionó. En nuestro estudio se demostró que el tratamiento con globulina antitímocítica e inmunosupresor también ha reportado una supervivencia alta que no tiene diferencias estadísticamente significativas con los pacientes que recibieron TCPH, aunque es importante mencionar el bajo número de pacientes que recibieron esta segunda opción de tratamiento aunque esa sea el estándar de oro en el tratamiento de la anemia aplásica.

De esta forma concluimos que los pacientes que recibieron tratamiento con globulina antitímocítica e inmunosupresor tuvieron una respuesta significativa en la tabla cruzada que se realizó con la supervivencia. Se obtuvo una  $p$  significativa ( $p=0.011$ ) y una  $d$  de Sumers en una escala media en  $-0.408$ . Por lo que también se demostró que la administración de globulina antitímocítica es una opción terapéutica importante con impacto en la supervivencia para aquellos pacientes que no tienen la opción de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o no son candidatos para su realización.

## CONCLUSIONES

El paciente con anemia aplásica sigue siendo un reto en el tratamiento principalmente porque la neutropenia grave y muy grave se asocian a complicaciones infecciosas graves que con frecuencia limitan cualquier tipo de tratamiento y el objetivo de nuestro estudio es demostrar la efectividad del manejo farmacológico en nuestro medio.

Actualmente se sigue demostrando que la mayoría de los pacientes son de etiología idiopática sin embargo sigue habiendo casos asociados a exposición de tóxicos o a la presencia de Hepatitis seronegativa, Virus de Epstein Barr y/o Citomegalovirus. Asimismo, durante su seguimiento se demostró que la primera recuperación que tuvieron posterior a recibir tratamiento es el de la cifra leucocitaria.

Sin embargo, el tener una presentación de anemia aplásica severa y muy severa los condicionan a tener menor respuesta al tratamiento con mayores requerimientos transfusionales, teniendo un impacto negativo en la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

Actualmente el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas sigue siendo la primera opción terapéutica en México, sin embargo sabemos que no todos los pacientes tienen acceso a ello o no son candidatos y por último los procesos necesarios para llegar al TCPH pueden ser demasiado largos para la urgencia que se requiere en dar un tratamiento efectivo. Es por eso por lo que en nuestro estudio se demostró efectividad e impacto del manejo con inmunosupresor y globulina

antitimocítica, observándose una supervivencia similar los pacientes que recibieron trasplante. Por lo que el tratamiento inmunosupresor y la globulina antitimocítica también es una opción terapéutica con alta probabilidad de remisión y curación de la enfermedad, como se ha reportado en estudios internacionales, la mayoría de ellos en adultos.

Con nuestro estudio concluimos que la terapia con GAL seguida de inmunosupresión y Eltrombopag de mantenimiento son una opción terapéutica adecuada, su inicio debe de valorarse en forma temprana en todo aquel paciente que no tenga opción para realizar TCPH de manera “urgente” o que no tenga donador compatible.

## REFERENCIAS:

1. Kelaidi C, Makis A, Tzotzola V, Antoniadis K, Petrikos L, Tsitsikas K, et al. Severe aplastic anaemia in children: Impact of histopathology profile and treatment on very long-term outcomes. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2021;110(4):1308–14.
2. Ahmed P, Chaudhry Q un N, Satti TM, Mahmood SK, Ghafoor T, Shahbaz N, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases. *Hematol (United Kingdom)*. 2020;25(1):48–54.
3. Furlong E, Carter T. Aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(7):1023–8.
4. Shimano KA, Narla A, Rose MJ, Gloude NJ, Allen SW, Bergstrom K, et al. Diagnostic work-up for severe aplastic anemia in children: Consensus of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium. *Am J Hematol*. 2021;96(11):1491–504.
5. Lesmana H, Jacobs T, Boals M, Gray N, Lewis S, Ding J, et al. Eltrombopag in children with severe aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(8):1–7.
6. ElGohary G, El Fakih R, de Latour R, Risitano A, Marsh J, Schrezenmeier H, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(10):1906–17.
7. Mar I, Barrios R. ANEMIA APLÁSICA: UN NUEVO RETO FARMACOLÓGICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Aplastic anemia: a new pharmacological challenge in clinical practice. 2023;VII(1):37–46.
8. Serdan G, Karpovitch L. Acquired aplastic anemia: a demographic, clinical, and therapeutic survey of a single institution in Mexico City. *Rev Hematol Mex*. 2016;17(2):81–9.

9. Winkler T, Fan X, Cooper J, Desmond R, Young DJ, Townsley DM, et al. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. *Blood*. 2019;133(24):2575–85.
10. Dufour C, Veys P, Carraro E, Bhatnagar N, Pillon M, Wynn R, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015;171(4):585-94. doi: 10.1111/bjh.13614
11. Dong X, Han Y, Abeysekera IR, Shao Z, Wang H. GDF11 is increased in patients with aplastic anemia. *Hematology*. 2019;24(1):331-6. doi: 10.1080/16078454.2019.1574386
12. Imada K, Obara N, Iida H, Imajo K, Maeda T, Usuki K, et al. Eltrombopag in Combination with Rabbit Anti-thymocyte Globulin/Cyclosporine A in Immunosuppressive Therapy-naïve Patients with Aplastic Anemia in Japan. *Intern Med*. 2021;60(8):1159-68. doi: 10.2169/internalmedicine.6063-20
13. Lengline E, Drenou B, Peterlin P, Tournilhac O, Abraham J, Berceanu A, et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica*. 2018;103(2):212-20. doi: 10.3324/haematol.2017.176339
14. Young NS. Aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2018; 379:1643-56. doi: 10.1056/NEJMra1413485
15. Alvarado LJ, Huntsman HD, Cheng H, Townsley DM, Winkler T, Feng X, et al. Eltrombopag maintains human hematopoietic stem and progenitor cells under inflammatory conditions mediated by IFN- $\gamma$ . *Blood*. 2019;133(19):2043-55. doi: 10.1182/blood-2018-11-884486
16. Rogers ZR, Nakano TA, Olson TS, Bertuch AA, Wang W, Gillio A, et al. Immunosuppressive therapy for pediatric aplastic anemia: a North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium s10.3324/haematol.2018.206540

17. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, Bagot C, Cooper N, Ingram J, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;385(10):885-95. doi: 10.1056/NEJMoa2100596
18. Wu Y, Yan L, Wang H, Liu H, Xing L, Fu R, et al. Clinical study on empirical and diagnostic-driven (pre-emptive) therapy of voriconazole in severe aplastic anaemia patients with invasive fungal disease after intensive immunosuppressive therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(5):949-54. doi: 10.1007/s10096-020-04054-9
19. Imi T, Katagiri T, Hosomichi K, Zaimoku Y, Hoang Nguyen V, Nakagawa N, et al. Sustained clonal hematopoiesis by HLA-lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia. *Blood Adv*. 2018;2(9):1000-12. doi: 10.1182/bloodadvances.2017013953
20. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, Terwel SR, Cook R, Griffin M, et al. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2022;386(1):11-23. doi: 10.1056/NEJMoa2109965
21. Pulsipher MA, Lehmann LE, Bertuch AA, Sasa G, Olson T, Nakano T, et al. A study assessing the feasibility of randomization of pediatric and young adult patients between matched unrelated donor bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy for newly diagnosed severe aplastic anemia: A joint pilot trial of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium and the Pediatric Transplantation and Cellular Therapy Consortium. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67(10):e28444. doi: 10.1002/pbc.28444
22. Cheng Y, Xu Z, Zhang Y, Wu J, Wang F, Mo X, Chen Y, Han W, Jia J, Wang Y, Zhang X, Huang X, Zhang L, Xu L. First-line choice for severe aplastic anemia in children: Transplantation from a haploidentical donor vs immunosuppressive therapy. *Clin Transplant*. 2018 Feb;32(2). doi: 10.1111/ctr.13179. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29297952.