



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"EFICACIA DE LA GLOBULINA ANTIMOCITO DE CONEJO MAS
CICLOSPORINA Y FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCITO
EN NIÑOS CON ANEMIA APLASICA ADQUIRIDA"**

T E S I S

DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTADA POR:

DR. OCTAVIO MARTÍNEZ VILLEGAS

ASESOR:

M. EN C. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA Y

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS



MÉXICO, D.F.

JULIO 2013



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.

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro
Directora de Educación e Investigación en Salud
UMAE Centro Médico Nacional La Raza
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”

Dra. Nora Nancy Núñez Villegas
Médico a Cargo del Servicio de Hematología Pediátrica
UMAE Centro Médico Nacional La Raza
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”

M. en C. Elva Jiménez Hernández
Adscrita al Servicio de Hematología Pediátrica
Profesor Titular del curso de Especialización en Hematología Pediátrica
UMAE Centro Médico Nacional La Raza
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”

Dr. Octavio Martínez Villegas
Residente de 6º año del curso de Especialización en Hematología Pediátrica
UMAE Centro Médico Nacional La Raza
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 08/07/2013

M.C. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EFICACIA DE LA GLOBULINA ANTIMOCITO DE CONEJO MAS CICLOSPORINA Y FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCITO EN NIÑOS CON ANEMIA APLASICA ADQUIRIDA

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3502-80

ATENTAMENTE

DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

Resumen General	6
Antecedentes Científicos	8
Planteamiento del Problema	14
Pregunta de Investigación	15
Justificación	15
Objetivos	16
Hipótesis	16
Materiales y Métodos	16
Universo de Trabajo y Muestra	17
Análisis Estadístico	17
Criterios de Selección	17
Variables de Estudio	18
Descripción del Estudio	22
Consideraciones Éticas	23
Factibilidad	23
Cronograma	24
Resultados	25
Discusión	32
Conclusiones	36
Anexos	37
Bibliografía	41

AGRADECIMIENTOS

Quiero iniciar dándole gracias a Dios por dejarme vivir en esta maravillosa aventura... la vida, y darme la fuerza necesaria para continuar completando mis sueños. A mi esposa Karla quien siempre me ha brindado su apoyo, comprensión y amor incondicional y me inspira cada día a seguir adelante. A mis padres Luis y Pilar quienes me dieron la vida y con su ejemplo me han enseñado a ser un hombre de provecho. A mi hermana Sille y mi sobrina Kikis que a pesar de la distancia, son mi motor e inspiración a diario.

Por supuesto a mi maestra Elva quien con su peculiar forma de ser confió en mí y me enseñó lo apasionante que es la Hematología. No puedo dejar de agradecer a todos mis maestros de la "La Raza" en especial a la Dra. Berges y Dr. Franco de quienes aprendí que el ser un buen Médico y un buen ser humano es la combinación perfecta.

RESUMEN GENERAL

Introducción.

La Anemia Aplásica Adquirida (AAA) es un padecimiento de baja incidencia, pero con una elevada mortalidad en los primeros 6 meses al diagnóstico. El tratamiento de primera elección en pacientes pediátricos es el Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH), en quienes se cuenta con un donador HLA compatible, y en estudios internacionales se reportan supervivencias a largo plazo entre 75 y 90%. La otra alternativa de tratamiento establecido es la inmunosupresión combinada de globulina antitimocito (GAT), CsA y Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (FEC-G). Existen dos tipos GAT, una obtenida de conejo y otra de caballo. En diversos estudios internacionales se ha demostrado que la GAT de caballo resulta eficaz como parte del tratamiento inmunosupresor combinado en los pacientes con Anemia Aplásica Adquirida, donde se ha obtenido respuestas entre 70 y 80% a largo plazo, similar a lo obtenido con el Trasplante de Médula ósea, más recientemente se ha utilizado GAT de conejo en donde diversos estudios refieren que aún no está bien establecido su eficacia terapéutica, además se refiere que se asocia con mayor morbilidad y mortalidad. En nuestra población desde hace aproximadamente dos décadas se ha utilizado GAT de caballo con resultados inferiores (52.1%) a lo reportado en la literatura internacional, pero muy similar al TCPH (56%) en nuestro medio, probablemente esto se debe a nuestras condiciones socioeconómicas. Sin embargo en los últimos 5 años solo se cuenta en nuestro centro GAT de conejo y hasta ahora no se cuenta con resultados de la respuesta terapéutica con GAL de conejo en comparación con la de Caballo.

Objetivo.

Conocer la eficacia de la globulina de conejo más ciclosporina y Factor estimulante de colonia granulocito, en niños con anemia aplásica adquirida y compararlo con un grupo control histórico que recibió globulina antitimocito de caballo más ciclosporina y FEC-G del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE General CMN la Raza.

Material y Método.

Se realizará un estudio de cohorte retrospectiva, observacional, analítica, se incluirán a pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida, diagnosticados y tratado con GAT-r más ciclosporina y FEC-G, como terapia de primera línea en el período comprendido entre Enero del 2009 y Octubre del 2012 y un grupo control histórico que fueron diagnosticados y tratados previo a 2009 con GAT-h más ciclosporina y FEC-G, en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN “La Raza”.

Análisis Estadístico.

Las variables cualitativas binominales se analizarán con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, las cuantitativas sin distribución normal se utilizará la prueba U de Mann Whitney y Kruskal Wallis. El análisis de supervivencia entre los grupos: el grupo que recibió GAL-r con el control histórico con GAL-h se hará mediante curva de Kaplan-Meier. Las diferencias entre grupos se analizarán con la prueba de Long-rank, análisis multivariado para riesgo de recaída con riesgo proporcional de Cox. Se utilizarán los programas Excel xp y SPSS versión 16.

Resultados.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos que se diagnosticaron y trataron entre Enero de 1990 a Diciembre de 2012. En este periodo fueron un total de 76 pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida, que se trataron con Terapia inmunosupresora. Predominio en el sexo masculino 48 pacientes (63%), y 28 (37%) del sexo femenino. El grupo de edad más afectado fue entre 8.1 y 12 años (34%). El tipo de Anemia Aplásica en cuanto a la gravedad de la enfermedad fue más común la AAAMG (59.2%) y 33 (40.8%) con AAAG. Todos recibieron un primer ciclo de Terapia inmunosupresora (TIS). Con globulina de conejo 11(14.5%) y 65(85.%) con globulina de caballo. Los pacientes que recayeron recibieron un segundo ciclo con globulina de conejo 5(29.5%) y de caballo 12(70.5%). Y solamente 2 pacientes recibieron un tercer ciclo ambos con globulina de conejo. Dentro de los efectos secundarios que se presentaron durante el tratamiento con la terapia inmunosupresora: El efecto secundario temprano más común causado por el tipo de globulina antilinfocito fue la enfermedad del suero en 18 pacientes (23.6%) resultando más frecuente con la GAL de caballo, seguido por fiebre en 18 pacientes, HTA en 16 pacientes y rash en 15 pacientes; por último los efectos secundarios tardíos fueron: hipertricosis en 33 pacientes, hiperplasia gingival en 9 pacientes, hepatotoxicidad en 7 pacientes y en 1 paciente SMD. En el grupo de los pacientes que recibieron GAL de conejo se registraron 3 muertes (27.3%) y en el grupo de globulina de caballo se registraron 30 muertes (46.2%). El grupo de AAAMG registró 60.6% de muertes y la de conejo 39.4% sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.828$). Las tres causas de muerte principales fueron: hemorragia del SNC en 13 pacientes (39.4%), sepsis grave en 12 pacientes (36.4%) y hemorragia gastrointestinal en 3 pacientes (9.1%). No hubo diferencia estadísticamente significativa comparando el grupo de globulina con la causa de muerte. La supervivencia global respecto a la gravedad, se reporta una mortalidad de 39.4% para el grupo de AAAG y de 60.6% para el de AAAMG, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.886$), y de acuerdo al tipo de GAL, para la globulina de conejo están vivos el 72.7% con una mediana de seguimiento de 1792 (Mínimo 1234 – 2340 días) y para la globulina de caballo viven el 53.8% con mediana de seguimiento fue 2309 días (Mínimo 1829, Máximo 4089 días). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.799$).

Conclusiones.

Aunque la supervivencia global está a favor de la globulina de conejo, los resultados se deben tomar con reserva ya que el número de pacientes para el grupo de GAL de conejo es muy pequeño y el seguimiento es menor. Se requiere de un estudio prospectivo, incrementar la muestra y el tiempo de seguimiento.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

La Anemia aplásica (AA) se caracteriza por Pancitopenia en sangre periférica como resultado de la producción disminuida o ausente de la hematopoyesis en médula ósea (MO)¹.

La primera descripción de la AA se hizo en el año 1888 por Paul Ehrlich, quien describió el caso de una mujer joven embarazada que murió de anemia y neutropenia grave; además describió una médula ósea grasa sin hematopoyesis residual. Fue hasta el año de 1904 cuando Chauffard le dió el nombre de Anemia Aplásica, el cual se emplea hasta la actualidad².

La AA puede ser congénita o adquirida secundaria a la exposición de factores tóxicos para la médula ósea; así tenemos que en el primer caso hablamos de AA Primaria o Constitucional y en el segundo AA Secundaria o Adquirida (AAA)¹.

La AAA es la que nos enfocaremos en el presente trabajo. Es una enfermedad poco frecuente sin embargo cobra importancia por su elevada mortalidad, principalmente en los primeros 6 meses de su diagnóstico. La incidencia mundial en todas las edades se reporta en el rango de 1 a 5 casos nuevos por millón de habitantes al año con una significativa heterogeneidad geográfica. En México la incidencia anual es de 4.2 casos nuevos por millón de habitantes al año en menores de 15 años y para mayores de 15 años se reporta una incidencia de 3.8 casos nuevos por millón de habitantes al año³.

La etiología de la AAA es desconocida, aunque desde principios del siglo XX, se han descrito factores asociados con el desarrollo de esta enfermedad tales como: ambientales, físicos como radiaciones y químicos como derivados del benceno, hidrocarburos, medicamentos e infecciones virales. Estas aseveraciones surgen de la observación del efecto del benceno sobre la disminución de las cuentas celulares sanguíneas, de la asociación de agranulocitosis secundaria a la administración de dipirona, la epidemia de AAA posterior a la introducción en el mercado del cloramfenicol, la alta incidencia de AAA en pacientes expuestos a la explosión de la bomba atómica. Se ha observado que el efecto de estos factores mencionados, es disparar una respuesta inmune aberrante, en la cual los Linfocitos y las citocinas producidas por estos como la interleucina 2 (IL-2), el interferón gama (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral (FNT) suprimen la hematopoyesis⁴.

La anemia aplásica adquirida se clasifica en Grave (AAAG) cuando cumple los siguientes criterios diagnósticos: celularidad en MO <25% y por lo menos dos de los siguientes parámetros en sangre periférica (SP): neutrófilos totales <500/ μ L, cuenta plaquetaria <20 000/ μ L, reticulocitos corregidos <1.5%. La AAA muy Grave (AAAMG) cumple los mismos criterios para AAAG pero la cuenta de neutrófilos totales es <200/ μ L. Por último la AAA no Grave (AAANG) tiene celularidad disminuida en MO y citopenias en sangre periférica que no cumplen criterios para AAAG y AAAMG^{5,6}.

Existen numerosos estudios sobre la fisiopatología de la AAA. Sin embargo hasta la actualidad, no se ha podido dilucidar con precisión cual es el evento inicial que desencadena la enfermedad en la mayoría de los casos. Además de la predisposición genética que tienen los pacientes, como el acortamiento anormal de los telómeros u otras alteraciones citogenéticas, se ha observado que existen mecanismos inmunes antígeno-específicos y no específicos, supresores o citotóxicos sobre la médula ósea. Los Linfocitos T (LT) Th1 activados de la SP, MO, y del estroma de varios pacientes con AAA, secretan grandes cantidades de interleucina-2 (IL-2), FNT e IF- γ que inhiben la hematopoyesis. Además de mecanismos innatos inmunes antígeno-independientes involucrados en la fisiopatología de la AAA, esto se ha demostrado gracias a la identificación de diferentes polimorfismos en los genes que codifican para diferentes citocinas y el análisis de los diferentes factores de transcripción genética para los subtipos de linfocitos T. Recientemente, se ha reportado que el factor de transcripción T-bet que se une al IF- γ , se encuentra incrementado en los LT de varios pacientes que tienen AAA, perpetuando así su activación y citotoxicidad. La especificidad antigénica de los LT en pacientes con AAA muestra una fluctuación en los diferentes subtipos CD4+ y CD8+; esto se ha demostrado gracias al análisis molecular oligoclonal de la población de linfocitos. El complejo mayor de histocompatibilidad participa en la fisiopatología de la AAA, ya que se ha demostrado que existe en algunos pacientes citólisis por los linfocitos T restringida a las células hematopoyéticas que expresan HLA de clase II, también hay evidencia de que existe una diátesis autoinmune caracterizada por la formación de auto-antígenos específicos, expresados en células hematopoyéticas primitivas, similar a algunas enfermedades autoinmunes, donde se ha descrito deficiencia de LT reguladores como en los pacientes con AAA⁷.

De acuerdo a las observaciones clínicas convincentes de la eficacia terapéutica y experimentación sistemática en el laboratorio, se cuenta con un modelo unificado de la fisiopatología de la AAA, con el uso exitoso del Trasplante de médula ósea (TMO) se cree que hay deficiencia de la célula Stem o célula madre. Aunque por otro lado, con la recuperación de la hematopoyesis con la terapia inmunosupresora, se ha observado que el daño de la MO es a menudo por mecanismo inmune, donde hay una excesiva producción de IF- γ y FNT por linfocitos Th1 activados. Estas citocinas pueden disparar la expresión del receptor Fas sobre las células CD34+ y esto favorece la muerte celular programada. Así mismo también se ha observado acortamiento anormal de los telómeros de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) en algunos pacientes.

Con base a las alteraciones inmunológicas descritas, se han intentado diferentes tipos de tratamientos que modifiquen de alguna manera la respuesta inmune en estos pacientes como: bolos de metilprednisolona, ciclofosfamida y otros tratamientos sin obtenerse respuesta adecuada y con toxicidad importante. Otros tratamientos en etapa de experimentación son: el uso de micofenolato de mofetil, tacrolimus, sirolimus y anticuerpos anti-IL-2 humana recombinante, y más recientemente el uso de alemtuzumab^{8,9}.

El tratamiento específico estándar para niños con AAAG y AAAMG de novo, es el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas de donador hermano HLA compatible, reportándose resultados exitosos entre 75% y 90% a largo plazo. El inconveniente que existe es la baja disponibilidad de un donador hermano HLA compatible, que apenas alcanza el 25% a 30%¹⁰. La terapia inmunosupresora (TI), es la segunda terapia establecida cuando el paciente no cuenta con un donador hermano HLA compatible o tiene riesgo elevado de someterse a transplante. El porcentaje de respuesta que se ha reportado con la TI es entre 60% y 80%, con supervivencia a 5 años entre 75 a 85%. Locasciulli et al, realizó un estudio retrospectivo en 2479 pacientes donde comparó TCPH contra TI como tratamiento de primera línea en pacientes con AAAG y AAAMG, reportó supervivencia a 10 años de 73% para el TCPH y 68% para TI, en el análisis multivariado se encontraron como predictores de supervivencia: la edad (<16 años) y la gravedad al diagnóstico, con una mejor respuesta en los pacientes con AAAMG¹¹. El tratamiento inmunosupresor combinado (TIC) muestra superioridad comparado con el simple, 77% contra 62%¹¹. La TIC estándar consiste en la administración de GAT+CSA.

La GAT, son anticuerpos heterólogos de caballos o de conejos inmunizados con timocitos humanos provenientes de tejido del Timo extraído principalmente de cirugías torácicas en niños; este tejido es sometido a procesos de purificación para obtener una emulsión que contenga el equivalente de 0.125 a 0.5×10^9 células/ml, esta emulsión es la que se utiliza para inmunizar a los animales¹². Su mecanismo de acción no está bien establecido. Se postula que su acción inmediata es a través de linfotoxicidad directa mediada por complemento, lo que disminuye el número de linfocitos a menos del 10% del nivel previo a la aplicación. Otros mecanismos de acción más sutiles son: activa la vía de señalización FAS desencadenando selectivamente la apoptosis de los linfocitos T activados y la regulación en la producción de linfocinas. Esta actividad inmunorreguladora puede explicar la supresión prolongada durante varios meses después del tratamiento con GAT. Dentro de sus principales efectos adversos inmediatos se encuentran: fiebre, malestar general, hipotensión, hipersensibilidad, urticaria, anafilaxia; posteriormente se encuentran: enfermedad del suero y predisposición a procesos infecciosos graves^{13, 14}, el principal efecto a largo plazo que se menciona son el desarrollo de mielodisplasia y enfermedades linfoproliferativas, principalmente con la GAT-r ya que produce linfopenia más prolongada. Kanopacki *et al* en un seguimiento a largo plazo de 61 pacientes en los que utilizó GAT-r como parte del régimen de condicionamiento previo a trasplante, reportó solo un caso que desarrolló Linfoma de Hodgkin¹⁵.

La CSA es un potente inmunosupresor, su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la transcripción de genes que intervienen en la síntesis de interleucina-2 (IL-2), interferón- γ y otras citocinas, las cuales son inhibitorias de la hematopoyesis, así como la disminución de la apoptosis mediada por linfocitos T^{16, 17}. Los efectos secundarios más frecuentes de la ciclosporina son la hipertensión arterial e insuficiencia renal, ambos de presentación aguda; de forma crónica se reportan hiperplasia gingival, hipertrichosis, cefalea, tinnitus, gastritis. Cabe destacar que los efectos adversos desaparecen al disminuir la dosis o al suspender el fármaco.

Entre los años 80's 90's, en Europa, Japón y Estados Unido se realizaron diversos estudios para demostrar la efectividad de la terapia con GAT de caballo (GAT-h), observando respuestas en 2/3 de los casos. La GAT de conejo (GAT-r) fue aprobado su uso en 1999 en Estados Unidos, inicialmente se utilizó en el tratamiento de pacientes postransplante renal con rechazo¹⁸. La terapia inmunosupresora de primera línea que se ha utilizado a nivel

mundial es la GAT-h + CSA. La GAT-r + CSA como tratamiento de segunda línea¹⁹. La literatura a nivel mundial reporta mayor eficacia de la GAT-h comparada con la GAT-r cuando es empleada como tratamiento de primera línea. Scheinberg *et al* en un ensayo clínico aleatorizado de 5 años, incluyó un total de 120 pacientes entre 2 a 77 años de edad, comparó la respuesta hematológica obtenida con la GAT-h y la GAT-r a los 6 y 12 meses, obtuvo una respuesta hematológica global de 68% para la GAT-h comparada con 37% para la GAT-r con una $p < 0.001$, la supervivencia global a 3 años fue de 96% para la GAT-h comparada con 76% para la de conejo con una $p = 0.04$ ²⁰. En otro estudio realizado por Hallack *et al*, en 71 pacientes entre 1 a 69 años de edad, comparó la respuesta hematológica con los dos tipos de globulina antitimocito, obtuvo respuesta a los 6 meses mayor en los pacientes tratados con GAT-h (59.5%) comparada con la GAT-r (34.5%) con una $p = 0.005$; el tiempo de respuesta fue similar en ambos grupos de 99 contra 88.5 días respectivamente con una $p = 0.98$; la supervivencia global a 2 años fue significativamente mayor en los pacientes tratados con GAT-h (78.4%) comparada con la de conejo (55.4%) con una $p = 0.03$; la respuesta postratamiento está fuertemente relacionada con la supervivencia a 2 años (97% respondedores vs 41.2% no respondedores, $p < 0.001$) y reportó el uso de GAT de conejo como un predictor independiente de muerte (OR 2.5; 95% de IC 1.03 – 6.04; $p = 0.04$)²¹. En otro estudio realizado por el Grupo de Trabajo de la AAA de la EBMT por sus siglas en inglés, Marsh *et al*, realizó un estudio prospectivo fase II, multicéntrico, no aleatorizado en donde comparó la eficacia de la GAT-r en 35 pacientes entre 0 y 75 años contra un grupo histórico de 105 pacientes entre el mismo rango de edad tratados con GAT-h, reportando respuesta global de 60% para la GAT-r contra 68% para la GAT-h, la supervivencia global a 2 años fue de 68% para la GAT-r contra 86% para la GAT-h, con una $p = 0.009$, destacando la superioridad de la GAT-h como tratamiento inmunosupresor de primera línea en pacientes sin donador hermano HLA compatible²².

Como se observa en los estudios citados previamente la GAT-h muestra mayor eficacia y seguridad que la GAT-r. No obstante existen algunas evidencias en donde la GAT-r resulta ser más efectiva que la GAT-h tales como: 1) la GAT-r es superior a la GAT-h para prevenir y revertir el rechazo renal en estudios comparativos^{23,24}; 2) la GAT-r ha mostrado ser efectiva como tratamiento de salvamento en pacientes refractarios o con recaída posterior a la terapia inicial con GAT-h^{25,26}; 3) en comparación con la GAT-h, la GAT-r de manera más eficiente depleta los linfocitos *in vivo* e *in vitro* y ha mostrado ser más

citotóxica²⁷; 4) en cultivo sobre tejidos, la GAT-r induce el desarrollo de linfocitos T reguladores, lo cual beneficia disminuyendo la respuesta inmune perjudicial^{28,29}. Hay que señalar que en algunos países de Europa, Asia y Latinoamérica, entre estos últimos México, la única GAT disponible desde hace algunos años es la de conejo³⁰. Es por eso que la GAT-r se ha administrado como tratamiento de primera línea en pacientes con AAAG. Sin embargo la eficacia de este tratamiento no está del todo demostrada¹⁸. Garg et al, en un ensayo clínico fase II no aleatorizado en el cual evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de primera línea con GAT-r + CSA en 13 pacientes con diagnóstico de AAAG mayores de 15 años sin donador hermano HLA compatible, 12 pacientes (92%) respondieron, 5 con respuesta completa y 7 con respuesta parcial, el tiempo medio de respuesta fue de 93 días, reportó entre los efectos adversos citopenias y neutropenia febril sin muertes; después de un seguimiento de 12.4 meses todos los pacientes se reportaron vivos y solo 2 presentaron recaídas³¹. Chun et al, en un estudio prospectivo que incluyó a 46 niños entre las edades de 2 a 15 años con diagnóstico de AAAG sin donador hermano HLA compatible que recibieron tratamiento de primera línea con GAT-r + CSA, alcanzaron respuestas de 30.4%, 65.2%, 78.8% y 84.8% a los 3, 6, 9 y 12 meses respectivamente, con una supervivencia global a los 12 meses de 84.8%, las complicaciones más frecuentes durante el tratamiento fue infección (86.9%), fiebre (43.4%) y posterior al tratamiento enfermedad del suero (43.4%), solo se reportó la muerte de un paciente sin respuesta, demostrando así la efectividad y seguridad de la GAT-r en niños³⁰.

El tratamiento inmunosupresor combinado (TIC) consiste en GAT + CSA. Aunque también se ha demostrado que la combinación de GAT + CSA + Factor estimulante de colonias granulocito (FEC-G) algunos investigadores han reportado es superior cuando se compara con GAT + CSA solos, en términos de respuesta hematológica. El FEC-G es un factor de crecimiento hematopoyético (glucoproteína) que estimula la proliferación, diferenciación y funcionamiento de los granulocitos, que incluye a los pacientes con AA. Por tal motivo la adición del FEC-G en el tratamiento inmunosupresor estándar, disminuye el riesgo de infecciones, y como consecuencia se incrementa el porcentaje de respuesta hematológica. Aunque no incrementa la supervivencia a largo plazo. El problema que se ha observado con el uso de TIC+ FEC-G sobre todo cuando se utiliza por tiempo prolongado, es la evolución a Síndrome Mielodisplásico (SMD), Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Debido que el FEC-G puede estimular el crecimiento

de clonas leucémicas, principalmente en aquellos pacientes que al diagnóstico probablemente presentaban clonas no identificadas. Teramura *et al*, en un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, comparó la TIC con y sin FEC-G; incluyó un total de 101 pacientes entre 19 y 75 años, 50 pacientes recibieron TIC sola y 51 TIC + FEC-G. En el grupo con FEC-G la respuesta a los 6 meses fue de 77% contra 57% del grupo sin FEC-G ($p=0.03$); no se observaron diferencias entre los dos grupos respecto a episodios febriles e infecciones. Tampoco se observaron diferencias en términos de supervivencia a 4 años reportando 94% para el grupo con FEC-G contra 88% en el grupo sin FEC-G. Con respecto a la evolución de enfermedad clonal, tampoco hubo diferencia estadísticamente ($p=0.21$). El riesgo de recaída fue menor en el grupo con FEC-G comparado con el grupo sin FEC-G (42% vs 15% a 4 años, $p=0.01$)³². Ticheli *et al*, en otro estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, en 192 pacientes con edad entre 2 – 81 años, los cuales 95 recibieron TIC sin FEC-G y 97 con FEC-G, la supervivencia global a 6 años fue de 76% y la supervivencia libre de enfermedad fue de 42% para todos los pacientes incluidos en el estudio. Los pacientes que recibieron FEC-G tuvieron menos episodios de infecciones (24% vs 36%) $p=0.006$ y días de hospitalización (82% vs 87%) $p=.003$. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.535$) en cuanto a evolución clonal³³. En nuestro servicio a partir del 2008 se está utilizando GAT-r y hasta ahora no contamos con resultados de la eficacia de la GAT-r comparada con la GAT-h que se utilizaba anteriormente como terapia de primera línea en aquellos pacientes que no cuentan con donador HLA compatible por lo que se plantea el presente estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a las observaciones clínicas la recuperación de la hematopoyesis con la terapia inmunosupresora, se ha puntualizado que el daño de la MO es a menudo por mecanismo inmune, donde hay una excesiva producción de IF- γ y FNT por linfocitos Th1 activados. Estas citocinas pueden disparar la expresión del receptor Fas sobre las células CD34+ y esto favorece la muerte celular programada.

Con base a las alteraciones inmunológicas descritas, se han intentado diferentes tipos de tratamientos que modifiquen de alguna manera la respuesta inmune en estos pacientes.

En diversos estudios internacionales se ha demostrado que la GAT de caballo resulta eficaz como parte del tratamiento inmunosupresor combinado en los pacientes con AAA, donde

se ha obtenido respuestas entre 70 y 80% a largo plazo. Más recientemente se ha utilizado GAL de conejo en donde diversos estudios refieren que aún no está bien establecido su eficacia terapéutica, además se refiere que se asocia con mayor morbilidad y mortalidad. En los últimos 5 años solo se cuenta en nuestro centro con GAT de conejo y hasta ahora no se cuenta con resultados de la respuesta terapéutica con GAL de conejo en comparación con la de Caballo, es por eso que se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la eficacia de la globulina de conejo más ciclosporina y Factor estimulante de colonias granulocito, en niños con anemia aplásica adquirida del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE General CMN la Raza?

JUSTIFICACION

Existen diversos estudios donde se ha demostrado que la terapia inmunosupresora combinada a base de GAT de caballo más ciclosporina en pacientes con Anemia Aplásica Adquirida se obtienen respuestas completas hasta 70-80% a largo plazo, similar al trasplante de progenitoras hematopoyéticas. En algunos países los cuales emplean GAT de conejo combinada obtienen respuestas completas muy similares a las obtenidas con la GAT de caballo. En nuestro país desde hace algunos años solo se cuenta con GAT de conejo, y es la que se ha venido utilizando en nuestro centro, cabe mencionar que no existen reportes de nuestro país de la eficacia de la terapia inmunosupresora combinada con GAT de conejo. Por esta razón consideramos necesario contar con resultados precisos con el uso de este tipo de GAT así como la morbimortalidad, es por eso que se plantea el presente estudio y si logramos demostrar que la GAL de conejo es igual de eficaz que la de caballo se continuará su uso en el Servicio, o de lo contrario se gestionará para contar con GAT de caballo, así mismo contribuiremos en la generación de conocimiento sobre la eficacia de la GAT de conejo comparada con la de Caballo en población pediátrica y poder compararla con resultados de estudios internacionales, y de esta forma estaremos brindando atención de primera línea a nuestros pacientes con AAA.

OBJETIVOS.

Objetivo General:

Conocer la eficacia de la globulina de conejo más ciclosporina y Factor estimulante de colonia granulocito, en niños con anemia aplásica adquirida y compararlo con un grupo control histórico que recibió globulina antitimocito de caballo más ciclosporina y FEC-G del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE General CMN la Raza.

Objetivos Específicos

Conocer el porcentaje de respuesta completa con GAT-r más ciclosporina y FEC-G

Conocer el porcentaje de respuesta parcial con GAT-r más ciclosporina

Conocer el porcentaje sin respuesta con GAT-r más ciclosporina y FEC-G

Conocer las complicaciones que se presentaron asociados a la aplicación de GAT-r

Conocer el porcentaje de mortalidad asociada a la GAT-r

Conocer el porcentaje de recaída

Conocer la supervivencia global de los pacientes.

Comparar los resultados anteriores con el del grupo control histórico con GAT-h más ciclosporina y FEC-G

HIPOTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA.

El porcentaje de respuesta completa o parcial es menor de 52% con GAT-r más ciclosporina y FEC-G que con GAT-h más ciclosporina y FEC-G.

HIPÓTESIS NULA.

El porcentaje de respuesta completa o parcial es igual con GAT-r más ciclosporina y FEC-G que con GAT-h más ciclosporina y FEC-G.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Diseño de Estudio.

Cohorte retrospectiva, observacional, analítica.

Universo de Trabajo.

Pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida, diagnosticados y tratado con GAT-r más ciclosporina y FEC-G, como terapia de primera línea en el período comprendido entre Enero del 2009 y Octubre del 2012 y un grupo control histórico que fueron diagnosticados y tratados previo a 2009 con GAT-h más ciclosporina y FEC-G, en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN “La Raza”.

Muestreo.

No probabilístico de casos consecutivos

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a la baja incidencia de pacientes con AAAG Y AAAMG se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados y tratados con terapia inmunosupresora a base de GAT-r más ciclosporina y FEC-G en el período mencionado entre Enero del 2009 a Diciembre de 2012. Y el grupo control todos los pacientes diagnosticados y tratados con GAT-h más ciclosporina y FEC-G previo a 2009.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó análisis descriptivo, para comparar las características de ambos grupos, las variables cualitativas binomiales se analizaron con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, las cuantitativas sin distribución normal se utilizó la prueba U de Mann Whitney y Kruskal Wallis. El análisis de supervivencia entre los grupos: el grupo que recibió GAL-r con el control histórico con GAL-h se hizo mediante curva de Kaplan-Meier. Las diferencias entre grupos se analizaron con la prueba de Long-rank, análisis multivariado para riesgo de recaída con riesgo proporcional de Cox. Se utilizaron los programas Excel xp y SPSS versión 20.

Criterios de Selección.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes menores de 16 años de edad.
- Ambos géneros

- Con diagnóstico de AAAG y AAAMG diagnosticados entre Enero de 2009 y Diciembre de 2012 de novo o que ya hayan recibido uno o dos ciclos de GAT-h.
- Pacientes con las mismas características pero que hayan sido diagnosticados y tratados con GAT-h más ciclosporina y FEC-G previo a 2009.
- Pacientes que se les realizó estudio de HLA y no contaron con donador hermano compatible.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que no completaron el seguimiento para la evaluación de la respuesta

Criterios de Eliminación

- No aplica todos los pacientes se analizarán en el grupo inicial

VARIABLES DE ESTUDIO

TERAPIA INMUNOSUPRESORA.

Definición Conceptual. Tratamiento de una enfermedad mediante la inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato, para lo cual utilizamos globulina antitimocito más ciclosporina.

Definición Operacional. Se verificará en el expediente la fecha de administración de la terapia inmunosupresora, dosis y tiempo de aplicación.

Tipo de Variable. Cualitativa.

Escala de Medición. Nominal, dicotómica.

Indicador. Se aplicó/No se aplicó

GLOBULINA ANTITIMOCITO (GAT).

Definición Conceptual. Proteína obtenida del suero de caballo o conejo inmunizados con células linfoides humanas, con un efecto principal linfocitotóxico.

Definición Operacional. Se verificará en el expediente la fecha de aplicación.

Tipo de Variable. Cualitativa.

Escala de Medición. Nominal, dicotómica.

Indicador. Se aplicó/ No se aplicó

CICLOSPORINA (CSA).

Definición Conceptual. Potente inmunosupresor que inhibe la transcripción de genes que intervienen en la síntesis de interleucina-2, interferón- γ y otras citocinas, las cuales son inhibitorias de la hematopoyesis, así como la disminución de la apoptosis mediada por linfocitos T.

Definición Operacional. Se verificará en el expediente la fecha de aplicación.

Tipo de Variable. Cualitativa.

Escala de Medición. Nominal, dicotómica.

Indicador. Se aplicó/ No se aplicó.

FACOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS (FEC-G).

Definición Conceptual. Glucoproteína que estimula la proliferación y diferenciación de los precursores granulocíticos, y efecto estimulador sobre la célula madre hematopoyética.

Definición Operacional. Se verificará en el expediente la fecha la dosis y el tiempo de aplicación.

Tipo de Variable. Cualitativa.

Escala de Medición. Nominal, dicotómica.

Indicador. Se aplicó/ No se aplicó.

RESPUESTA COMPLETA.

Definición Conceptual. Cuando después de 6 meses de aplicación de la GAT-r más Ciclosporina y FEC-G alcanza: hemoglobina ≥ 12 gr/dl, neutrófilos $> 1500/\mu\text{l}$, plaquetas $> 150\ 000/\mu\text{l}$, sin requerimientos transfusionales.

Definición Operacional. Se verificará en expediente clínico y base de datos del servicio; las condiciones clínicas del paciente, cifras de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas, a los 6 meses posteriores a la terapia inmunosupresora.

Tipo de Variable. Cualitativa.

Escala de Medición. Nominal, dicotómica.

Indicador. Respondió/No respondió.

RESPUESTA PARCIAL.

Definición Conceptual. Cuando después de 6 meses de aplicación GAT-r más Ciclosporina y FEC-G alcanza: Hb \geq 8gr/dl, Neutrófilos totales \geq 500/ μ L y plaquetas \geq 20 000/ μ L sin necesidad de transfusión, ni presencia de infecciones.

Definición Operacional. Se verificará en expediente clínico y base de datos del servicio o en la libreta del registro de laboratorio de hematología especial; cifras de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas, a los 6 meses posteriores a la terapia inmunosupresora.

Tipo de Variable. Cualitativa.

Escala de Medición. Nominal, dicotómica.

Indicador. Respondió/No respondió.

SIN RESPUESTA.

Definición Conceptual. Cuando después de 6 meses de aplicación de GAT-r más ciclosporina y FEC-G, el paciente continúa con hemorragia, anemia con requerimiento transfusional, infecciones y su biometría hemática se encuentra con criterios de gravedad

Definición Operacional. Se verificará en expediente clínico y base de datos del servicio o en la libreta del registro de laboratorio de hematología especial; cifras de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas, a los 6 meses posteriores a la terapia inmunosupresora.

Tipo de Variable. Cualitativa.

Escala de Medición. Nominal, dicotómica.

Indicador. Con respuesta/Sin respuesta.

SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG).

Definición Conceptual: Tiempo en días que comprende desde el diagnóstico, hasta el último seguimiento independientemente del tipo de respuesta a la terapia inmunosupresora.

Definición Operacional: Se verificará en el expediente el tiempo del seguimiento en días.

Tipo de Variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Discreta.

Indicador: Días.

RECAÍDA DE LA ENFERMEDAD.

Definición Conceptual. Cuando después de haber alcanzado respuesta completa o parcial, los pacientes presentan nuevamente hemorragias, infecciones, anemia, requerimientos transfusionales y la citometría hemática con criterios de gravedad

Definición Operacional. Se verificará en el expediente las condiciones clínicas del paciente y los criterios en la Biometría hemática

Tipo de Variable. Cualitativa.

Escala Medición. Nominal, dicotómica.

Indicador. Con recaída/Sin recaída.

MORTALIDAD.

Definición Conceptual: Cuando el paciente fallece por causas inherentes al tratamiento inmunosupresor o a la enfermedad, independientemente de la respuesta que alcanzó.

Definición Operacional: Se verificará en el expediente clínico si falleció

Tipo de Variable: Cualitativa.

Escala de Medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: Falleció/No falleció

Variables generales:

EDAD.

Definición Conceptual: Tiempo transcurrido del nacimiento a la realización del diagnóstico de la enfermedad.

Definición Operacional: Se preguntará la fecha de nacimiento a los familiares del niño y se calculará en años y se corroborará con el número de afiliación del carnet del IMSS.

Tipo de variable: Cuantitativa, discreta.

Escala de medición: De razón.

Indicador: Años.

GENERO.

Definición Conceptual: Característica biológica que diferencian al hombre de la mujer.

Definición Operacional: Identificación del genero, consignado en el expediente clínico al examen físico.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Indicador: Hombre/Mujer.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.

Se revisaron los expedientes tanto electrónico como impreso, además la base de datos de todos los pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida Grave y muy Grave que no cuenten con donador hermano HLA compatible y recibieron Terapia Inmunosupresora de primera línea de acuerdo a Esquema de Inmunosupresión establecido por nuestro servicio (Anexo 1). Se recolectaron todos los datos en un formato especial (Anexo 2), que incluye nombre del paciente, edad, género, diagnóstico AAAG o AAAMG, fecha de diagnóstico, tipo de tratamiento que recibió, fecha de aplicación, tipo de respuesta, tiempo que alcanzó la respuesta, si tuvo recaída, fecha de la recaída, tratamiento que recibió para la recaída, efectos secundarios que presentó durante la aplicación del tratamiento al inicio y durante su seguimiento, si falleció, fecha de su fallecimiento y causa, fecha del último seguimiento. Una vez recolectados los datos, se codificaron en bases de datos de Excel y SPSS versión 20 se realizó el análisis estadístico correspondiente.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente trabajo de investigación es un estudio observacional, la maniobra no se asigna directamente por el investigador, ya que es parte del tratamiento actualmente establecido en el servicio, no requiere carta de consentimiento informado específica para protocolo de investigación, solo la carta de consentimiento habitual del servicio (Anexo 3) y se guardará la confidencialidad de la información.

El protocolo se presentó en el comité local de investigación y se hizo el registro correspondiente en la UMAE Dr. Gaudencio González Garza CMN “La Raza” IMSS.

FACTIBILIDAD

En el Servicio de Hematología Pediátrica se cuenta con personal altamente calificado que diagnostica y trata a los pacientes, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la Anemia Aplásica Adquirida, así como laboratorio para estudios especiales y generales para la realización de los estudios requeridos.

Recursos financieros: Para la aplicación de los tratamientos a los pacientes son recursos del IMSS como parte de la atención de los pacientes, pero se solicitó apoyo de recursos financieros para el personal que participe en la captación de datos así como para el análisis y difusión de los resultados.

Los datos obtenidos se utilizaron para la elaboración de la presente tesis para obtener el grado de Especialista en Hematología Pediátrica, posteriormente se presentará en congresos de hematología, de investigación y serán publicados en alguna revista médica de preferencia internacional e Indizada.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

EFICACIA DE LA GLOBULINA ANTIMOCITO DE CONEJO MAS CICLOSPORINA Y FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCITO EN NIÑOS CON ANEMIA APLASICA ADQUIRIDA.

Actividad	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Elaboración de Protocolo								
Registro de protocolo ante comité de investigación local								
Captura de la base de datos								
Análisis de datos								
Interpretación de resultados								
Formulación de tesis								
Redacción y envío a publicación								

Resultados.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos que se diagnosticaron y trataron entre Enero de 1990 a Diciembre de 2012. En este periodo fueron un total de 76 pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida, que se trataron con Terapia inmunosupresora a base de Globulina antilinfocito + Ciclosporina y Factor estimulante de colonias Granulocito. Las características generales se muestran en el **Cuadro 1**. Con predominio en el sexo masculino 48 pacientes (63%), y 28 (37%) del sexo femenino. La mediana de edad fue de 9 años (mínimo 1 y máximo 16 años). El grupo de edad más afectado fue entre 8.1 y 12 años en 26 pacientes (34%), seguido del grupo de 4.1 a 8 años con 22 pacientes (29%), El tipo de Anemia Aplásica en cuanto a la gravedad de la enfermedad fue más común la AAAMG en 45 pacientes (59.2%) y 33 (40.8%) con AAAG. Todos recibieron un primer ciclo de Terapia inmunosupresora (TIS). Con globulina de conejo 11(14.5%) y 65(85%) con globulina de caballo. Los pacientes que recayeron recibieron un segundo ciclo con globulina de conejo 5(29.5%) y de caballo 12(70.5%). Y solamente 2 pacientes recibieron un tercer ciclo ambos con globulina de conejo.

Cuadro 1. Características Generales de los Pacientes N=76

Característica	Proporción	Porcentaje
Género		
Masculino	48	63.0
Femenino	28	37.0
Grupos de edad (años)		
1-4	11	15.0
4.1-8	22	29.0
8.1-12	26	34.0
12.1-16	17	22.0
Clasificación		
AAAG	33	40.8
AAAMG	45	59.2
TIS primer ciclo		
GAL conejo	11	14.5
GAL caballo	65	85.5
TIS segundo ciclo		
GAL conejo	5	29.5
GAL caballo	12	70.5
TIS tercer ciclo		
GAL conejo	2	100

AAAG= Anemia Aplásica Grave, AAAMG=Anemia Aplásica Muy Grave
GAL=globulina antilinfocito, TIS terapia inmunosupresor

Para fines de análisis del presente trabajo se formaron dos grupos: grupo A que recibió globulina de conejo y un grupo B que recibió globulina de caballo.

Respuesta a la terapia Inmunosupresora. Se muestra en el **Cuadro 2**.

Con el primer ciclo de terapia inmunosupresora respondieron 44 pacientes (57.9%) de los cuales alcanzaron RC 16 pacientes (21.1%) y RP 28 pacientes (36.8%), 32 pacientes no respondieron. Los 17 pacientes que recibieron un segundo ciclo de terapia inmunosupresora todos respondieron (100%), de estos alcanzaron RC 6 pacientes (35,2%) y RP 11 pacientes (64.8%). Los dos pacientes que recibieron un tercer ciclo ninguno respondió. Cuando comparamos la respuesta de la globulina de conejo con la de caballo en el primer ciclo no hay diferencia estadísticamente significativa ($p=0.558$). En el segundo ciclo comparando la globulina de conejo con la de caballo tampoco existe diferencia estadísticamente significativa ($p=0.217$). Cuando se compara en forma global la respuesta completa en todos los ciclos entre la globulina de conejo con la de caballo se obtiene una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.018$) a favor de la de caballo, no así para la respuesta parcial en donde no encontramos diferencia estadística significativa ($p=0.193$).

Cuadro 2. Tipo de Respuesta										
Ciclo	Tipo Glob	1er Ciclo (57.9%)			2do Ciclo (100%)			3er Ciclo (0%)		
		n=76		%	n=17		%	n=2	%	
Respuesta Completa	Conejo	3	16	21.1	0	6	35.2	0	0	
	Caballo	13			6			0	0	
Respuesta Parcial	Conejo	5	28	36.8	3	11	64.8	0	0	
	Caballo	23			8			0	0	
Sin Respuesta	Conejo	3	32	42.1	0	0	0	0	2	
	Caballo	29			0			2	100	
Respuesta Conejo v.s. Caballo		$p=0.558$			$p=0.217$					

Cuadro- 2. Muestra el tipo de respuesta con los diferentes tipos de Inunoglobulina en los diferentes ciclos

Tiempo de respuesta (Se muestra en el **Cuadro 3**)

En el primer ciclo respondieron a los 3 meses 17 pacientes (38.7%) y 6 pacientes (50%) para el segundo ciclo; a los 6 meses 14 pacientes (31.8%) para el primero ciclo y 6

pacientes (50%) para el segundo ciclo; a los 12 meses respondieron 13 pacientes (29.5%) al primer ciclo y 5 pacientes (29.4%) en el segundo ciclo. En el tercer ciclo ningún paciente alcanzó respuesta. Si comparamos la globulina de conejo contra la de caballo con el tiempo de respuesta global observamos que en el primer ciclo no hay diferencia estadísticamente significativa ($p=0.371$), sin embargo en el segundo ciclo hay diferencia estadísticamente significativa ($p=0.040$) aunque se debe tomar con reserva por el número de pacientes, en el grupo de GAL de conejo es muy pequeño

Cuadro 3. Tiempo de Respuesta										
Tiempo	Tipo Glob	1er Ciclo		p=	2do Ciclo		p=	3er Ciclo		
		n=76			n=17			n=2	%	
3 meses	Conejo	3	38.7%	0.371	1	35.2%	0.040	0	0	0
	Caballo	14			5			0		
6 meses	Conejo	4	31.8%		1	35.2%		0	0	0
	Caballo	10			5			0		
12 meses	Conejo	1	29.5%		1	29.6%		0	0	0
	Caballo	12			4			0		
Total		44	100%		12	100%		0	0	0

Cuadro 3. Muestra el tiempo en que alcanzaron respuesta

Recaídas (Se muestra en el Cuadro 4)

En el primer ciclo de terapia inmunosupresora presentaron recaída 4 pacientes (9%), 1 con diagnóstico de AAAG y 3 con AAAMG con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.021$); 3 fueron hombres y 1 mujer obteniendo una $p=0.002$ la cual es estadísticamente significativa; 2 (50%) pacientes recayeron a los tres meses, 1 paciente (25%) a los seis y doce meses respectivamente; del total de pacientes que recayeron 2 (50%) recibieron globulina de conejo y 2 (50%) globulina de caballo, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.145$).

En el segundo ciclo 2 pacientes (11.7%), un hombre y una mujer presentaron recaída, el tiempo de recaída fue de 3 y 6 meses respectivamente, en ambos pacientes el diagnóstico fue AAAMG y el tipo de globulina que recibieron ambos fue de conejo. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en relación al género ($p=0.145$) y al tipo de globulina ($p=0.145$), solamente en el diagnóstico hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.05$).

En el tercer ciclo no se registran recaídas ya que ningún paciente logró respuesta.

Cuadro 4. Características de Recaídas							
Tiempo	Caract.	1er Ciclo		2do Ciclo		3er Ciclo	
		n=44	%	n=17	%	n=0	%
3 meses	Hombre	2	4.5	0	0	0	0
	Mujer	0		0		0	
	AAAG	0		0		0	
	AAAMG	2		0		0	
	Conejo	1		0		0	
	Caballo	1		0		0	
6 meses	Hombre	1	2.25	1	5.85	0	0
	Mujer	0		0		0	
	AAAG	1		0		0	
	AAAMG	0		1		0	
	Conejo	0		1		0	
	Caballo	1		0		0	
12 meses	Hombre	0	2.25	0	5.85	0	0
	Mujer	1		1		0	
	AAAG	0		0		0	
	AAAMG	1		1		0	
	Conejo	1		1		0	
	Caballo	0		0		0	
Total		4	9	2	11.7	0	0
Comparación Global entre las Características de Recaídas							
		n	p=	n	p=		
	AAAG	1	0.021	0	0.053		
	AAAMG	3		2			
	Conejo	2	0.145	1	0.145		
	Caballo	2		1			

Cuadro 4. Muestra las características de recaídas

Efectos Secundarios (Se muestra en el **Cuadro 5**)

Dentro de los efectos secundarios que se presentaron durante el tratamiento con la terapia inmunosupresora: El efecto secundario temprano más común causado por el tipo de globulina antilinfocito fue la enfermedad del suero en 18 pacientes (23.6%) resultando más frecuente con la GAL de caballo, seguido por fiebre en 18 pacientes, HTA en 16 pacientes

y rash en 15 pacientes; por último los efectos secundarios tardíos fueron: hipertricosis en 33 pacientes, hiperplasia gingival en 9 pacientes, hepatotoxicidad en 7 pacientes y en 1 paciente SMD. Cabe mencionar que los efectos adversos graves fueron con la GAL de conejo, en un paciente al término de la aplicación presentó sepsis, evolucionando al choque séptico y coagulopatía diseminada con hemorragia de tubo digestivo, pulmonar y falleció. Así mismo con el uso de GAL de caballo desde hace varios años no se había registrado ningún caso con mielodisplasia, y en los últimos años que se ha utilizado solo GAL de conejo un caso evolucionó a un AREB 2.

Cuadro 5. Efectos Adversos						
Enfermedad	N	Conejo		Caballo		p=
		n	%	n	%	
HTA	16	5	31.25	11	68.75	0.047
Rash	15	4	26.6	11	73.4	0.139
Fiebre	18	1	5.6	17	94.4	0.204
Hipertricosis	33	6	18.1	27	81.9	0.315
Hiperplasia Gingival	9	4	44.5	5	55.5	0.021
Enfermedad del Suero	18	1	5.5	17	94.5	0.004
Hepatotoxicidad	7	0	0	7	100	0.318
Nefrotoxicidad	3	2	66.6	1	33.4	0.053
Infecciones graves	1	1	100	0	0	
Muertes durante la GAL	1	1	100	0		
SMD	1	1	100	0	0	0.145

Cuadro 5. Se muestra los Efectos adversos de los tipos de GAL.

Causas de muerte (Se muestra en el **Cuadro 6**)

En el grupo de los pacientes que recibieron GAL de conejo se registraron 3 muertes (27.3%) y en el grupo de globulina de caballo se registraron 30 muertes (46.2%). El grupo de AAAMG registró 60.6% de muertes y la de conejo 39.4% sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.828$). Las tres causas de muerte principales fueron: hemorragia del SNC en 13 pacientes (39.4%), sepsis grave en 12 pacientes (36.4%) y hemorragia gastrointestinal en 3 pacientes (9.1%). No hubo diferencia estadísticamente significativa comparando el grupo de globulina con la causa de muerte.

Cuadr 6. Estado Actual/Causa de Muerte					
	Conejo		Caballo		p=
	n	%	n	%	
Vivo	8	72.7	35	53.8	0.202
Muerto	3	27.3	30	46.2	
Causa de Muerte					
Hemorragia SNC	0	0	13	43.3	NV
Hemorragia GI	1	33.3	2	6.6	0.444
Sepsis Grave	1	33.3	11	36.6	0.090
Choque Séptico	0	0	1	3.3	NV
Colitis Neutropénica	0	0	1	3.3	NV
Choque Hipovolémico	0	0	1	3.3	NV
Choque Mixto	1	33.3	0	0	0.750
Perforación Intestinal	0	0	1	3.3	NV

Cuadro 6 Se muestra las causas de muerte.

Curva de Supervivencia Global de toda la población es de 58.9% con una mediana de seguimiento de 886 días (mínimo 90, máximo 4089 días) que equivale a 11.2 años como se muestra en la **Figura 1**.

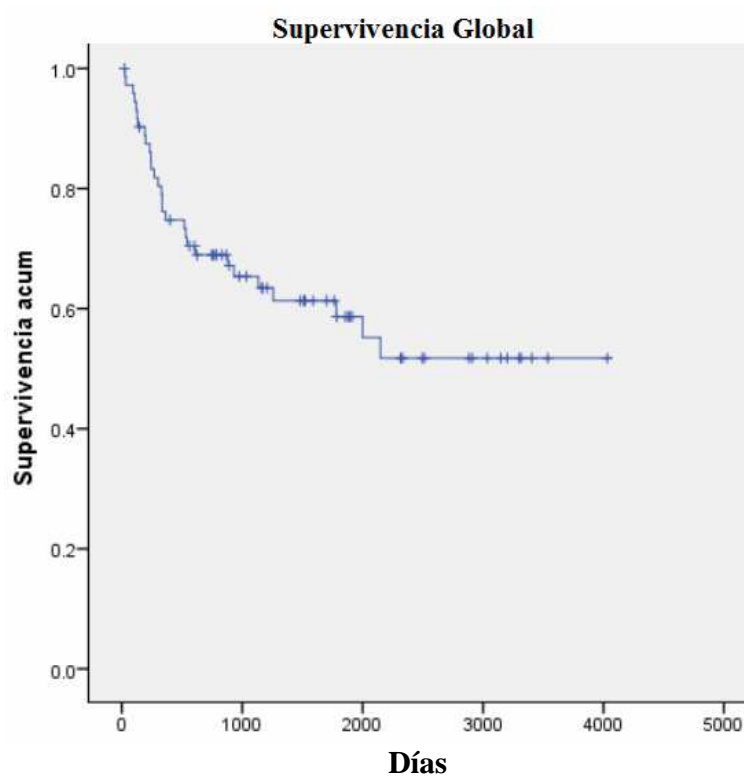


Figura 1.

La supervivencia global respecto a la gravedad, se reporta una supervivencia de 49.6% para el grupo de AAAG y de 52.6% para el de AAAMG, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.886$) como se muestra en la **Figura 2**.

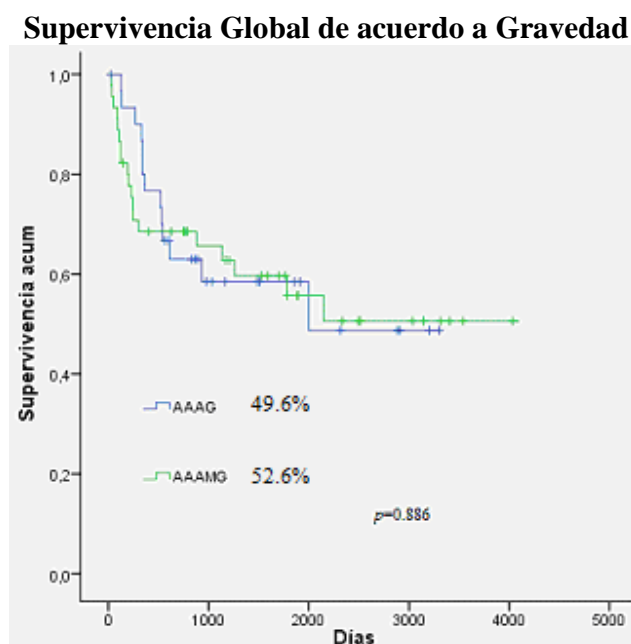


Figura 2.

Y de acuerdo al tipo de GAL, para la globulina de conejo están vivos el 72.7% con una mediana de seguimiento de 1792 (Mínimo 1234 – 2340 días) y para la globulina de caballo viven el 53.8% con mediana de seguimiento fue 2309 días (Mínimo 1829, Máximo 4089 días). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.799$). Aunque en las curvas se observa a favor de la de conejo, los resultados se deben tomar con reserva ya que el número de pacientes para el grupo de GAL de conejo es muy pequeño y el seguimiento es menor, **Fig. 3**.

**Supervivencia Global en Días de la Terapia
Inmunosupresora con Globulina de Conejo vs Caballo**

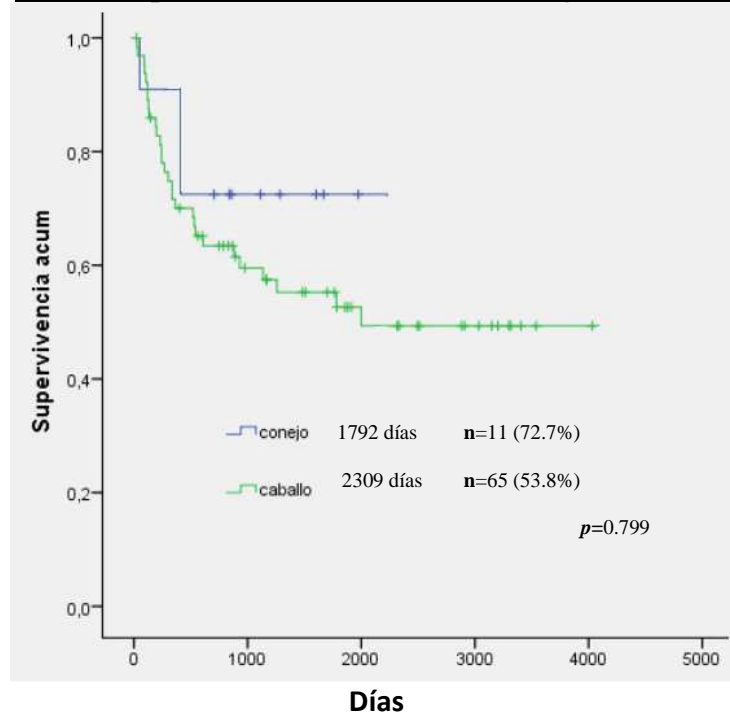


Fig. 3. Muestra la Supervivencia global de ambos grupos.

Discusión.

La supervivencia global de nuestra población con terapia inmunosupresora combinada con GAL y ciclosporina + Factor estimulante de colonias granulocito es de 58.9% a 11.2 años de seguimiento, menor a lo reportado por otros grupos internacionales, dichos resultados se deben muy probablemente a los cuidados deficientes de apoyo, ya que la principales causas de muerte siguen siendo hemorragia e infecciones. Como se sabe la terapia inmunosupresora es de primera línea para los pacientes con diagnóstico de AAA que no son candidatos a Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas por no contar con un donador familiar HLA compatible. La GAT de caballo se ha utilizado con mayor frecuencia en el tratamiento de la AAA por la eficacia que ha demostrado. En algunos países como Estados Unidos de Norteamérica, es el tratamiento de primera línea en la AAA. Sin

embargo en algunas partes del mundo como Europa, Japón y Latinoamérica, incluyendo México en los últimos 5 años se ha utilizado GAT de conejo como tratamiento de primera línea debido que es la única disponible. Los reportes que existen sobre tratamiento de primera línea para AAAG y AAAMG con GAT de conejo más ciclosporina, están limitados a estudios retrospectivos en grupos en donde se incluye niños y adultos. En un estudio fase II realizado en EUA en donde se incluyeron 13 pacientes con AAAG tratados con GAT de conejo, obtuvieron respuesta en 12 pacientes (92%) a los 3 meses posterior a la terapia³¹. En contraste un estudio realizado en Brasil que incluyó 71 pacientes alcanzando mayor respuesta a los 6 meses en un 60% para el grupo que recibió GAT-h y 35% para el grupo de GAT-r, además la GAT-r fue un predictor independiente de mortalidad en el análisis multivariado³⁴. En un estudio retrospectivo realizado en Europa, no se observó diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon como tratamiento de primera línea la GAT-r con la GAT-h, pero la tasa de respuesta global fue de 49% menor a las tasas de respuesta de 60% a 70% de reportes en EUA, Europa y Japón³⁵.

En nuestro estudio en cuanto a las características generales de nuestra población se presentó la AAA más en hombres (63%) que en mujeres (37%), muy similar a lo reportado por Guinan et al⁷.

Los grupos de edad más afectados fueron los escolares con un 34% y los adolescentes con 29%, esta distribución es similar a lo reportado por otros grupos.

En cuanto a la gravedad de la enfermedad, fue más común la AAAMG (59.2%) al igual como lo han referido grupos Internacionales con un número considerable de pacientes tales como: Bacigalupo et al⁶, con 368 pacientes de los cuales 42% AAAG y 58% AAAMG; Locasciulli et al¹¹, con 544 pacientes AAAG 42% y AAAMG 58%.

En nuestra población de pacientes que recibieron globulina de conejo lograron respuesta completa de 13.6% y respuesta parcial 20.5%, estos resultados concuerdan con lo reportado por Scheinberg et al²⁰, en 120 pacientes obtuvieron respuesta global de 37%; Hallak et al²¹, en 71 pacientes reportaron respuesta de 34.5%. En cuanto el tiempo de respuesta, la mayoría responden a los 3 meses (36.9%), a los 6 meses el 33.5% y 12 meses 29.5%, esto concuerda con lo reportado con Garg et al²⁴ en 13 pacientes tratados con GAT-r, respondieron a los 3 meses el 92%, contrasta con los reportes en donde se administraron tanto GAT-r y GAT-h como lo reporta Scheinberg et al²⁰, alcanzado mayor respuesta a los 6 y 12 meses; de forma similar Hallack et al²¹, reporta mayor respuesta a los 6 meses.

De nuestros pacientes que no lograron ningún tipo de respuesta el 27.2% para la globulina de conejo y 47.6% para la de caballo; este resultado difiere de los reportado por Scheinberg et al²⁰, quien reporta sin respuesta el 31.6% para el grupo de globulina de caballo y 63.3% para el grupo de conejo; por otra parte Chun et al³⁰, con 46 pacientes tratados con GAT-r de primera línea solo reportó 2.1% sin respuesta.

En nuestro estudio los pacientes que alcanzaron algún tipo de respuesta, presentaron recaída 3.9% del grupo de conejo y 3.9% para el de caballo, de estas el 5.2% fue en los primeros 3 meses y 2.6% a los 6 meses; muy similar a lo reportado por Scheinberg et al²⁰ respecto al grupo de conejo, con 120 pacientes tuvo 3.3% para el grupo de conejo, no así para el grupo de caballo con 15%. La supervivencia libre de enfermedad para el grupo de conejo fue de 227.5 días y para el grupo de caballo de 181 días ($p=0.409$); Hallack et al²¹, muestra datos que contrastan con lo que encontramos en nuestra cohorte de estudio, el reporta para el grupo de conejo 66 días y 371 días para el de caballo ($p=0.02$).

Los efectos adversos inmediatos que se presentaron con mayor frecuencia fueron: Fiebre en 23.6%, HTA en 21% y Rash en 19.7%, la enfermedad del suero se presentó en 23.6%; Chun et al³⁰, reporta al igual que nuestro estudio fiebre en 43.4% y enfermedad del suero en 43.4%; Marsh et al²², con 35 pacientes tratados con GAT-r reportó Rash 11% e HTA en 9%; la evolución hacia una enfermedad clonal está reportada dentro del espectro de la AAA, en nuestra cohorte se presentó con en 1.3% dentro del grupo de globulina de conejo con un seguimiento de 5.8 años, esto muestra una incidencia baja ya que Scheinberg et al²⁰, reporta en un seguimiento a 3 años 21% en el grupo de globulina de caballo y 14% para el grupo de conejo.

La mortalidad para el grupo de globulina de conejo fue de 27.3% y para el grupo de caballo 46.2%; las dos principales causas de muerte fueron Hemorragia en SNC 43.3% y Sepsis 36.6%, estos no difieren de lo reportado en la literatura como lo muestra Marsh et al²² como principal causa de muerte sepsis en 45.4%; Scheinberg et al²⁰ reporta datos opuestos a los que encontramos con una mortalidad de 77.8% para el grupo de conejo y 22.2% para el grupo de caballo, la causas son similares con sepsis en 22.2% y Hemorragia en SNC 16.6%.

Respecto a la supervivencia global de acuerdo a la gravedad encontramos en nuestro estudio una mortalidad de 39.4% para el grupo de AAAG y de 60.6% para el de AAAMG ($p=0.886$), estos resultados aunque no exista diferencia estadísticamente significativa

contrastan con los reportes de diferentes grupos con menor mortalidad a favor del grupo de AAAMG, como lo es el estudio reportado por Locasciulli et al¹¹ quien reportó diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de AAAMG con menor mortalidad y mayor respuesta al tratamiento inmunosupresor.

La supervivencia global a 5 años fue de 72.7% para el grupo de conejo y de 53.8% para el grupo de caballo ($p=0.799$), estos resultados son contrastantes con lo reportado en la literatura mundial ya que diversos estudios como el de Scheinberg et al²⁰ reporta una supervivencia global a 3 años de 76% para la globulina de conejo y 96% para la globulina de caballo ($p=0.04$); Hallack et al reporta una supervivencia global a 2 años de 78.4% para la globulina de caballo y 55.4% para la globulina de conejo ($p=0.03$); por otra parte Marsh et al²² en un estudio prospectivo el cual comparo la eficacia de la globulina de conejo con un grupo histórico de globulina de caballo, obtuvo una supervivencia global de de 60% para el grupo de conejo y 68% el de caballo ($p=0.145$), sin embargo cuando evaluó la supervivencia global a dos años entre los dos grupos obtuvo 68% para el grupo de conejo y 86% para el grupo de caballo ($p=0.009$);

Como podemos observar nuestros resultados con los diferentes tipos de GAL en la curva de supervivencia es favor de la GAL de conejo comparada con la de caballo. Sin embargo para el grupo de conejo el número de pacientes es muy pequeño y el tiempo de seguimiento es menor, por lo que se requiere incrementar la muestra y mayor tiempo de seguimiento del grupo de Gal de conejo.

Conclusiones.

La AAAMG fue más frecuente al igual a lo reportado en otros grupos

Predominó en hombres (63%)

El grupo de edad que con mayor frecuencia se presenta es después de los 8 años

La gravedad e la enfermedad no mostró diferencia estadísticamente significativa respecto a la supervivencia global

La supervivencia global de toda la población es de 58.9% a 11.2 años de seguimiento

La Respuesta con la GAL de conejo es similar con la de Caballo sin embargo se obtuvo más recaídas y requirieron un segundo ciclo y dos de estos pacientes recayeron en seguida y fallecieron

La GAL de conejo resultó más tóxica ya que un paciente murió durante el tratamiento y otra paciente evolucionó a SMD

Los resultados deben ser tomados con reserva ya que el grupo de GAL de conejo es pequeño y el seguimiento es corto

Se requiere de un estudio prospectivo, incrementar la muestra y el tiempo de seguimiento

Esquema Inmunosupresor para pacientes con AAAG y AAAMG sin donador hermano HLA compatible

Globulina equina o de conejo cualquiera que se tenga disponible:

- **GAL** (Globulina Anti-timocito de caballo) 40mg/kg/día IV por catéter central en infusión continua de 8 a 12 h cada 24 h (día 1 – 5).
- **GAT** (Globulina Anti-timocito de Conejo) 5 mg/Kg/día IV por catéter central en infusión continua de 6 a 8 h cada 24 h (día 1 – 5).
- Premedicación de la GAT 60 minutos antes de iniciar.
 - Paracetamol 10mg/Kg/dosis VO, se repite al término de la infusión
 - Difenhidramina 2mg/Kg/dosis se repite a las 8 (máximo 300 mg al día)
 - Metilprednisolona 10 mg/Kg/dosis se repite a las 8 h.
 - Durante la infusión se debe mantener carro rojo cerca de la cama del paciente con los siguientes medicamentos preparados:
 - Difenhidramina 2 mg/Kg
 - Adrenalina ml/Kg del paciente (de una dilución 1:1000)
 - Hidrocortisona 100 mg
- **CsA** 15 mg/kg/día en dos tomas VO iniciando al término de la infusión de la GAT por 7 días y posteriormente disminuir dosis a 10 mg/kg/día ajustando dosis para mantener niveles séricos entre 200 – 400 ng/ml (día 1 – 90). Con monitorización constante de la función renal y hepática y reducir 25% de la dosis si hay datos de nefrotoxicidad o hepatotoxicidad
- **Prednisona** 2 mg/Kg/día VO en una dosis inicia al término de la infusión de la GAT durante 14 días y posteriormente sin no hay datos de enfermedad del suero reducción paulatina para suspender en 2 semanas, si hay datos de enfermedad del suero mantener dosis completa por más tiempo hasta que desaparezca los datos clínicos de Enfermedad del Suero y reducir.
- **FEC-G** 10 mcg/kg/día SC (inicia día 6 hasta que la cuenta Granulocitos Totales sea >1000/μL en 3 días consecutivos) continuar 2 veces por semana y suspender cuando Granulocitos Totales >1500/μL y reiniciar cuando GT<500/μL o cuando el paciente tenga alguna infección.

Medidas Generales:

- A su ingreso al servicio para la administración de GAT solicitar a cirugía pediátrica colocación de CVC, solicitar estudios de labs. (BH, QS, ES, PFH, TIEMPO DE COAGULACIÓN, EGO, POLICULTIVOS, serología viral).
- Al paso de GAT vigilar cualquier dato de anafilaxia o alergia.
- TA dos veces por turno.
- Toma de BH diario desde el inicio de infusión de GAT, para valorar su efecto a través de la cantidad de Linfocitos Totales.
- Toma 2 veces por semana: QS, PFH, ES, EGO, Niveles de ciclosporina.
- Soporte transfusional para mantener cifra de Hb > 10 g/dl, cuenta plaquetaria > 20 000/μL.
- Transfusión de hemocomponentes realizarlas con filtro desleucocitador (de 4ta generación) y en caso de que la cuenta total de linfocitos sea menor o igual de 500 pasar hemocomponentes irradiados.

Tratamiento oportuno de Neutropenia febril con esquema antibiótico de amplio espectro.

Hoja de Recolección de Datos

Anexo 2

EFICACIA DE LA GLOBULINA ANTIMOCITO DE CONEJO MAS CICLOSPORINA Y FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCITO EN NIÑOS CON ANEMIA APLASICA ADQUIRIDA.

Nombre:		# Progresivo:
NSS:	Edad a Dx:	Fecha de Nacimiento:
Lugar de origen y residencia:		Género:
Fecha de primera consulta:		
Criterios Diagnósticos		
Hemoglobina: g/dL	Aspirado de Médula Ósea	
Hematocrito: %		
VCM: fL		
HCM: Pg		
RDW: %		
Reticulocitos: %		
Plaquetas: µL	Biopsia Ósea	
Leucocitos: µL		
Neutrófilos: µL		
Linfocitos: µL		
Monocitos: µL		
Eosinófilos: µL	Clasificación de gravedad al diagnóstico:	
Basófilos: µL	Grave: ()	Muy Grave: ()
Fecha de aplicación de terapia inmunosupresora combinada:		
Tipo de GAT administrada: Conejo () Caballo ()		Terapia completa con GAT
Efectos secundarios al inicio: ()***		Si () *No ()
Criterios de Respuesta		*Especifique causa:
90 días		
Hemoglobina: g/dL	Tipo de respuesta	
Reticulocitos: %	Completa ()	
Neutrófilos: µL	Parcial ()	
Plaquetas: µL	Sin respuesta ()	
Transfusiones (si/no):	Efectos Secundarios ()***	(1) Gastritis:
180 días		(2) Cefalea:
Hemoglobina: g/dL	Tipo de respuesta	
Reticulocitos: %	Completa ()	
Neutrófilos: µL	Parcial ()	
Plaquetas: µL	Sin respuesta ()	
Transfusiones (si/no):	Efectos Secundarios ()***	(3) Tinnitus:
365 días		(4) Anafilaxia:
Hemoglobina: g/dL	Tipo de respuesta	
Reticulocitos: %	Completa ()	
Neutrófilos: µL	Parcial ()	
Plaquetas: µL	Sin respuesta ()	
Transfusiones (si/no):	Efectos Secundarios ()***	(5) Hipertensión:
365 días		(6) Hipotensión:
Hemoglobina: g/dL	Tipo de respuesta	
Reticulocitos: %	Completa ()	
Neutrófilos: µL	Parcial ()	
Plaquetas: µL	Sin respuesta ()	
Transfusiones (si/no):	Efectos Secundarios ()***	(7) Fiebre:
365 días		(8) Urticaria:
Hemoglobina: g/dL	Tipo de respuesta	
Reticulocitos: %	Completa ()	
Neutrófilos: µL	Parcial ()	
Plaquetas: µL	Sin respuesta ()	
Transfusiones (si/no):	Efectos Secundarios ()***	(9) Infección:
365 días		(10) Enfermedad del Suero:
Hemoglobina: g/dL	Tipo de respuesta	
Reticulocitos: %	Completa ()	
Neutrófilos: µL	Parcial ()	
Plaquetas: µL	Sin respuesta ()	
Transfusiones (si/no):	Efectos Secundarios ()***	(11) Enfermedad linfoproliferativa:
365 días		(12) LMA:
Hemoglobina: g/dL	Tipo de respuesta	
Reticulocitos: %	Completa ()	
Neutrófilos: µL	Parcial ()	
Plaquetas: µL	Sin respuesta ()	
Transfusiones (si/no):	Efectos Secundarios ()***	(13) SMD:
365 días		(14) HPN:
Estado Actual:	Fecha (/ /)	(15) Insuf. Renal: Aguda () Crónica ()
Vivo () *Muerto ()	Recaída () **Otro ()	(16) Hiperplasia Gingival:
*** Especifique:		(17) Hipertricosis:
Tratamiento para recaída (Fecha de Inicio/Tipo):		

**Consentimiento Bajo Información
Hematología Pediátrica**

NOMBRE DEL PACIENTE _____

CON NUMERO DE SEGURIDAD SOCIAL _____

CLINICA DE ADSCRIPCION _____ DELEGACION _____ EDAD ____ años ____ meses

NOMBRE DEL PADRE _____

CON DOMICILIO EN _____

NOMBRE DE LA MADRE _____

CON DOMICILIO EN _____

EN CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DECLARO:

QUE EL DOCTOR(A): _____ ME HA
EXPLICADO LA ENFERMEDAD DE MI HIJO(A), QUE TIENE EL NOMBRE DE:

_____.

TODO ACTO MÉDICO, DIAGNOSTICO O TERAPEUTICO, LLEVA IMPLICITO UNA SERIE DE COMPLICACIONES MAYORES O MENORES, A VECES POTENCIALMENTE SERIAS, QUE INCLUYE CIERTO RIESGO DE MORTALIDAD Y QUE PUEDEN REQUERIR TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS, MEDICOS O QUIRURGICOS QUE AUMENTEN SU ESTANCIA HOSPITALARIA, DICHAS COMPLICACIONES UNAS VECES SON DERIVADAS DIRECTAMENTE DE LA ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA, DEL ESTADO PREVIO DE MI PACIENTE, DEL TRATAMIENTO, O DEL PROCEDIMIENTO MISMO, ASI COMO DE LAS POSIBLES ANOMALIAS ANATÓMICAS PREVIAS O ADQUIRIDAS POR LA ENFERMEDAD DE FONDO.

ENTRE LAS COMPLICACIONES QUE PUEDEN SURGIR DURANTE EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE SON: NAUSEA, VÓMITO, HIPERTENSIÓN, HIPOTENSIÓN, MIELOSUPRESIÓN, HEMORRAGIAS, INFECCIONES. ASI MISMO PUEDE SER QUE SE REQUIERA ADMINISTRACION DE FRACCIONES SANGUINEAS EN UNA O VARIAS OCASIONES.

ESTOY ENTERADO (A) DE QUE SU ALIMENTACION DEBE SER LO MAS NORMAL POSIBLE.

ESTOY ENTERADO (A) DE LA NECESIDAD DE SUSPENDER ESQUEMAS DE VACUNACION Y QUE SE DEBE EVITAR A TODA INSTANCIA LA AUTOMEDICACION.

TENGO CONOCIMIENTO DE QUE LA RESPONSABILIDAD DEL MANEJO DE MI HIJO (A) ES DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIATRICA Y PUEDE CAMBIAR EVENTUALMENTE EL MÉDICO TRATANTE.

DE LA MISMA MANERA ENTIENDO LA RESPONSABILIDAD COMPARTIDA CON LOS MEDICOS TRATANTES EN RELACION AL CUIDADO QUE DEBO BRINDAR A MI HIJO (A) PARA EVITAR COMPLICACIONES, Y QUE EL TRATAMIENTO QUE RECIBIRA ES EL UNICO

COMPROBADO CIENTIFICAMENTE DESAPARECIENDO TODA POSIBILIDAD DE TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS.

HE COMPRENDIDO LAS EXPLICACIONES QUE SE ME HAN FACILITADO EN UN LENGUAJE CLARO Y SENCILLO, Y EL MEDICO QUE ME HA ATENDIDO ME HA PERMITIDO REALIZAR TODAS LAS OBSERVACIONES Y ME HA ACLARADO TODAS LAS DUDAS QUE LE HE PLANTEADO.

TAMBIEN COMPRENDO QUE EN CUALQUIER MOMENTO Y SIN NECESIDAD DE DAR NINGUNA EXPLICACION PUEDO REVOCAR POR ESCRITO EL CONSENTIMIENTO QUE AHORA PRESTO.

POR ELLO MANIFIESTO QUE ESTOY SATISFECHO (A) CON LA INFORMACION RECIBIDA Y QUE COMPRENDO EL ALCANCE Y LOS RIESGOS DEL TRATAMIENTO.

DEL MISMO MODO DESIGNO A _____

PARA QUE RECIBA INFORMACION DE MI HIJO (A) SOBRE EL ESTADO DE SALUD, DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y PRONOSTICO DURANTE MI AUSENCIA.

EN TALES CONDICIONES CONSIENTO VOLUNTARIAMENTE EL TRATAMIENTO INTEGRAL DE MI HJO (A). Y QUE LOS DATOS QUE SE OBTENGAN SERAN CONFIDENCIALES.

MEXICO D.F. A _____ DEL MES DE _____ DEL 20_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE

NOMBRE Y FIRMA DE LA MADRE

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

Bibliografía

1. Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*, 7th Ed. Saunders Elsevier, 2009.
2. Williams *Hematology*, 6th Ed. McGraw-Hill, 2005.
3. Benitez AH, Vélez Ruelas MA, Díaz S, Sánchez E, Xólotl M, et al. *Incidence of Aplastic Anemia in a Defined Subpopulation from Mexico City*. *Hematology* Vol. 7 (4) 2002, pp 229-232.
4. Young N, Calado RT, Scheinberg P. *Current Concepts in the Pathophysiology and Treatment of Aplastic Anemia*. *Blood* Vol. 108 (8) 2006, pp 2509-2519.
5. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. *Severe Aplastic Anemia: a prospective study of the effect early marrow transplantation on acute mortality*. *Blood* 1976;48(1):63-9.
6. Bacigalupo A, Hows J, Gordon-Smith EC, et al. *Bone Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia from Donors other than HLA Identical Siblings: a report of the BMT Working Party*. *Bone Marrow Transplant* 1988;3:531-5.
7. Eva C. Guinan. *Acquired Aplastic Anemia in Childhood*. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 23(2009) 171 – 191.
8. Tisdale JF, Dunn DE, Maciejewski J. *Cyclophosphamide and other New Agents for the Treatment of severe Aplastic Anemia*. *Seminars in Hematology* 2000; 37:102-9.
9. Gómez D, Jaime JC, Garza V, Chapa A, Tarín A, Herrera J, et al. *Subcutaneous alemtuzumab plus cyclosporine for the treatment of aplastic anemia*. *Annals of Hematology* 2010;89: 299-03.
10. Marsh JC. Ball S E, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia*. *British Journal of Hematology* 2009; 147: 43-70.
11. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korthof E, et al. *Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. *Haematologica* 2007; 92:11-18.
12. Wechterm, Nelson, Perper, Parcells, Riebe, Satoh et al. *Manufacture of Antithymocyte Globulin for Crinical Trials*. *Transplantation* 1979; 28(4):303-7.
13. Plataniias L, Gascon P, Bielory L, Griffith P, Nienhuis A, Young N. *Lymphocyte phenotype and lymphokines following antithymocyte globulin therapy in patients with aplastic anemia*. *British Journal Haematol* 1987; 66: 437-43.

14. Genestier I, Fournel S, Flacher M, Assossou O, Revillard JP, Bonnefoy-Berard N. ***Induction of Fas (Apo-1, CD95)- mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulin.*** Blood 1998; 91: 2360-68.
15. J. Konopacki, R. Porcher, M. Robin, S. Bieri, J. Cayuela, J. Larguero, et al. ***Long-term follow up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning.*** Haematologica 2012;97(5).
16. Bach JE. ***The contribution of Cyclosporine A to the understanding and treatment of autoimmune diseases.*** Transplant proc 1999;31: 16s-18s.
17. Kahan BD. ***Cyclosporine.*** New England Journal Medicine 1989; 321: 1725-38.
18. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Young N, et al. ***Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia.*** New England Journal Medicine 2011;365:430-8.
19. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E. ***Fludarabine, cyclophosphamide and antithymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party.*** Bone Marrow Transplantation 2005;36:947-950.
20. Scheinberg, Nunez, Weinstein, Scheinberg, Biancotto, Wu, Young. ***Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia.*** N Engl J Med 2011;365:430-8.
21. Elias Hallack Atta, Danielle Saldanha Peixoto Dias, Vera Lúcia Neves Marra, Alexandre Mello de Azevedo. ***“Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: single-center retrospective study”.*** Annals of Hematology 2010;89:851 – 859.
22. Marsh, Bacigalupo, Schrezenmeier, Tichelli, Risitano, Passweg, et al. ***Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party.*** Blood 2012;119(23):5391-5396.
23. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, et al. ***A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients.*** Transplantation 1999;67:1011-8.
24. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, et al. ***Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment***

- of acute graft rejection episodes after renal transplantation.* Transplantation 1998;66:29-37.
25. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. ***Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy.*** British Journal Haematology 1999;107:330-4.
26. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. ***Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia.*** British Journal Haematology 2006;133:622-7.
27. Scheinberg P, Fischer SH, Li L, et al. ***Distinct EBV and CMV reactivation patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia.*** Blood 2007;109: 3219-24.
28. Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, et al. ***Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25high FOXP3+ regulatory T cells in vitro.*** Blood 2008;111:3675-83.
29. Lopez M, Clarkson MR, Albin M, Sayegh MH, Najafian N. ***A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells.*** Journal American Society Nephrology 2006;17: 2844-53.
30. Chun Chen, Hong-Man Xue, Hong-Gui Xu, Yang Li, Ke Huang, et al. ***Rabbit-antithymocyte globulin combined with cyclosporin A as a 1st-line therapy: improved, effective, and safe for children with acquired severe aplastic anemia.*** Journal Cancer Research Clinical Oncology (2012) 138:1105 – 1111.
31. Garg, Faderl, Garcia-Manero, Cortes, Koller, Huang et al. ***Phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome.*** Leukemia 2009;23:1297–1302.
32. M. Teramura, A. Kimura, S. Iwase, Y. Yonemura, S. Nakao, A. Urabe, et al. ***Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan.*** Blood 2007;110(6).
33. A. Tichelli, H. Schrezenmeier, G. Socie, J. Marsh, A. Bacigalupo, U. Dührsen, et al. ***A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a***

study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2011;117(17).

34. Atta EH, Dias DD, Marra VL, de Azevedo AM. *Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study.* Ann Hematol 2010;89:851-9.
35. Vallejo C, Montesinos P, Rosell A. *Comparison between lymphoglobuline and thymoglobuline-based immunosuppressive therapy as first-line treatment for patients with aplastic anemia.* Blood 2009;114(22).