

REMI-N° 2 (Ciclosporina. Anemia aplásica)

INTRODUCCIÓN PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

1.- OBJETO DE ESTE RESUMEN

El objeto de este resumen es aportar unas recomendaciones para ayudar en el visado de inspección de ciclosporina A (CsA) en el tratamiento de la anemia aplásica ((AM) no autorizada oficialmente para esta indicación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)/*European Medicines Agency* (EMA). Se pretende facilitar y regular la prescripción, visado y dispensación de éste principio activo en el ámbito comunitario a través de los circuitos habituales.

2.- RESUMEN DE LA FICHA TÉCNICA DE LA CICLOSPORINA

CICLOSPORINA: Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la calcineurina (código ATC L04AD01)	
Presentaciones	CICLOSPORINA 25 MG/ 30 CÁPSULAS: CICLOSPORINA 50 MG / 30 CÁPSULAS: CICLOSPORINA 100 MG EN 1 ML/ 1 SOLUCION GOTAS DE 50 ML: CICLOSPORINA 100 MG/ 30 CÁPSULAS:
Acción	Es un Inmunosupresor que actúa disminuyendo la respuesta inmunitaria celular, inhibiendo especialmente la producción de anticuerpos dependientes de células T colaboradoras, así como la producción y liberación de linfocinas (interleucina-2).
Indicaciones autorizadas en España	Trasplantes: Para prevenir y tratar el rechazo en los trasplantes alogénicos de riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón, pulmón y páncreas. Para prevenir el rechazo del injerto en el trasplante de médula ósea. Profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). Enfermedades autoinmunes: Uveítis endógena, Psoriasis severa en placas, Síndrome nefrótico, Artritis reumatoide activa severa, Dermatitis atópica severa.
Farmacocinética	Amplio metabolismo hepático
Ajuste de dosis	En insuficiencia renal y hepática. Para conseguir la dosificación más adecuada de este fármaco, es preciso monitorizar rutinariamente los niveles en sangre. La dosis diaria deberá ser administrada siempre repartida en dos dosis.
Contraindicaciones	Insuficiencia renal grave e hipertensión arterial no controlada
Precauciones	Hipertensión arterial, dislipemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, gota, porfiria
Efectos secundarios	Nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, infecciones, linfomas Las reacciones adversas asociadas a la ciclosporina son dosis dependiente y responden a la reducción de la dosis.

Interacciones	Por su metabolismo hepático presenta numerosas interacciones
Teratogenicidad	Categoría C y potencialmente tóxico en lactancia



3.- SITUACIÓN ACTUAL DEL MEDICAMENTO EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Durante el año 2012 se han prescrito en la Comunidad Valenciana un total de 4.108 tratamientos con ciclosporina, con un total de 7699 envases:

- En 1.017 de ellos el diagnóstico que consta en la prescripción no se corresponde con ninguna de las indicaciones autorizadas en la ficha técnica, lo que supone un 25% de prescripciones fuera de indicación.
- El diagnóstico de anemia aplásica/aplasia medular consta en 165, que supone un 4% del total de prescripciones y un 16% de las prescripciones fuera de indicación.

Se observan diferencias importantes en la prescripción de ciclosporina para el tratamiento de la anemia aplásica entre los diferentes Departamentos de Salud, que oscilan desde el 0 al 4% en 17 Departamentos de Salud, entre 5 y 8% en tres Departamentos y de 9 a 12% en cinco Departamentos de Salud. Probablemente se deba al hecho de que en algunos Departamentos la dispensación se hace a través de las UFPE.

La presentación más prescrita fue ciclosporina 50 Mg/ 30 Cápsulas, con 2953 prescripciones, seguida de ciclosporina 25 Mg / 30 Cápsulas con 2573 prescripciones, a continuación ciclosporina 100 Mg / 30 Cápsulas con 2056 prescripciones y de la presentación ciclosporina 100 Mg En 1 MI / 1 Solución Gotas De 50 MI sólo se prescribieron 117 envases.

4.- PROBLEMA DE SALUD

La aplasia medular (AM) es una insuficiencia medular cuantitativa que afecta, en mayor o menor medida a las tres series hematopoyéticas. Generalmente, es de origen autoinmune. Incluiríamos también, por tratarse de una enfermedad muy parecida aunque afecta sólo a la serie eritroide, la aplasia pura de serie roja.

INCIDENCIA

La incidencia en nuestro medio está en el intervalo de 1,5-4,5 casos/10⁶ habitantes/año.

POBLACIÓN AFECTADA

La AM típica es una enfermedad del adulto joven, aunque existe un segundo pico de incidencia en mayores de 60 años.

CAUSAS

En general, no existen diferencias en el comportamiento clínico, ni en la respuesta terapéutica entre los pacientes con AM idiopática (etiología desconocida, >70% de los casos) y los portadores de AM secundaria (a radiación ionizante, fármacos- citostáticos, fludarabina, cloranfenicol, indometacina, anticonvulsivantes, antipalúdicos, antidepresivos, alopurinol, productos químicos, virus y otras causas).

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Los pacientes con AM suelen presentar síndrome anémico, diátesis hemorrágica (equimosis, gingivorragias, epistaxis, hemorragias retinianas), infecciones (bacterianas o fúngicas) y úlceras mucosas.

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

La AM se clasifica como:

- GRAVE: cuando se cumplen, al menos, dos de los siguientes criterios:
 - neutrófilos < 500/ μ L
 - plaquetas <20 000/ μ L
 - reticulocitos absolutos < 20 000/ μ L.

- MUY GRAVE: es una AM grave con
 - neutrófilos <200/ μ L
- MENOS GRAVE (Moderada) cumple los criterios de AM pero con
 - neutrófilos >500/ μ L

La AM con cifras de moderada, pero con requerimientos transfusionales y/o infecciones conlleva un peor pronóstico, por lo que se considera similar a la AM grave.

TRATAMIENTO HABITUAL:

Tras el diagnóstico y supresión de los posibles agentes causales en el caso de AM secundarias, se debe iniciar un tratamiento precoz (tres primeras semanas tras diagnóstico). Además de soporte transfusional, existen dos líneas de tratamiento en función de la disponibilidad o no de hermano histocompatible:

a) TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA (TMO) DE HERMANO/A HISTOCOMPATIBLE:

- Primera línea en:
 - Pacientes menores de 40 años con AM grave o muy grave
 - Pacientes menores de 18 años con AM menos grave con requerimientos transfusionales y/o infecciones graves o de repetición.
- Segunda línea en:
 - pacientes mayores de 40 años que no hayan respondido tras 120 días de tratamiento inmunosupresor.

El TMO de hermano HLA-idéntico requiere tratamiento farmacológico para el acondicionamiento previo con Ciclofosfamida (50 mg/kg/día/x4días) y Timoglobulina (2,5mg/kg/día/x4días) en pacientes menores de 30 años; y Ciclofosfamida (30 mg/kg/día/x4días), Fludarabina (30mg/m²/día/x4días) y Timoglobulina (2,5mg/kg/día/x4días) en pacientes mayores de 30 años.

La profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) debe realizarse con ciclosporina A (CsA) (concentraciones objetivo: 150-300 ng/ml en adultos, y 150-200 ng/ml en niños).

b) TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR (TI): consiste en el empleo combinado de Inmunoglobulina Anti Timocítica (existen dos tipos, la globulina antilinfocitaria de caballo (ATGAM) y globulina antilinfocitaria de conejo (timoglobulina). La primera no está accesible para nosotros y solo podemos utilizar la segunda), ciclosporina (CsA) y corticoides.

- Tratamiento de primera línea en pacientes:
 - Mayores de 40 años con AM grave o muy grave (incluye también a los pacientes con aplasia menos grave o moderada con requerimientos transfusionales o con infecciones de repetición)
 - Menores de 40 años sin hermano/a histocompatible, con AM grave o muy grave (o menos grave o moderada con requerimientos transfusionales o con infecciones de repetición).

El tratamiento recomendado consiste en Timoglobulina IV (días +1 a +5, en régimen de hospitalización) más CsA (iv ó oral) para mantener concentraciones de 200 \pm 50 ng/ml (en niños: 150 \pm 50 ng/ml) y prednisona (0,5 mg/kg/48h, total: 10 dosis, v.o).

c) OTROS TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

- Asociación de CsA con andrógenos (Oximetolona 50mg/día hasta 150 mg/día, Danazol,...) en:
 - mayores de 18 años con AM menos grave sin requerimientos transfusionales ni infecciones graves o de repetición.
 - AM grave o muy grave si el paciente tiene mal estado general (por ECOG, comorbilidad, etc) y/o en ancianos (mayores de 70-75 años).
- Andrógenos en monoterapia: Sólo deben emplearse en monoterapia si otros tratamientos están contraindicados. La respuesta a andrógenos suele ser más tardía (3-6 meses).
- La utilización de Micofenolato de Mofetilo, Ciclofosfamida a altas dosis, Sirolimus, etc, no han demostrado superioridad.

d) El TMO de donante alternativo al hermano HLA-idéntico: constituye una alternativa para casos de rescate ante fracaso de tratamiento inmunosupresor y ausencia de donante familiar. Requiere acondicionamiento previo que se basa también en la combinación de Ciclofosfamida y Timoglobulina

5.- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Las evidencias de la literatura científica ponen de manifiesto que las terapias para los pacientes con anemia aplásica son el trasplante de células hematopoyéticas y la terapia inmunosupresora. Como la mayoría de pacientes no tienen un donante compatible, la segunda opción es la más frecuentemente empleada. Se utilizan en forma aislada o combinada la Timoglobulina (ATG), ciclosporina (CsA), los Esteroides, los Factores Estimulantes de Colonias, Linfoglobulina de caballo y la Ciclofosfamida. Estudios recientes han comunicado que el uso combinado de los cuatro primeros logra remisiones en el 77% de los pacientes a los 3 meses y supervivencias de hasta 87% a los 5 años²⁻⁵.

El régimen inmunosupresor estándar es una combinación de ATG y CsA. La CsA debe continuarse durante al menos 12 meses después de lograr una respuesta hematológica completa, seguido de un descenso, para reducir el riesgo de recaída⁵. Existe un consenso general de que la CsA se debe reducir en pequeñas disminuciones no antes de los 6 meses. Sin embargo, sigue faltando un programa para la CsA que determine el ajuste de la dosificación, el momento y el grado de disminución de dosis pues sólo están disponibles descripciones parciales⁶.

El uso rutinario a largo plazo de factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF), u otros factores de crecimiento hematopoyéticos, después de ATG y CsA, no se recomienda fuera del contexto de los ensayos clínicos prospectivos⁷. La adición de G-CSF puede acortar el tiempo para la recuperación del recuento de neutrófilos y mejorar la tasa de respuesta hasta el 85% tanto en niños como en adultos. Sin embargo, el tratamiento prolongado con G-CSF conlleva un mayor riesgo de enfermedad clonal⁸.

La adición de Sirolimus a la ATG y CsA no mejora la tasa de respuesta en pacientes con AM severa en comparación con el régimen estándar ATG/CsA⁸.

La combinación de ATG y CsA para pacientes con AM que no son candidatos a un trasplante alogénico reduce significativamente la mortalidad en AM severa en comparación al uso en monoterapia de ATG, sin embargo, en pacientes con AM no grave no hay diferencias en la mortalidad. Por tanto, la combinación de ambos medicamentos debe ser considerado como el estándar de oro sólo para los pacientes con anemia aplásica severa⁹.

La mayoría de los pacientes tratados con CsA requieren un único ciclo de inmunosupresión, mientras que muchos pacientes tratados sin CsA requieren tratamiento inmunosupresor repetido. La supervivencia libre de fallo favorece al régimen de CsA. La tasa de recaídas es similar con o sin CsA

(38% después de 11,3 años) y aparecen enfermedades clonales o malignas en el 25% de los pacientes¹⁰.

Al comparar la evolución de los pacientes con AM adquirida severa en ensayos controlados se ha demostrado una considerable heterogeneidad de los estudios controlados no aleatorios que no justifica una estimación agrupada. El riesgo de sesgo es alto, excepto en 4 estudios. Los eventos adversos se informan de manera inconsistente y varían significativamente entre los estudios¹¹.

EMBARAZO: Las mujeres que han recibido TIS por una AM pueden quedar embarazadas, pues es seguro usar ciclosporina durante el embarazo, pero hay que tener en cuenta que hay un alto riesgo de recaída de la AM durante el embarazo (20-40%). No se han observado indicios de teratogenicidad pero sí aumenta la probabilidad de complicaciones específicas como preeclampsia y partos prematuros con bajo peso al nacer. Por todo esto, deben ser cuidadosamente observadas. El recuento de plaquetas se debe mantener por encima de 20000 μ L si es posible^{1,5,12}.

NIÑOS: Aunque la experiencia es limitada, el tratamiento inmunosupresor con Timoglobulina y CsA es el tratamiento estándar en niños con AM adquirida que carecen de un donante compatible. Las tasas de supervivencia son de más del 80% a los 5 años y el riesgo de recaída fue significativamente asociado con una rápida interrupción de CsA⁶. Los niños en tratamiento con CsA parecen ser más susceptibles a la retención de líquidos, convulsiones e hipertensión que remite con la reducción de dosis¹.

USO EN EDAD AVANZADA: Experiencia limitada que hace necesaria una supervisión cuidadosa de estos pacientes. La supervivencia y la respuesta esperables en pacientes de edad superior a 70 años son menores. Con el fin de reducir la toxicidad hay que mantener niveles de CsA inferiores a 150 \pm 25 ng/mL^{1,12}.

USO EN LACTANCIA: La CsA pasa a la leche materna por lo que las madres sometidas a este tratamiento deben suspender la lactancia¹.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE INSPECCIÓN:

1.- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

La utilización de ciclosporina (CsA) en la AM forma parte del algoritmo terapéutico en los siguientes casos:

- Combinado con Inmunoglobulina Anti Timocítica (Timoglobulina) y corticoides:
 - En pacientes mayores de 40 años con AM grave o muy grave (o menos grave o moderada con requerimientos transfusionales o con infecciones de repetición)
 - En pacientes menores de 40 años sin hermano/a histocompatible, con AM grave o muy grave (o menos grave o moderada con requerimientos transfusionales o con infecciones de repetición).
- Sola o asociada con andrógenos (oximetolona 50mg/día hasta 150 mg/día, danazol,...) en:
 - AM menos grave en pacientes mayores de 18 años sin requerimientos transfusionales ni infecciones graves o de repetición.
 - AM grave o muy grave en ancianos y/o pacientes con mal estado general.
- Junto con el tratamiento de soporte es la base del manejo de la AM durante el embarazo.

2.- POSOLOGÍA DE CICLOSPORINA EN APLASIA MEDULAR:

Iniciar 1,5 mg/kg/12h desde el día 1 del tratamiento, preferentemente por vía oral.

Empleo de vía intravenosa sólo cuando la oral no sea posible.

Posteriormente ajustar la dosis y monitorización de niveles plasmáticos, que deben mantenerse:

- entre 150-250 ng/ml en adultos
- entre 125-175 ng/ml en niños.
- en mayores de 70 años: niveles de ciclosporina entre 125-175 ng/ml.

3.- SEGURIDAD

La dosis de CsA debe ajustarse individualmente según la eficacia, es decir la respuesta clínica del paciente en AM (Hb, plaquetas y neutrófilos) y la seguridad. La determinación rutinaria de la concentración mínima de CsA en sangre es una medida importante de seguridad en la supervisión de la terapia, que servirá como una guía de tratamiento en el contexto de otros parámetros clínicos y de laboratorio.

Y además, hay que tener siempre en cuenta las contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo que vienen reflejadas en la ficha técnica de la CsA.

4.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y RETIRADA

LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO con ciclosporina dependerá de la respuesta clínica del paciente. Los datos analíticos que permiten valorar la respuesta se describen en la tabla siguiente:

	Respuesta Completa	Buena Respuesta Parcial	Pobre Respuesta Parcial	No Respuesta
Hemoglobina	Valores normales para su edad y sexo	≥ 10 g/dl	≥ 8 g/dl (independencia transfusional)	Resto (dependencia transfusional)
Plaquetas	≥150000/μl	≥50000/μl	≥20000/μl	Resto (dependencia transfusional)
Neutrófilos	≥1500/μl	≥1000/μl	≥500/μl	Resto

*En cada categoría se requiere el cumplimiento de los criterios para las tres series.

Si hay respuesta completa: se completará un año de tratamiento y se iniciará un descenso progresivo de la dosis, a razón de un 5-10 % cada mes, hasta completar 2 años de tratamiento.

Si hay respuesta parcial: en principio se sigue el mismo esquema, pero las dosis son más oscilantes, en función de las cifras analíticas que se vayan obteniendo. En ocasiones se continúa con ciclosporina de forma indefinida (ciclosporina-dependencia).

Si se producen recaídas: se reinicia el tratamiento con ciclosporina como si empezásemos de nuevo, durante un año seguido y luego descenso progresivo otro año, empezando a contar desde la recaída.

Si hay recidiva después de la retirada, volver a las dosis de ciclosporina que obtuvieron buena respuesta.

RETIRADA DEL TRATAMIENTO:

Se deben tener en cuenta una serie de factores importantes para establecer su retirada:

- No asumir el fallo terapéutico hasta los 120 días de tratamiento (primera valoración global).
- No iniciar descenso de la dosis antes de completar un año de tratamiento.

- Retirada gradual con descenso de dosis de 5-10% al mes.
- No suspender definitivamente antes de dos años desde el inicio del tratamiento.
- En caso de empeoramiento durante la retirada se deben reinstaurar las dosis terapéuticas iniciales.
- El empleo de un tercer bloque de tratamiento inmunosupresor puede ser útil en caso de respuesta previa a bloques anteriores, pero parece no ser útil en casos de refractariedad a dos bloques previos.

5.- DETALLES ADICIONALES EN LA SOLICITUD DEL VISADO DE INSPECCIÓN

La prescripción de ciclosporina para la indicación de Aplasia Medular en los centros sanitarios de la Agencia Valenciana de Salud deberá realizarse por un **facultativo especialista en hematología**.

Dicha prescripción y por tanto el visado de inspección que se solicite, debe tener una **duración de no menos de 120 días y de no más de un año**, momento en el que se recomienda nueva valoración e inicio de retirada de ciclosporina si se referencia una respuesta terapéutica óptima.

No debe suspenderse definitivamente antes de **dos años** de iniciado el tratamiento.

Los diagnósticos afectados, según la CIE-9MC son:

- 284.0 Anemia aplásica constitucional.
- 284.8 Otras anemias aplásicas especificadas.
- 284.9 Anemia aplásica no especificada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ficha técnica Sandimmun®. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Brodsky RA. Biology and management of acquired severe aplastic anemia. Curr Opin Oncol 1998; 10: 95-9.
3. Young NS. Acquired aplastic anemia. Ann Intern Med 2002; 136: 534-46.
4. Rosenfeld S, Follmann D, Núñez O, Young NS. Antithymocyte Globulin and Cyclosporine for Severe Aplastic Anemia: Association Between Hematologic Response and Long-term Outcome. JAMA 2003; 289: 1130.
5. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia. A report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. Blood 1999; 93: 2191.
6. Saracco P, et al Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long term observation followup. BJH 2008; 140: 197-205.
7. Marsh JCW, et al BCSH Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia (2009). On line publication
8. Scheinberg P, et al. Treatment of sever aplásic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus a prospective randomized study. Haematologica 2009, 94: 348-54.
9. Gafter-Gvili A, Ram R, et al. (2008). ATG plus cyclosporine reduces all-cause mortality in patients

with severe aplastic anemia--systematic review and meta-analysis. *Acta Haematol.* 120 (4): 237-43.

- 
10. Frickhofen N, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101:1236-42
 11. Peinemann F, Grouven U, Kröger N, Bartel C, Pittler MH, et al. (April 25, 2011) First-Line Matched Related Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared to Immunosuppressive Therapy in Acquired Severe Aplastic Anemia. *PLoS ONE* 6(4): e18572. doi:10.1371/journal.pone.0018572
 12. Guía para el diagnóstico y manejo de la aplasia medular adquirida. Protocolo asistencial AM-Pethema/GETH 2010.

ANEXO: FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE: CsA en AM

Para el estudio sobre la evidencia de la indicación terapéutica de ciclosporina A (CsA) en la Anemia Aplásica/Aplasia Medular (AM), se ha realizado una búsqueda en Pubmed que incluyera el principio activo ciclosporina cruzado con la enfermedad Anemia Aplásica. Se introdujeron unos filtros para ajustar la búsqueda a los más sensibles y actuales posible, que incluía revisiones sistemáticas y metanálisis por ser los estudios que metodológicamente más avalan los resultados. Sólo se incluyeron los artículos con texto libre (es decir, a los que tenemos acceso y por tanto de los que mejor podemos valorar el diseño), que se refirieran al estudio en humanos, excluyendo los ensayos en animales y sólo los obtenidos en los últimos 5 años, en un intento de recoger la evidencia más reciente.

Con todo ello se han recaptado 32 artículos, de los cuales han sido revisados los abstract, y de esta lectura han sido seleccionados 11 artículos.

- De estos, uno ha sido un **estudio retrospectivo (1)** en población infantil que partiendo de enfermedad anemia aplásica intentaba analizar la eficacia y seguridad de la terapia inmunosupresora combinada (timoglobulina (ATG) más CsA) frente a monoterapia (ambas por separado).
- **3 estudios prospectivos, uno de ellos en la India (2)** con escasa muestra y toda ella obtenida en un hospital terciario en población infantil y donde se analizaba la respuesta global y la supervivencia con terapia inmunosupresora de ATG y CsA. La cohorte se siguió 11 años. El análisis de supervivencia se pudo ver influenciado por las terapias de soporte que han ido mejorando en el tiempo. Otro de ellos en Japón (5), multicéntrico, que valoró la incidencia acumulada de recaídas en niños que recibían terapia inmunosupresora con ATG y CsA. Se analizaron las tasas de recaída, los factores de riesgo para la recaída y la respuesta al tratamiento de segunda línea en tratados con ATG y CsA. El período de seguimiento fue largo, de unos 15 años, con una muestra de 441 niños y se aplicó un tratamiento estadístico de análisis multivariante para analizar la potencia de asociación de determinados factores con la recaída. De este mismo estudio se obtuvo otro artículo (6) que intenta establecer los factores predictores de respuesta a la inmunosupresión y cómo valorar la respuesta. Para ello se trataron los datos obtenidos del estudio mediante un análisis univariante primero y después un análisis multivariante para ver el peso de cada uno de los factores por separado, de todo ello se concluyó que el recuento de glóbulos blancos fue el marcador predictivo más importante de una mejor respuesta, de forma que cuanto menor era el recuento de leucocitos la tasa de respuesta era más alta, (además el artículo incluye una explicación científica lógica para ello); otro factor de mejor respuesta era la reducción del intervalo entre diagnóstico y tratamiento. El tercer estudio al que hace referencia uno de los artículos seleccionados (11) cobra mayor importancia por ser el único realizado en España por el Grupo Español de Transplantes. Se analizó la supervivencia en 2 cohortes de pacientes en distintas fechas, en edad escolar, en ambas se trató a los pacientes con transplante con diferentes fórmulas de acondicionamiento cada una pero ninguna con CsA, la cual sólo se utilizó como prevención del rechazo del injerto contra el huésped. Se realizó un análisis univariante de los datos concluyendo que el mejor tratamiento para la anemia aplásica adquirida es el transplante de células madre hematopoyéticas alogénico y que como factores pronóstico tenemos el intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento.
- Un artículo (3) era una revisión sistemática y posterior metanálisis, elaborado en Europa por el Instituto de Calidad Europeo de Alemania. Para la búsqueda sistemática se utilizaron bases de datos como EMBASE, Medline y Chrocrane Library, obteniendo un total de 26 ensayos controlados no aleatorios. Se observó la inconsistencia de los estudios a la hora de informar sobre los eventos adversos, y se tuvo en cuenta el riesgo de los sesgos que afectó a 22 de los estudios. Con todo ello se realizó un metanálisis de la supervivencia global entre la terapia de primera línea con transplante de células madre hematopoyéticas y la terapia inmunosupresora que incluía ATG y CsA para la anemia aplásica severa. Las conclusiones fueron que la edad avanzada, la anemia aplásica severa sin criterios de muy severa y la combinación de ATG con CsA, son factores que mejoran la supervivencia en el grupo de inmunosupresores

- **Tres artículos** se construyeron como **revisión de expertos o normas de consenso**, uno de ellos (4), realizado por hematólogos y oncólogos de Estados Unidos, se trata de especificar el manejo clínico de la anemia aplásica y resume que la terapia de elección para paciente joven con hermano histocompatible es el trasplante de células madre hematopoyéticas y si no es apto para éste por la edad o la falta de donante, el tratamiento de elección es la inmunosupresión combinada con ATG, con CsA ó altas dosis de ciclofosfamida. Otro de estos artículos (7), es un protocolo de la Sociedad Americana de Hematología que ratifica como otros que la mejor opción terapéutica, si no hay hermano histocompatible, es la asociación de ATG con CsA y establece como profilaxis del rechazo del injerto contra el huésped en los casos de trasplante, la CsA. El tercero (9) es una opinión de expertos que hace referencia a varios estudios y obtiene como resultados del análisis de varios de éstos que el tratamiento estándar para la AM en paciente no candidato a trasplante de médula ósea es la combinación de ATG con CsA, esta primera administrada vía intravenosa 5 días en paciente hospitalizado y CsA vía oral durante 6 meses, aunque hay controversia sobre la duración adecuada del tratamiento. Si el paciente tras un ciclo de ATG con CsA presenta una recaída puede darse un segundo ciclo, **la recaída vuelve a tratarse igual y ello no conlleva un peor pronóstico**, los pacientes que no responden a 2 ciclos de ATG no deben ser tratados con un tercero. Estos estudios se centran en la tasa de respuestas, esto da fortaleza al estudio ya que este parámetro no se ve enmascarado por las mejoras en la atención de apoyo y es realmente el objetivo final del tratamiento, una hematopoyesis funcionante. Por otro lado hace referencia al momento de **evaluación de la respuesta al tratamiento** cuando establece que hasta los **6 meses** hay pacientes que no cumplen los criterios de respuesta. Por otro lado sobre la duración del tratamiento entre 6 meses en comparación a una **duración de 2 años** se ha tenido en cuenta un estudio pero sin la suficiente potencia estadística para demostrar la inferioridad en los tratamientos retirados a los 6 meses. También se menciona otro estudio italiano que concluía que la CsA pautada durante años fue mejor para reducir los riesgos de recaída.

REFERENCIAS:

- (1) Wang H [et.al] "Contransplantation of allogeneic mesenchymal and hematopoietic stem cells in children with aplastic anemia" [En línea] Rev.Pediatrics 2012 Jun;Vol 129 N° 6 pag 1612-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- (2) Nair V. [et.al], "Survival after immunosuppressive therapy in children with aplastic anemia" [En línea] Rev. Indian Pediatrics 2012 May; Vol 49 N° 5 pag 371-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- (3) Peinemann F [et al] "Firts-Line matched relater donor hematopoietic stem cell transplantation compared to immunosuppressive" [En línea] Rev Plos One 2011 Apr 25; Vol 6 N° 4 e18572. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- (4) Dezern AE, Brodsky RA "Clinical management of aplastic anemia" Expert Rev Hematol.2011 Apr; Vol. 4 N° 2 pag: 221-230. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- (5) Kamio T. [et.al] "Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group." Rev Haematologica.2011 Jun Vol 96 N° 6 pag 814-819. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- (6) Yoshida N. [et.al] "Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia". Rev Haematologica. 2011 May Vol 96 N° 5 pag 771-774. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- (7) Passweg JR; Marsh JC "Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation". Rev Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010 pag 36-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- (8) Braakman HM. [et.al] "El vasoespasmo es un factor significativo en la ciclosporina neurotoxicidad inducida: reporte de un caso" Rev. BMC Neurol 2010 May; 10:30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

- 
- (9) Passweg JR; Tichelli "Tratamiento inmunosupresor para la anemia aplásica: ¿estamos golpeando el techo?" Rev Haematologica. 2009 Mar. Vol 94 N° 3 pag 310-312 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- (10) Suzuki R. [et.al] "Un caso de adquirido la anemia aplásica con infartos cerebrales repetidas en el comienzo de la terapia inmunosupresora." Rev. Tokai J Exp Med. Clin 2009. 20 Sep. Vol 34 N° 3 pag 58-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- (11) Muñoz Villa A. [et.al] "Adquirida severa aplásica: resultado histórico de los paciente tratados con trasplante alogénico de médula ósea de donantes hermanos compatibles." Rev An Pediatr. Barcelona 2008 Julio Vol 69 N° 1 pag 5-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>