



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO  
PARA LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD DE LOS  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA  
TRATADOS CON TERAPIA INMUNOSUPRESORA COMBINADA Y/O  
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.**

**AUTORES:**

**AUTOR PRINCIPAL:  
DR. OCTAVIO MARTINEZ VILLEGAS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA  
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
C.M.N. LA RAZA**

**AUTOR ASOCIADO:  
DR. EMMANUEL ROLANDO RODRIGUEZ CEDEÑO  
RESIDENTE DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA DE SEGUNDO AÑO  
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
C.M.N. LA RAZA**

**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2018**



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.

**HOJA DE FIRMAS**

---

**DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES**  
**DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACION EN SALUD**  
**U.M.A.E. H.G. "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**  
**C.M.N. LA RAZA**

---

**MC. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ**  
**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA**  
**PEDIATRICA**  
**U.M.A.E. H.G. "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**  
**C.M.N. LA RAZA**

---

**DR. OCTAVIO MARTINEZ VILLEGAS**  
**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIATRICA**  
**U.M.A.E. H.G. "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**  
**C.M.N. LA RAZA**

---

**DR. EMMANUEL ROLANDO RODRÍGUEZ CEDEÑO**  
**MEDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

## **IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES**

### **INVESTIGADOR RESPONSABLE:**

*DR. OCTAVIO MARTÍNEZ VILLEGAS*

*MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA*

*UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA*

*CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA*

*EMAIL: [tallo28@gmail.com](mailto:tallo28@gmail.com)*

*TEL CEL: 5513433730*

### **INVESTIGADOR ASOCIADO:**

*DR. EMMANUEL ROLANDO RODRÍGUEZ CEDEÑO*

*MÉDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA*

*UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA*

*CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA*

*EMAIL: [eriol\\_db@hotmail.com](mailto:eriol_db@hotmail.com)*

*TEL CEL: 2227098211*

### **IDENTIFICACION DE LA INSTITUCION:**

U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza

Centro Médico Nacional “La Raza”

Servicio de Hematología Pediátrica

## Índice de Contenidos

Temas.	Págs.
1. Registro	3
2. Resumen	5
3. Introducción	6
4. Antecedentes	6
5. Justificación	13
6. Planteamiento del Problema	13
7. Objetivos.	14
7.1 General	14
7.2 Específicos	14
8. Material y Métodos	14
8.1 Tipo de Estudio	14
8.2 Tamaño de Muestra	14
8.3 Universo de Trabajo	14
8.4 Sujeto de Estudio	14
8.5 Criterios de Inclusión	15
8.6 Criterios de Exclusión	15
9. Estrategia de Trabajo	15
10. Variables	16
10.1 Análisis Estadístico	17
11. Logística	18
12. Calendario	18
13. Aspectos Éticos	18
14. Resultados	19
15. Discusión	22
16. Conclusión	23
17. Bibliografía	24
18. Anexos	26

## **Introducción.**

La primera descripción de anemia aplásica fue realizada por Paul Erlich en 1888, en una mujer embarazada que desarrolló manifestaciones de pancitopenia profunda y posteriormente, muerte (11). El término anemia aplásica se acuñó por Chauffard en 1904, para describir la condición caracterizada morfológicamente por una médula ósea sustituida por grasa amarilla (11). La anemia aplásica comparte manifestaciones clínicas y hallazgos morfológicos con otros síndromes de falla medular adquiridos (síndrome mielodisplásico, leucemias hipoplásicas, tricoleucemia, linfocitosis granular, hemoglobinuria paroxística nocturna) y congénitos (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita). Las infecciones por EBV, CMV, VZV, HHV-6, parvovirus B19, HIV, hepatitis A y C, se han implicado como elementos etiológicos de Anemia Aplásica adquirida, sin embargo sólo se ha demostrado que HHV-6 y parvovirus B19 tienen efecto citotóxico directo en progenitores hematopoyéticos (11). En cuanto a exposición ambiental, se ha demostrado que el benceno y sus metabolitos son mielotóxicos en humanos y otras especies animales. También se han encontrado autoanticuerpos participantes en la fisiopatología: Kinectina (40%), Diazepam binding related protein 1 (enzima esencial en oxidación de ácidos grasos) (2). La incidencia presenta gran heterogenicidad geográfica, por ejemplo: en occidente es de 2 casos por millón, mientras que en Asia es 2 a 3 veces más frecuente (Corea del Sur 4.6 casos por millón de habitantes).

## ANTECEDENTES

### MARCO TEÓRICO

La Anemia Aplásica es un síndrome clínico que se presenta como pancitopenia periférica, resultado de la disminución de la producción celular a nivel de la médula ósea. Es esperado que el paciente afectado presente neutrófilos menores  $1.5 \times 10^6/\text{ml}$ , conteo plaquetario menor de  $50 \times 10^6/\text{mL}$ , hemoglobina menor a  $10\text{g/dl}$ , conteo absoluto de reticulocitos menor de  $40,000/\text{microL}$ , y la médula ósea hipocelular, sin la presencia de células anormales, maligna o fibrosis (3).

Para catalogar la gravedad de la enfermedad, se emplean los criterios establecidos por Camitta, dividiendo esta condición en tres categorías: no grave, grave y muy grave, considerando el conteo de neutrófilos, plaquetas, reticulocitos y porcentaje de celularidad en la médula ósea, como se muestra en el cuadro 1. Es importante catalogar al paciente al momento del diagnóstico, ya que los datos basales permitirán conocer la respuesta a las estrategias terapéuticas y el pronóstico derivado de esta.

<b>Cuadro 1. Definición de anemia aplásica y criterios de severidad</b>				
	Médula ósea	Reticulocitos	Neutrófilos	Plaquetas
Grave	<25%	<20	<0.5	<20
Muy grave	=	=	<0.2	=
No grave	Disminución de la celularidad en médula ósea y citopenias periféricas que no cumplen los criterios para grave o muy grave			

Debido a que múltiples entidades pueden generar hipocelularidad en la médula ósea, se recomienda considerar los siguientes diagnósticos diferenciales: Deficiencias nutricionales y metabólicas, infecciones virales (10 a 20% de los niños presentan pancitopenia), uso de fármacos antiepilépticos (respuestas idiosincráticas), hemoglobinuria paroxística nocturna (de 20 a 40% de los niños con AA pueden presentar un clon de HPN), síndrome mielodisplásico hipoplásico. leucemia aguda (2% de los niños con leucemia aguda linfoide cursan con periodo de pancitopenia y médula ósea hipocelular), síndromes de falla medular hereditarios (3). La linfocitosis hemofagocítica familiar o adquirida, también pueden provocar hipocelularidad en médula ósea (4).

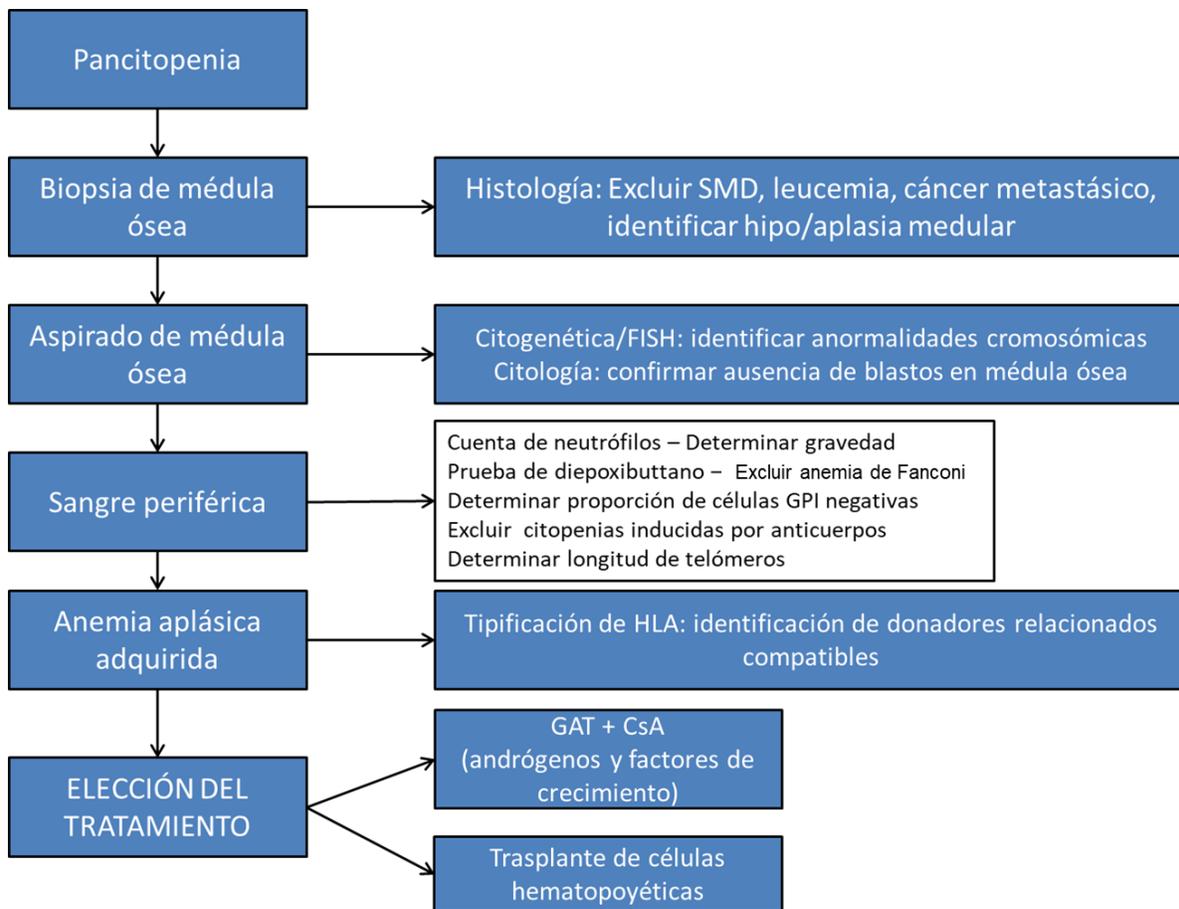


Figura 1. Modificado de Bacigalupo, 2017. Procedimientos diagnósticos en pacientes con anemia aplásica.

### Epidemiología

De acuerdo a casuística mexicana, obtenida de población del Instituto Mexicano del Seguro Social, del periodo 1996 al 2000, la incidencia anual de AA fue de 3.9 nuevos casos por millón de individuos por año. En la población pediátrica, la incidencia anual fue de 4.2 nuevos casos por millón de individuos por año, mientras que en las personas de 15 años o más la incidencia fue de 3.8 casos nuevos por millón de individuos por año. Estas incidencias fueron más altas que las informadas en la mayoría de los estudios de Estados Unidos, Europa e Israel. Estos resultados sugieren que la incidencia de AA en la Ciudad de México es una de las más altas a nivel mundial, particularmente en términos de población pediátrica (22), aunque los autores sugieren considerar los datos con cautela, al tratarse del estudio de una población muy delimitada.

### Etiología

Dentro de los factores etiológicos que median la destrucción de CPH se incluyen radiación, químicos/toxinas, drogas, virus, entre otros. De todos ellos, la radiación

representa la forma permanente de daño a las células tallo, al causar lesión directa y letal del ADN, induciendo rompimientos de doble cadena y formación de radicales libres. El daño a las CPH mediado por químicos puede deberse a dos mecanismos: Dosis dependiente o toxicidad idiosincrática (desencadenada por el fármaco inicial o por sus metabolitos). Ejemplo prototípico: Cloranfenicol. Componente inmune debido a la formación fármaco – antígeno – hapteno (Ejemplo: Benceno).

### **Fisiopatología**

Las CPH tienen remarcables propiedades de autorenovación y potencial de diferenciación hacia múltiples linajes. Se estima que  $1 \times 10^4$  de CPH están presentes en la médula ósea humana, de las cuales sólo una décima parte tiene participación activa en la hematopoyesis, mientras el resto permanece en estado quiescente. Se identifican por citometría de flujo con el CD34, proteína glucosilada transmembrana, encargada de mantener el estado fenotípicamente indiferenciado, además de participar en la adhesión estromal. Existe una población menor de células CD34-, cuya función es únicamente repoblar la médula ósea. (11).

Las manifestaciones clínicas se presentan una vez que se establece el decremento en la hematopoyesis en la médula ósea. Se ha observado que en los pacientes con anemia aplásica, el número de CD34+ y sus colonias derivadas (CFU-GM y BFU-E) se encuentran marcadamente reducidos. Se enlistan a continuación los mecanismos que de forma complementaria están involucrados en mermar la reserva de células tallo.

#### *Desequilibrio inmunológico: humoral y celular*

La disminución de las células multipotenciales en la médula ósea es el resultado de desequilibrio y supresión inmune, tanto humoral como celular (2). Se ha comprobado toxicidad directa hacia las células multipotenciales en la médula ósea, complementados por efectos en el microambiente estromal. De igual forma, la producción de factores estimulantes de colonias se encuentra disminuida o ausente, mientras que la síntesis de interferon gamma y factor de necrosis tumoral alfa se encuentran aumentados, lo que induce apoptosis de CD34+ a través de la vía Fas/FasL. Se ha identificado que niveles elevados de estas citocinas están presentes en el 30% de los pacientes, acompañados de una disminución de las células T reguladoras (CD4+, CD25+, FoxP3+), contribuyendo a la expansión autorreactiva de CD8+, CD28-, la cual induce también perpetúa la apoptosis de las células multipotenciales autólogas. (21).

Estudios clínicos en ratones han identificado la presencia de expansión oligoclonal de linfocitos T V $\beta$ . (2) La expresión constitutiva del factor de transcripción T-bet,

que actúa como regulador de la polarización hacia Th1 y la Interleucina 17, secretada por las células T helper 17, esta es una poderosa citocina de la respuesta Th1, y se encuentra incrementada en pacientes con anemia aplásica. (12). La Interleucina 27 cuenta con funciones reguladoras, puede activar la transcripción de T-bet y diferenciar la respuesta hacia Th1.

Existe una inadecuada respuesta de las stem cells a los factores de crecimiento. (2). Se ha encontrado susceptibilidad para presentar anemia aplásica en los pacientes que presentan antígeno leucocitario humano tipo HLA-DR15, disminuyendo la respuesta de la célula multipotencial a la lesión medular, además de jugar un rol importante en la evolución de la anemia aplásica como resultado de la citotoxicidad de las células T mediada por la inmunosupresión del progenitor multipotencial hematopoyético CD34+ muy temprano.

#### *Inestabilidad genómica*

Se han identificado alteraciones mutacionales en la Anemia Aplásica que forman parte de la fisiopatología, por ejemplo: la mutación en PRF-1, gen de la perforina, se encuentra sobreexpresado en los pacientes con anemia aplásica. La mutación en el gen SAP (inhibidor de interferón gamma) se encuentra disminuido, y se ha encontrado en un porcentaje residual muy pequeño de células progenitoras hematopoyéticas, que también muestran defectos funcionales (2). Mutaciones en TERT, TERK O DKC1, están relacionados con la pérdida de la capacidad de autorrenovación (10% de los casos) (2), lo que favorece el acortamiento de telómeros en las células blancas de pacientes con Anemia Aplásica (1,3).

#### *Evolución clonal*

La evolución clonal en anemia aplásica oscila entre 10 a 15% a 10 años de seguimiento. Los clones displásicos pueden adquirir capacidades para la evasión del sistema inmune, capacidades para resistir los mecanismos habituales de apoptosis, o expresar hipersensibilidad a factores de crecimiento, que otorgan ventajas para sobrevivir en el microambiente medular.

El desgaste acelerado de los telómeros son biomarcadores predictivos de futura evolución clonal. Los defectos típicos incluyen a los cromosomas 6, 7 y 8. Las anomalías del cromosoma 7 representan peores resultados, mientras que la trisomía del 8 condiciona pronóstico favorable (11).

Se han identificado mutaciones somáticas en un tercio de pacientes con anemia aplásica: ASXL1, DNMT3A (otorgan mal pronóstico) y PIGA, BCOR (se asocian a mejor respuesta a terapia de inmunosupresión).

Se estima que 50% o más de los pacientes, presentan concomitantemente clon de HPN. Este clon conserva capacidades proliferativas y no sobreexpresa Fas (2).

In vitro y en estudios clínicos observacionales se han identificado una respuesta mediada por las células T citotóxicas contra la célula hematopoyética multipotencial CD34+, esta lesión inmune celular hacia la médula ósea después de la exposición a drogas, virus o toxinas es resultado de la inducción de neoantígenos que conduce al ataque mediado por células T sobre las células hematopoyéticas, dicha exposición induce el incremento en las células mononucleares de interferón y, interleucina 2 y factor de necrosis tumoral alfa, estos factores son potentes inhibidores de la producción de la médula ósea, este mecanismo explica la respuesta al tratamiento inmunosupresor.

## TRATAMIENTO

### *Trasplante de médula ósea*

En 1972, Donnall Thomas, lleva a cabo el primer procedimiento exitoso de trasplante alogénico de células progenitoras en un paciente con anemia aplásica. Esta alternativa terapéutica modificó la sobrevida a 5 años mejoró de 48% en 1976 a 66% en 1992. (11).

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es el tratamiento de elección en el caso de los pacientes pediátricos y de adultos jóvenes sin otras comorbilidades, con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave, que cuentan con un donador completamente histocompatible, desafortunadamente sólo el 20-30% de los pacientes en Estados Unidos de América cuenta con un donador de este tipo. Por esta situación, el candidato habitual es aquel que presenta falla a un curso de Inmunoterapia con ATG + CsA. (7), sin donador compatible relacionado.

Existen alternativas para trasplante alogénico considerando al tipo de donador, como son: donador no compatible, no relacionado (MMUD), donador compatible, no relacionado (MUD), donador no compatible, relacionado (haploidéntico) (3).

En la actualidad, los resultados entre donador relacionado o alternativo son comparables en supervivencia, pero se observa más casos de EICH agudo y crónico en los alotrasplantes de donador alternativo. (7). La sangre de cordón umbilical es una adecuada alternativa y fuente de progenitores hematopoyéticos de donador no relacionado en el caso de pacientes pediátricos, pero el resultado es mayor cuando esta es de donador relacionado (3).

El protocolo de Seattle es el estándar en acondicionamiento para alotrasplante HLA idéntico en pacientes con Anemia Aplásica grave. Consiste en ciclofosfamida 50mg/kg, por cuatro días + globulina antitimocito con una sobrevida de 65 a 95%, con baja incidencia de tumores secundarios y preservación de la fertilidad. (6). El esquema de acondicionamiento, que incluye Fludarabina 30mg/m<sup>2</sup>/día, por tres días (-9, -8, -7) + Ciclofosfamida 50mg/kg, por cuatro días (-5, -4, -3, -2), ha sido utilizado en pacientes con anemia aplásica grave que presentan aloinmunización por transfusiones previas. Existen múltiples estudios clínicos que muestran ventajas en la sobrevida si se agrega globulina antitimocito al esquema de acondicionamiento. (6).

Si se utiliza sangre periférica como fuente de células progenitoras, en lugar de médula ósea, existe mayor riesgo de presentar efectos adversos, como EICH crónico (25% vs 12%, p<0.05). (6).

#### *Terapia inmunosupresora*

Tras su uso existe riesgo de recaída, tumores malignos secundarios, desórdenes clonales secundarios. Históricamente los resultados del TCPH y la terapia inmunosupresora son equiparables, sin embargo, tras la aplicación de cambios en la selección del donador y compatibilidad HLA, acondicionamiento, y profilaxis contra EICH, el trasplante presenta eficacia superior.

Un estudio EBMT desarrollado en adolescentes de 12 a 18 años, confrontó los resultados de TCPH versus IST. Demostraron que la supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue mayor en los pacientes trasplantados (83% versus 37% p<0.001) (11).

El uso de terapia inmunosupresora, genera respuesta hematológica en pacientes pediátricos del 70 al 80%, en adultos jóvenes 60-70%, >40 años 50 a 60%. (8), por lo que convierte a la terapia inmunosupresora en el estándar de manejo para aquellos pacientes sin un donador relacionado. El tiempo de respuesta puede ser prolongado, y existir recuperación trilineaje a los 96 días de tratamiento. (3) Para los no respondedores a terapia inmunosupresora, se puede otorgar un segundo ciclo con ATG + CsA en 2 a 6 meses después del primer ciclo, como segunda línea de tratamiento, en este escenario se espera respuesta de 11% a 63%. (3).

La supervivencia libre de fallo ha disminuido de 40% (antes de 1999) a 16% (después de 1999) en los pacientes que reciben terapia inmunosupresora. (9). La edad y el intervalo de tiempo entre diagnóstico y tratamiento son factores predictores para la supervivencia. (9).

Se observa mejor supervivencia a 5 años, en los pacientes con Anemia Aplásica muy grave que, en los graves, 93% vs 81%. (3). Posterior a la administración de la terapia inmunosupresora principalmente con globulina antitimocito el 21% de los pacientes presenta recaída con una media de 2.1 años, y de 35% a los 10 años.

Pacientes con mayor cuenta de reticulocitos y linfocitos tienen respuesta de 83% versus 41% ( $p < 0.001$ ) (8) Dentro de otros marcadores biológicos estudiados como posible predictores de respuesta, se encuentra la cuenta inicial de neutrófilos (mejor respuesta entre más baja sea al momento del diagnóstico) y la longitud de los telómeros (pobre respuesta entre más acortamiento se aprecie).

### *Globulina antitimocito*

La globulina antitimocito forma parte primordial del tratamiento inmunosupresor, actúa principalmente reduciendo las células T citotóxicas, induce apoptosis de los linfocitos, al actuar sobre las vías de señalización FAS y FNT (3). En el Cuadro 2, se describen los criterios de respuesta hematológica empleados para catalogar el éxito de la terapia de inmunosupresión.

<b>Cuadro 2. Criterios de respuesta hematológica, tras el empleo de globulina antitimocito</b>		
<b>Respuesta completa</b>	Normalización de los valores celulares en sangre periférica	Neutrófilos $>1.5 \times 10^9/L$ Plaquetas $>150 \times 10^9/L$ Hemoglobina $>12g/dl$
<b>Respuesta parcial</b>	Independencia transfusional en paciente que la requería antes del tratamiento, ya sea con mejora de la gravedad de la AA o con aumento en neutrófilos y plaquetas (en caso de que los valores fueran menores antes del tratamiento)	Neutrófilos $>0.5 \times 10^9/L$ Plaquetas $>20 \times 10^9/L$
<b>Sin respuesta</b>	Persistencia de dependencia transfusional o de valores menores a los mencionados arriba	

Desde 1968, The Upjohn Company ha suministrado ATG para ensayos clínicos. Estos ensayos han incluido tanto estudios piloto como estudios prospectivos controlados de este agente inmunosupresor en pacientes sometidos a trasplante de riñones, corazón, médula ósea, pulmón, e hígado y también en el trasplante de piel en pacientes con quemaduras extensas. Las suspensiones unicelulares del timo humano son la fuente ideal de antígeno. Los timocitos humanos para inmunización se preparan de tejido tímico de niños, removido durante cirugías torácicas. Se ha elegido esta fuente de antígenos por contener porcentaje bajo de

eritrocitos contaminantes y las células pueden expresarse fácilmente sin tejido conectivo (crucial para prevenir la producción de anticuerpos anti-GBM).

La globulina antitimocito tiene efecto linfo lítico e inmunomodulador: produce un estado de tolerancia al destruir a las células T autoreactivas, la ATG de conejo permite la expansión clonal de células T reguladoras, estimula la liberación de factores de crecimiento y citocinas de varios tipos. (3). La catepsina B juega un rol importante en la citotoxicidad mediada por las células T y esta actúa sobre una vía independiente de apoptosis sobre las células T, además de aumenta la síntesis de factores de crecimiento por las células T.

La globulina antitimocito derivada de conejo (Timoglobulina) y caballo (ATGAM) están disponibles en los Estados Unidos de América (desde 2007, la Linfoglobulina también de origen equino, fue retirada de la mayoría de los mercados farmacéuticos mundiales). La globulina equina debe ser administrada diariamente, durante 5 días con dosis de 15 a 40 mg/kg. La recomendación del fabricante de ATG de conejo (2.5 a 3.75mg/kg/día, por 5 días) es administrarla por una vena de alto flujo, un shunt vascular o fístula AV para reducir riesgo de flebitis y trombosis. (13).

La globulina antitimocito de caballo (ATGAM; Pfizer) se ha comparado con GAT de conejo (Thymoglobulin; Sanofi France) en un estudio prospectivo aleatorizado y se ha demostrado que es superior en términos de respuesta a los 6 meses (68% vs 37%) y supervivencia a 3 años (96% vs 76%). Resultados similares se obtuvieron del estudio EBMT61 y en un estudio japonés pediátrico retrospectivo. Una hipótesis para explicar esto la diferencia ha sido un efecto inmunosupresor más fuerte de GAT de conejo, dando lugar a infecciones más tempranas en pacientes que reciben este producto (23). En otros ensayos clínicos retrospectivos, la respuesta hematológica, con GAT de conejo es de 40% versus 42%, y la supervivencia a 1 año es 58% para la GAT equina versus 54%. Por otra parte la globulina antitimocito derivada de conejo es efectiva y debe ser considerada en el caso de no obtener buenos resultados con la globulina antitimocito derivada de caballo. (21).

La depleción continua y masiva de linfocitos puede ser perjudicial para la hematopoyesis por la liberación de citocinas inflamatorias e inhibitorias. Por lo que, la depleción extrema de linfocitos priva a las células tallo de factores de crecimiento, necesarias para restaurar la hematopoyesis (este efecto es el observado al administrar GAT de conejo). En este escenario, se establece la superioridad de la GAT equina, al reestablecer la hematopoyesis a través de estimulación directa de las células hematopoyéticas residuales in vitro (14).

Scheinberg y colaboradores, evaluaron prospectivamente los resultados entre GAT de caballo y GAT de conejo en regímenes convencionales. Los resultados fueron superiores en el grupo de régimen GAT de caballo, tanto en términos de tasas hematológicas y supervivencia global. (11). GAT de conejo generalmente se reserva para la terapia de segunda línea, en el contexto de recaída/refractoriedad, o a menos que no se tolere o no esté disponible la de caballo. Las tasas de respuesta van del 22% al 77% en varios estudios de investigación. (11).

El tratamiento con globulina antitimocito acelera la destrucción plaquetaria, reduce el conteo absoluto de neutrófilos, además de presentar Coombs directo positivo, este efecto genera incremento de requerimientos de hemocomponentes en los días 4 a 10 de tratamiento. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes no requerirá de soporte transfusional posterior a la administración de globulina antitimocito.

La presencia de enfermedad del suero ocurre comúnmente en los días 7 a 10 posterior a la primera dosis (2). Las manifestaciones clínicas pueden disminuir al incrementar la dosis de glucocorticoides del día 10 al 17 posterior al tratamiento.

### *Ciclosporina*

La administración de ciclosporina, un polipéptido cíclico el cual inhibe a la IL-2 producida por los linfocitos T, previene la expansión clonal de las células T en respuesta a IL-2, después de los primeros reportes de inducir remisión en 1984, muchos grupos han evaluado su uso como tratamiento primario, en pacientes refractarios a la administración de globulina antitimocito y glucocorticoides, en combinación con factores estimulantes de colonias de granulocitos.

La ciclosporina se administra de forma oral de 10 a 12 mg/kg por día por un lapso de 4 a 6 meses. La dosis se debe ajustar manteniendo niveles séricos de 200 a 400 ng/mL. El deterioro renal es común y requiere una adecuada hidratación y ajuste de dosis para mantener niveles de creatinina menores de 2 mg/dl. La ciclosporina puede generar una hipertensión moderada; la respuesta usualmente es valorable en los primeros 3 meses de tratamiento y esta puede variar desde una independencia transfusional a la remisión completa.

Aproximadamente un 25% de los pacientes responde a este tratamiento. Aunque la Anemia Aplásica puede responder a ciclosporina sola, la respuesta mejora al adicionar ATG. (2) La terapia combinada en la anemia aplásica severa usualmente incluye globulina antitimocito 40 mg/kg/día por 4 días; ciclosporina 10 a 12 mg/kg por día durante 6 meses y metilprednisolona 1 mg/kg por día durante 2 semanas.

La adicción de ciclosporina a la combinación de globulina antitimocito y glucocorticoides aumenta la respuesta en aproximadamente 70% de los pacientes. Este tipo de inmunosupresión se prefiere en pacientes mayores de 30 años en los cuales no se encuentra de un donador compatible.

#### *Otros agentes inmunosupresores*

Alemtuzumab, ha demostrado ser un inmunosupresor efectivo en el manejo de la recaída y en los pacientes refractarios a tratamiento el cual se puede administrar junto con ciclosporina. Es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra CD52, con actividad citotóxica dependiente de anticuerpo y complemento. (5). El esquema más utilizado es de 100mg, administrado en 5 días, como infusiones intravenosas de 20mg. (5). Se ha estimado que existen aproximadamente  $10^{12}$  linfocitos en un adulto sano, con expresión de  $5 \times 10^5$  moléculas de CD52, por lo que 100mg son requeridos para saturar todos estos sitios de unión. (5). Entre los efectos adversos más comunes se encuentran el: rash (28%) con o sin fiebre por la administración del fármaco, transaminasemia e hiperuricemia.

Aunque inicialmente se diseñó para uso intravenoso, actualmente también se emplea por vía subcutánea. (5). Alemtuzumab es un agente terapéutico ideal en el escenario de anemia aplásica que ha fallado a la inmunosupresión convencional con ATG + CsA. (5).

Como primera línea de tratamiento, Alemtuzumab no ha mostrado buenos resultados, por lo que el estudio clínico que evaluó esta condición fue suspendido tempranamente. (5).

#### *Fármacos novedosos en el manejo de anemia aplásica*

##### *Eltrombopag*

La trombopoyetina es sintetizada en hígado, riñón y médula ósea. El Gen encargado de la expresión génica se encuentra localizado en el cromosoma 6, brazo largo, locus 3q27-28. Esta es una citocina endógena que actúa al unirse al receptor c-MPL, ubicado en megacariocitos, plaquetas y células tallo, por lo que desempeñan un rol importante en la supervivencia, auto renovación, expansión y regulación de las células quiescentes (9,10).

Eltrombopag es un fármaco aceptado para tratamiento de trombocitopenia inmune primaria, trombocitopenia secundaria a hepatitis C y anemia aplásica refractaria. (10). Se ha utilizado como monoterapia produciendo respuesta hematológica trilineaje del 40%, en pacientes con Anemia Aplásica grave, en escenario de refractariedad. (9). En el estudio por Olnes et al, en 2012 de Fase 2, en 25 pacientes refractarios se administró Eltrombopag con dosis escaladas.

Encontrándose una respuesta 44% (4 pacientes con respuesta bilinaje y 1 con respuesta trilineaje). Desmond et al, realizaron una segunda cohorte del estudio previo encontrando una respuesta del 40%. (10). Eltrombopag ha demostrado incremento en la celularidad de la médula ósea de los respondedores y ninguna evidencia de mielofibrosis. (10). Se ha observado que como monoterapia puede reducir las complicaciones asociadas a la inmunoterapia supresora. (10).

#### *Tratamiento de soporte*

Debido a las citopenias periféricas, que pueden manifestarse como anemia grave, hemorragia por trombocitopenia, e infección secundaria a neutropenia y monocitopenia, antes del inicio de tratamiento de primera línea (ya sea trasplante de médula ósea o terapia inmunosupresora, según el escenario clínico), el paciente requiere de la atención temprana con tratamiento de soporte para mejorar la calidad de vida (21).

Es importante realizar apoyo transfusional bajo decisiones racionales, con fines de minimizar la aloinmunización, los hemocomponentes procedentes de familiares deben evitarse y todos los hemocomponentes deben leucodepletarse y radiarse (3). Es preciso realizar monitoreo de ferritina y utilizar quelantes para disminuir la sobrecarga de hierro. (3).

La exposición prolongada a FEC-G se ha asociado (no de forma consistente) con evolución clonal a SMD o LAM. (3). Teramura & Cols realizaron un estudio donde se analizó la respuesta de globulina antitimocito más ciclosporina junto con la administración de Filgrastim. Al esquema habitual de GAT + Ciclosporina + Prednisolona, agregaron dos opciones con FEC-G: Filgrastim 400mcg/m<sup>2</sup>, IV, por día o Lenogastim 50mcg/kg, IV, por día, estos factores de crecimientos se aplicaron diariamente hasta el día 28, posteriormente 2 veces por semana, hasta el día 84. Se concluyó que el uso de FEC-G puede acelerar la recuperación de la hematopoyesis en pacientes con Anemia Aplásica, cuando se usa en combinación con terapia inmunosupresora. No hubo diferencias entre el grupo Filgrastim versus Lenogastim tampoco se encontraron diferencias en supervivencia global, efectos adversos graves, evolución clonal, el riesgo de recaída a 4 años (p=0.01). (19).

## PRONÓSTICO

En cuanto a los factores asociados a resultados pobres: el tiempo entre el diagnóstico y el trasplante, altas tasas de rechazo a injerto, EICH, toxicidad secundaria a acondicionamientos agresivos se encuentran entre los más importantes (3). Cambios en los esquemas de acondicionamiento (uso de ATG + Cyclofosfamida + RCT), han mejorado la supervivencia a 73%. (3). Dosis bajas de Fludarabina + ATG + Ciclofosfamida o Fludarabina + Ciclofosfamida + Alentuzumab, se han evaluado en pediátricos para evitar el uso de irradiación. Se ha encontrado una supervivencia que supera 70% (3). Los mejores resultados se obtienen en pacientes jóvenes, con un estado funcional bueno. (3) Entre las complicaciones a largo plazo se han encontrado: infecciones, dermatopatías, catarata, insuficiencia pulmonar, problemas osteoarticulares (necrosis avascular). (3).

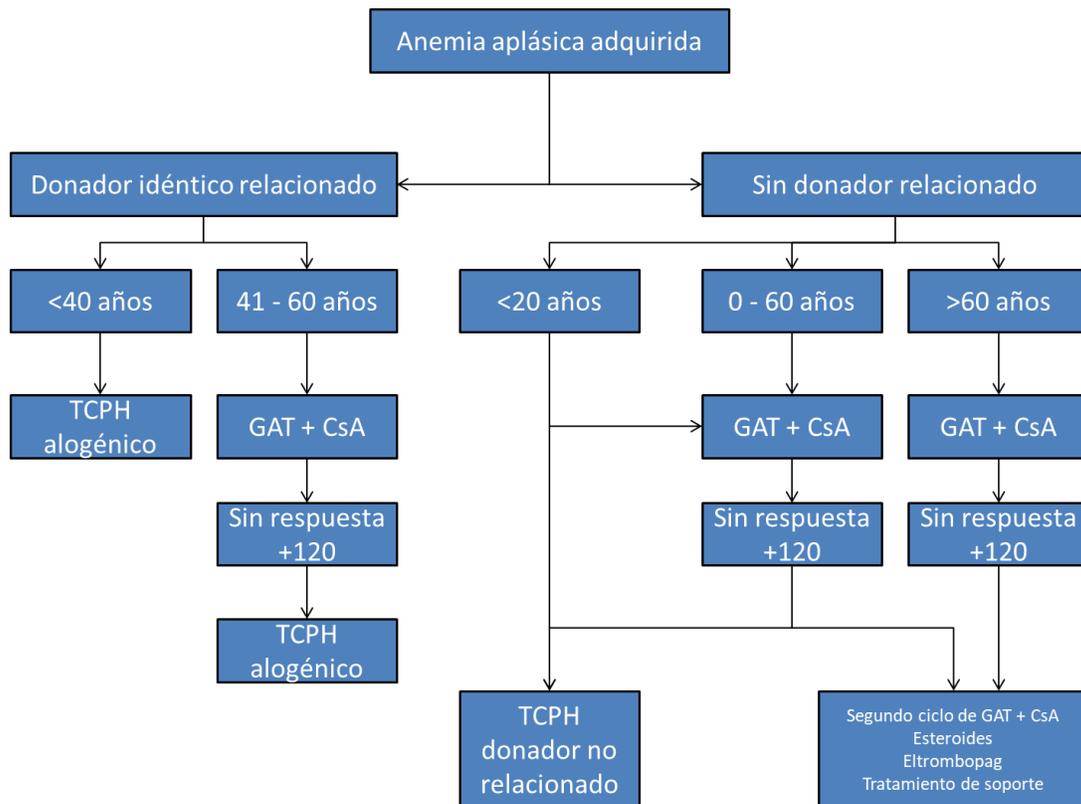


Figura 2. Modificado de Bacigalupo, 2017. Estrategias de tratamiento en pacientes con anemia aplásica adquirida.

## JUSTIFICACIÓN

Mundialmente existen numerosos ensayos clínicos encargados de comparar la supervivencia global y supervivencia libre de evento en pacientes con anemia aplásica adquirida que reciben tratamiento de primera línea con terapia inmunosupresora combinada o bien, trasplante alógeno de precursores hematopoyéticos. Cabe mencionar que la mayoría de estos estudios engloban poblaciones de adultos jóvenes o de mayor edad, con escasa descripción de lo ocurrido en poblaciones pediátricas, por lo que mucha de la información suele extrapolarse para su aplicación en este grupo etario.

Es por ello, que realizar este estudio puede permitir la obtención de datos de pacientes pediátricos mexicanos con anemia aplásica adquirida, a los que se les puede ofrecer ambas opciones terapéuticas, con la finalidad de comparar los resultados con otras poblaciones.

De forma secundaria, conocer si existe diferencia entre el empleo de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o la terapia inmunosupresora combinada, permitirá individualizar la toma de decisión terapéutica de acuerdo a las características del paciente, con la intención de optimizar el pronóstico a largo plazo.

### **Planteamiento del problema**

La anemia aplásica adquirida forma parte de los síndromes de falla medular, caracterizada por citopenias periféricas como resultado de disminución en la hematopoyesis a nivel medular, por destrucción sostenida de los progenitores hematopoyéticos. Esta patología puede presentar distintos escenarios clínicos que van desde citopenias sin mayor repercusión para el paciente, hasta condiciones que pongan en peligro la vida por anemia grave, hemorragia e infección.

Hasta el momento, se cuenta con dos opciones terapéuticas consideradas de primera línea, dependiendo de si el paciente cuenta o no con un donar relacionado con histocompatibilidad completa: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y terapia inmunosupresora combinada (globulina antitimocito + ciclosporina). Sin importar cuál sea la alternativa terapéutica elegida, el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, y la edad del paciente, son cruciales como factores de buena respuesta.

Los resultados obtenidos en diversos estudios clínicos alrededor del mundo, indican la superioridad del trasplante alogénico sobre la terapia inmunosupresora

como primera línea de tratamiento. Por ejemplo, el estudio realizado por Yoshida, en población japonesa señala que aquellos pacientes trasplantados logran supervivencia global a 10 años del 92%, en comparación con 88% para pacientes tratados con terapia inmunosupresora. Al comparar la supervivencia libre de evento, también se observa una marcada diferencia de 89% en el grupo trasplantado, en comparación con 56% de los no trasplantados. Complementariamente, identifican que la edad <10 años al diagnóstico es un factor favorable independiente para la supervivencia global ( $p=0.007$ ) y que emplear a un donador relacionado histocompatible, es un factor favorable independiente para la supervivencia libre de evento ( $p<0.001$ ) (24). *Concluyen que el abordaje terapéutico a base de globulina antitimocito y ciclosporina, es la primera elección para niños con anemia aplásica grave que no cuentan con donador relacionado, en caso contrario, existirá mayor beneficio si se trasplanta al paciente (24).*

Dufour condujo otro estudio retrospectivo comparando ambas alternativas de tratamiento en población adolescente. Los resultados mostraron que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos supera los resultados obtenidos por la terapia inmunosupresora de la siguiente forma: SG 86% versus 82% ( $p=0.53$ ), y SLE 83% versus 37% ( $p<0.001$ ) (25). Este estudio es muy importante, porque además demarca el impacto de otorgar trasplante alogénico después de la falla al tratamiento inmunosupresor, denotando que la supervivencia global desciende hasta 78% y la supervivencia libre de evento hasta 64% a 3 años (25).

Tras la revisión de la literatura, son escasos los datos de pacientes pediátricos mexicanos con anemia aplásica adquirida que puedan compararse con lo descrito en otros sitios del mundo, siendo necesario valorar eficacia y supervivencia global y libre de evento tras la recepción de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o terapia de inmunosupresión, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

*¿Cuál es la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes pediátricos con Anemia Aplásica Adquirida tratados con Terapia inmunosupresora combinada y/o Trasplante de progenitores hematopoyéticos?*

## **Objetivos.**

### **Objetivo general.**

Evaluar la supervivencia global y libre de evento de los paciente pediátricas con anemia aplásica adquirida tratados con terapia inmunosupresora combinada y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

### **Objetivo Específicos.**

- Conocer el estado clínico y características de laboratorio al diagnóstico de los pacientes con anemia aplásica adquirida.
- Comparar la respuesta obtenida, supervivencia global y libre de evento entre la terapia inmunosupresora combinada y trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Describir las comorbilidades asociadas a la terapia inmunosupresora combinada y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Describir las causas de muerte asociadas a la terapia inmunosupresora combinada y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

### **Material y Métodos.**

Tipo de estudio.

Observacional, longitudinal, retro prolectivo, analítico.

Periodo de estudio: 01 de Enero 2012 – 31 de Diciembre 2017

Tamaño de la muestra.

No se requiere debido a que el universo lo constituyen todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda bifenotípica o linaje mixto y no se realizaron inferencias de un universo.

Tipo de muestreo.

Consecutivo, no probabilística.

Universo.

Todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza.

Sujetos de Estudio.

Pacientes pediátricos con diagnóstico anemia aplásica adquirida tratados con terapia inmunosupresora combinada y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de anemia aplásica adquirida tratados con terapia inmunosupresora combinada y/o trasplante de progenitors hematopoyéticos.
- Cualquier género.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con diagnóstico de anemia aplásica congénita.

Criterios de eliminación.

- Expedientes clínicos incompletos.

Variables de estudio.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Periodo libre de enfermedad	No Categórica Discreta	Expediente	• Meses
Supervivencia libre de evento	No Categórica Discreta	Expediente	• Meses
Terapia inmunosupresora combinada	No categórica Dicotómica	Expediente	• Se aplicó • No se aplicó
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	Categórica Dicotómica	Expediente	• Alogénico • Cordón umbilical
Clasificación del Anemia Aplásica	Categórica Politómica	Expediente	• Moderada • Grave • Muy Grave
Tipo de Globulina antitímocito	Categórica Dicotómica	Expediente	• Conejo • Caballo
Respuesta a administración de Globulina antitímocito	Categórica Politómica	Expediente	• Completa • Parcial • Sin respuesta
Edad	Numérica Discreta	Expediente	• Años
Género	Categórica Dicotómica	Expediente	• Hombre • Mujer
Ciclos de Globulina antitímocito administrados	Numérica Discreta	Expediente	• 1 dosis • 2 dosis • 3 dosis

Efectos Adversos	Categórica Politómica	Expediente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragia</li> <li>• Enfermedad del Suero</li> <li>• Infección</li> <li>• Choque Séptico</li> <li>• Enfermedad Injerto contra Hospedero</li> </ul>
Recaída	Categórica Politómica	Expediente	Línea afectada
Estado actual	Nominal Dicotómica	Expediente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vivo</li> <li>• Finado</li> </ul>
Causas de defunción	Categórica Politómica	Expediente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choque septico</li> <li>• Enfermedad del Suero</li> <li>• Enfermedad Injerto contra Hospedero</li> <li>• Infección</li> </ul>

### **Definición conceptual y operacional de las variables.**

**Periodo libre de enfermedad.** Periodo en que el paciente una vez alcanzada la respuesta completa o parcial se encuentra sin citopenias y requerimientos transfusionales.

**Sobrevida Global.** Periodo comprendido entre el diagnóstico de la enfermedad y el fallecimiento del paciente.

**Clasificación de la anemia aplásica:** Moderada (Hb <10 g/dL, Concentración de reticulocitos <40 x 10<sup>9</sup>/L, Conteo de plaquetas <50 x 10<sup>9</sup>/L, Conteo de Neutrófilos <1.5 x 10<sup>9</sup>/L), Grave (Hb <9 g/dL, Concentración de reticulocitos <30 x 10<sup>9</sup>/L, Conteo de plaquetas <30 x 10<sup>9</sup>/L, Conteo de Neutrófilos <0.5 x 10<sup>9</sup>/L), Muy Grave (Hb <8 g/dL, Concentración de reticulocitos <20 x 10<sup>9</sup>/L, Conteo de plaquetas <20 x 10<sup>9</sup>/L, Conteo de Neutrófilos <0.2 x 10<sup>9</sup>/L).

**Terapia inmunosupresora combinada.** Tratamiento de la enfermedad mediante la inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato para lo cual utilizamos globulina antitimocito más ciclosporina.

**Trasplante de progenitores hematopoyéticos.** Transferencia de células progenitoras hematopoyéticas provenientes de un hermano o de sangre de cordón umbilical con antígenos de histocompatibilidad leucocitario idéntico que se le infunden al receptor para reestablecer la hematopoyesis normal.

**Tipo de globulina antitimocito:** Anticuerpos monoclonales de tipo IgG derivado de Conejo o Equino.

**Respuesta administración de globulina antitimocito:**

CRITERIOS DE RESPUESTA		
Respuesta completa	Normalización de los valores celulares en sangre periférica	Neutrófilos $>1.5 \times 10^9/L$ Plaquetas $>150 \times 10^9/L$ Hemoglobina $>12g/dl$
Respuesta parcial	Independencia transfusional en paciente que la requerían antes del tratamiento, ya sea con mejora de la gravedad de la AA o con aumento en neutrófilos y plaquetas (en caso de que los valores fueran menores antes del tratamiento)	Neutrófilos $>0.5 \times 10^9/L$ Plaquetas $>20 \times 10^9/L$
Sin respuesta	Persistencia de dependencia transfusional o de valores menores a los mencionados arriba	

**Edad:** Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta el día actual.

**Género:** Clase o tipo a que pertenecen personas o cosas. Masculino/Femenino.

**Ciclo de globulina antitimocito administrados:** Número de eventos en los cuales se administra globulina antitimocito tanto derivado equino como de conejo.

**Efectos adversos:** describe las complicaciones de su administración.

**Estado actual:** Estado clínico del paciente al realizar el análisis estadístico.

**Causas de defunción:** Padecimientos los cuales exacerbaban de forma negativa el estado clínico del paciente hasta inmediatamente previos a la defunción.

**Análisis Estadístico.**

- Software hoja de cálculo Excel, procesador de datos Word, programa estadístico SPSS V.20. Para la estadística descriptiva se utilizarán medidas de tendencia central. Para la comparación entre grupos se utilizará para variables paramétricas T-student, para las no paramétricas U de Mann Whitney, para tres o más grupos Anova y Kruskal Wallis. Para comparar grupos de variables categóricas Chi-cuadrada. Curva de supervivencia por Kaplan-Meier. Análisis multivariado por Long-rank y Cox.

### Recursos humanos.

- Hematólogo Pediatra: Dr. Octavio Martínez Villegas
- Residente de Hematología Pediátrica: Dr. Emmanuel Rodríguez

### Recursos Materiales.

- Archivo electrónico ECE IMSS/físico de los pacientes seleccionados
- Equipo de cómputo con Windows 7 que cuente con Excel, así como el programa SPSS versión 19.0

### Descripción general del estudio.

El estudio se llevará a cabo en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza en el área de hematología pediátrica. Una vez aceptado el protocolo por el comité local de investigación del Hospital General de CMN La Raza, se revisarán los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica. Se tomarán datos como edad, sexo, fecha de diagnóstico, clasificación, ciclos de GAL, tipo de GAL administrado, respuesta a tratamiento, efectos adversos del tratamiento, estado actual, en caso de defunción, causa de defunción y por último supervivencia; en el caso de los pacientes que recibieron tratamiento con trasplante de progenitores hematopoyéticos se tomarán en cuenta los datos de edad, género, fecha de diagnóstico, clasificación, respuesta del injerto, efectos adversos a la infusión de progenitores hematopoyéticos, estado actual, en caso de defunción causa de la defunción, supervivencia y complicaciones posteriores.

### Cronograma de actividades.

Año	Mes	Actividad
2018	Febrero	Búsqueda de antecedentes
	Marzo	
	Abril	
	Mayo	Realización del protocolo de investigación
	Junio	
	Julio	
	Agosto	Solicitud y registro del protocolo de investigación
	Septiembre	
	Octubre	
	Noviembre	Recolección de la información
	Diciembre	
	2019	Enero
Febrero		Conclusiones
		Publicación

### **Aspectos éticos.**

El estudio será sometido a aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud del IMSS. Se respetarán los Principios Éticos pertinentes para el desarrollo y conducción del estudio acorde a los estándares internacionales contenidos para investigación en seres humanos:

- Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.
- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos que establece el derecho a la protección de la salud, reconocido en el artículo 4, párrafo cuarto. (Comisión, 2012)
- De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud la estratificación del presente protocolo de investigación se considera: sin riesgo.

### **RESULTADOS**

De forma inicial, se incluyeron 27 pacientes, sin embargo, ante la aplicación de criterios de exclusión y eliminación, 7 pacientes fueron descartados por expediente incompleto, 1 por no tener expediente ni físico ni electrónico, 1 por defunción antes de recibir tratamiento con globulina antitimocito, 1 porque aún no recibe tratamiento inmunosupresor y 3 más por contar con diagnóstico diferente a anemia aplásica después de revisión de caso. Finalmente, se cuenta con muestra de 14 individuos.

De los 14 pacientes admitidos en el estudio, 50% (n=7) de ellos fueron mujeres y 50% hombres (n=7). La edad promedio fue de 9.85 años (con rango de 2 a 16 años). La edad promedio en el grupo femenino fue de 9.17 años, mientras que en el grupo de varones fue de 10 años.

Del total de pacientes, 57.1% (n=8) corresponden al diagnóstico de anemia aplásica muy grave (50% mujeres y 50% varones), mientras que 42.9% (n=6), pertenecen al grupo de anemia aplásica grave (4 mujeres, 4 hombres) (Gráfico 1).

Todos los pacientes recibieron terapia de inmunosupresión combinada con Ciclosporina + Globulina antilinfocito, pero ninguno de ellos tiene registro de haber sido trasplantado con progenitores hematopoyéticos.

### Distribución de acuerdo a sexo del diagnóstico de anemia aplásica

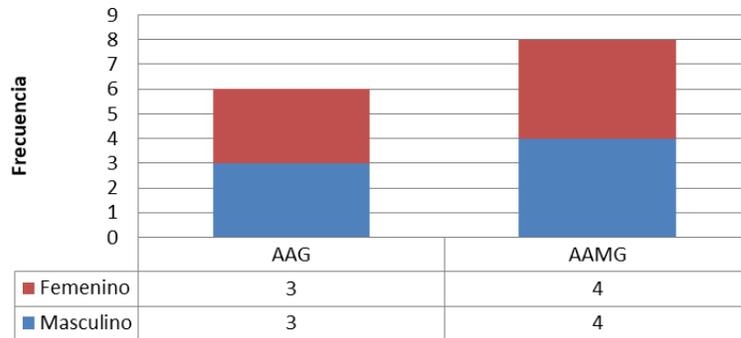
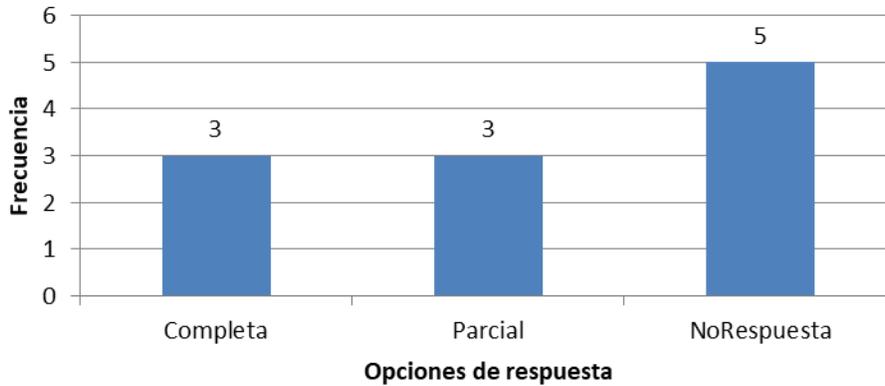


Gráfico 1. Distribución de acuerdo a sexo. AAG= Anemia aplásica grave. AAMG=Anemia aplásica muy grave.

Se observa que 50% de los participantes (n=7), recibieron sólo un ciclo de GAL, mientras que 35.7% (n=5) requirieron 2 ciclos del fármaco. Considerando el tipo de globulina antilinfocito, 85.7% de los individuos enrolados recibieron globulina antitimocito de conejo, el porcentaje restante carece de registro de esta variable. El tiempo promedio para el inicio de tratamiento fue de 77.58 días (2.21 meses) después de realizado el diagnóstico, con rango de 0 hasta 115 días (3.83 meses).

La respuesta global a primer ciclo de globulina antilinfocito fue de 42.8%, la respuesta completa se observó en 3 pacientes (21.4%), mientras que la respuesta parcial también se consiguió en 21.4%. La falta de respuesta se presentó en 35.7% (n=5) (Gráfico 2). Tanto la respuesta global, como la falta de respuesta se observó más en el grupo femenino (2, 2, 3, respectivamente).

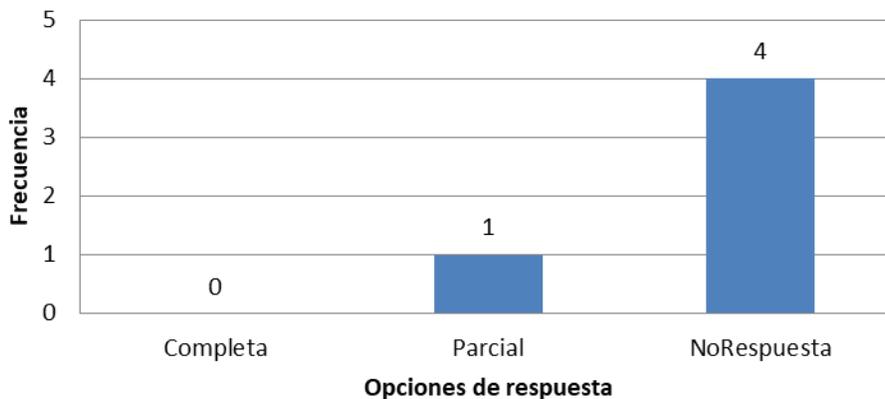
## Tipos de respuesta después de primer ciclo de GAL



**Gráfico 2. Tipos de respuesta ante primer ciclo de GAL. La respuesta global (RC+RP) fue de 42.8%.**

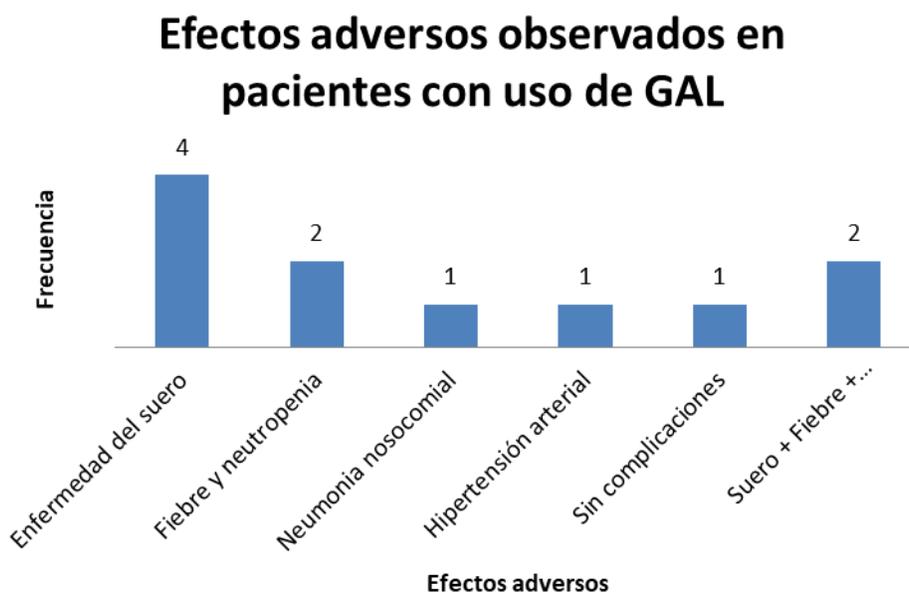
De los 5 pacientes que fueron candidatos a recibir segundo ciclo de globulina antilinfocito, la respuesta global (RC+RP) fue de 20%, sin observarse respuesta completa, pero respuesta parcial en 1 paciente; la ausencia de respuesta se observó en 80% (n=4) de los pacientes (Gráfico 3). El tiempo promedio entre el primer y segundo ciclo de globulina antitumoral fue de 12.72 meses, con rango de 5.3 a 32.47 meses.

## Tipos de respuesta después de segundo ciclo de GAL



**Gráfico 3. Tipos de respuesta ante segundo ciclo de GAL. La respuesta global (RC+RP) fue de 20% considerando únicamente RP. Mientras que 80% no logró respuesta.**

Los efectos adversos reportados en esta muestra fueron los siguientes: enfermedad del suero 28.6% (n=4), seguida por fiebre y neutropenia (n=2) 14.3%, hipertensión arterial secundaria y neumonía nosocomial, reportan 7.1% cada uno; el 14.3% restante presentó combinación de efectos (enfermedad del suero, fiebre y neutropenia e hipertensión secundaria).



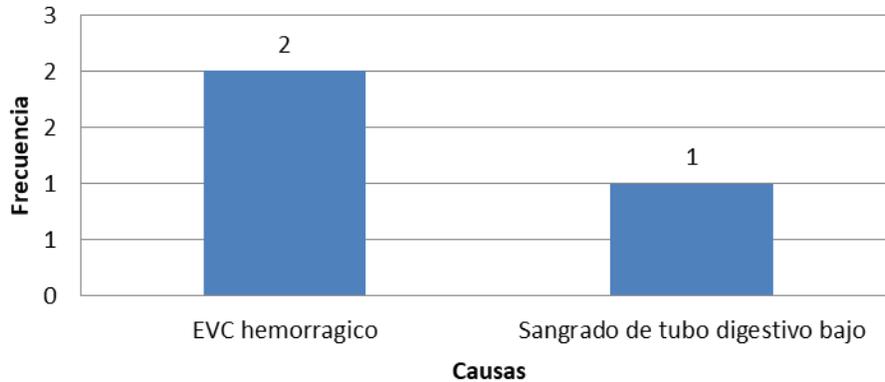
**Gráfico 4. Efectos adversos. Se observa predominio de enfermedad del suero.**

#### *Supervivencia global, supervivencia libre de evento*

Sólo se observaron tres eventos de defunción equivalente a 21.4%. El tiempo promedio de presentación de defunción fue de 11.2 meses. La supervivencia global a 5 años es de 78.6%.

Las causas de deceso fueron evento vascular cerebral hemorrágico en 66.7% (n=2) y hemorragia de tubo digestivo bajo en 33.3% (n=1) (Gráfico 5).

## Causas de muerte en pacientes con uso de GAL



**Gráfico 5. Causas de muerte asociadas al empleo de GAL en pacientes con anemia aplásica. Predominio de eventos hemorrágicos en sistema nervioso central.**

Se observa que los pacientes que se encuentran vivos al momento actual, tienen en su mayoría diagnóstico de anemia aplásica muy grave (50%), en comparación con la forma grave de la enfermedad ( $n=4$ ), es decir 30.76% (Gráfico 6). Se realizó prueba de Chi cuadrada para determinar si existe correlación entre estado actual (vivo o muerto) y la gravedad de la anemia aplásica, sin embargo, el valor de  $p$  no fue significativo ( $p=0.884$ ). Esto se corroboró con prueba de Log Rank, cuyo resultado fue de  $p=0.882$ , al comparar la supervivencia global dependiendo de la gravedad de la enfermedad (Gráfico 7).

## Estado actual de acuerdo a gravedad de anemia aplásica

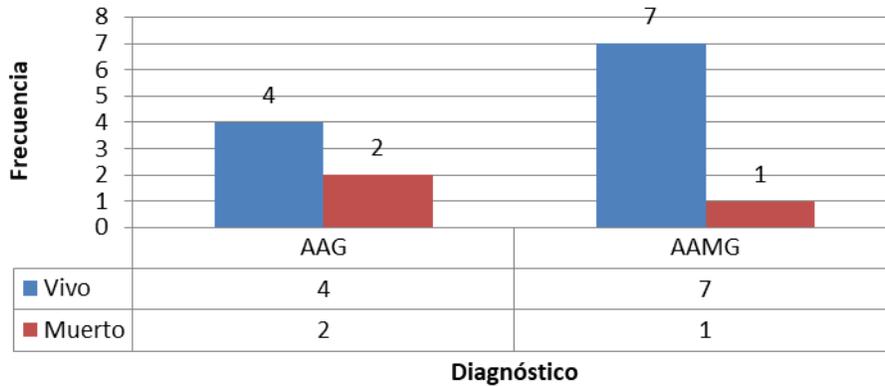
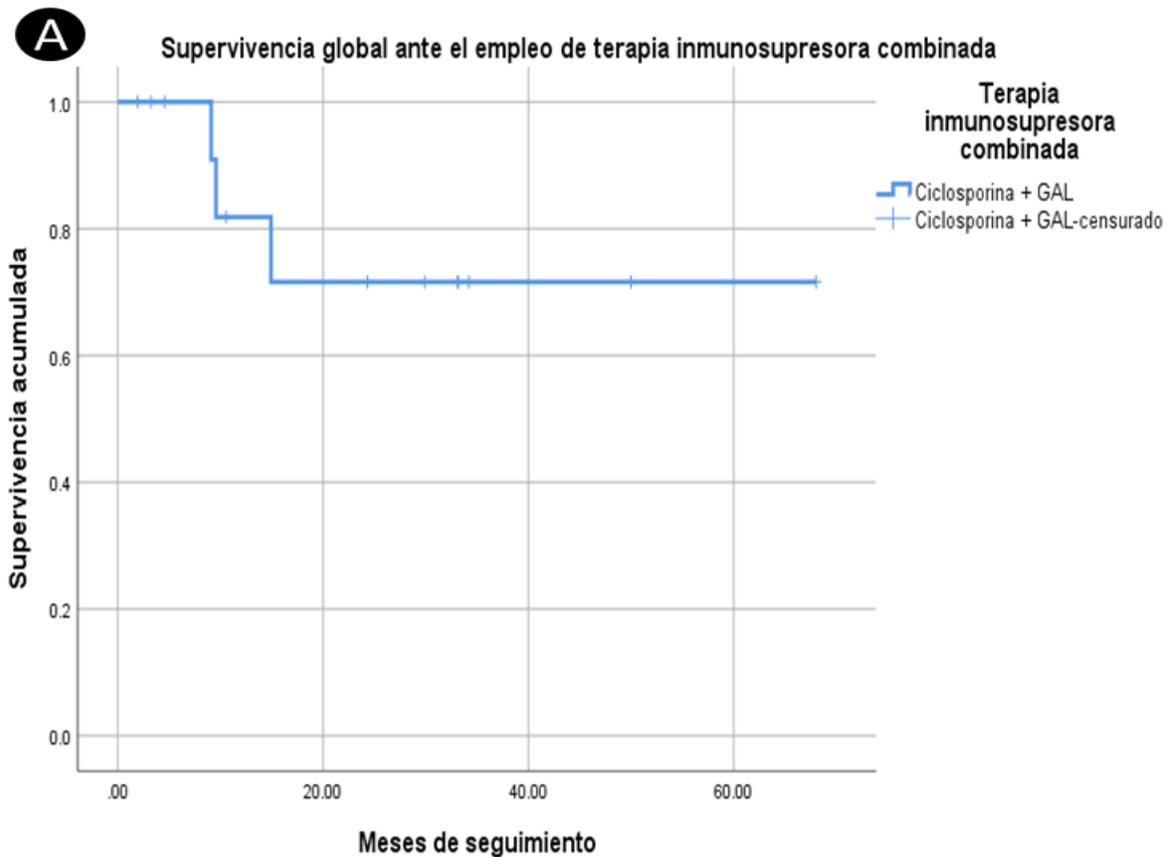


Gráfico 6. Estado actual de acuerdo a gravedad de anemia aplásica. AAG=Anemia aplásica grave. AAMG= Anemia aplásica muy grave. Se observa que existe predominio de pacientes vivos con diagnóstico de AAMG.



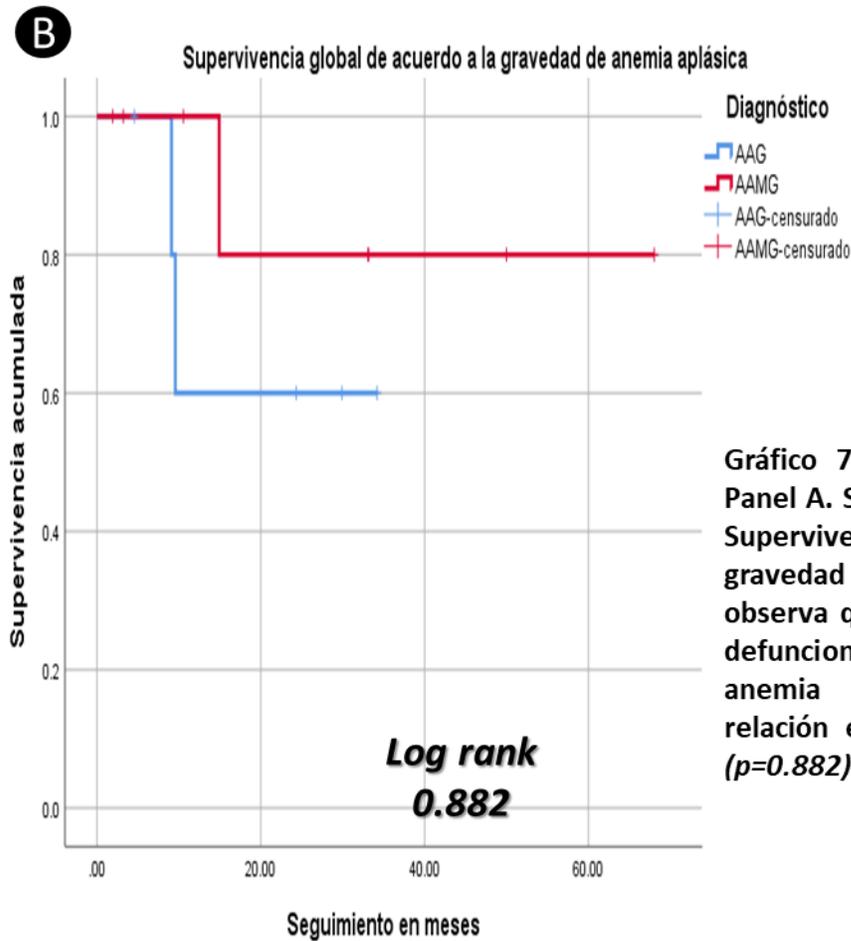
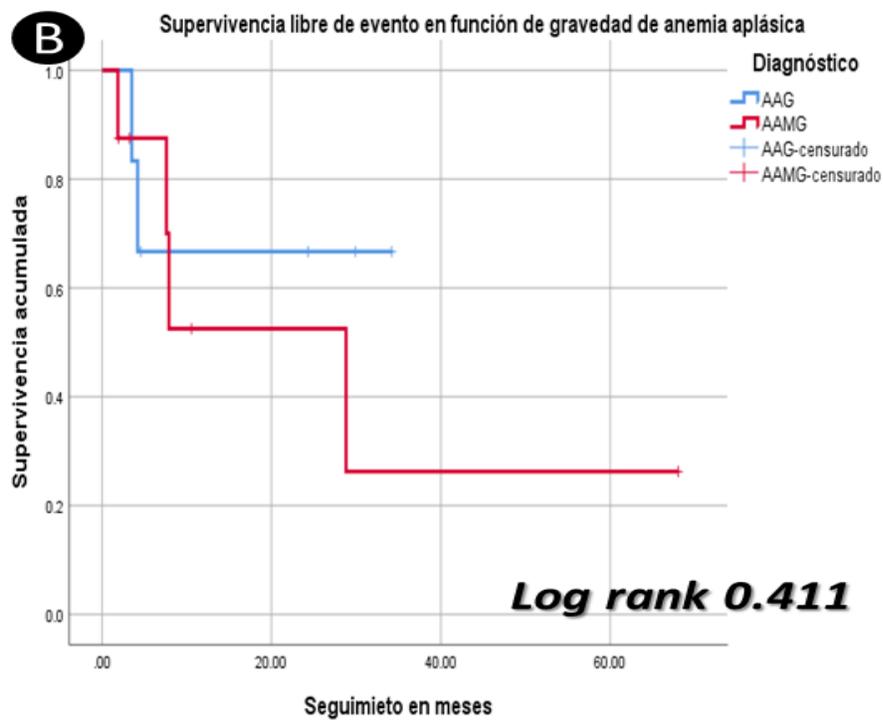
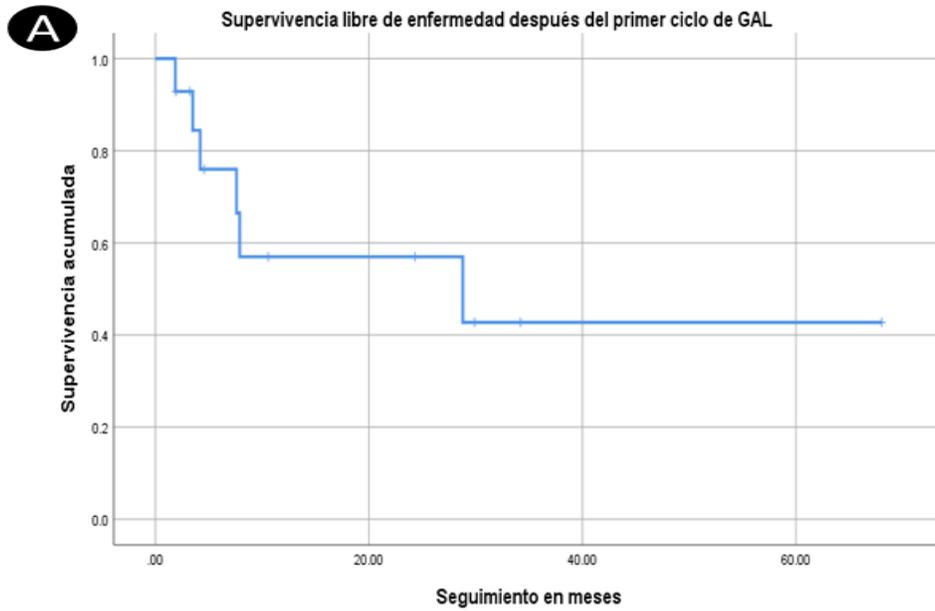


Gráfico 7. Curva de Kaplan Meier. Panel A. Supervivencia global. Panel B. Supervivencia global de acuerdo a la gravedad de la anemia aplásica. Se observa que aunque la mayoría de las defunciones ocurrió en el grupo de anemia aplásica grave, no existe relación estadísticamente significativa ( $p=0.882$ )

La recaída se presentó en 42.9% ( $n=6$ ) de los pacientes, el tiempo promedio del evento fue de 16.47 meses, con rango de 1.87 hasta 68 meses. Se observa que la mayoría de los casos de recaída, pertenecen al grupo de anemia aplásica muy grave, sin existir relación estadísticamente significativa con valor de  $p=0.389$ , por método de Chi cuadrada, que se corrobora con Log Rank de 0.411 (Gráfico 8). De acuerdo con estos datos, se tiene una supervivencia libre de evento a 5 años de 57.1%.



**Gráfico 8. Panel A. Curva de Kaplan Meier para supervivencia libre de enfermedad. Panel B. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a la gravedad de la anemia aplásica.**

## **Bibliografia.**

1. Wechter W, Nelson JW, Perper RJ, Parcels AJ, Riebe KW, Evans JS. Manufacture of Antithymocyte globulin (ATGAM) for Clinical trials. *Transplantation*. 1979; 28(4):303-307.
2. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006; 108(8): 2509-2519.
3. Guinan, EC. Acquired Aplastic Anemia in childhood. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009; 23(2):171-91.
4. Niemeyer CM, Baumann I. Classification of Childhood Aplastic Anemia and Myelodysplastic Syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:84-89.
5. Ristano AM, Schrezenmeier H. Alternative immunosuppression in patients failing immunosuppression with ATG who are not transplant candidates: Campath (Alemtuzumab). *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(2):186-90.
6. Bacigalupo, A. Bone Marrow Transplantation for Acquired Severe Aplastic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014; 28(6):1145-55.
7. Bacigalupo A, Sica S. Alternative donors transplants for severe aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2016; 53(2):115-9.
8. Narita A, Kojima S. Biomarkers for predicting clinical response to immunosuppressive therapy in aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2016; 104(2):153-8.
9. Bacigalupo A, Giammarco S, Sica S. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2016; 104(2):168-174.
10. Lum SH, Grainger JD. Eltrombopag for the treatment of aplastic anemia current perspectives. *Drug Des Devel Ther*. 2016; 10:2833-2843.
11. Boddu PC, Kadia TM. Updates on the pathophysiology and treatment of aplastic anemia: a comprehensive review. *Expert Rev of Hematol*. 2017; 10(5):433-448.
12. Dolberg OJ, Levy Y. Idiopathic aplastic anemia - diagnosis and treatment. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):569-73.
13. Wolf M, Descourouez JL, Hager DR, Djamali A. Peripheral administration of antithymocyte globulins: A review of current literature. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013; 27(1):17-20.
14. Risitano AM. Immunossuppressive therapy in the management of acquired immune mediated marrow failures. *Curr Opin Hematol*. 2012; 19(1):3-13.
15. Risitano AM, Selleri C, Serio B, Torelli, GF, Kulagin A, Maury S. Alemtuzumab is safe and effective as immunosuppressive treatment for aplastic anaemia and single-lineage marrow failure a pilot study and a survey from the EBMT WPSAA. *Br J Haematol*. 2010 Mar;148(5):791-796.

16. Gómez-Almaguer D, Jaime-Pérez JC, Garza-Rodríguez V, Chapa-Rodríguez A, Tarin-Arzaga L, Herrera-Garza JL. Subcutaneous alemtuzumab plus cyclosporine for the treatment of aplastic anemia. *Ann Hematol.* 2010; 89: 299-303.
17. Scheinberg P, Nuñez O, Weinstein B, Scheinberg Pr, Wu CO, Young NS. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. 2012; 119:345-354.
18. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Durnitriu B, Rios O et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Eng J Med.* 2017; 376 (16): 1540-1550.
19. Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A. 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): 1756 – 1761.
20. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, Marsh J, Bacigalupo A, Dührsen U. 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): 4434 – 4441.
21. Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Josef T. Prchal, Marcel M. Levi, Oliver W. Press, Linda J. Burns, Michael A. Caligiuri, *Aplastic Anemia: Acquired and inherited.* Williams Hematology 513-539.
22. Benítez-Aranda H, Vélez-Ruelas MA, Díaz-Cárdenas S, Sánchez-Valle E, Xolotl-Castillo M, Dueñas-González MT. Incidence of aplastic anemia in a defined subpopulation from Mexico City. *Hematology.* 2002;7(4):229-32.
23. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017; 129(11):1428-1436
24. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosake Y, Yagasaki H, Watanabe KI et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Hematologica.* 2014; 99(22): 1784-1791.
25. Dufour C, Pillon M, Passweg J, Socié G, Bacigalupo A, Franceschetto G et al. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Hematologica.* 2014; 99(10): 1574 – 1581.

## Anexo 1.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**SUPERVIVENCIA LIBRE GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA TRATADOS CON TERAPIA INMUNOSUPRESORA COMBINADA Y/O TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.**

Nombre del estudio:	<b>CIUDAD DE MÉXICO A DE DE .</b>
Lugar y fecha:	
Número de registro:	<b>Por definir</b>
Justificación y objetivo del estudio:	El propósito de este estudio es conocer algunas características que podemos encontrar al revisar el expediente clínico de su hijo cuando se le diagnosticó anemia aplásica y el tratamiento que recibió. Al recolectar los datos y analizarlos nos permitirá entender en cierta forma el comportamiento de la enfermedad y así crear estrategias para la mejora del tratamiento.
Procedimientos:	Se revisará el expediente clínico de su hijo del cual obtendremos diversos datos como edad, talla, peso, género, estudios de laboratorio, etc. Todos los datos obtenidos se mantendrán bajo confidencialidad.
Posibles riesgos y molestias:	No existe ningún riesgo ya que los datos de obtendrán del expediente clínico y en ningún momento se le realizarán nuevos estudios de laboratorio como parte de este protocolo.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Es posible que no tenga beneficio directo que derive de este protocolo de investigación, sin embargo los resultados obtenidos de este proyecto de investigación en un futuro nos sirvan para ayudar a más niños que tengan la misma enfermedad que el suyo.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Ya que continuará recibiendo la atención y seguimiento en el servicio de hematología pediátrica, los resultados de cada estudio de laboratorio realizado serán proporcionados por su médico tratante en la consulta externa; de la misma manera, las alternativas de tratamiento serán propuestas por su médico tratante en la consulta externa de acuerdo a la evolución y respuesta al tratamiento de la enfermedad.
Participación o retiro:	Para que su hijo participe, es necesario que esté de acuerdo y nos firme este consentimiento bajo información. Si usted decide que su hijo ya no participe en este protocolo de estudio solo tiene que solicitarlo y su hijo será retirado del estudio. Por supuesto su atención médica continuará sin cambio dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social.
Privacidad y confidencialidad:	Es el compromiso de los investigadores el ocultar el nombre de su hijo, para impedir su identificación. Los resultados se mantendrán en secreto estricto y la confidencialidad sobre el historial de los sujetos que ingresen al estudio.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Octavio Martínez Villegas, Servicio de Hematología Pediátrica en el CMN "La Raza" Tel: 57245900 Ext: 23511 y 23512.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

**Clave: 2810-009-013**

## Anexo 2.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS	
<b>Nombre del protocolo: Supervivencia Global y libre de enfermedad de los pacientes pediátricos con Anemia Aplásica Adquirida tratados con Terapia Inmunosupresora Combinada y/o Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.</b>	
Género. M F	Edad.
Nombre.	NSS.
Clasificación de la Anemia Aplásica.	GRAVE / MUY GRAVE
Fecha de Diagnóstico.	
Fecha de Nacimiento.	
Primera Consulta (Fecha día/mes/año)	
Número de Ciclos de GAL recibidos	
Tipo de GAL recibido.	Conejo / Caballo
Fecha de Primer Ciclo (Fecha día/mes/año)	
Respuesta al Primer Ciclo (tachar con una X la opción seleccionada)	Completa / Parcial / Sin Respuesta
Recaída (Fecha día/mes/año)	
Fecha de Segundo Ciclo (Fecha día/mes/año)	
Respuesta al Segundo Ciclo (tachar con una X la opción seleccionada)	Completa / Parcial / Sin Respuesta
Tipo de GAL recibido.	Conejo / Caballo
Recaída (Fecha día/mes/año)	
Fecha de Tercer Ciclo (Fecha día/mes/año)	
Respuesta al Tercer Ciclo (tachar con una X la opción seleccionada)	Completa / Parcial / Sin Respuesta
Tipo de GAL recibido.	Conejo / Caballo
Recaída (Fecha día/mes/año)	
Efectos Adversos	
Estado Actual	Vivo / Finado
Última Cita	
Fecha de Defunción	
Causas de Defunción	
Supervivencia Global (meses)	
Supervivencia libre de enfermedad (meses)	