



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“RECHAZO A TRASPLANTE DE MÉDULA COMPATIBLE, EN
PACIENTE PEDIÁTRICA CON APLASIA MEDULAR: REPORTE DE
CASO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

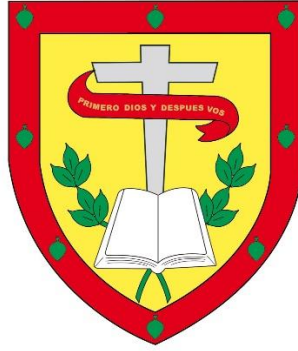
AUTOR: JORDY ARIEL ARAUJO CHACHA

DIRECTOR: DR. ANDRÉS FELIPE MERCADO GONZÁLEZ

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“RECHAZO A TRASPLANTE DE MÉDULA COMPATIBLE, EN
PACIENTE PEDIÁTRICA CON APLASIA MEDULAR: REPORTE DE
CASO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JORDY ARIEL ARAUJO CHACHA

DIRECTOR: DR. ANDRÉS FELIPE MERCADO GONZALEZ

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Jordy Ariel Araujo Chacha portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0850100686. Declaro ser el autor de la obra: **“Rechazo a trasplante de médula compatible, en paciente pediátrica con aplasia medular: reporte de caso”** sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 10 de marzo de 2023



F:

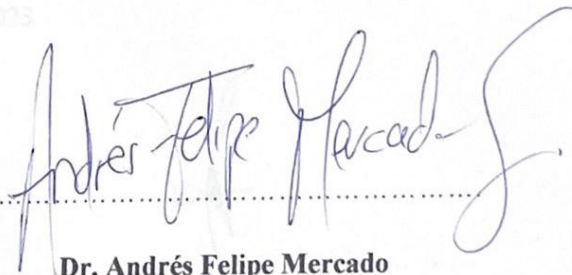
Jordy Ariel Araujo Chacha
C.I. 0850100686

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“Rechazo a trasplante de médula compatible, en paciente pediátrica con aplasia medular: reporte de caso”** realizado por **Jordy Ariel Araujo Chacha** con documento de identidad No. **0850100686**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 10 marzo de 2023

Cuenca, 10 de marzo de 2023

F: 

Dr. Andrés Felipe Mercado
DIRECTOR / TUTOR

Universidad Católica de Cuenca
C.I. 0850100686

DEDICATORIA

Dedico este proyecto de tesis a Dios y a mis padres. A Dios porque ha estado conmigo a cada paso que doy, cuidándome y dándome fortaleza para continuar. A mis padres, especialmente mi padre Esteban Araujo, por ser un pilar fundamental en mi vida, quien ha velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo en todo momento. Entregando su entera confianza en mí, sin dudar de mi inteligencia y capacidad. Es por ello que soy lo que soy ahora.

A mis entrenadores Cayro Bone y Duván Canga, por ser una parte fundamental en la formación de mi carácter.

A mis queridas abuelas Esmeralda y Germania, a mis hermanos, primos y amigos por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento, gracias.

AGRADECIMIENTO

Son muchas las personas las que me han prestado su ayuda durante el proceso de investigación y redacción de este trabajo, y a todos ellos quiero mostrar mi agradecimiento.

A mi director, el Dr. Andrés Mercado González, por haberme brindado todo el apoyo necesario durante el desarrollo de este trabajo de titulación. Gracias por su docencia y asesoramiento constante.

A mi familia por haber siempre estado presente.

Así mismo, deseo expresar mi reconocimiento a la Universidad Católica de Cuenca por todas las atenciones e información brindada a lo largo de la carrera y este trabajo.

A todos mis amigos y futuros colegas que me ayudaron de una manera desinteresada, gracias infinitas por toda su ayuda y buena voluntad.

RESUMEN

Introducción: La anemia aplásica es una patología con una incidencia de 2-3 casos por cada millón de niños menores a 15 años, su etiología y evolución es variable, el diagnóstico representa todo un desafío médico debido a que su cuadro clínico no es prodrómico. El tratamiento debe ser individualizado y se siguen estudiando nuevas alternativas terapéuticas, debido a que los tratamientos farmacológicos existentes no son plenamente eficaces. El rechazo del trasplante alogénico es muy infrecuente en pacientes trasplantados y además constituye una complicación grave con alta mortalidad.

Objetivo: Examinar un inusual caso de rechazo a trasplante de médula ósea alogénico en paciente pediátrica con anemia aplásica severa.

Presentación del caso: Se reporta un caso de una paciente de 11 años de edad con aplasia medular severa diagnosticada a los 7 años, quien, tras recibir terapia de inmunosupresión con una baja respuesta, se sometió a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas, con un donador emparentado (hermana-hermana), con una compatibilidad del 100%, sin embargo, al poco tiempo presenta un rechazo del injerto.

Conclusiones: Los pacientes politransfundidos, con un régimen de acondicionamiento irregular y antecedente de haber recibido terapia inmunosupresora presentan una menor respuesta al Alo-TPH, con una alta posibilidad al rechazo del injerto. En este caso, se puede identificar estos factores mencionados, que pueden haber o no influido en el rechazo del injerto.

Palabras clave: Anemia aplásica, rechazo de injerto, reporte de caso, trasplante alogénico. trasplante de médula ósea.

ABSTRACT

Introduction: Aplastic anemia is a pathology with an incidence of 2-3 cases per million children under 15 years of age; its etiology and evolution are variable, and the diagnosis represents a medical challenge because its clinical picture is not prodromal. Treatment must be individualized, and new therapeutic alternatives continue to be studied since existing pharmacological therapies are not fully effective. Rejection of allogeneic transplantation is very infrequent in transplant recipients and is a severe complication with high mortality.

Objective: To examine an unusual allogeneic bone marrow transplant rejection case in a pediatric patient with severe aplastic anemia.

Case presentation: We report the case of an 11-year-old female patient with severe bone marrow aplasia diagnosed at age 7, who, after receiving immunosuppression therapy with a low response, underwent an allogeneic hematopoietic cell transplant with a related donor (sister-sister), with 100% compatibility; however, soon after, she presented graft rejection.

Conclusions: Polytransfused patients with an irregular conditioning regimen and a history of having received immunosuppressive therapy present a lower response to ALo-TPH, with a high possibility to graft rejection. In this case, it is possible to identify these factors, which may or may not have influenced graft rejection.

Keywords: Aplastic anemia, graft rejection, case report, allogeneic transplantation, bone marrow transplantation.

ÍNDICE

DECLARATORIA.....	III
CERTIFICACIÓN	IV
RESUMEN.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
INTRODUCCIÓN.....	1
REPORTE DEL CASO	3
DISCUSIÓN	6
CONCLUSIONES	9
CONFLICTO DE INTERESES	10
BIBLIOGRAFÍA	11
GLOSARIO	13
ANEXOS	14

INTRODUCCIÓN

La Anemia Aplásica (AA) es considerada como un proceso autoinmune en el que se produce una activación mediante mecanismos aún no identificados, siendo el más reconocido donde la célula madre hematopoyética es agredida por los linfocitos T citotóxicos autorreactivos originando una disminución de las células stem, progenitoras hematopoyéticas de esta manera provocando una pancitopenia, conllevando un elevado riesgo de infecciones recurrentes y hemorragias (1).

Actualmente en nuestro país, Ecuador, no existen estudios que señalen la incidencia de esta patología, pero se conoce que a nivel mundial esta es de 2-3 casos por cada millón de niños menores a 15 años, siendo los 8 años la edad media de diagnóstico (2,3). Su etiología es variable y puede ser de tipo genética, adquirida, y en el 70% de los casos es idiopática (4). El diagnóstico definitivo se realiza mediante la biopsia medular, siendo esta el estándar de oro (5). En cuanto a la clasificación de la severidad se basa en los criterios modificados de Camitta, y que son de suma importancia para la elección terapéutica (6). (**Anexo 1**)

El tratamiento actual de primera línea en la Anemia Aplásica Severa (AAS) y Anemia Aplásica Muy Severa (AAMS) es el trasplante alogénico en pacientes menores de 50 años. Sin embargo, la supervivencia varía según la edad, comorbilidad, disponibilidad del donante y contexto socioeconómico, se conoce que en pacientes menores de 30 años esta es a largo plazo del 90% con un riesgo bajo de recaída y evolución clonal (7). Otra opción, es la terapia inmunosupresora (TIS) con una tasa de respuesta del 60%-80%, siendo de primera línea en aquellos pacientes que no son candidatos al trasplante alogénico o que presentan Anemia Aplásica No Severa (AANS) dependientes de transfusiones, con una incidencia de recaídas del 35% a los 5 años (8) y un 15% presentan evolución clonal con alto riesgo de progresión a síndrome mielodisplásico y en menos frecuencia a leucemia mieloide aguda (9). Sólo un 9% de trasplante de células hematopoyéticas alogénico (Alo-TPH) ha sido realizado en pacientes con AAS (7).

El fallo de injerto (FI) de médula ósea tiene una incidencia del 10% y es una complicación grave en el Alo-TPH, cuya etiología es multifactorial, aunque existen factores predisponentes ya sean del donante; disparidad Antígeno Leucocitario Humano (HLA), relacionado con el sexo, edad avanzada, o del receptor; enfermedad en fase avanzada, transfusiones recurrentes, esplenomegalia, etc., (10). Se define como FI primario, cuando alrededor del día 35 post-

trasplante se presentan citopenias con valores de hemoglobina inferiores de 8mg/dL, neutrófilos < 500 μ L y plaquetas <20000 μ L y FI secundario, cuando posterior a una recuperación los neutrófilos descienden en cifras menores a 500uL, sin otra causa (10). El pronóstico de supervivencia sin tratamiento es del 0% y con tratamiento este va a variar según la severidad, edad y evolución del paciente (11).

El presente reporte de caso se trata de una paciente femenina de 11 años con diagnóstico de AAS idiopática, que recibió TIS con globulina antitimocítica equina (hATG) y ciclosporina, a la cual no obtuvo una respuesta favorable, requiriendo transfusiones sanguíneas y plaquetarias de manera frecuente, luego de 3 años de su diagnóstico se le realizó Alo-TPH, con 100% de compatibilidad (hermana-hermana), obteniendo poca respuesta, a los 6 meses de su trasplante la paciente rechazó su injerto, razón por la que en la actualidad se encuentra a la espera de un segundo trasplante medular.

REPORTE DEL CASO

Paciente femenina de 7 años de edad, mestiza, ORH+, residente del cantón Sígig, Azuay, católica, con escolaridad primaria, sin antecedentes patológicos de importancia acude a clínica particular por presentar múltiples hematomas, adenopatía de aproximadamente 1cm a nivel mandibular izquierdo, blando, móvil, no doloroso a la palpación, sin causa aparente, se realizan exámenes de laboratorio evidenciándose en la biometría hemática; leucocitos 3240 μ L, neutrófilos segmentados 20,7%, recuento absoluto de neutrófilos 748 μ L, linfocitos 69%, hemoglobina 10.6g/dL, hematocrito 36.4%, plaquetas 32000 μ L. Por lo que es derivada a instituto oncológico particular para diagnóstico y tratamiento integral, donde durante su hospitalización se realizó una biometría hemática en donde se evidenció disminución más marcada de las tres series, conjuntamente serología viral para virus de la hepatitis B, C y A, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Chagas, citomegalovirus y Herpes I y II, siendo todas negativas. Consecuentemente por el alto riesgo de sangrado se solicita soporte transfusional, presentando por dos ocasiones reacciones alérgicas postransfusional caracterizado por dolor torácico, vómito y rash, que es tratada con hidrocortisona. Es importante mencionar que a la paciente hicieron falta realizar exámenes como: VDLR cualitativa, brucelosis, sarampión.

Se le realizó biopsia-aspirado de médula ósea para citometría de flujo en la que no se detecta expansión clonal descartando malignidad, negativa para leucemia (anexo 2), biopsia de médula ósea que reportó datos compatibles con aplasia medular, con celularidad de 10%. (**Ilustración 1A-B**). Cabe mencionar que no se realizó estudio citogenético por falta de equipamiento.

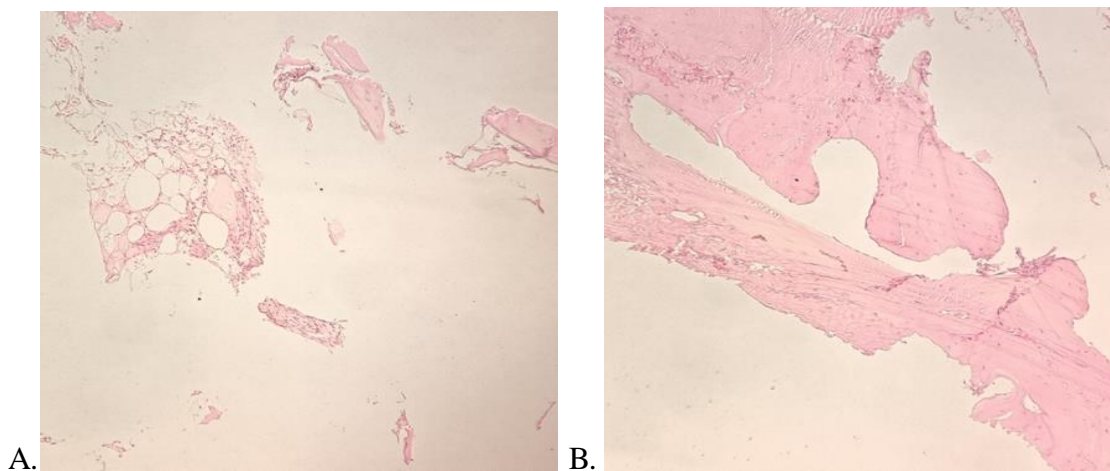


Ilustración 1: Examen microscópico de Médula Ósea. A; muestra 1, aumento x100. B; muestra 2, aumento x100. Técnicas patológicas empleadas. Hematoxilina-Eosina, Ácido peryódico de Schiff (PAS), Tricrómico de Masson, Tinción de Perls.

Se inicia tratamiento con ácido fólico 5mg BID, complejo B 10ml, ácido tranexámico 500mg cada 8 horas, prednisona 10mg BID y se deriva a hospital de tercer nivel para nuevas evaluaciones.

Luego de 31 días, es ingresada con diagnóstico de neutropenia febril, con foco séptico gastroenterológico, la cual fue tratada con terapia antibiótica, más apoyo con hemocomponentes (transfusión de 2 concentrados plaquetarios intravenoso). Durante su internación se descarta Hemoglobinuria paroxística nocturna con reporte de citometría de flujo en donde no observa la presencia de clonas con deficiencia en la expresión de proteínas ligadas a glicosilfosfatidilinositol (GPI) (anexo 3), se le realizó por segunda ocasión biopsia medular con celularidad del 6%, serie eritroide con morfología adecuada, sin displasia, serie mielóide con maduración a segmentados, no se observa megacariocitos. El estroma con degeneración gelatinosa. De acuerdo a lo reportado por estos exámenes se confirma diagnóstico de aplasia medular.

Dentro del periodo previo a la realización de su tratamiento presentó cuadros repetitivos infecciosos, además de alto requerimiento transfusional. Luego de dos meses acude a consulta externa a centro de mayor complejidad, donde se establece tratamiento ambulatorio por falta de recursos solamente de terapia inmunosupresora con ciclosporina 100mg VO cada 12 horas por 60 días, además de profilaxis antibiótica con cotrimoxazol 400mg VO 3 veces por semana por 8 semanas, fluconazol 150mg VO semanal por 8 semanas. Además, se le realizan exámenes de histocompatibilidad mediante luminometría para probable trasplante de médula ósea (tabla 1). Con un reporte de 10/10.

Tabla 1 Reporte de luminometría: histocompatibilidad.

*Sistema de antígeno leucocitario humano Compatibilidad
(HLA)*

	HLA clase I	HLA clase II
<i>Receptor</i>	A*02 A*02, B*15,	DRB1*08, DRB1*08, B*39, C*07, C*07 DQB1*04, DQB1*04
<i>Donante 1 (hermana)</i>	A*02 A*02, B*15,	DRB1*08, DRB1*08, 100% B*39, C*07, C*07 DQB1*04, DQB1*04

<i>Donante 2 (hermano)</i>	A*02 A*31, B*15, DRB1*08, DRB1*08, 50%
	B*35, C*04, C*07 DQB1*03, DQB1*04
<i>Donante 3 (mamá)</i>	A*02 A*24, B*15, DRB1*08, DRB1*14, 50%
	B*39, C*07, C*07 DQB1*03, DQB1*04
<i>Donante 4 (papá)</i>	A*02 A*31, B*15, DRB1*09, DRB1*09, 60%
	B*39, C*07, C*07 DQB1*03, DQB1*04

Fuente: Historia clínica de la paciente.

Paciente acude a consulta externa 1 mes posterior de su último control, donde se evidenció actividad purpúrica en extremidades superiores e inferiores, por lo que se realizó soporte transfusional.

En el lapso previo al trasplante de médula ósea, debido a la pandemia COVID-19 la mayoría de sus consultas se realizaron por telemedicina, excepto en los que requería transfusiones.

Luego de 2 años 11 meses de su diagnóstico, la paciente recibió trasplante alogénico de células hematopoyéticas (Alo-TPH) con 100% de compatibilidad (hermana-hermana 10/10), sin ninguna complicación, fue dada de alta con tratamiento inmunosupresor correspondiente.

Sin embargo, seis meses posteriores al Alo-TPH acude a emergencia con cuadro clínico de astenia y sangrado gingival, donde se realizan exámenes de laboratorio los cuales reportan polimorfonucleares de 300mm³, reticulocitos de 0,3%, hemoglobina de 5.7 g/dL, plaquetas 10000 μ L y ferritina de 1500ng/ml. Se realizó aspirado de médula ósea que demostró hipoplasia medular severa sin recurrencia de enfermedad maligna. Además, presencia de linfocitos T del receptor y pérdida de las células del donante, por lo que se llega al diagnóstico de falla de injerto, es llevada a unidad de cuidados intensivos (UCI) pediátrico donde se transfundió unidades de paquetes globulares, plaquetas, productos filtrados e irradiados. Luego de 72 horas de ingreso a UCI, paciente recupera su estabilidad y se indica tratamiento ambulatorio con el que se beneficiaría ante el alto riesgo de infección nosocomial.

Actualmente la paciente se encuentra con trasfusiones de hemocomponentes cada tres días, además de factores estimulantes de eritropoyesis, inmunosupresión, quelante de hierro, profilaxis antibiótica y viral, con un pronóstico desfavorable a la espera de un retrasplante con un donante alternativo, padre-hija, con un 60% de compatibilidad.

DISCUSIÓN

A pesar de que la AA tiene una baja frecuencia en pacientes pediátricos, es una patología que se debería tener en cuenta, debido a que un diagnóstico tardío y sin un manejo terapéutico adecuado aumenta la mortalidad, por la gran variedad de complicaciones severas asociadas a la misma: como infecciones recurrentes y hemorragias. Además, se ha demostrado que entre más avanzada se encuentre la AA al momento de ser diagnosticada, las terapias serán menos efectivas y su expectativa de vida es menor, con un pronóstico de evolución totalmente desfavorable sobreañadido una mala calidad de vida (1-3). Hasta la actualidad, no se ha establecido un protocolo específico y organizado para el estudio de esta enfermedad, pues la mayoría de los casos son diagnosticados por descarte, por esto lo recomendable es que su manejo sea integral (5). Por otro lado, la presencia de falla de injerto representa una elevada mortalidad, que oscila entre el 40-50%, siendo la causa más prevalente la infección (3).

De acuerdo con el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH), dentro las líneas de tratamiento el Alo-TPH sigue siendo la primera elección en pacientes menores de 30 años con AAS que cuenten con un donante histocompatible, sumado a un acondicionamiento en base a ciclofosfamida más fludarabina (TBI), este último fármaco al parecer ofrece mejores beneficios en pacientes politransfundidos, y en todos los casos es necesario la inclusión de la globulina antitimocito para la profilaxis de la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH), y además mencionan que la Timoglobulina tiene mejor resultado que la hATG para la profilaxis de la EICH aguda y crónica, así mismo destacan que para la inmunosupresión, es necesario el uso de ciclosporina y metrotexato de acuerdo al régimen que se haya establecido (7). Iftikhar et al. de igual manera mencionan que la Alo-TPH en niños y adultos jóvenes es el tratamiento de primera línea, ya que con un buen acondicionamiento y una terapia inmunosupresora post-trasplante se puede conseguir una supervivencia de hasta el 90% (12).

En lo que respecta a los fármacos de acondicionamiento, Sun et al. sugieren que el uso de ciclofosfamida más la globulina antitimocito, es preferible en pacientes con un donante emparentado, mientras que la fludarabina se reserva para pacientes mayores de 50 años y factores de riesgo de rechazo de injerto o jóvenes que reciben trasplante de un donador no emparentado compatible (13). Salamonowicz et al. mediante un estudio retrospectivo realizado en Polonia en 56 niños de 0.8 a 17.9 años, diagnosticados con anemia aplásica y que fueron

sometidos a un trasplante medular, con un acondicionamiento basado en fludarabina, ciclofosfamida y globulina antitimocito, demostró que este régimen puede tener una efectividad hasta el 98% en el quimerismo precoz del injerto, con 76,1% de probabilidad de supervivencia sin fallo de injerto y EICH a los dos años, y bajo riesgo de replicación viral post-trasplante, además demostró que los pacientes con antecedente de TIS con ciclofosfamida en dosis altas tenían menor probabilidad de supervivencia, al igual que los pacientes cuyo donante fue del sexo femenino (independientemente del sexo del receptor) y la discordancia sexual entre receptor y donante; es preciso mencionar que ninguno de los pacientes sometidos a este estudio tuvo una evolución clonal positiva para hemoglobinuria paroxística nocturna post-trasplante (14).

Haciendo hincapié en nuestro caso donde la paciente era candidata para un Alo-TPH, ya que además de contar con un donante emparentado 100% compatible (hermana-hermana), está en la edad donde el Alo-TPH es el tratamiento de primera línea, sin embargo, cuando este no es una posibilidad por distintas circunstancias, ya sea por negación propia del paciente o decisión del médico tratante, la terapia de inmunosupresión (TIS) pasa a ser la primera línea en el manejo, como fue la elección inicial en este caso y desafortunadamente tras los seis meses de TIS la paciente no tuvo una respuesta favorable, pudiéndose a atribuir a la irregularidad existente durante su proceso de administración. La combinación de TIS empleada en la paciente consistió en el uso de ciclosporina y hATG. Peffault de Latour et al. recomienda en su reciente estudio “Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia” que añadir un agonista sintético de los receptores de eritropoyetina como el Eltrombopag a la combinación estándar de TIS mejora la respuesta hematológica general a los seis meses, además disminuye significativamente el riesgo de desarrollar mutaciones cariotípicas como el síndrome mielodisplásico (15); asimismo, en un estudio previo realizado por Townsley et al. demuestra similares beneficios que tiene Eltrombopag dentro de la inclusión a la terapia estándar de TIS en pacientes que no han sido tratados con anterioridad, teniendo una tasa de respuesta hematológica global de hasta el 94% (16).

Pierrri y Dufour, reportan que el 60% de los pacientes que reciben TIS, posteriormente necesitan terapia adicional debido a las fluctuantes y bajas tasas de respuesta, y alto porcentaje de recaídas. Siendo las principales opciones el trasplante de células hematopoyéticas, o una segunda TIS, o miméticos de trombopoyetina solo o acompañados de inmunosupresión; además, se han evaluado otras opciones como el uso de un anticuerpo monoclonal anti CD52

(alemtuzumab), andrógenos, ciclosporina A oral en monoterapia, pero no existen estudios comparativos que establezcan superioridad a los antes mencionados anteriormente (17).

CONCLUSIONES

Al analizar la evolución del caso reportado, se logró identificar que el abordaje para llegar al diagnóstico definitivo en esta paciente, fue sin seguir un protocolo o algoritmo, ya que no existe uno específico actualmente, convirtiéndolo en un diagnóstico por descarte. A pesar de que la paciente contaba con un donante emparentado compatible para un A0-TPH, el tratamiento con TIS fue la elección de primera línea, a la vez se puede apreciar que esta terapia fue irregular e incompleta por distintas situaciones descritas que se presentaron, sobre todo: la no disponibilidad fármacos en el hospital (especialmente la hATG) y el alto costo de los mismos. Los pacientes politransfundidos presentan una menor respuesta al A0-TPH, con una alta posibilidad al rechazo del injerto, al igual que aquellos pacientes con un régimen de acondicionamiento irregular y antecedente de haber recibido TIS. En este caso, se puede identificar estos factores mencionados, que pueden haber o no influido en el rechazo del injerto.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor manifiesta no presentar conflicto de interés alguno con el desarrollo del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Lázaro P, Barón-López M. Anemia aplásica idiopática en un niño de Otuzco, Perú: reporte de caso. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2020; 67 (2): 113-115
2. Wang, L., & Liu, H. Pathogenesis of aplastic anemia. *Hematology.* 2019;24(1):559-66.
3. Furlong E, Carter T. Aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(7):1023-28
4. Čermák J. Aplastic anemia. *Vnitř Lek.* 2018;64(5):501-7
5. Hagestande S, Kvam AK, Lothe IMB, Gjelberg HK, Bruserud Ø, Tvedt THA. Aplastisk anemi [Aplastic anaemia]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020;140(18): Norwegian
6. Yoon HH, Huh SJ, Lee JH, Lee S, Kim SH, Kwon HC, et al. Should we still use Camitta's criteria for severe aplastic anemia? *Hematol J coreano.* 2012;47(2):126-30
7. Grupo español de trasplante hematopoyético y terapia celular (GETH). Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares [Internet]. 2019 [citado el 21 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.sehh.es/servicios-para-los-socios/445-documentos/guias/123286-guia-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-las-insuficiencias-medulares>
8. Patel BA, Townsley DM, Scheinberg P. Immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia. *Semin Hematol.* 2022;59(1):21-9
9. Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1643-56
10. Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2018;57(2):163-67
11. León P, Cardemil D, Osorio R, Peña C, Valladares X, Puga B et al. Aplasia medular adquirida, experiencia en un hospital público de referencia. *Rev méd Chile.* 2018; 146(2): 175-82
12. Ifikhar R, Chaudhry QUN, Anwer F, Neupane K, Rafae A, Mahmood SK et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: current indications and transplant strategies. *Blood Rev.* 2021;47:100772

13. Sun Q, Wu B, Zhu Z, Sun C, Xu J, Long H et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant for Severe Aplastic Anemia: Current State and Future Directions. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2018;13(5):350-355
14. Salamonowicz M, Rosa M, Frączkiewicz J, Gorczyńska E, Gul K, Janeczko-Czarnecka M et al. Fludarabine-Cyclophosphamide-Based Conditioning with Antithymocyte Globulin Serotherapy Is Associated with Durable Engraftment and Manageable Infections in Children with Severe Aplastic Anemia. *J Clin Med.* 2021;10(19):4416.
15. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, Terwel SR, Cook R, Griffin M, et al. Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2022;386(1): 11-23
16. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, Weinstein B et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1540-1550
17. Pierri F, Dufour C. Management of aplastic anemia after failure of frontline immunosuppression. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(10):809-819

GLOSARIO

AA: anemia aplásica

AANS: anemia aplásica no severa

AAS: anemia aplásica severa

AAMS: anemia aplásica muy severa

TIS: terapia inmunosupresora

FI: fallo de injerto

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

Alo-TPH: trasplante de células hematopoyéticas alogénico

hATG: Globulina antitimocito equina

ANEXOS

Anexo 1. Criterios de Camitta para anemia aplásica

<i>Severidad</i>	<i>Criterios</i>
Anemia Aplásica Severa (AAS)	-Hipocelularidad < 25% ó hipocelularidad 25-50% con <30% de células hematopoyéticas residuales, más al menos 2 de los siguientes valores: 1) Neutrófilos <500 µL; 2) Plaquetas <20000 µL; 3) recuento de Reticulocitos <20000 µL.
Anemia Aplásica Muy severa (AAMS)	Igual a AAS, pero con Neutrófilos <200 µL
Anemia Aplásica No severa (AANS)	Hipocelularidad, pero no cumple con los criterios de AAS y AAMS

Fuente: Yoon HH, Huh SJ, Lee JH, Lee S, Kim SH, Kwon HC, Kim HJ. Should we still use Camitta's criteria for severe aplastic anemia? (6).

Anexo 2. REPORTE 1 ASPIRADO MEDULAR PARA CITOMETRIA DE FLUJO (CMF)

Informe de marcadores inmunológicos y enumeración de células patológicas Celularidad de la muestra: Médula ósea hipocelular en la cual se evaluaron 100.000 eventos con el 70 % de viabilidad.

Datos referidos a la celularidad total:

- Eosinófilos: 0,31%
- Serie Granulocito/Neutrófilo: 22,20%
- Mieloblastos: 0,49 %
- Promielocitos y Mielocitos: 2,37 %
- Metamielocitos: 9,95 %
- Bandas y Neutrófilos: 87,18 % Serie Monocito/célula dendrítica: 4,58%
- Linfocitos Totales + NK: 71,13%
- Linfocitos B: 17,45% (maduros)
- Linfocitos T: 45,52%
- CD3+CD4+: 32,68 %
 - CD3+CD8+: 56,31%
- CD4/CD8: 0.58 (anormal inferior)
- Células NK: 8.16% Células plasmáticas: 0,53 % Eritroblastos: 1,25 %

Comentario: Médula ósea con la relación mieloide/eritroide alterado en la cual se detectan las siguientes poblaciones celulares:

- ✓ La curva de maduración de la serie Granulocito-Neutrófilo se encuentra alterada con predominio del estadio IV.
- ✓ El estudio de los marcadores celulares CD15, CD16, CD45, CD13, CD11b, sólo se observan formas maduras en la serie linfóide B con características fenotípicas normales.
- ✓ La Subpoblación de linfocitos T es policlonal con un ratio helper/supresor anormal bajo.
- ✓ La serie roja está disminuida, no se observa maduración en esta población. No se detecta la presencia de precursores CD34+.

Conclusión: Médula ósea con elevado nivel de debrís que al presente estudio por técnicas de citometría de Flujo no se detecta expansión clonal. Debido a las características observadas se sugiere correlacionar con la clínica y estudios de extensión.

Nota: Se observa la presencia de un coágulo en la muestra por lo que los porcentajes reportados de las poblaciones celulares pueden verse afectados.

Anexo 3. ASPIRADO MEDULAR PARA CITOMETRIA DE FLUJO

Comentarios: Estudio de sangre periférica por citometría de flujo multiparamétrica en la cual se detectan inversión de la fórmula leucocitaria con las siguientes características:

- ✓ Los neutrófilos estudiados no presentan deficiente en la expresión en la expresión para CD16, CD66b, CD24, CD157.
- ✓ Los monocitos tienen una expresión normal para CD14 y CD64 de acuerdo con su estadio madurativo.
- ✓ En los hematíes no se detecta pérdida en la expresión de CD59.

Conclusión: al presente estudio por CMF no se observa la presencia de clonas con deficiencia en la expresión de proteínas ligadas a glicosilfosfatidilinositol (GPI). Correlacionar con la clínica y estudios de extensión.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Yo **Jordy Ariel Araujo Chacha** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0850100686**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Rechazo a trasplante de médula compatible, en paciente pediátrica con aplasia medular: reporte de caso”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 10 de marzo de 2023

F:

Jordy Ariel Araujo Chacha

C.I. 0850100686