

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



TITULO:

**RESPUESTA HEMATOLOGICA CON GLOBULINA ANTI-TIMOCITO Y
CICLOSPORINA EN PACIENTES CON ANEMIA APLASICA IDIOPATICA**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD

HEMATOLOGIA

PRESENTA

DRA. PRISCILA ALEXANDRA PINOS VASQUEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLOS ROBERTO HERNÁNDEZ PÉREZ

ASESOR METODOLÓGICO: DRA. MARÍA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

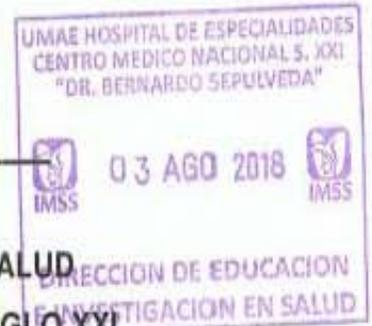
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

RESPUESTA HEMATOLOGICA CON GLOBULINA ANTI-TIMOCITO Y CICLOSPORINA EN PACIENTES CON
ANEMIA APLASICA IDIOPATICA



DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ

**JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



**DR. LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI**



**DR. CARLOS ROBERTO HERNANDEZ PEREZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO SERVICIO DE HEMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFFPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Martes, 03 de julio de 2018.**

M.C. CARLOS ROBERTO HERNANDEZ PEREZ
PRESENTE

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

RESPUESTA HEMATOLOGICA CON GLOBULINA ANTI-TIMOCITO Y CICLOSPORINA EN PACIENTES CON ANEMIA APLASICA IDIOPATICA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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:

No. de Registro
R 2018 3601 101

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo constituye parte de la culminación de una etapa importante de mi vida, y el fin de ésta etapa marca el inicio de otra donde tengo puesta muchas expectativas y esperanzas.

La culminación de ésta etapa marca la culminación de una meta importante, y constituye al mismo tiempo el inicio de muchas metas que se generan tanto en el ámbito laboral como en la continuidad de mi formación como médica.

La realización de ésta tesis de grado va dedicada a mi familia, ya que sin su apoyo no hubiera sido posible llegar hasta este punto. Ellos constituyen mi inspiración y mi fortaleza así como parte de éste sueño.

Quiero agradecer además al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y al servicio de Hematología que me ha sabido acoger y me ha dado la oportunidad de formarme profesionalmente. De manera especial a mis maestros y compañeros que me han dado la oportunidad de ser parte de sus vidas durante éstos 3 años y además me han dado lecciones tanto académicas como de vida.

En realidad hay mucho por lo que debo dar gracias y son muchas las personas que han influido en la realización de este sueño, lo que hace inútil querer plasmar todo lo que siento de manera detallada en esta dedicatoria, por lo que hago un agradecimiento general a cada una de las personas que ha formado parte de este sueño y con quienes estaré eternamente agradecida.

Priscila Alexandra Pinos Vásquez

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno:	Pinos
Apellido materno:	Vásquez
Nombres:	Priscila Alexandra
Teléfono:	55 7666 7563
Universidad:	Universidad Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Especialidad en Hematología
No. de Cuenta:	516712477
DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido paterno:	Hernández
Apellido materno:	Pérez
Nombres:	Carlos Roberto
Apellido paterno:	Contreras
Apellido materno:	Serratos
Nombres:	María Margarita
DATOS DE LA TESIS	
Título:	Respuesta hematológica con Globulina Anti-Timocito y Ciclosporina en pacientes con Anemia Aplásica Idiopática
Subtítulo:	
Número de páginas:	49
Año:	2018
Número de registro:	R-2018-3601-131

INDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
JUSTIFICACIÓN	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
OBJETIVOS	20
HIPOTESIS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXOS	46

RESUMEN

RESPUESTA HEMATOLOGICA CON GLOBULINA ANTI-TIMOCITO Y CICLOSPORINA EN PACIENTES CON ANEMIA APLASICA IDIOPATICA

INTRODUCCIÓN: La anemia aplásica es un síndrome clínico que resulta de una marcada disminución de la producción de células sanguíneas en la médula ósea produciendo pancitopenia. Es causada por la destrucción de células progenitoras hematopoyéticas, inmunomediada predominantemente por linfocitos T.

Lo que se busca con el tratamiento es detener el ataque autoinmune a progenitores hematopoyéticos o reemplazar la hematopoyesis con nuevas células progenitoras saludables además de lograr una reprogramación inmune del huésped. En pacientes que no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se utiliza inmunosupresión, siendo el esquema estándar la combinación de Globulina Anti-Timocito (GAT) y Ciclosporina A (CsA).

OBJETIVO: Analizar la respuesta al tratamiento con Globulina Anti-Timocito de Conejo y Ciclosporina en pacientes con Anemia Aplásica Idiopática no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, de tipo cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de Anemia Aplásica idiopática no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos atendidos en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI y a quienes se administró tratamiento inmunosupresor con GAT y CsA, durante el periodo comprendido entre Enero de 2011 hasta Marzo de 2018.

RESULTADOS: Se incluyeron 30 pacientes, 70% con anemia aplásica grave o muy grave. La primer respuesta hematológica al tratamiento ocurrió en una mediana de 6 meses en 76.7% de los pacientes, todas siendo respuesta parcial. La mejor respuesta se alcanzó a los 8 meses en 70% de los pacientes (7% completa, 63% parcial). En una mediana de 4 meses, 23.8% presentó recaída. Ocurrieron infecciones en los primeros 30 días del tratamiento en 37% de los pacientes.

CONCLUSIONES: Se obtuvieron tasas de respuesta y de supervivencia superiores a lo reportado en la literatura, pero con tiempo mayor a 6 meses para observar la primera respuesta al tratamiento con GAT de conejo.

INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica es un síndrome clínico que resulta de una marcada disminución de la producción de células hematopoyéticas en la médula ósea. La disminución de la hematopoyesis produce pancitopenia (anemia, neutropenia y trombocitopenia)¹, teniendo como principales manifestaciones clínicas síndrome anémico, hemorragia o púrpura y con menor frecuencia infecciones, haciendo que el paciente busque atención médica debido a éstas manifestaciones².

Según su presentación podemos dividir esta patología en Anemia Aplásica hereditaria o adquirida¹, siendo ésta última en la que nos enfocaremos en éste trabajo.

Epidemiología

La incidencia de ésta enfermedad es de 2.34 por millón de habitantes por año en países occidentales, siendo ésta mucho mayor en países Asiáticos donde llega a ser de 2-3 veces más frecuente³. No se cuenta con una incidencia específica en México, sin embargo parece corresponderse a la que prevalece en países occidentales. La incidencia varía también con la edad, existiendo un pico entre los 15 a 25 años y otro pico después de los 60 años de edad; ocurre con la misma frecuencia en ambos sexos⁴.

Etiología

Entre las asociaciones potencialmente causales para insuficiencia medular, están la exposición ambiental al benceno, siendo éste el agente etiológico más ampliamente aceptado. La relación, inicialmente sugerida por series de casos de trabajadores expuestos, ha sido detectada en algunos pero no en todos, los estudios de casos y controles; pero incluso cuando se ha documentado esta asociación, la proporción de casos que pueden atribuirse a este producto químico ha sido pequeña. Las asociaciones convincentes entre la anemia aplásica y la exposición a solventes distintos al

benceno como tintes para el cabello, éteres de glicol, solventes o plaguicidas (incluidos organofosforados, DDT, carbamatos y paraquat) han sido aún más difíciles de establecer³.

La asociación con medicamentos resulta también interesante, teniendo al Cloranfenicol como el agente mayormente relacionado, sin embargo se han reportado también casos con Sulfonilureas, sulfonamidas, anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos, sales de oro, alopurinol, penicilamina, sulfonamidas, diuréticos tiazídicos y mebendazol y otros con menor frecuencia como Colchicinal³.

Se ha observado además que varios agentes infecciosos pueden actuar como desencadenantes de reacciones autoinmunes, observándose asociación sobre todo con virus hepatotróficos incluyendo virus de hepatitis No A, B, C, D, VIH, en algunos pacientes con Mononucleosis infecciosa, entre otros^{1,3}.

Por tanto, la exposición a ciertos agentes ambientales, químicos, infecciosos y otros, pueden estar ligados a un mecanismo de toxicidad directa medular o ser desencadenantes de respuestas autoinmunes; sin embargo hay que recalcar, que la mayoría de casos de Anemia Aplásica siguen siendo idiopáticos (70-80%)^{2,3}.

Fisiopatología

La anemia aplásica adquirida es causada por la destrucción inmuno mediada de células progenitoras hematopoyéticas, encontrando por tanto en la médula ósea, reducción de las células CD34+ y sus predecesoras^{2,5}.

La activación inmune se encuentra principalmente mediada por Linfocitos T, teniendo evidencia in vitro que sugiere el papel esencial de las células T en el desarrollo de la Anemia Aplásica, incluyendo la presencia de células T con clonotipos particulares de receptores de células T, clones citotóxicos de células T capaces de eliminar células madre o células tallo hematopoyéticas y leucocitos que carecen de antígenos HLA de clase I debido a la pérdida neutral de heterocigocidad del número de copias en el brazo corto del cromosoma 6 (6pLOH)⁶.

Existe evidencia de la influencia que tiene el polimorfismo de HLA de clase I en la fisiopatología de ésta entidad, pudiendo encontrar alelos asociados tanto con susceptibilidad incrementada como reducida a desarrollar Anemia Aplásica, incluso otros que pueden predecir la respuesta a la inmunosupresión².

Existen alelos HLA que juegan un papel importante en la activación de clonas auto reactivas de Linfocitos T (HLA-DRB1*1501), pero también existen otros alelos que pueden producir generación insuficiente de Linfocitos T reguladores (Treg) que, en condiciones normales, suprimen reacciones de autoinmunidad. Por tanto hay varios mecanismos que favorecen las reacciones autoinmunes, tanto por activación de las mismas, como por falta de regulación contra la autoinmunidad, generada por supresión de Treg.^{2,5}.

Una combinación de expansión anormal de las células Th1, Th2 y Th17 con activación de FNT alfa e Interferón gama y un fenotipo y funcionalidad disminuida de Linfocitos Treg, constituye una característica consistente y definitoria de Anemia Aplásica severa².

Hay evidencia además, que indica que una inmunidad innata disfuncional puede jugar un papel importante en la patogénesis de la Anemia Aplásica. Algunos estudios muestran que las cifras de Linfocitos NK y su actividad citolítica, se ve afectada en la Anemia Aplásica y además posteriormente, tras la administración de inmunosupresores, hay recuperación de la citotoxicidad de las células NK que se correlaciona con la recuperación hematopoyética^{2,6}.

Al contar con una etiología autoinmune, la respuesta a terapias inmunosupresoras ha sido favorable teniendo una mejor supervivencia. Uno de los inmunosupresores ampliamente utilizados y con el que se han conseguido buenas respuestas y constituye actualmente parte de la terapia estándar inmunosupresora es la Ciclosporina (CsA), éste fármaco se ha visto puede en cierta forma sustituir la acción disminuida de los Linfocitos Treg⁷.

Con esto se ha observado el desarrollo tardío de otras patologías como son los Síndromes Mielodisplásicos, Leucemia Mieloide Aguda (LMA) o ambos, en aproximadamente el 15% de los

pacientes, denominándose a éste fenómeno "evolución clonal"⁵. Cabe recalcar que la evolución clonal puede no necesariamente dar manifestaciones de otra enfermedad, pudiendo ser incluso compatible con la hematopoyesis normal en varios casos⁶.

Los genes controladores que se han visto afectados para el desarrollo de Síndromes Mielodisplásicos, LMA o ambos son PIGA, DNMT3A, ASXL1 y BCOR y BCORL1⁸. Por el mismo fenómeno de evolución clonal de células madre hematopoyéticas originado por mutaciones somáticas, en aproximadamente la mitad de los pacientes con Anemia Aplásica hay evidencia de una segunda enfermedad, la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN), que puede dar o no manifestaciones clínicas características de esa patología (hemólisis o trombosis), que se suman a las citopenias características⁵.

Se ha observado que aproximadamente 15 - 68% de los casos de pacientes diagnosticados con Anemia aplásica presentan conjuntamente deficiencia de PIGA, que como ya se mencionó pueden dar o no manifestaciones de la enfermedad. Se ha observado también que el porcentaje de eritrocitos, monocitos y neutrófilos afectados suele ser menor que en la HPN clásica⁹.

Se ha debatido acerca de si la presencia de clona HPN puede ser predictor de una mejor respuesta a la terapia inmunosupresora en comparación de los pacientes con clona HPN negativos, encontrando resultados contrapuestos; sin embargo varios estudios han reportado que la presencia de clona HPN positiva predice una mejor respuesta a la terapia inmunosupresora y además resulta un factor de buen pronóstico⁹. En otros casos se ha observado que no hay diferencia en el grado de respuesta logrado al tratamiento inmunosupresor, pero se logran respuestas más rápidamente (antes de 6 meses) en comparación de los pacientes con clona HPN negativos⁹.

Otro factor que influye en la fisiopatogenia de ésta enfermedad son las telomeropatías. Los telómeros son hexanucléotidos asociados a proteínas localizados en los extremos de los cromosomas, cuya función es la protección del ADN. El mantenimiento y reparación de los telómeros durante la replicación celular está a cargo del complejo Telomerasa, sin embargo es inevitable cierta pérdida de material

genético con cada división celular. El complejo telomerasa es activo en la embriogénesis y en tejidos en proliferación en los adultos incluyendo el tejido hematopoyético. Mutaciones en genes que responsables del mantenimiento y la reparación del ADN hace que resulten telómeros cada vez más cortos que llevan a la senescencia y posterior apoptosis celular, que en el caso del tejido hematopoyético lleva a la falla medular. Se ha visto en éstos casos mejoría de la respuesta añadiendo al tratamiento andrógenos y en pacientes no respondedores TCPH alogénico¹⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la exclusión de otros trastornos que pueden causar pancitopenia y en los conocidos criterios de Camitta. Una biopsia de hueso es obligatoria confirmando una baja celularidad y además ayudará a excluir otras patologías como mielodisplasia, leucemia, fibrosis o mieloptosis. Se deberá realizar también toma de muestra de médula ósea para realización de citogenética y / o análisis de FISH para determinar anormalidades cromosómicas, aunque éstas últimas nos servirían más para valoración del pronóstico ya que claramente, algunas anomalías tienen peor pronóstico (como la eliminación del cromosoma 7), mientras que otras (como +8) son más benignas y pueden no afectar la estrategia terapéutica. Se podrá también identificar en sangre periférica clona anormal para Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) mediante citometría de flujo. La determinación de longitud de los telómeros no es obligatoria, pero podría ayudar a excluir telomeropatías¹¹.

Desde 1976 se han utilizado criterios diagnósticos propuestos por Camitta que además clasifican la enfermedad de acuerdo a la severidad de la siguiente manera¹⁰: (ver ANEXO 2)

- Grave. Debe presentar por lo menos 2 de los siguientes: Neutrófilos menores de 500/mm³, plaquetas menores de 20,000/mm³, reticulocitos menores del 1%. En médula ósea: celularidad menor del 25% de la esperada para la edad del paciente o del 25 al 50% de la esperada, con menos del 30% de elementos hematopoyéticos¹³.
- Muy grave. Mismos criterios anteriores pero con neutrófilos menores de 200/mm³.

- Moderada o no grave. Pancitopenia periférica sin cumplir los criterios antes mencionados¹².

Tratamiento

Teniendo en cuenta los déficits inmunológicos cualitativos intrínsecos y cuantitativos subyacentes de las células progenitoras hematopoyéticas en la Anemia aplásica, el objetivo del tratamiento es detener el ataque autoinmune a progenitores hematopoyéticos o reemplazar la hematopoyesis con nuevas Células hematopoyéticas saludables con el beneficio además de una reprogramación inmune del huésped².

La decisión de realizar Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, se basa en criterios como la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad y la disponibilidad de un donante HLA compatible¹³.

Pacientes jóvenes (<50 años) con anemia aplásica grave o muy grave y un donante hermano HLA- idéntico, deben recibir un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos como primera opción de tratamiento^{12, 14}. Actualmente se está explorando la posibilidad de realizar trasplante de donador no relacionado, donde se ha observado en pacientes pediátricos tasas de supervivencia comparables con las de pacientes trasplantados de donador relacionado, sin embargo ésta posibilidad no es de primera elección y queda reservada para pacientes con falla al tratamiento inmunosupresor que no cuentan con donador relacionado, en centros con experiencia en éste tipo de trasplante¹⁵.

Los pacientes con edad más avanzada (> 50 años), que se clasifiquen como enfermedad moderada o no grave, o aquellos que carezcan de un donante HLA compatible, son candidatos para recibir tratamiento inmunosupresor como primera línea¹³.

El esquema inmunosupresor estándar en la actualidad es una combinación de Globulina Anti-Timocito (GAT) y Ciclosporina A (CsA), ya que se ha demostrado una mejor respuesta (60-70%) y mayores tasas de supervivencia (70-80%) en comparación con GAT solo (30-70%)^{14,16}.

Las GAT son anticuerpos policlonales fabricados mediante inoculación de un caballo o conejo con timocitos humanos¹⁶.

Existen varias preparaciones de GAT con diferentes antígenos estimulantes, fuentes animales y dosis de administración, que han ejercido diferentes efectos inmunosupresores sobre los linfocitos T, mostrando tasas de respuesta variables. La GAT de origen equino (GATe) ha mostrado tasas de respuesta del 60-70% siendo considerada como la mejor opción inmunosupresora para el tratamiento en Anemia Aplásica. Por el contrario, el GAT de conejo (GATc) ha demostrado una actividad menor con tasas de respuesta entre el 30-53%¹⁷. La supervivencia a 3 años también ha sido superior en el GATe en comparación con GATc siendo 96% vs 76% respectivamente. El GATc produce además una linfodepleción más profunda y mayor tasa de complicaciones infecciosas que GATe¹⁸. Por éstas razones, se había usado el GATe como primera opción en la terapia inmunosupresora, quedando el GATc como segunda opción, sin embargo actualmente el GATe no se encuentra disponible en varios países, incluido México, teniendo como única opción GATc^{16,18}.

La dosis de GATc en el protocolo estándar es de 3 - 5 mg / kg de peso por día durante 5 días, sin embargo en un afán de mejorar la respuesta y disminuir las complicaciones, se ha realizado un protocolo optimizado con dosis de 1,97 mg / kg de peso por día durante 9 días. La razón de crear este nuevo protocolo ajustado, es disminuir la inmunosupresión logrando así disminuir la frecuencia de infecciones y la mortalidad temprana en comparación con el esquema estándar, lo que se ha visto en varios estudios realizados¹⁷, siendo una opción a tenerse en cuenta.

No hay un límite de edad para la administración de GAT, pero hay que tener en cuenta que existe un incremento en la mortalidad de pacientes mayores de 60 años. Un segundo ciclo de GAT puede estar indicado en caso de falta de respuesta o recaída después de un primer ciclo o si el paciente no es elegible para Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La tasa de respuesta a un segundo ciclo de GAT es de aproximadamente 35% en pacientes refractarios primarios y de 55 – 60% en caso de recaídas¹⁹.

Los criterios de respuesta a la Inmunosupresión en Anemia Aplásica son: (ver ANEXO 1)

Anemia aplásica grave o muy grave. Ninguna: sin cambios. Parcial: independencia transfusional. Ya no cumple con los criterios de enfermedad grave. Completa: hemoglobina normal para edad y género, neutrófilos $>1.5 \times 10^9/l$, plaquetas $>150,000/mcl^{19}$.

Anemia aplásica grave o muy grave. Ninguna: empeoramiento de las citopenias. Parcial: independencia transfusional o duplicación o normalización de al menos una línea celular o aumento de la línea base. Completa: hemoglobina normal para edad y género, neutrófilos $>1.5 \times 10^9/l$, plaquetas $>150,000/mcl^{19}$.

Existen predictores que pueden predecir una buena respuesta al tratamiento con GAT, podemos señalar: edad joven (menor de 40 años), menor severidad de la enfermedad, cuenta absoluta de reticulocitos mayor de 25000/L y de linfocitos mayor de 1000/L, anormalidades cromosómicas como trisomía del Cr 8 o del(13q), presencia de clona HPN. La presencia de telómeros más largos si bien no es predictor de respuesta a GAT, se relaciona con mejores tasas de supervivencia¹⁹.

Con la finalidad de mejorar la respuesta al tratamiento inmunosupresor estándar, se ha realizado estudios donde se adiciona un agonista oral del receptor de la trombopoyetina (Eltrombopag), observándose que es capaz de mejorar la tasa de respuesta al tratamiento inmunosupresor de primera línea en pacientes que presentaron respuesta insuficiente. Se observó que además de mejorar la cifra plaquetaria, éste medicamento es capaz de incrementar la cifra en neutrófilos y eritrocitos²⁰⁻²¹. Se observó que en pacientes con anemia aplásica severa refractarios a una primera línea de tratamiento inmunosupresor, Eltrombopag a dosis menores a 150 mg diarios por un tiempo de 12 – 16 semanas, puede producir incremento de por lo menos una línea celular en hasta 40% de los pacientes²⁰. Al observarse efectividad de la adición de un agonista de trombopoyetina en pacientes refractarios, se está estudiando la posibilidad de añadirlo como primera línea de tratamiento conjuntamente con el tratamiento inmunosupresor para mejorar las tasas de respuesta iniciales²¹.

Como tratamiento de soporte en los pacientes con Anemia Aplásica se requieren transfusiones de hemoderivados, el requerimiento transfusional de cada paciente va de acuerdo a la severidad de la enfermedad y el contexto clínico del paciente²². Altos requerimientos transfusionales llevan a desarrollar sobrecarga de hierro que puede acumularse en varios tejidos pudiendo llevar con el tiempo a desarrollar daño cardíaco, hepático y en glándulas endócrinas principalmente incrementando la morbilidad y mortalidad²³.

Las guías de para manejo de pacientes con Anemia Aplásica Adquirida del Reino Unido sugieren que se debe iniciar terapia quelante de hierro con niveles de ferritina sérica mayores de 1000 ng/mL. Deferoxamine es un quelante de hierro que se ha usado por varios años, sin embargo ha mostrado tener baja compliance que conjuntamente con la necesidad de administración intravenosa, se traduce en resultados insuficientes a la hora de reducción de los niveles de ferritina además de una reducción en la calidad de vida de los pacientes²³.

Deferasirox es un quelante de hierro con administración oral que ha mostrado eficacia como quelante de hierro con buena seguridad y además de tener mejores tasas de apego al tratamiento^{22,23}. Se ha observado que la terapia quelante con Deferasirox en pacientes con Anemia Aplásica mejora de manera las cuentas plaquetarias y eritrocitarias, sin mostrar impacto significativo en el incremento de cifras leucocitarias, el mecanismo de éste hallazgo está aún por determinarse²².

JUSTIFICACIÓN

La Anemia Aplásica es una patología heterogénea que afecta aproximadamente a 2 de cada millón de habitantes en el mundo occidental, siendo mucho más frecuente en países de oriente, no teniendo información estadística en nuestro país, sin embargo es posible que incluso superemos la cifra correspondiente a lo estimado para países occidentales.

Clínicamente se va a manifestar con síntomas de pancitopenia, teniendo en muchos casos dependencia transfusional y varios internamientos por causas infecciosas, lo que disminuye la calidad de la vida del paciente y eleva la morbi-mortalidad sobre todo por causas infecciosas. No se puede dejar de lado el hecho que las múltiples transfusiones pueden causar sobrecarga de hierro con las complicaciones derivadas de esto, entre otras complicaciones.

La fisiopatología de ésta entidad tiene una causa autoinmunitaria, por lo que el tratamiento está dirigido a frenar esta respuesta inmune inapropiada con administración de inmunosupresores potentes, o dar al paciente nuevos progenitores hematopoyéticos sanos sumados a una reprogramación inmunológica que sería el caso de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

El Trasplante de progenitores hematopoyéticos será la primera elección en caso de una Anemia Aplásica grave o muy grave en pacientes jóvenes con donador HLA compatible, sin embargo si no es posible la realización de éste, como segunda opción se tiene la inmunosupresión con Globulina Anti-Timocito (GAT) y Ciclosporina.

Este esquema inmunosupresor combinado tiene mejores tasas de respuesta que si se administra cada droga por separado. El GAT puede tener 2 orígenes siendo de origen equino o de conejo, habiendo observado mejores tasas de respuesta y tolerancia con el primero, sin embargo no se encuentra disponible en nuestro país por lo que al momento se usa solamente GAT de conejo.

El GAT de conejo produce mayor linfodepleción y mayor tiempo de inmunosupresión que el GAT equino, por lo que se ha observado mayores tasas de complicaciones infecciosas y mortalidad temprana. Se han intentado desarrollar estrategias para reducir ésta complicación con modificación de la dosis y tiempo de administración del mismo, que resulta prometedor en el intento por disminuir las complicaciones inmediatas a su administración.

En nuestro país son pocos los estudios realizados sobre la administración de GAT y ciclosporina en pacientes con Anemia Aplásica, sobre todo por el alto costo que tiene la GAT, habiendo falta de información sobre la respuesta que se obtiene en nuestra población y el tipo de complicaciones con las que nos enfrentamos al dar ésta terapia inmunosupresora, además de la elevada mortalidad que se ha reportado ser mayor del 20% en los primeros 6 meses. El tener éstos datos resulta importante porque podremos tener información valiosa para valorar si la respuesta de nuestra población se asemeja a los datos internacionales y sobre todo para valorar si se puede realizar un cambio en la estrategia de administración estándar del medicamento que sea más beneficiosa para los pacientes, como se ha visto en esquemas donde se disminuye la dosis diaria, alargando el tiempo de administración del medicamento (9 días) pero finalmente administrando la misma dosis total.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la respuesta terapéutica que se obtiene con Globulina Anti-Timocito de Conejo y Ciclosporina, en pacientes con Anemia Aplásica idiopática no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos?

OBJETIVOS:

Analizar la respuesta al tratamiento con Globulina Anti-Timocito de Conejo y Ciclosporina en pacientes con Anemia Aplásica idiopática no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar la frecuencia de respuesta completa, parcial o falla, con Globulina Anti-Timocito de Conejo y Ciclosporina en pacientes con Anemia Aplásica idiopática no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.
- Definir el tiempo que transcurre entre la administración de Globulina Anti-Timocito de Conejo y Ciclosporina en pacientes con Anemia Aplásica idiopática no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y el inicio de la respuesta.
- Definir la frecuencia de pacientes que habiendo logrado respuesta completa o parcial, con la administración de Globulina Anti-Timocito de Conejo y Ciclosporina, presentaron recaída de la Anemia Aplásica.
- Determinar la frecuencia de respuesta completa, parcial o falla a la administración de un segundo ciclo de Globulina Anti-Timocito de Conejo y Ciclosporina en pacientes que presentaron falla a un primer ciclo o recaída de la enfermedad.
- Observar si hubo complicaciones infecciosas en los primeros 30 días posteriores a la administración del esquema inmunosupresor con Globulina Anti-Timocito de Conejo y Ciclosporina.

HIPÓTESIS

Los pacientes con Anemia Aplásica idiopática no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos obtienen respuestas globales (completa o parcial) del 50% posterior a la administración de Globulina Anti-Timocito de Conejo y Ciclosporina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo de tipo cohorte retrospectiva.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico confirmado de Anemia Aplásica idiopática no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos atendidos en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI y a quienes se administró tratamiento inmunosupresor con Globulina Anti-Timocito de Conejo y Ciclosporina, durante el periodo comprendido entre Enero de 2011 hasta Marzo de 2018.

A. Criterios de Selección

1. Criterios de inclusión:

- a. Edad >18 años
- b. Género: cualquier género.
- c. Diagnóstico de Anemia Aplásica idiopática según criterios de Camitta.
- d. Administración de terapia inmunosupresora con Globulina Anti-Timocito de Conejo y Ciclosporina.

2. Criterios de exclusión

- a. Pacientes que cumplan criterios para Anemia Aplásica secundaria o congénita.

3. Criterios de eliminación

- a. Casos que no cuenten con expediente clínico o con la información del seguimiento clínico.

Tamaño de la muestra:

Se incluyeron al total de pacientes que cumplieron los criterios de selección considerados en el periodo de estudio, por lo que no fue necesario establecer un tamaño de la muestra.

Descripción del estudio

Previa autorización del Comité local de Investigación, se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica idiopática no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos que fueron atendidos en el Servicio de hematología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, seleccionando a los que recibieron tratamiento inmunosupresor con Globulina Anti-Timocito de Conejo y Ciclosporina, durante el periodo comprendido entre el 01 de Enero de 2011 hasta el 31 de Marzo de 2018.

La información clínica se registrará en una hoja diseñada para tal fin, y al concluir el total de pacientes planeados, se realizará el análisis estadístico y se describirán los resultados en el escrito final de la tesis.

Definición de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DESCRIPCIÓN OPERACIONAL
DEPENDIENTES				
Respuesta al tratamiento	Cualitativa ordinal	Completa Parcial Falla	Es el grado de mejoría que se puede evidenciar en los parámetros de la biometría hemática establecidos.	(Ver Anexo 1)
Tiempo para el inicio de la respuesta	Cuantitativa continua	Meses	Periodo de tiempo en el que se evidencia ya sea respuesta parcial o completa según los	Nos referiremos al periodo de tiempo que transcurre entre la fecha de administración de

			critérios de respuesta establecidos.	GAT + Ciclosporina y el primer momento en que ocurre respuesta parcial o completa.
Recaída	Cualitativa dicotómica	Si No	Se define como reaparición de los signos y síntomas de la enfermedad después de haber presentado un periodo de mejoría.	Se entenderá a la reaparición de citopenias o al reinicio de requerimiento transfusional, después de haber logrado respuesta completa o parcial con GAT de conejo y Ciclosporina.
INDEPENDIENTES				
Anemia Aplásica Idiopática	Cualitativa ordinal	Moderada Grave Muy Grave	Se define como un síndrome clínico que resulta de una marcada disminución de la producción de células sanguíneas en la médula ósea causando pancitopenia.	Pacientes no sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos que cumplan con los siguientes criterios clínicos: Ver anexo 2.
Dosis de Globulina Anti-Timocito de conejo	Cuantitativa Nominal	Dosis por mg/kg peso/día	La Globulina Anti-Timocito son anticuerpos policlonales fabricados mediante inoculación a un caballo o conejo con timocitos humanos. La Ciclosporina A es un fármaco inmunosupresor usado para modificar enfermedades autoinmunes.	Se referirá a la administración con fines de inmunosupresión de Globulina Anti-Timocito de Conejo a la dosis de entre 3-5 mg/kg peso por 5 días.

Dosis de Ciclosporina	Cuantitativa Nominal	Dosis por mg/kg peso/día	La Ciclosporina A es un fármaco inmunosupresor usado para modificar enfermedades autoinmunes.	Administración de Ciclosporina A a la dosis entre 3-5 mg/kg peso /día durante al menos 6 meses
-----------------------	----------------------	--------------------------	---	--

Análisis estadístico

Se realizará por medio de estadística descriptiva para las variables demográficas del grupo de pacientes, describiendo para los datos con distribución normal: media y desviación estándar, y para los datos con libre distribución: mediana y mínimo-máximo.

Se realizará análisis bivariado de la variable Respuesta al tratamiento con la variable Anemia Aplásica por medio de la prueba de Kruskal-Wallis, dado que esperamos libre distribución de los datos.

Se analizará la supervivencia por medio de curvas de Kaplan y Meyer de acuerdo a la gravedad de la Anemia Aplásica. El análisis estadístico se realizará con el paquete SPSS versión 23.

ASPECTOS ETICOS

Planeamos realizar un estudio retrospectivo analizando los expedientes clínicos de los pacientes que cumplan los criterios de selección y de acuerdo al reglamento de la ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, se trata de una investigación sin riesgo.

Nos apegaremos a los principios definidos en la declaración de Helsinki adoptada en 1964 y validada en 2008, así como en el código de Nuremberg y en los códigos de Buenas Prácticas para la Investigación Clínica.

Se solicitará el consentimiento informado a cada uno de los pacientes incluidos al estudio por una persona diferente al investigador principal (Ver anexo 3).

Con el presente estudio se busca conocer la efectividad del tratamiento inmunosupresor basado en GAT de conejo lo cual resulta relevante por los antecedentes de que ha resultado menos efectiva que

la GAT de origen equino, y de confirmarse lo anterior nos permitiría realizar ajustes en el esquema de administración actual como por ejemplo reducir la dosis a 3.5 mg/kg de peso por 5 días o a 1.97 mg/kg de peso por 9 días; además con la reciente adición de nuevas terapias como el Eltrombopag nos permitirá tener un punto de referencia histórico.

Se cuidará la confidencialidad de la manera siguiente: no se incluirán nombres, ni identificadores de pacientes en este estudio; se emplearán los expedientes clínicos que se encuentran en el archivo del hospital de especialidades, asignando un número de folio a cada caso que no esté relacionado con los datos de identificación del paciente.

RECURSOS HUMANOS:

En el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI se cuenta con amplios recursos en éste sentido que consisten en: Médicos Adscritos, Médicos Residentes y personal de enfermería que atienden a los pacientes en estudio. Para fines de nuestra investigación el capital humano consiste de un investigador principal responsable de la Clínica de Anemia Aplásica: Dr. Carlos Roberto Hernández Pérez, así como de una Asesora Metodológica responsable de la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos: Dra. María Margarita Contreras Serratos, y de una residente de Tercer año de Hematología: Dra. Priscila Alexandra Pinos Vásquez.

RECURSOS FISICOS Y FINANCIEROS:

Se cuenta con un archivo clínico en el cual se resguardan los expedientes clínicos de los pacientes que serán incluidos, así como con las oficinas del servicio de Hematología para poder realizar el

análisis de cada uno de los expedientes de manera confidencial. Disponemos de equipo de cómputo y material de papelería para poder realizar esta investigación.

Por el tipo de investigación planeada no implicará gastos adicionales al tratamiento habitual de los pacientes.

FACTIBILIDAD

Se tiene un estimado de pacientes con los criterios de selección requeridos de 6 a 8 por año, por lo que se prevé incluir al menos 35 pacientes para éste análisis.

Considerando que se cuenta con el personal médico, la asesoría metodológica, los expedientes clínicos y que no implicará gastos adicionales, consideramos factible realizar ésta investigación.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre Enero de 2011 y Marzo de 2018, se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico confirmado de Anemia Aplásica Adquirida no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, quienes fueron atendidos en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI y a quienes se administró tratamiento inmunosupresor basado en Globulina Anti-Timocito de Conejo (GATc) más Ciclosporina (CsA).

Se incluyeron 30 casos de pacientes de quienes presentamos los datos demográficos, características clínicas y respuesta hematológica al tratamiento administrado. Casi la totalidad de datos de las variables analizadas presentaron una libre distribución, por lo que en su mayoría se reportan según la mediana y el valor mínimo y máximo.

La mediana de edad de la cohorte estudiada fue de 25 años (8 - 68), con predominio del sexo masculino correspondiendo al 70% (ver figura 1).

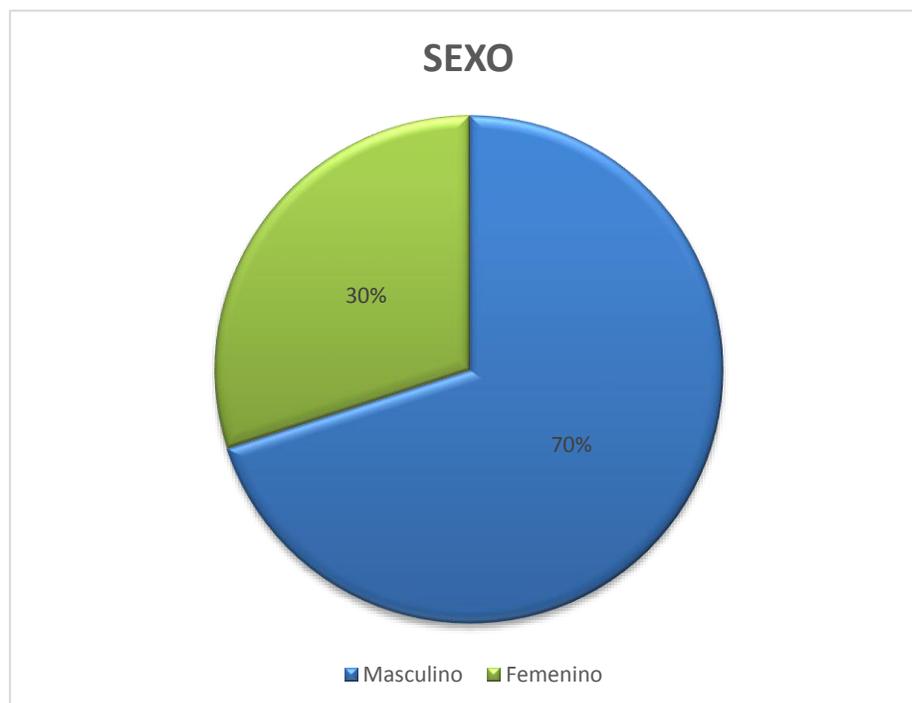


Figura 1. Distribución de los casos según sexo

En 93% de los casos no se observaron comorbilidades que pudieran sugerir asociación causal de la falla medular, encontrando solamente 1 paciente con uso crónico de Colchicina y 1 paciente con infección por el Virus de Hepatitis B.

De acuerdo a los criterios de gravedad de la Anemia Aplásica según Camitta, la mayoría de los pacientes correspondieron a enfermedad Grave con un total de 11 pacientes (36.7%), 10 pacientes (33.3%) correspondieron a enfermedad Muy grave y 9 pacientes (30%) a enfermedad No grave o moderada (ver figura 2).



Figura 2. Distribución de los casos según el grado de severidad de la Anemia Aplásica

Los hallazgos en la biometría hemática inicial fueron: Hemoglobina 7.2 g/dL (2.5 - 14.3), Leucocitos 2400 / μ L (100 - 6700), Neutrófilos 700 / μ L (30 - 2900), Plaquetas 17000 / μ L (3000 - 129000),

Reticulocitos 0.7% (0 - 5). En cuanto a la celularidad encontrada en el frotis de Médula ósea y en la Biopsia de hueso, ambas se correspondieron teniendo un valor de 10%. Solamente a 44.8% de los casos se les realizó Citometría de Flujo en médula ósea para descartar displasia, de los cuales el 38.5% presentaron cambios displásicos, con una mediana del porcentaje de progenitores de 1% (0 – 4). En la mayoría de los pacientes se realizó búsqueda de clona HPN en sangre periférica mediante citometría de flujo, observando que el 39% de los casos presentó positividad para clona HPN en sangre periférica. Solamente el 23% de los pacientes se realizaron estudio de Cariotipo en médula ósea y en todos los casos resultó sin alteración (ver tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados

CARACTERISTICAS	Mediana (rango)	Numero	%
Edad (años)	25.3 (8.4-68.9)		
Sexo (masculino)		21	70
Grado de Anemia Aplasica			
No grave		9	30
Grave		11	36.7
Muy grave		10	33.3
Morbilidades			
Ninguna		27	93.1
Uso Colchicina		1	3.4
Infección VHB		1	3.4
Laboratorios Iniciales			
Hemoglobina (g/dL)	7.2 (2.5-14.3)		
Leucocitos (10 ³ /μL)	2.4 (0.1-6.7)		
Neutrófilos (10 ³ /μL)	0.7 (0.03-2.9)		
Plaquetas (10 ³ /μL)	17 (3-129)		
Reticulocitos (%)	0.7 (0-5)		
Celularidad Biopsia Hueso (%)	10 (1-30)		
Celularidad Médula Ósea (%)	10 (5-40)		
Clona HPN			
Si		9	39.1
No		14	60.9
Displasia en Inmunofenotipo			
Si		5	38.5
No		8	61.5

Tratamiento Inmunosupresor

El tratamiento inmunosupresor administrado constó de GATc más CsA. Se observó que la mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la administración del primer ciclo de GATc fue de 5.3 meses (0.9-111).

En el primer ciclo de tratamiento, la dosis total de GATc administrada tuvo una distribución normal, con una media de 340.7 mg (± 73.3 DS); la mediana de la dosis de GATc por kg de peso fue de 5 mg (1.9 – 5) y la mediana del tiempo de administración de GATc fue de 5 días (5 – 9). Conjuntamente se administró CsA, con una mediana de dosis total administrada de 200 mg (175 – 330), siendo la mediana de la dosis por kg de peso 3 mg (2.2 - 5) y la mediana del tiempo de administración de CsA 9 meses (1-48). Las causas de suspensión del tratamiento con CsA fueron varias, incluyendo falla al tratamiento en un 25.9% de los casos, toxicidad renal 22.2%, hepatotoxicidad 14.8%, desabasto 7.4%, suspensión por motivos personales 7.4%, suspensión por haber logrado buena respuesta al tratamiento 11.1% y el 11.1% de los pacientes continuaron con CsA al último seguimiento. Para evaluar la respuesta hematológica, se consideraron los criterios de Camitta 2000 se observó que la mediana de tiempo para lograr la respuesta hematológica inicial posterior a la administración de GATc + CsA fue de 6 meses (2.4 – 42.7), ninguna siendo respuesta Completa. La respuesta hematológica inicial fue: Parcial en un 76.7%, Falla en 23.3% de los casos. Durante el seguimiento posterior a la administración del primer ciclo del tratamiento inmunosupresor, la mayor respuesta hematológica lograda resultó ser la Parcial en un 63.3%, seguida de Falla en el 30% de los casos e incluso se logró respuesta Completa en el 6.7%. En cuanto al tiempo transcurrido desde la administración de GATc hasta lograr la máxima respuesta hematológica, tuvo una mediana de 8.4 meses (2.4 – 52.1).

Posterior a la aplicación del primer ciclo de GATc + CsA, 5 pacientes presentaron recaída (23.8%), siendo la mediana de tiempo para la recaída de 4.1 meses (3.5 – 32.9).

Solamente a 8 pacientes, que corresponde al 26.6% del total de la muestra, se les administró un segundo ciclo de GATc + CsA, los motivos fueron: falla al primer ciclo de GAT + CsA 62.5%, recaída 25% y mínima respuesta parcial 12.5%. La mediana del tiempo transcurrido entre la administración del primer ciclo de tratamiento GATc y el segundo ciclo fue de 10.3 meses (1.5 – 346). La mediana de la dosis total de GATc en éste caso fue de 325 mg (300 – 400) con una mediana de dosis administrada por kilogramo de peso de 5 mg y una mediana de duración de 5 días. En éste ciclo de tratamiento la mediana de la dosis total de CsA fue de 200 mg (0 – 200), siendo las medianas de la dosis por kilogramo de peso de 2.8 (0 – 3.3) y de tiempo de administración de 9.5 meses (1 – 14).. La causa principal de suspensión de CsA fue la falla al tratamiento en un 50%, seguida de hepatotoxicidad 33.3% y el 16.7% de los pacientes continuó con manejo con CsA al último seguimiento.

De los pacientes que recibieron el segundo ciclo de tratamiento inmunosupresor ninguno logró respuesta Completa, solamente respuesta Parcial en el 25% de los casos, presentando la mayoría de los pacientes Falla al tratamiento correspondiendo al 75%. La mayor respuesta hematológica lograda por los pacientes, fue la misma que la inicial. La mediana del tiempo trascurrido entre la administración del segundo ciclo de GATc hasta lograr la segunda respuesta hematológica fue de 6.3 meses (4.4 – 8.25).

Solamente 2 pacientes (6.6%) recibieron tratamiento con un tercer ciclo de GATc + CsA, considerándose en ambos casos falla al tratamiento. La mediana de tiempo entre la administración del segundo y tercer ciclo de GATc fue de 29.2 meses (12.5 – 46).

No se identificaron diferencias entre lograr respuesta hematológica al GATc + CsA según la gravedad de la anemia, presencia de clona HPN o presencia de displasia en el Inmunofenotipo (prueba χ^2) (ver tabla 2).

Tabla 2. Características del tratamiento administrado

CARACTERÍSTICAS		Número	%
Tiempo desde el diagnóstico hasta 1° GATc (meses)*	5.3 (0.9-111)		
Dosis total primer GATc (mg) ~	340.7 (±73.3)		
Dosis por kg peso primer GATc (mg)*	5 (1.9-5)		
Duración de la dosis del primer GATc (días)*	5 (5-9)		
Dosis total de CsA primer ciclo (mg) *	200 (175-330)		
Dosis de CsA por kg peso primer ciclo (mg/kg peso)*	3 (2.2-5)		
Tiempo administración CsA primer ciclo (meses) *	9 (1-48)		
Causa suspensión CsA primer ciclo			
Falla		7	25.9
Toxicidad renal		6	22.2
Hepatotoxicidad		4	14.8
Desabasto		2	7.4
Buena respuesta		3	11.1
Continúa con CsA		3	11.1
Motivos personales		2	7.4
Respuesta Hematológica Inicial			
Completa		0	0
Parcial		23	76.7
Falla		7	23.3
Máxima respuesta hematológica inicial			
Completa		2	6.7
Parcial		19	63.3
Falla		9	30
Tiempo de respuesta al primer ciclo GAT + CsA (meses)*	6 (2.4-42.7)		
Primera recaída (meses)*	4.1 (3.5-32.9)		
Tiempo entre primero y segundo ciclo de GATc (meses) *	10.3 (1,5-346)		
Dosis total segundo GATc (mg) *	325 (300-400)		
Dosis por kg peso segundo GATc (mg)*	5 (5-5)		
Duración de la dosis del segundo GATc *	5 (5-5)		
Dosis total de CsA segundo ciclo (mg) *	200 (0-200)		
Dosis de CsA por kg peso segundo ciclo (mg/kg peso) *	2.8 (0-3.3)		
Tiempo administración CsA segundo ciclo (meses) *	9.5 (1-14)		
Causa suspensión CsA segundo ciclo			
Falla		3	50
Hepatotoxicidad		2	33.3
Continúa con CsA		1	16.7
Respuesta hematológica inicial al 2° ciclo GATc + CsA			
Completa		0	0
Parcial		2	25
Falla		6	75
Máxima respuesta hematológica al 2° ciclo GATc + CsA			
Completa		0	0
Parcial		2	25
Falla		6	75
Tiempo entre segundo y tercer ciclo de GAT (meses)*	29.2 (12.5-46)		
Respuesta hematológica a 3° GATc + CsA			
Falla		2	100

* Mediana (mínimo-máximo)

~ Media (± DS)

SUPERVIVENCIA

Del total de pacientes analizados, el 90% estuvo vivo al último seguimiento, la curva de supervivencia se obtuvo con el método de Kaplan Meier.

Con una mediana de seguimiento de 35 meses (7 – 351), no se alcanzó la mediana de supervivencia, observando una supervivencia global a 3 años del 96%. En los pacientes que presentaron recaída, después de una mediana de seguimiento de 10 meses (5 – 84), la supervivencia global fue de 100% (ver figura 3).

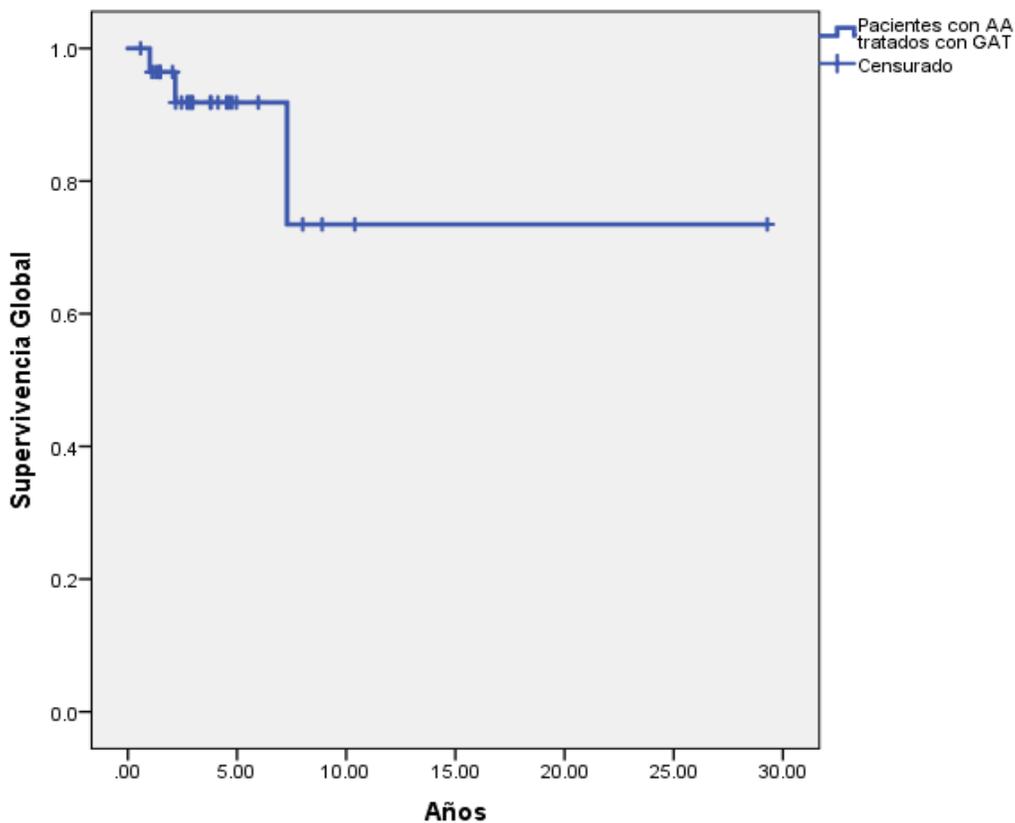


Figura 3. Curva de supervivencia global

No se encontraron diferencias en la supervivencia según género o gravedad de la anemia aplásica, sin embargo con respecto a la edad, se observó que los pacientes menores de 40 años tuvieron una mejor supervivencia que los mayores de 40 años (95% vs 78%; $p = 0.015$ Log Rank) (ver figura 4).

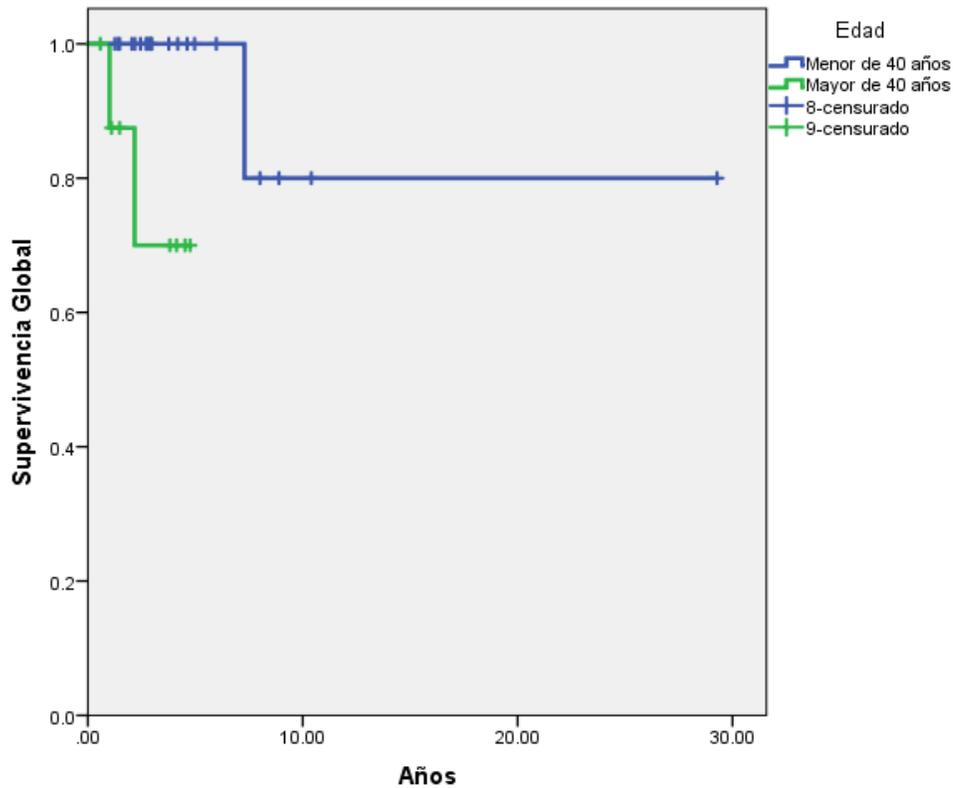


Figura 4. Curva de supervivencia en relación a la edad

La supervivencia encontrada según la cifra de neutrófilos al diagnóstico, fue del 100% en los pacientes con neutrófilos menores de 500 / μ L, siendo menor en los pacientes con neutrófilos mayores de 500/ μ L correspondiente al 85% ($p = 0.26$ Log Rank).

Se observó que la supervivencia fue diferente si después de la administración del primer ciclo de GATc + CsA se lograba algún grado de respuesta hematológica (completa o parcial), mostrando una supervivencia del 100% en los pacientes que alcanzaron algún tipo de respuesta al tratamiento y de 67% en los pacientes con falla al primer ciclo de GATc + CsA ($p = 0.016$ Log Rank). Se puede seguir observando ésta asociación ya que la supervivencia fue mayor en los pacientes que al último seguimiento mostraron algún grado de respuesta al tratamiento con GATc + CsA siendo del 96% en comparación con los pacientes que fallaron al tratamiento 60% ($p = 0.004$ Tarone – Ware) (ver figura 5).

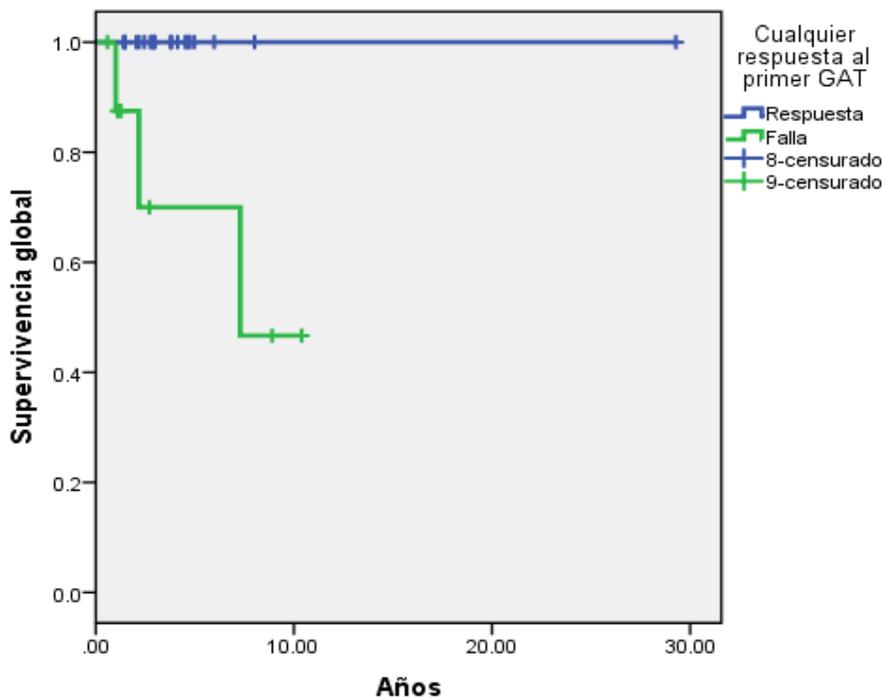


Figura 5. Curva de supervivencia en relación a la respuesta al tratamiento

Como se refirió previamente, la supervivencia al último seguimiento en los pacientes que presentaron recaída después de haber logrado algún tipo de respuesta al tratamiento con GATc + CsA fue del 100%, mostrando que existe mayor impacto en la supervivencia el haber fallado al primer ciclo del tratamiento inmunosupresor que recaer luego de haber logrado algún tipo de respuesta.

Se observó correlación entre el tiempo en que se presentaba la primera respuesta hematológica y la recaída, siendo de la siguiente manera: los pacientes que alcanzaron algún grado de respuesta hematológica en un tiempo menor a 6 meses tuvieron 44% de recaídas, mientras que los pacientes que alcanzaron la respuesta hematológica en los periodos 6 a 12 meses y más de 12 meses no presentaron recaídas ($\rho = 0.52$, $p = 0.02$, Spearman), lo que sugiere que la respuesta al tratamiento se puede evaluar de mejor manera hasta después de los 6 meses de administrado el esquema GATc + CSA.

Los pacientes que presentaron algún tipo de infección durante los primeros 30 días del tratamiento con GATc + CsA, tuvieron una supervivencia del 90% siendo menor que la evidenciada por los

pacientes que no tuvieron infecciones en los 30 primeros días del tratamiento correspondiente a 94% ($p = 0.2$ Wilcoxon).

Se observó además que los pacientes que recibieron quelación de hierro con Deferasirox tuvieron una supervivencia global de 100% en comparación a los pacientes que no recibieron quelación de hierro, con una supervivencia global de 91% ($p = 0.58$ log Rank), sin embargo esta asociación resulta no significativa por el bajo número de pacientes que recibieron terapia de quelación de hierro en comparación al total (8 vs 30).

INFECCIONES

En el primer ciclo de tratamiento inmunosupresor con GATc + CsA el 63% de los pacientes no presentaron complicaciones infecciosas durante los primeros 30 días de tratamiento. Las infecciones que se presentaron en 10 de 27 pacientes evaluables fueron: fiebre sin foco clínico identificado en 7 pacientes (70%), infección por virus de Herpes Simple en 1 paciente (10%), colecistitis aguda en 1 (10%), infección del tracto urinario 1 paciente (10%).

En el caso de los pacientes que recibieron un segundo ciclo de GATc + CsA, solamente 1 paciente (12.5%) presentó cuadro de Colitis pseudomembranosa debido a infección por Clostridium Dificile.

En el tercer ciclo de GATc + CsA, solamente 1 paciente (50%) presentó fiebre sin foco clínico identificado.

La mortalidad asociada al tratamiento, es decir, durante los primeros 6 meses posteriores a la administración de cada ciclo de GATc + CsA fue de 3.3% en el primer ciclo, 0% en el segundo y tercer ciclo.

SOBRECARGA DE HIERRO Y TRATAMIENTO QUELANTE DEL HIERRO

La mediana del total de concentrados eritrocitarios transfundidos a la fecha del último seguimiento fue de 18 unidades (7-43). La mediana del valor de Ferritina de los pacientes en la primera valoración en

el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI fue de 1303 ng/ml (122 – 9684). Del total de pacientes analizados, 8 de ellos que corresponde al 26% de los pacientes, recibieron quelación de hierro con Deferasirox, con una mediana de dosis de 22 mg/kg/día (20 – 24). Posterior al inicio de este fármaco, 50% de los pacientes presentaron mejoría hematológica de la respuesta al tratamiento inmunosupresor.

DISCUSION

La Anemia Aplásica Adquirida es una enfermedad heterogénea, con una baja frecuencia de presentación y con una repercusión importante en la morbi – mortalidad y en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, debido a las consecuencias derivadas de la pancitopenia característica de esta enfermedad y a otras complicaciones que se van sumando a lo largo de su evolución. En México existe poca información respecto a la epidemiología de la enfermedad y como responde nuestra población a las terapias administradas.

En el presente trabajo se realizó una evaluación retrospectiva de pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica adquirida no candidatos a trasplante de médula ósea, que recibieron el tratamiento inmunosupresor que se considera estándar en la actualidad en nuestro país, con GAT de origen conejo y Ciclosporina.

En cuanto a los datos demográficos la mediana de edad en nuestro estudio resultó de 25 años, lo que se corresponde con el primer pico de incidencia a nivel mundial que resulta ser entre 15 a 25 años, reportándose también otro pico después de los 60 años⁴. Con respecto al género, a pesar que se ha descrito una frecuencia similar en hombres y mujeres⁴, en éste estudio se observó claro predominio del sexo masculino (70%).

A pesar de que se ha observado asociaciones diversas que pudieran formar parte de la etiología de la enfermedad, la mayoría de los casos no presentaron comorbilidades o exposición a agentes que pudieran relacionarse directamente³, sin embargo las escasas asociaciones que se presentaron, correspondieron a las que se han determinado en varios estudios, correspondiendo a agentes infecciosos hepatotropos (VHB) y medicamentos (Colchicina) .

Se evaluó el grado de severidad de la Anemia Aplásica según los criterios de Camitta 2000¹⁰, observando que el porcentaje de pacientes que correspondió a cada grupo fue similar sin haber

diferencias significativas, siendo: enfermedad Grave 36.7%, Muy grave 33.3% y No grave o moderada 30%. Menos de la mitad de pacientes se realizaron dentro del protocolo diagnóstico Inmunofenotipo en médula ósea para descartar displasia, encontrándose éstos cambios en 38.5% de los pacientes, a pesar que lo habitual en Anemia Aplásica es tener ausencia de cambios fenotípicos¹, ésta diferencia podría estar dada por la interpretación del estudio observador – dependiente, también porque en algunos casos los pacientes ya habían tenido varios tratamientos antes de la terapia con GATc + CsA, e incluso se pueden referir hallazgos de displasia relacionados con la edad. Así mismo solamente al 23% de los pacientes se realizó cariotipo en médula ósea resultando sin alteración en todos los casos. En contraste, a la mayoría de los pacientes se realizó búsqueda de clona HPN en sangre periférica mediante citometría de flujo, con positividad para la misma en 39% lo que se corresponde con el 15 – 68% reportado en otros países⁹.

El tratamiento inmunosupresor administrado constó de GATc más CsA. La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la administración del primer ciclo de GATc fue de 5 meses, esto debido probablemente a que el centro donde se realizó este estudio corresponde a Tercer nivel de atención, recibiendo a varios pacientes de otros centros del país y en muchos casos existe demora administrativa para la referencia o incluso los pacientes recibieron tratamiento inicial en sus respectivas unidades y al no lograr respuesta fueron enviados a tercer nivel.

Debido a la falta de disponibilidad en el país de GAT equino, se ha estado administrando como primera opción inmunosupresora GAT de conejo con la mediana de dosis de 5 mg por kilogramo de peso por 5 días que constituye el esquema más utilizado actualmente. Del mismo modo la mediana de dosis de CsA fue de 3 mg por kilogramo de peso también dentro de la dosis estándar utilizada^{14,16}, con una mediana del tiempo de utilización de 9 meses superior al mínimo establecido que es de 6 meses¹⁶.

El tiempo necesario para lograr una respuesta hematológica inicial posterior a la administración de GATc + CsA tuvo una mediana de 6 meses, similar a la reportada en otros estudios donde suele ser

incluso mayor a 6 meses (mediana de 8 meses¹⁸), siendo una de las diferencias importantes con respecto al GAT equino donde la respuesta inicial suele verse a los 3-4 meses. En éste estudio no se logró ninguna respuesta hematológica inicial completa, logrando mayormente una respuesta parcial (76%), sin embargo se observó que en el seguimiento posterior a los 6 meses de administrado el tratamiento inmunosupresor, hubo mejoría de las respuestas logrando incluso algunas respuestas completas (6.7%) o manteniendo las respuestas parciales. Este hallazgo apoya el hecho que la evaluación de la respuesta con el GATc debe realizarse después de los 6 meses. Fueron más frecuentes las fallas al tratamiento (30%) que las recaídas (23.8%) posteriores a la administración de un primer ciclo de GATc + CsA.

No se encontró asociación entre alcanzar algún tipo de respuesta (parcial o completa) al GATc + CsA y la gravedad de la anemia, presencia de clona HPN o presencia de displasia en el Inmunofenotipo, a pesar que se ha descrito que existen asociaciones de buen pronóstico como la menor severidad de la enfermedad o presencia de clona HPN⁹.

Al 26.6% de pacientes del total de la muestra se les administró un segundo ciclo de GATc + CsA con una mediana del tiempo transcurrido entre la administración del primer ciclo y el segundo ciclo de 10 meses. La respuesta (25%, todas parciales) fue inferior a lo descrito en otros estudios donde se ha observado tasas de respuesta de aproximadamente 35%^{14,16}.

La mortalidad asociada al tratamiento (primeros 6 meses) fue de solamente 3.3%, que resulta baja en comparación a la que ha sido reportada en otros países que llega a ser de hasta el 20%, principalmente por complicaciones infecciosas¹⁸.

Con una mediana de seguimiento de 35 meses, no se alcanzó la mediana de supervivencia, observando una supervivencia global a 3 años del 96% que resulta incluso superior a la reportada en otras series⁵, siendo comparable incluso con la que se ha reportado con el GAT equino, posiblemente

por el mayor tiempo de seguimiento, el predominio de pacientes jóvenes (73% menores de 40 años y el hecho de aplicar el fármaco en una unidad de terapia intermedia.

No se observó diferencia en la supervivencia según género o gravedad de la anemia aplásica, pero se corroboró el hecho que la edad menor de 40 años es un predictor de buena respuesta al tratamiento inmunosupresor y de mejor supervivencia (95% vs 78%; $p = 0.015$ Log Rank)¹⁹. Por otro lado, contrario a la literatura, en éste estudio se reportó que la supervivencia fue mayor en pacientes con cifra de neutrófilos menor a 500 / μ L, siendo menor en los pacientes con neutrófilos mayores de 500/ μ L (85% $p = 0.26$ Log Rank)^{18,19}, lo cual a pesar de no tener significancia estadística, puede estar asociado al hecho de que hasta un 30% de los pacientes iniciaron tratamiento inmunosupresor en sus hospitales de origen, previo a ser atendidos en nuestro hospital.

Un dato interesante fue que la supervivencia fue mayor si después de la administración del primer ciclo de GATc + CsA se lograba algún grado de respuesta hematológica (completa o parcial), con una supervivencia del 100% en los pacientes que alcanzaron algún tipo de respuesta al tratamiento y de 67% en los pacientes con falla ($p = 0.016$ Log Rank). Esta asociación resulta más fuerte ya que se observó que la supervivencia fue mayor en los pacientes que al último seguimiento mostraron algún grado de respuesta al tratamiento (96%) en comparación con los pacientes que fallaron (60%) ($p = 0.004$ Tarone – Ware). En los pacientes que presentaron recaída, después de una mediana de seguimiento de 10 meses, la supervivencia global fue de 100%, demostrando una vez más que existe mayor impacto en la supervivencia por el hecho de lograr algún grado de respuesta al tratamiento con GATc + CsA que presentar recaída.

Durante los primeros 30 días del tratamiento, la mayoría de los pacientes (63%) no presentaron infecciones, siendo la principal infección fiebre sin foco clínico identificado en 7 de 10 pacientes infectados.

El hecho de recibir quelación de hierro con Deferasirox incrementó la supervivencia global (100%) en relación a los pacientes que no recibieron quelación de hierro (91% $p = 0.58$ log Rank), sin embargo esta asociación resulta no significativa por el bajo número de pacientes que recibieron terapia de quelación de hierro en comparación al total (8 vs 30).

CONCLUSIONES

La respuesta hematológica más temprana a la administración de tratamiento inmunosupresor con GATc + CsA fue de 76.7% (6 meses), siendo la mayor respuesta hematológica obtenida durante el seguimiento posterior al primer ciclo de tratamiento inmunosupresor de 70% (8 meses).

No se logró ninguna respuesta hematológica completa inicial, siendo la mayor respuesta obtenida la Parcial en un 76.7% y se consideró Falla al tratamiento en 23.3% de los casos. Durante el seguimiento posterior a la administración del primer ciclo del tratamiento inmunosupresor, la mayor respuesta hematológica lograda resultó ser la Parcial en un 63.3%, seguida de Falla en el 30% de los casos e incluso se logró respuesta Completa en el 6.7%.

La mediana de tiempo para lograr la respuesta hematológica inicial posterior a la administración de GATc + CsA fue de 6 meses (2.4 – 42.7), y la mediana para lograr la máxima respuesta hematológica de 8.4 meses (2.4 – 52.1).

Posterior a la aplicación del primer ciclo de GATc + CsA, de los pacientes que lograron algún grado de respuesta (completa o parcial) el 23.8% presentaron recaída, siendo la mediana de tiempo para la recaída de 4.1 meses (3.5 – 32.9).

De los pacientes que recibieron el segundo ciclo de tratamiento con GATc + Csa, ninguno logró respuesta completa, logrando solamente respuesta Parcial en el 25% de los casos. La mediana del tiempo transcurrido entre la administración del segundo ciclo de GATc hasta lograr la segunda respuesta hematológica fue de 6.3 meses (4.4 – 8.25).

Durante los primeros 30 días de tratamiento inmunosupresor con GATc + CsA el 63% de los pacientes no presentaron complicaciones infecciosas. En el caso de los pacientes que recibieron un segundo ciclo de GATc + CsA, el 12.5% presentaron infecciones en los primeros 30 días del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaushansky K, Prchal J, Press O, et al. Aplastic Anemia: acquired and inherited. Williams Hematology. McGraw-Hill Education 2016; 513-533.
2. Zeng Y, Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anemia. Clinical and Experimental Immunology 2015; 180: 361-370.
3. Young N, Kaufman D. The epidemiology of acquired aplastic anemia. Haematologica 2008; 93(4): 489-492.
4. Gutiérrez R, López X. Acquired aplastic anemia: a demographic, clinical, and therapeutic survey of a single institution in Mexico City. Rev Hematol Mex 2016; 17(2): 81-89.
5. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. N Engl J Med 2015;373: 35-47.
6. Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, et al. Identification of an HLA class I allele closely involved in the auto-antigen presentation in acquired aplastic anemia. Blood 2017; 11(4): 12-33.
7. Dao A, Yamazaki H, Takamatsu H, et al. Cyclosporine restores hematopoietic function by compensating for decreased Tregs in patients with pure red cell aplasia and acquired aplastic anemia. Ann Hematol 2016; 91: 1107–1118.
8. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. Blood 2016; 128 (3):337-347.
9. Zhao X, Zhang Li, Jing L, et al. The role of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in response to immunosuppressive therapy of patients with severe aplastic anemia. Ann Hematol 2015; 94:1105–1110.
10. Townsley D, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases. N Engl J Med 2016; 374:1922-1931.
11. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. Blood 2017; 129 (11): 1428-1436.
12. Yoon H, Huh S, Lee J, et al. Should we still use Camitta's criteria for severe aplastic anemia?. Korean J Hematol 2012; 47:126-30.

13. Schrezenmeier H, Korper L, Hochsmann B. Immunosuppressive therapy for transplant-ineligible aplastic anemia patients. *Expert Rev Hematol* 2015; 8(1): 89–99.
14. Peffault, R. Transplantation for bone marrow failure: current issues. *Hematology* 2016; 2: 90-98.
15. Bacigalupo A, Sica S. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia: current experience. *Seminars in Hematology* 2016; 53(2):115-119.
16. Shin S, Yoon J, Yahng S, et al. The efficacy of rabbit antithymocyte globulin with cyclosporine in comparison to horse antithymocyte globulin as a first-line treatment in adult patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann Hematol* 2013; 92: 817–824.
17. Li X, Shi J, Ge M, et al. Outcomes of Optimized over Standard Protocol of Rabbit Antithymocyte Globulin for Severe Aplastic Anemia: A Single-Center Experience. *PloS one* 2013; 8 (3):1-8.
18. Hochsmann B, Moicean A, Risitano A, et al. Supportive care en severe and very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 168-173.
19. Killick S, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *British Journal of Haematology* 2016; 172: 187–207.
20. McCormack P. Eltrombopag: A Review of Its Use in Patients with Severe Aplastic Anaemia. *ADIS* 2015; 03:363-370.
21. Townsley D, Scheinberg P, Winkler T. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2017; 376:1540-1550.
22. Cheong J, Kim H, Lee K, et al. Deferasirox improves hematologic and hepatic function with effective reduction of serum ferritin and liver iron concentration in transfusional iron overload patients with myelodysplastic syndrome or aplastic anemia. *TRANSFUSION* 2014; 54:1542-1551.
23. Lee J, Yoon S, Xiang S, et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *BLOOD* 2010; 116 (14): 2448-2454.

ANEXOS

Anexo 1. Criterios de respuesta al tratamiento Inmunosupresor según Camitta, 2000.

Respuesta	Anemia Aplásica Grave o Muy grave	Anemia Aplásica moderada
Sin respuesta	sin cambios	Empeoramiento de las citopenias
Parcial	Independencia transfusional. Ya no cumple con los criterios de enfermedad grave	Independencia transfusional Duplicación o normalización de al menos una línea celular o aumento de la línea base
Completa	Hemoglobina normal para edad y género Neutrófilos $>1.5 \times 10^9/l$ Plaquetas $>150,000$	Hemoglobina normal para edad y género Neutrófilos $>1.5 \times 10^9/l$ Plaquetas $>150,000$

Anexo 2. Criterios de Camitta.

	Sangre Periférica	Celularidad en médula ósea
Grave	Presenta por lo menos dos de los siguientes: -Neutrófilos menores de $500/mm^3$ -Plaquetas menos de $20,000/mm^3$ -Reticulocitos $< 1\%$	$< 25\%$ o 25 al 50% con menos del 30% de elementos hematopoyéticos
Muy Grave	Mismos criterios anteriores más neutrófilos menores de $200/mm^3$	
No Grave	Pancitopenia periférica sin cumplir los criterios arriba mencionados.	

Anexo 3. Carta de Consentimiento Informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

**RESPUESTA HEMATOLOGICA CON GLOBULINA ANTI-
TIMOCITO Y CICLOSPORINA EN PACIENTES CON ANEMIA APLASICA
IDIOPATICA**

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

Ciudad de México. a

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Usted ha sido seleccionado para este estudio de investigación porque tiene el diagnóstico de Anemia Aplásica, enfermedad que se presenta con disminución en las células de la sangre, es decir anemia, baja de defensas (neutrófilos) y baja de plaquetas. El tratamiento en casos en los que no es posible realizar Trasplante consiste de 2 medicamentos, uno inyectado en la vena, Globulina Anti-Timocito y otro tomado: Ciclosporina A. El objetivo de nuestro estudio es establecer el grado de éxito que se obtiene con ambos tratamientos, así como conocer el tiempo que tarda el tratamiento en hacer efecto. Además conocer la cantidad de pacientes que no responden al tratamiento o que tienen una respuesta temporal.

Procedimientos:

Su participación consistirá en autorizar la revisión de su expediente clínico para poder registrar las características de su caso, así como de la respuesta que obtuvo al tratamiento descrito.

Posibles riesgos y molestias:

Esta investigación no implica riesgos para usted, dado que nos enfocaremos en analizar la información contenida en su expediente clínico.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Dado que la información que se analizará corresponde a periodos anteriores, usted no recibirá un beneficio directo, sin embargo la información de su caso será de utilidad para conocer los resultados al tratamiento que atendemos en éste hospital.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Al concluir la investigación y conocer los resultados del análisis, es posible que difundamos dichos datos en foros o reuniones médicas con fines científicos, manteniendo siempre la confidencialidad de sus datos.

Participación o retiro:

Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no, así como retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte el tratamiento que usted recibe en éste Hospital.

Privacidad y confidencialidad:

Los datos que lo identifican a usted serán resguardados por los investigadores, asignando un número consecutivo a su caso en lugar de su nombre o de cualquier otro dato que lo pudiera identificar, teniendo como prioridad mantener la privacidad de la información que obtengamos de su expediente clínico.

En caso de colección de material biológico (si aplica): NO APLICA

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): NO APLICA

Beneficios al término del estudio:

Con los resultados obtenidos, vamos a poder identificar situaciones que pueden ser mejoradas en el tratamiento de ésta enfermedad y de ésta manera mejorar las posibilidades de respuesta en pacientes futuros.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dr. Carlos Roberto Hernández Pérez. Tel: (55) 56276900 ext 21406, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Hematología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: drcarloshdz@hotmail.com.

Colaboradora: Dra. María Margarita Contreras Serratos. Tel: (55) 56276900 ext 21406, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Hematología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700.

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: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013