

**INFORME DE REVISIÓN PARA LA SOLICITUD DE INDICACIONES UNIRS
SIN EVIDENCIA DE AUTORIZACIÓN POR AGENCIAS DE REFERENCIA**

**TRATAMIENTO DE APLASIA MEDULAR SEVERA Y NO SEVERA, VÍA DE
ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA Y ORAL CON CICLOSPORINA, FORMA
FARMACÉUTICA SOLUCIÓN INYECTABLE, CONCENTRACIÓN 50mg/mL;
EMULSIÓN ORAL 100mg/ml y CÁPSULA 25 mg, 50 mg y 100 mg.**

Radicado de solicitud del Ministerio de Salud: 2025240003148561

Fecha del radicado: 28/10/2025.

Interesado: Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

1. Introducción

Peslak et al. (1), afirmaron que “la anemia aplásica adquirida (AA) es un trastorno poco frecuente y potencialmente mortal de la insuficiencia de la médula ósea (IMB). Afecta a pacientes de todas las edades y se debe a la destrucción linfocitaria de las células hematopoyéticas tempranas. El diagnóstico de la AA requiere un enfoque integral con una evaluación temprana de las causas hereditarias y secundarias de aplasia de la médula ósea, junto con medidas de soporte intensivas. La elección del tratamiento de primera línea depende de diversos factores, como la gravedad de la AA, la edad del paciente, la disponibilidad de donantes y el acceso a terapias óptimas. En el caso de la anemia aplásica grave de reciente diagnóstico, se debe considerar el trasplante de médula ósea en todos los pacientes pediátricos y en adultos jóvenes cuando se disponga de un donante hermano compatible. El tratamiento de primera línea en adultos mayores y en todos los pacientes que carecen de un donante hermano compatible consiste en *terapia inmunosupresora (TIS) con globulina antitimocítica y ciclosporina A.* Las mejoras recientes en el tratamiento inicial incluyen resultados alentadores con trasplantes iniciales de donantes no emparentados estrechamente compatibles en pacientes jóvenes y los beneficios emergentes de eltrombopag combinado con TIS inicial, con estudios aleatorizados en curso. En el contexto refractario, existen diversas opciones terapéuticas, con mejores resultados en el trasplante de médula ósea de donantes no emparentados compatibles y haploidénticos, así como la incorporación de eltrombopag al arsenal terapéutico para la AA sin trasplante. *Dada la reciente apreciación de la hematopoyesis clonal frecuente en pacientes con AA y el creciente uso de la secuenciación de nueva generación en la práctica clínica, se debe tener suma cautela al interpretar la importancia de las mutaciones somáticas en la AA. Se necesitan futuros estudios longitudinales con un gran número de pacientes para determinar la importancia pronóstica de las mutaciones somáticas y orientar las estrategias óptimas de vigilancia y tratamiento para prevenir las complicaciones clonales a largo plazo.*”

La ciclosporina es un tratamiento inmunosupresor fundamental para la anemia aplásica, especialmente en pacientes no aptos para el trasplante de células madre. Su uso, solo o en combinación con globulina antitimocítica (ATG), ha mejorado significativamente las tasas

de respuesta y la supervivencia tanto en las formas graves como en las leves de la enfermedad.

La ciclosporina modula las vías inmunitarias al inhibir la activación de los linfocitos T, lo que reduce la destrucción inmunitaria de las células madre hematopoyéticas. Estudios proteómicos muestran que la ciclosporina altera las proteínas implicadas en el estrés oxidativo, el metabolismo y la estructura celular, restaurando el equilibrio redox y la integridad celular en pacientes con anemia aplásica (2-3). También compensa la disminución de las células T reguladoras (Treg), lo que ayuda a revertir la supresión hematopoyética (3).

La terapia combinada con ATG y ciclosporina es el estándar para la anemia aplásica grave, con tasas de respuesta del 60-78% y tasas de supervivencia a largo plazo superiores al 70% (4). La monoterapia con ciclosporina es eficaz en casos no graves y entornos con recursos limitados, con tasas de respuesta del 30-58% y una seguridad razonable (5-8). Sin embargo, la recaída y la dependencia de la ciclosporina son comunes, y algunos pacientes progresan a una enfermedad más grave o desarrollan complicaciones secundarias (3).

Los pacientes pediátricos y de edad avanzada muestran respuestas variables, y los pacientes más jóvenes suelen beneficiarse más del trasplante, mientras que la ciclosporina sigue siendo una opción práctica para las poblaciones de mayor edad o con recursos limitados (4-6).

Las directrices y revisiones recientes confirman el papel central de la ciclosporina, especialmente en combinación con ATG y, cada vez más, con agonistas del receptor de trombopoyetina para casos refractarios (4), (9).

2. Objetivo.

Evaluar la evidencia científica disponible sobre el uso de ciclosporina en el tratamiento de aplasia medular severa y no severa, vía de administración intravenosa y oral, con el fin de determinar la pertinencia de su inclusión en el listado de medicamentos de referencia (UNIRS) para esta indicación.

3. Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos bibliográficas, guías clínicas específicas y en registros sanitarios para identificar evidencia sobre la indicación aplasia medular severa y no severa.

3.1. Fuentes consultadas:

- Registros sanitarios: **INVIMA** (Colombia).
- Agencias regulatorias internacionales: **FDA, EMA, Health Canada, PMDA, SwissMedic, TGA.**

www.invima.gov.co



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: 601 242 5040
denunciasanticorrupción@invima.gov.co



3.2. Se usaron IA's como:

- **Consensus:** es una inteligencia artificial enfocada en la búsqueda y análisis de literatura científica, diseñada para responder preguntas con base en evidencia académica.

¿En qué se enfoca?

- ✓ **Búsqueda basada en evidencia**
 - ✓ **Análisis de millones de papers**
 - ✓ **Resumen de resultados**
 - ✓ **Transparencia y trazabilidad**
- **Elicit:** es una inteligencia artificial diseñada para asistir en la investigación científica, enfocándose en la búsqueda, análisis y síntesis de literatura académica. Su objetivo es acelerar y mejorar la calidad del proceso de revisión de literatura, especialmente en contextos académicos y científicos.

¿En qué se enfoca?

- ✓ **Asistente de investigación científica**
- ✓ **Optimización de revisiones sistemáticas**
- ✓ **Búsqueda semántica avanzada**
- ✓ **Extracción de evidencia clave**

3.3. Bases de datos científicas consultadas:

- *Cochrane Library*
- *Google Scholar*
- *MEDLINE Complete – EBSCOHost*
- *PubMed*
- *ScienceDirect*
- *Scopus*
- *Springer Nature Link*

3.4. Estrategia de búsqueda:

La estrategia de búsqueda incluyó términos en inglés y español relacionados con la enfermedad (spinal cord aplasia; aplastic anaemia), la población (children, adults and the elderly), intervención (cyclosporine) y los resultados destacados en la tabla 1, empleándose, por ende, la metodología **PICO** (Población, Intervención, Comparador, Outcome) (ver tabla 1), que permite estructurar las preguntas de investigación y definir palabras clave.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda PICO

Elemento	Descripción	MeSH (Medical Subject Headings)	DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud)
P (Población)	Niños, adultos y ancianos con aplasia medular / anemia aplásica	("spinal cord aplasia" OR "aplastic anaemia") AND "children, adults and the elderly"	aplasia medular OR anemia aplásica AND niños, adultos y ancianos
I (Intervención)	Ciclosporina	"cyclosporine"	ciclosporina
C (Comparador)	Placebo, otros tratamientos para aplasia medular / anemia aplásica	"bone marrow transplant" OR "thrombopoietin receptor agonists" OR "granulocyte colony-stimulating factor"	trasplante de médula ósea OR agonistas del receptor de trombopoyetina OR factor estimulante de colonias de granulocitos
O (Resultados)	Mejoría de síntomas de anemia (fatiga, palidez, disnea), - trombocitopenia (petequias, equimosis, hemorragias), - leucopenia (infecciones recurrentes), eventos adversos, seguridad a largo plazo	"anaemia" OR "thrombocytopenia" OR "treatment outcome" OR "leukopenia"	anemia OR trombocitopenia OR leucopenia

Nota: El resultado de la evaluación de las fuentes de información consultadas permitirá determinar la pertinencia de incluir la indicación en el listado UNIRS, conforme a la evidencia científica disponible y a los criterios técnicos establecidos por la autoridad sanitaria.

4. Resultados de la búsqueda

4.1. Registros sanitarios y agencias regulatorias:

Se consultaron las principales agencias regulatorias de medicamentos empezando por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) e incluyendo la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA), Health Canada, la Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), SwissMedic y la Therapeutic Goods Administration (TGA).

Con base en la información disponible y revisada, la ciclosporina no está aprobada específicamente para el tratamiento del aplasia medular / anemia aplásica por ninguna de las siguientes agencias: INVIMA (Colombia), FDA (EE. UU.), EMA (Europa), Health Canada, PMDA (Japón), SwissMedic (Suiza) ni TGA (Australia). Ver Tabla 2.

Tabla 2. Relación de agencias reguladora de referencia vs indicación para el tratamiento de aplasia medular / anemia aplásica con ciclosporina

Agencia reguladora	Indicación aprobada ciclosporina	Incluye anemia aplásica	Observaciones clave
INVIMA (Colombia)	Trasplante de órganos sólidos, trasplante de médula ósea, uveítis endógena, síndrome nefrótico, artritis reumatoide grave, psoriasis, dermatitis atópica grave, enfermedad injerto contra huésped	NO	La anemia aplásica no aparece en el Formulario Terapéutico Nacional ni en registros sanitarios (10-11).
FDA (Estados Unidos)	Trasplante de órganos, prevención de rechazo, artritis reumatoide, psoriasis, formulaciones oftálmicas para ojo seco	NO	La anemia aplásica no está en la etiqueta; se usa clínicamente en combinación con ATG como off-label (12).
EMA (Unión Europea)	Trasplante de órganos, uveítis, psoriasis, dermatitis atópica, formulaciones oftálmicas para ojo seco	NO	No autorizada para anemia aplásica; guías europeas recomiendan su uso en protocolos clínicos (13).
Health Canada	Trasplante de órganos, artritis reumatoide, psoriasis	NO	No figura anemia aplásica en el Drug Product Database (14).
PMDA (Japón)	Trasplante de órganos, enfermedades autoinmunes	NO	Uso clínico frecuente en anemia aplásica, pero no como indicación oficial en aprobaciones (15).
SwissMedic (Suiza)	Trasplante de órganos, artritis reumatoide, psoriasis	NO	No aparece anemia aplásica en listados públicos de SwissMedic (16).
TGA (Australia)	Trasplante de órganos, psoriasis, artritis reumatoide	NO	No figura anemia aplásica en el ARTG; se emplea clínicamente como off-label (17).
OMS Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños (10ª lista)	NA*	NA*	No figura la ciclosporina en este listado (18).
OMS Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (24ª lista)	NA*	NA*	No figura la ciclosporina en este listado (19).

*No aplica.

Notas interpretativas

- ✓ **La evidencia clínica y las guías de práctica han consolidado ciclosporina como pilar de la inmunosupresión en anemia aplásica (frecuentemente junto con ATG y, en muchos centros, con eltrombopag), a pesar de que varias agencias no lo consignan como indicación registrada; esto se gestiona vía protocolos**

institucionales y consentimiento informado en el contexto off-label.

www.invima.gov.co



@Invimacolombia Invima Colombia



Línea anticorrupción: 601 242 5040
denunciasanticorrupción@invima.gov.co



- ✓ *En Colombia, la referencia pública del Formulario Terapéutico Nacional detalla las indicaciones formales de ciclosporina (trasplante de órganos y médula ósea, uveítis, síndrome nefrótico, artritis reumatoide grave, psoriasis, dermatitis atópica, y prevención/tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (EICH)), sin mencionar anemia aplásica como indicación registrada.*
- ✓ *INVIMA ofrece consulta de registros y autorizaciones; la revisión de productos específicos por marca/presentación es necesaria para confirmar los textos de indicación vigentes de cada registro sanitario. En general, la indicación formal de AA no aparece en las descripciones públicas estándar.*

A partir del Formulario Terapéutico Nacional y fichas de producto con registro INVIMA en Colombia, las indicaciones formales de ciclosporina incluyen trasplantes y varias enfermedades inmunomediadas. La anemia aplásica no figura como indicación registrada; su uso en esa entidad es clínico/off-label en protocolos especializados, por lo tanto, las indicaciones formales en Colombia son:

- **Trasplante de órganos sólidos:** riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón, pulmón y páncreas.
- **Trasplante de médula ósea:** prevención y tratamiento del rechazo/inmunosupresión postrasplante.
- **Uveítis endógena:** especialmente uveítis posterior no infecciosa severa.
- **Síndrome nefrótico:** en adultos y niños, sensible o dependiente de esteroides, y resistente en algunos casos.
- **Artritis reumatoide activa grave:** como inmunosupresor en casos seleccionados.
- **Psoriasis:** moderada a grave, especialmente cuando otras terapias son inadecuadas.
- **Dermatitis atópica grave:** en pacientes seleccionados.
- **Prevención o tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (EICH):** en el contexto de trasplante alogénico. (10-11).

Concepto:

Una vez realizada la revisión de los registros sanitarios vigentes en el INVIMA y en las agencias regulatorias internacionales citadas, se constató que la ciclosporina no cuenta con aprobación en ninguna de estas para la indicación: “*aplasia medular / anemia aplásica*”; por lo tanto, su uso en esta condición se considera fuera de lo aprobado, fuera de lo declarado en la etiqueta o en el marbete (off-label) y dependerá del criterio clínico especializado (experiencia clínica soportada), basado en la evidencia científica disponible, que respalde su seguridad y eficacia, que sea utilizado el principio activo, incorporado en la forma farmacéutica adecuada, para dicha indicación.

4.2. Resumen del uso de inteligencia artificial

- **Consensus:**

A través de esta IA se pudieron visualizar varios artículos relacionados con el principio activo y la patología que se solicita incluir en el listado UNIRS, sin embargo, no todos estaban libres para su revisión y no todos tienen pertinencia como estudios válidos (pivotal, cohortes, casos y controles, serie de casos, etc.). (Ver imagen 1).

La respuesta arrojada fue directa (SI/NO), con evidencia de los artículos disponibles (20).

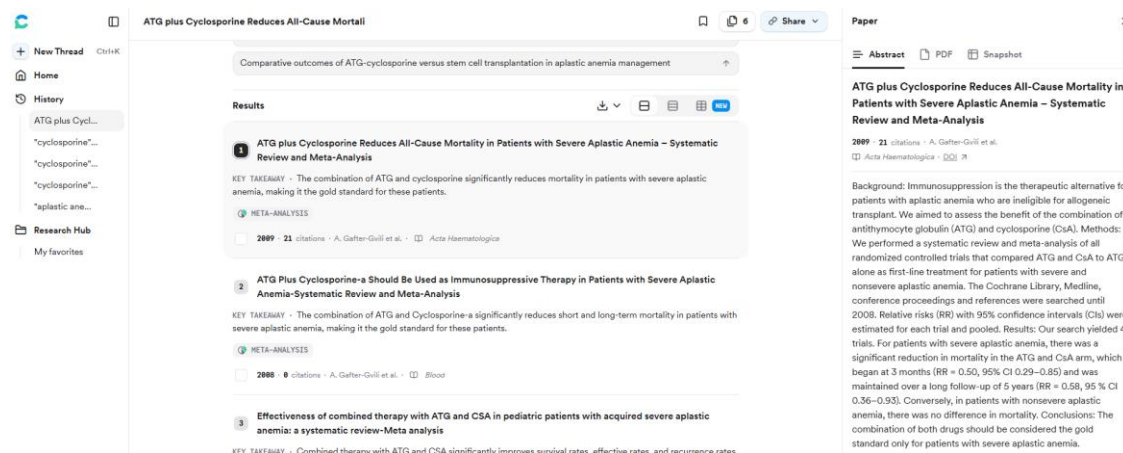


Imagen 1. Pantallazo revisión IA Consensus.

- **Elicit:**

Permitió reforzar lo visualizado en la IA Consensus, brindando los resúmenes de los artículos con la validez requerida. De esta manera se siguió un flujo guiado para llevar a cabo una investigación estructurada (21). (Ver imagen 2)

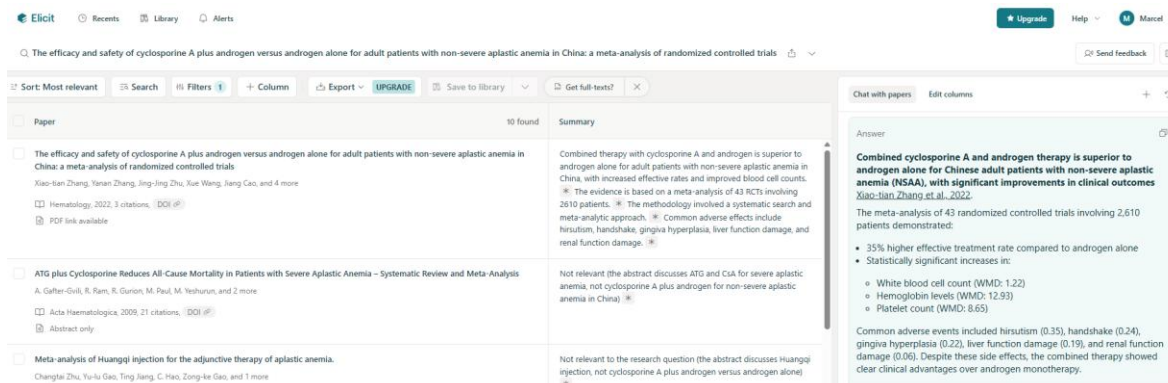


Imagen 2. Pantallazo revisión IA Elicit.

4.3. Revisión de Bases científicas consultadas:

- **Cochrane Library**

Luego de realizar la búsqueda en esta base de datos se encontró un artículo de revisión sistemática publicado en *Cochrane Database of Systematic Reviews*, el cual se relaciona a continuación:

1. *First-line allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of HLA-matched sibling donors compared with first-line ciclosporin and/or antithymocyte or antilymphocyte globulin for acquired severe aplastic anemia.*

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas de donante HLA idéntico (hermano) como tratamiento de primera línea, en comparación con la inmunosupresión con ciclosporina y/o globulina antitumoral/antilinfocítica (ATG/ALG) en pacientes con anemia aplásica adquirida severa.

Metodología

- **Tipo de estudio:** revisión sistemática Cochrane.
- **Fuentes:** búsqueda en bases de datos médicas y ensayos clínicos.
- **Criterios de inclusión:** estudios comparativos que evaluaran trasplante vs inmunosupresión como primera línea.
- **Resultados analizados:** supervivencia global, respuesta hematológica, complicaciones (infecciones, enfermedad injerto contra huésped, recaídas).

Resultados principales

Trasplante alogénico HLA idéntico (hermano):

- Ofrece mayor supervivencia a largo plazo en pacientes jóvenes con donante compatible.
- Riesgo significativo de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y complicaciones relacionadas al trasplante.

Inmunosupresión (ciclosporina ± ATG/ALG):

- Es la opción de primera línea en pacientes sin donante compatible o de mayor edad.
- Menor riesgo inicial, pero mayor tasa de recaídas y posibilidad de evolución a síndromes mielodisplásicos o leucemia.

Comparación directa:

- En pacientes jóvenes con donante HLA idéntico, el trasplante mostró ventaja en supervivencia y curación definitiva.
- La inmunosupresión sigue siendo válida como alternativa, especialmente en ausencia de donante o en pacientes con alto riesgo de complicaciones por trasplante.

Conclusiones

- ✓ El **trasplante alogénico de hermano HLA idéntico** debe considerarse el tratamiento de elección en primera línea para anemia aplásica adquirida severa en pacientes jóvenes.
- ✓ La **inmunosupresión con ciclosporina ± ATG/ALG** es la opción preferida cuando no existe donante compatible o en pacientes mayores.
- ✓ La decisión terapéutica debe individualizarse según edad, disponibilidad de donante y estado clínico.

Sin embargo, los autores concluyen que **“*existen datos insuficientes y sesgados que impiden extraer conclusiones sobre la eficacia comparativa del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas de primera línea de un donante hermano con compatibilidad HLA y el tratamiento de primera línea con ciclosporina y/o globulina antitimocítica o antilinfocítica (como terapia inmunosupresora de primera línea). No se pueden emitir recomendaciones firmes sobre la elección de la intervención para el tratamiento de la anemia aplásica grave adquirida.*”**

Nota sobre este estudio:

✓ **Calidad y limitaciones de la investigación**

Todas las revisiones importantes destacan la falta de ensayos controlados aleatorizados y el alto riesgo de sesgo en los estudios disponibles, lo que limita la solidez de las recomendaciones. La mayoría de los datos provienen de estudios con más de una década de antigüedad, y las terapias más recientes (p. ej., eltrombopag) están cambiando el panorama (22).

Calificación en Scimago: *Cochrane Database of Systematic Reviews* en las áreas de medicina y farmacología, está clasificada como Q1.

• **Google Scholar**

Luego de realizar la búsqueda en esta base de datos se encontraron miles de artículos relacionados, observándose títulos como: *ATG plus Cyclosporine Reduces All-Cause Mortality in Patients with Severe Aplastic Anemia - Systematic Review and Meta-Analysis*, o el que se relaciona a continuación:

2. *Long term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with anti-thymocyte globulin and cyclosporine*

Objetivo

Evaluar los resultados a largo plazo en niños con anemia aplásica severa adquirida, tratados con ATG y ciclosporina como terapia inmunosupresora.

Metodología

- **Diseño:** estudio clínico de seguimiento prolongado.
- **Población:** pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia aplásica severa.
- **Intervención:** tratamiento inicial con ATG (globulina antitimocítica) más ciclosporina.
- **Variables analizadas:** supervivencia global, respuesta hematológica, recaídas, necesidad de trasplante, evolución clonal (síndromes mielodisplásicos/leucemia).

Resultados principales

- **Supervivencia a largo plazo:** la mayoría de los pacientes alcanzó supervivencia prolongada tras inmunosupresión.

- **Respuesta hematológica:** una proporción significativa logró recuperación de las líneas celulares sanguíneas.
- **Recaídas:** se observaron recaídas en algunos pacientes, que pudieron responder a retratamiento o requerir trasplante.
- **Evolución clonal:** riesgo bajo pero presente de progresión a síndromes mielodisplásicos o leucemia.
- **Trasplante:** algunos pacientes necesitaron trasplante alogénico después, especialmente en casos refractarios o recaídas múltiples.

Conclusiones

- ✓ El tratamiento con **ATG + ciclosporina** ofrece una **opción eficaz y duradera** en niños con anemia aplásica severa, especialmente cuando no hay donante HLA idéntico disponible.
- ✓ Aunque existen riesgos de recaída y evolución clonal, la **supervivencia global es favorable** con este esquema.
- ✓ El trasplante alogénico sigue siendo la opción curativa definitiva, pero la inmunosupresión constituye una alternativa válida y segura en pediatría.

Nota sobre este estudio

- ✓ *Este estudio confirma que la **inmunosupresión con ATG y ciclosporina** es un tratamiento efectivo en niños con anemia aplásica severa, con buenos resultados a largo plazo, aunque requiere vigilancia estrecha por recaídas y complicaciones clónicas (Síndromes mielodisplásicos (SMD): alteraciones en la producción de células sanguíneas con riesgo de progresión a leucemia; Leucemia mieloide aguda (LMA): transformación maligna de progenitores mieloides; Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN): expansión de clones con mutación en el gen PIGA, que producen hemólisis intravascular y riesgo trombótico; o Complicaciones clónicas citogenéticas anormales: aparición de alteraciones cromosómicas (ej. monosomía 7, trisomía 8) que predisponen a malignidad) (23).*

Calificación en Scimago: *Haematologica* en el área de hematología, está clasificada como Q1.

- **MEDLINE Complete – EBSCOHost**
Luego de realizar la búsqueda en esta base de datos se encontraron cientos de artículos relacionados, donde se resalta el que se relaciona a continuación:

3. *Cyclosporine plus eltrombopag in the treatment of aplastic anemia with or without antithymocyte immunoglobulin: A multicenter real-world retrospective study*

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de ciclosporina + eltrombopag, con o sin globulina antitímocítica (ATG), en pacientes con anemia aplásica adquirida, en un contexto multicéntrico y real-world (vida real).

Metodología

- **Diseño:** estudio retrospectivo multicéntrico.
- **Población:** pacientes con anemia aplásica tratados en varios hospitales.
- **Intervención:** Ciclosporina + eltrombopag y Ciclosporina + eltrombopag + ATG.
- **Variables analizadas:** tasa de respuesta hematológica, supervivencia, recaídas, efectos adversos.

Resultados principales

Respuesta hematológica:

- La combinación de ciclosporina + eltrombopag mostró tasas de respuesta significativas, incluso en pacientes que no recibieron ATG.
- La adición de ATG mejoró aún más la respuesta en algunos subgrupos.

Supervivencia:

- La mayoría de los pacientes alcanzó supervivencia prolongada con el esquema combinado.

Seguridad:

- El perfil de seguridad fue aceptable.
- Los efectos adversos más frecuentes fueron hepatotoxicidad leve y citopenias transitorias.
- No se observaron nuevas señales de seguridad graves.

Recaídas y evolución clonal:

- Se reportaron recaídas en algunos pacientes, pero la combinación permitió retratamiento efectivo.
- El riesgo de evolución clonal (ej. SMD, LMA, HPN) fue bajo en el seguimiento inicial, aunque requiere vigilancia a largo plazo.

Conclusiones

- ✓ La combinación de **ciclosporina + eltrombopag** es una **estrategia eficaz y segura** para el tratamiento de la anemia aplásica adquirida, tanto con ATG como sin ella.
- ✓ Representa una alternativa mundo real que puede beneficiar a pacientes sin acceso inmediato a trasplante o ATG.
- ✓ Se recomienda seguimiento prolongado para evaluar recaídas y complicaciones clónicas.

Nota sobre este estudio

- ✓ *Este estudio confirma que eltrombopag potencia la inmunosupresión con ciclosporina, mejorando la respuesta hematológica en anemia aplásica, con un perfil de seguridad manejable y resultados alentadores en práctica clínica real (24).*

Calificación en Scimago: *European Journal of Haematology* en las áreas de hematología y medicina, está clasificada como Q1.

- **PubMed**

Luego de realizar la búsqueda en esta base de datos se encontraron más de 30 artículos relacionados, donde se resalta el que se relaciona a continuación:

4. *The efficacy and safety of cyclosporine A plus androgen versus androgen alone for adult patients with non-severe aplastic anemia in China: a meta-analysis of randomized controlled trials*

Objetivo

Evaluar si la terapia combinada de CsA + andrógenos es superior a la monoterapia con andrógenos en adultos con anemia aplásica no severa (NSAA), mediante un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados realizados en China.

Metodología

- **Diseño:** metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.
- **Población:** adultos con NSAA.
- **Intervención:** Grupo experimental: CsA + andrógenos y Grupo control: andrógenos solos.

www.invima.gov.co



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: 601 242 5040
denunciasanticorrupción@invima.gov.co



- **Variables analizadas:** tasa de respuesta hematológica, supervivencia, recaídas, efectos adversos.

Resultados principales

Respuesta hematológica: significativamente mayor en el grupo CsA + andrógenos.

Supervivencia: mejor en pacientes tratados con la combinación.

Seguridad: el perfil de efectos adversos fue aceptable; los eventos más comunes fueron hepatotoxicidad leve y síntomas gastrointestinales, sin diferencias graves entre grupos.

Recaídas: menos frecuentes con CsA + andrógenos.

Conclusiones

- ✓ La combinación de **CsA + andrógenos** es más eficaz que los andrógenos solos en adultos con NSAA.
- ✓ Se recomienda considerar este esquema como **opción terapéutica preferente** en contextos donde el trasplante no es viable.
- ✓ El seguimiento a largo plazo es necesario para vigilar recaídas y posibles complicaciones clónicas.

Nota sobre este estudio

- ✓ *Este estudio respalda el uso de ciclosporina A junto con andrógenos como tratamiento estándar en anemia aplásica no severa en adultos, mejorando tanto la respuesta hematológica como la supervivencia (25).*

Calificación en Scimago: *Hematology (United Kingdom)* en el área de hematología, está clasificada como Q3.

- **ScienceDirect**

Luego de realizar la búsqueda en esta base de datos se encontraron más de 1000 artículos relacionados, donde se resalta el que se relaciona a continuación:

5. *Treatment response and its predictors of immunosuppressive therapy in patients with severe or very severe aplastic anemia*

Objetivo

Evaluar la eficacia de la terapia inmunosupresora (ATG + ciclosporina) en pacientes con anemia aplásica severa (SAA) y muy severa (VSAA), y determinar predictores clínicos y hematológicos de respuesta.

Metodología

- **Diseño:** estudio retrospectivo en dos centros de Tailandia (Hospital de Khon Kaen y Facultad de Medicina de Khon Kaen University).
- **Población:** pacientes adultos diagnosticados con SAA o VSAA.
- **Intervención:** inmunosupresión estándar con globulina antitimocítica (ATG) y ciclosporina.
- **Variables:** tasa de respuesta (completa y parcial), supervivencia, recaídas, predictores hematológicos.

Resultados principales

Tasa de respuesta global: ~50% de los pacientes respondieron al tratamiento inmunosupresor.

- **Respuesta completa (CR):** alrededor del 20%.
- **Respuesta parcial (PR):** alrededor del 30%.

Supervivencia: los respondedores tuvieron una supervivencia significativamente mayor que los no respondedores.

Recaídas: se observaron en una minoría de pacientes, pero fueron manejables con retratamiento o trasplante.

Predictores de respuesta:

- **Conteo absoluto de reticulocitos $\geq 25 \times 10^9/L$** se asoció con mayor probabilidad de respuesta.
- **Conteo de plaquetas más alto al inicio** también predijo mejor evolución.
- Los pacientes con VSAA tuvieron menor tasa de respuesta que los de SAA.

Seguridad: el perfil de efectos adversos fue consistente con lo esperado para ATG + CsA (infecciones, citopenias transitorias), sin nuevas señales graves.

Conclusiones

- ✓ La **inmunosupresión con ATG + CsA** es efectiva en aproximadamente la mitad de los pacientes con SAA/VSAA.

www.invima.gov.co



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: 601 242 5040
denunciasanticorrupción@invima.gov.co



- ✓ **Parámetros hematológicos iniciales** (reticulocitos y plaquetas) son útiles para predecir la respuesta.
- ✓ Los pacientes con VSAA requieren vigilancia más estrecha y pueden beneficiarse de trasplante alogénico temprano si hay donante disponible.
- ✓ El estudio aporta evidencia en el mundo real en población asiática, reforzando la importancia de biomarcadores hematológicos simples para guiar decisiones terapéuticas.

Nota sobre este estudio

- ✓ *Este trabajo confirma que la respuesta a inmunosupresión en anemia aplásica severa depende en gran medida del estado hematológico basal, y que la mitad de los pacientes logran beneficio clínico significativo (26).*

Calificación en Scimago: *Medicine in Drug Discovery* en las áreas de descubrimiento de fármacos, farmacología y farmacología médica está clasificada como Q1.

- **Scopus**

Luego de realizar la búsqueda en esta base de datos se encontraron más de 1000 artículos relacionados, donde se resalta el que se relaciona a continuación:

6. *Efficacy and safety of immunosuppressive therapy versus cyclosporine combined with avatrombopag in older adults with severe aplastic anemia: a multicenter prospective study*

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de dos esquemas terapéuticos en pacientes mayores con anemia aplásica severa (SAA):

- ATG + CsA + AVA (inmunosupresión intensiva).
- CsA + AVA (sin ATG).

Metodología

- **Diseño:** estudio prospectivo multicéntrico.
- **Población:** 84 pacientes \geq 60 años con diagnóstico de SAA.
- **Intervención:** 42 pacientes recibieron ATG + CsA + AVA y 42 pacientes recibieron CsA + AVA.
- **Variables:** tasa de respuesta hematológica (completa y parcial), supervivencia global, seguridad y eventos adversos.

Resultados principales

Respuesta hematológica global:

- ATG + CsA + AVA: ~62% (CR 28%, PR 34%).
- CsA + AVA: ~55% (CR 24%, PR 31%).

Supervivencia a dos años:

- TG + CsA + AVA: 78%.
- CsA + AVA: 74%.
- Resultados similares entre grupos.

Seguridad:

- ATG + CsA + AVA: mayor incidencia de infecciones graves y reacciones relacionadas con ATG.
- CsA + AVA: mejor tolerancia, menor toxicidad aguda, menos hospitalizaciones prolongadas.

Evolución clonal: baja incidencia en ambos grupos durante el seguimiento inicial.

Conclusiones

- ✓ En adultos mayores con SAA, CsA + AVA es una alternativa eficaz y más segura que la inmunosupresión intensiva con ATG.
- ✓ La combinación con ATG puede ofrecer una ligera ventaja en respuesta completa, pero a costa de mayor toxicidad.
- ✓ El estudio respalda el uso de avatrombopag como potenciador de la inmunosupresión en población anciana, donde la tolerancia es crítica.

Nota sobre este estudio

- ✓ *Este ensayo confirma que CsA + AVA puede reemplazar al esquema con ATG en pacientes mayores, manteniendo eficacia y reduciendo complicaciones, lo que lo convierte en una opción terapéutica atractiva en la práctica clínica real (27).*

Calificación en Scimago: *Blood Cancer Journal* en las áreas de hematología y oncología está clasificada como Q1.

- **Springer Nature Link**

Luego de realizar la búsqueda en esta base de datos se encontraron más de 900 artículos relacionados, donde se resalta el que se relaciona a continuación:

7. *Progress in medical therapy in aplastic anemia: why it took so long?*

Objetivo

Explorar la historia, avances y limitaciones en el tratamiento de la anemia aplásica adquirida, explicando las razones detrás del progreso lento y los hitos que cambiaron el pronóstico de la enfermedad.

Contexto histórico

- *En los años 1960–70, la anemia aplásica era casi siempre fatal.*
- *El trasplante alogénico de médula ósea emergió como primera terapia curativa, pero limitado por la falta de donantes HLA idénticos y la edad de los pacientes.*
- *La inmunosupresión con ATG introducida en los años 1980 fue un cambio decisivo, mejorada posteriormente con ciclosporina.*

Avances terapéuticos

- **Rareza de la enfermedad:** baja incidencia dificultó ensayos clínicos grandes.
- **Heterogeneidad de pacientes:** variabilidad en edad, severidad y comorbilidades.
- **Limitaciones logísticas:** acceso restringido a trasplantes y terapias avanzadas en muchos países.
- **Falta de biomarcadores tempranos:** retrasó la identificación de predictores de respuesta.

Resultados actuales

- Supervivencia global hoy supera el **80–85%** en centros especializados.
- La combinación de **ATG + CsA + eltrombopag** ofrece respuestas rápidas y duraderas.
- El riesgo de **complicaciones clónicas** (SMD, LMA, HPN) persiste, pero con incidencia menor gracias al seguimiento prolongado.

Conclusiones

- ✓ El progreso fue lento por factores epidemiológicos y logísticos, pero los avances acumulados han transformado el pronóstico.

www.invima.gov.co



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: 601 242 5040
denunciasanticorrupción@invima.gov.co



- ✓ La integración de **inmunosupresión, trasplante y TPO-RA (agonistas del receptor de trombopoyetina)** constituye el nuevo paradigma terapéutico.
- ✓ El futuro depende de mejorar acceso global, optimizar predictores de respuesta y reducir complicaciones clónicas.

Nota sobre este estudio

- ✓ *Este artículo explica cómo la anemia aplásica pasó de ser una enfermedad casi siempre mortal a una condición tratable con altas tasas de supervivencia, gracias a la inmunosupresión y los agonistas de TPO, aunque aún persisten retos en acceso y evolución clonal (28).*

Calificación en Scimago: *International Journal of Hematology* en el área de hematología está clasificada como Q2.

De manera adicional se llevó a cabo una revisión en guías clínicas de referencia para el tratamiento de aplasia medular y anemia aplásica, lo cual se relaciona a continuación:

British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes, 2021

Recomendaciones:

MANEJO DE SINDROMES MIELODISPLASICOS (SMD) DE BAJO RIESGO
Hablar sobre los pacientes potencialmente elegibles con el equipo de trasplante alogénico poco después del diagnóstico.

Opciones sin trasplante: ATG + CSA (Ciclosporina): Considerar en personas con SMD (Síndromes Mielodisplásicos) hipoplásico (29).

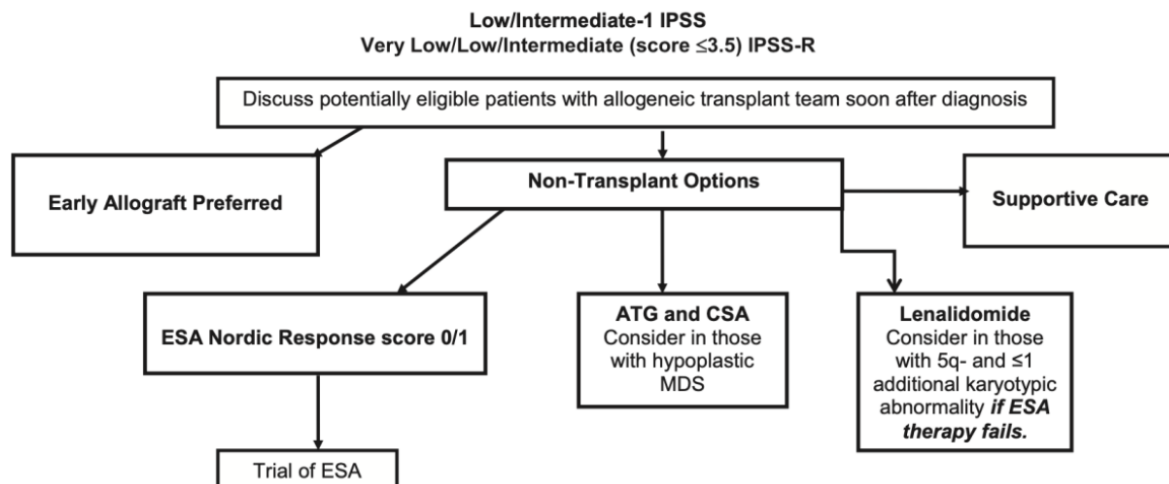


Figura 1. Algoritmo para el manejo de SMD de bajo riesgo.

Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia British Society for Haematology, 2015

RECOMENDACIONES PARA TERAPIA INMUNOSUPRESORA (IST) EN ANEMIA APLASICA (AA)

La terapia inmunosupresora estándar (IST, por su sigla en inglés) actual de primera línea es el ATG de caballo (ATG-ATGAM) combinado con ciclosporina (CSA). Grado 1^a

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

IST estándar actual de primera línea

La IST estándar de primera línea es la combinación de ATG de caballo y CSA (Ciclosporina). No hay indicación para el uso rutinario de G-CSF con ATG + CSA.

Indicaciones:

- ATG + CSA (Ciclosporina) está indicado como tratamiento de primera línea para:
- Pacientes NSAA que dependen de transfusiones, sangran, enfrentan infecciones o por estilo de vida (actividades).
 - Pacientes con SAA) /VSAA en ausencia de un hermano con HLA compatible.
 - Pacientes SAA/VSAA >35-50 años de edad

RECOMENDACIONES PARA AA REFRACTARIA/ RECAIDA

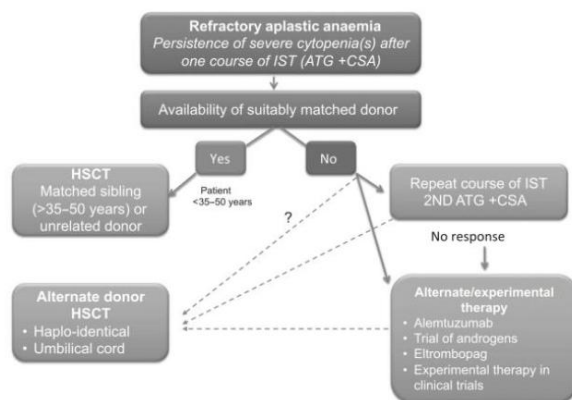


Fig 2. Treatment of adult refractory severe aplastic anaemia. ATG, antithymocyte globulin; CSA, ciclosporin; HSCT, haemopoietic stem cell transplantation; IST, immunosuppressive therapy. Modified from Marsh, J.C. & Kulasekararaj, A.G. 2013.

Figura 2. Algoritmo de anemia aplásica refractaria. Tomado de: *Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anemia, 2015*.

La ciclosporina debe iniciarse a medida que se disminuye la dosis de prednisolona, a una dosis de 5 mg/kg/día para alcanzar niveles sanguíneos mínimos de 100 a 200 µg/l. La CSA debe continuar mientras el recuento sanguíneo continúa aumentando. Se puede iniciar una disminución gradual del fármaco (25 mg cada 2 o 3 meses) después de al menos 12 meses más de tratamiento, para reducir el riesgo de recaída posterior.

RECOMENDACIONES PARA EL TRABAJO PREVIO AL TRASPLANTE

Un enfoque multidisciplinario (MDT multidisciplinary team, por sus siglas en inglés) es esencial para el trabajo previo al trasplante. Los objetivos del trabajo son (i) confirmar el diagnóstico y excluir/documentar la evolución clonal (ii) evaluar las comorbilidades (iii) seleccionar el donante, el régimen de acondicionamiento, la dosis y la fuente de células madre, (iv) abordar la fertilidad problemas e (v) informar al laboratorio de transfusión sobre el posible trasplante y revisar los requisitos de transfusión.

REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO UTILIZADOS EN TCMH PARA AA GRAVE

Hermano donante compatible: Para pacientes <30 años, dosis altas de CY (200 mg/kg) con ATG o alemtuzumab. Supresión inmune post-injerto con CSA y ciclo "corto" de MTX si se usa ATG, o CSA solo si se usa alemtuzumab Para pacientes >30 años, fludarabina 30 mg/m² 9 4, CY 300 mg/m² 9 4 y ATG ('FCATG') o alemtuzumab ('FCC'). Supresión inmune post-injerto en pacientes <30 años La CSA post-injerto generalmente se continúa durante 9 meses y la dosis se reduce gradualmente a lo largo de 3 meses, para reducir el fracaso tardío del injerto. No hay indicación para el uso de radiación como parte del régimen de acondicionamiento.

RECOMENDACIONES CLAVE PARA EL TRATAMIENTO DE AA EN ANCIANOS

La terapia inmunosupresora se considera el tratamiento de elección. ATG y CSA (ciclosporina) dan como resultado una recuperación más rápida de los recuentos sanguíneos, pero, alternativamente, se puede considerar CSA solo u oximetolona. Grado 1B.

RECOMENDACIONES CLAVE PARA EL MANEJO DE AA EN EL EMBARAZO

CSA es seguro durante el embarazo si es necesario. Grado 2C (30).

Guía para el DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INSUFICIENCIAS MEDULARES – GETH_ GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO Y TERAPIA CELULAR, 2019- España

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE PRIMERA LINEA DE APLASIA MEDULAR

En la actualidad, el tratamiento estándar es la combinación de ciclosporina y ATG. ATG de caballo presenta mejor respuesta a los 3 y 6 meses de tratamiento y mejor supervivencia global comparado con ATG de conejo.

En caso de no disponibilidad de ATG de caballo, se utilizará como segunda opción ATG de conejo.

Consideraciones para la administración de ciclosporina y ATG:

- **Para el inicio del tratamiento el paciente ha de estar hospitalizado.**
- **No iniciar tratamiento con ATG si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica. Idealmente, el paciente debe estar afebril**
- **La administración de ATG se debe de realizar a través de un acceso venoso central. Se recomienda la inserción de una vía de al menos dos vías. Debido al tiempo de neutropenia prolongada que pueden presentar estos pacientes,**

www.invima.gov.co | [@Invimacolombia](https://twitter.com/Invimacolombia) | [Invima Colombia](https://www.facebook.com/InvimaColombia) | denunciasanticorrupción@invima.gov.co

fundamentalmente aquellos que van a recibir tratamiento inmunosupresor, no se recomienda la inserción de un reservorio.

• Con el uso de ATG, se recomienda monitorizar cifra de plaquetas cada 12 horas. Intentar mantener cifras de plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ con transfusiones. Idealmente, el paciente debe estar afebril previo al inicio del tratamiento.

• Valorar el riesgo y beneficio de la administración de ATG en pacientes con comorbilidades significativas y pacientes con edad avanzada.

Ciclosporina:

• Dosis: si es posible, iniciar la administración por vía oral a dosis.

• De 3 mg/kg/12 horas. En caso de precisar administración por vía intravenosa administrar 1,5 mg/kg cada 12 horas.

• Niveles: monitorizar niveles a las 48-72 horas del inicio del tratamiento. La extracción debe realizarse media hora antes de la ingestión de la siguiente dosis del fármaco. La medición de los niveles de ciclosporina A puede realizarse mediante técnicas de análisis monoclonal como HPLC y cromatografía líquida acoplada a detector de masas (LC/MS), o por técnicas de detección más rápida como el inmunoanálisis (análisis policlonal). Tanto combinado con ATG de caballo como con ATG de conejo, se debe intentar mantener un nivel de ciclosporina, siempre que no haya efectos secundarios, entre 250-350 ng/ml si se determinan por análisis policlonal o 100- 200 ng/ml si se determinan por análisis monoclonal.

• Precaución: vigilar estrechamente el nivel en caso de usar concomitantemente azoles de espectro extendido y en pacientes con deterioro de la función renal

• Efectos adversos más frecuentes: hipertensión, hipertricosis, hiperplasia gingival, insuficiencia renal, hipomagnesemia (31).

Efectividad y seguridad de los regímenes de tratamiento que incluyen inmunoglobulina antitimocítica comparados con ciclofosfamida, ciclosporina, danazol y terapia de soporte IETS - Colombia, 2014

Efectividad y seguridad de los regímenes de tratamiento que incluyen inmunoglobulina antitimocítica comparados con ciclofosfamida, ciclosporina, danazol y terapia de soporte:

Dentro de la descripción de la Timoglobulina evaluada en la sección 1.2.2 información acerca del medicamento: Incluyó el siguiente texto: “Dosificación y forma de administración de la Timoglobulina: se recomienda administrar 3,75

mg/Kg/día durante 5 días consecutivos con premeditación con esteroides a dosis bajas. Se debe administrar junto a ciclosporina, en una dosis de 5 mg/Kg/día, durante 4 a 6 meses, reduciéndola gradualmente en los pacientes que alcancen la respuesta adecuada. En este texto se reconoce el uso combinado de las inmunoglobulinas + ciclosporinas (ATG + Ciclosporina) en pacientes con anemia aplásica.

Conclusión: La evidencia sobre la efectividad y seguridad de la inmunoglobulina antitímocítica es limitada y de baja calidad. Con los hallazgos obtenidos en esta revisión no es posible determinar la superioridad de esta tecnología frente a otras opciones de tratamiento disponibles (32).

5. Conclusión (Concepto)

Revisada la documentación allegada mediante Radicado No. 20251318126 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica para la inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de ciclosporina, forma farmacéutica solución inyectable, concentración 5000mg/50ml; emulsión oral, 50mg/ml y cápsula 25 mg, 50 mg y 100 mg, en la indicación “Aplasia medular severa y no severa”. Como soporte se allegaron los siguientes artículos:

The efficacy and safety of cyclosporine A plus androgen versus androgen alone for adult patients with non-severe aplastic anemia in China: a meta-analysis of randomized controlled trials

Resumen

Objetivo: Este metaanálisis se realizó para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia combinada en el tratamiento de NSAA en chinos comparado con la terapia con andrógenos sola.

Métodos: Esta revisión se realizó siguiendo la declaración de elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis emitida en 2009. Se seleccionaron ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararan la eficacia y seguridad de la CsA combinada con terapia con andrógenos versus la terapia con andrógenos sola para pacientes chinos con NSAA. Se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos electrónicas de PubMed, Embase, biblioteca Cochrane, CNKI, VIP y Wanfang desde su inicio hasta febrero de 2020 y utilizando los siguientes términos principales: anemia aplásica [MeSH] OR anemia aplásica AND cyclosporine AND RCT.

Dos revisores realizaron la búsqueda bibliográfica y la selección de estudios siguiendo el flujo estándar de forma independiente, y cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión grupal. Los criterios de inclusión de este metaanálisis se enumeran a continuación:

(1) pacientes: pacientes adultos de China y diagnosticados con NSAA; (2) intervención: combinación de CsA con terapia androgénica; (3) control: terapia con andrógenos; (4) resultados: tasa efectiva de glóbulos blancos (WBC), hemoglobina, plaquetas y posibles eventos adversos; y (5) diseño del estudio: el estudio debía tener un diseño ECA.

Resultados:

Endpoint primario:

Para el efecto de la terapia combinada versus la terapia con andrógenos sobre la incidencia de la tasa efectiva, se informaron datos en 42 ensayos. El RR combinado indicado para la terapia combinada se asoció con una mayor incidencia de tasa efectiva (RR: 1,35; IC del 95%: 1,29–1,41; $P < 0,001$), y no se observó evidencia de heterogeneidad entre los ensayos incluidos ($I^2 = 0,0 \%$; $P = 1.000$). La conclusión agrupada fue estable y no fue alterada por ensayos individuales secuenciales excluyentes (Suplementario 1). Esta diferencia significativa se mantuvo en todos los subgrupos.

Células blancas:

En diez ensayos se informaron datos sobre el efecto de la terapia combinada versus la terapia con andrógenos sobre los leucocitos. La terapia combinada se asoció con niveles elevados de glóbulos blancos en comparación con la terapia con andrógenos sola (DMP: 1,22; IC del 95 %: 0,94–1,49; $P < 0,001$), y se detectó una heterogeneidad significativa entre los ensayos incluidos ($I^2 = 85,4 \%$; $P < 0,001$). El análisis de sensibilidad indicó que la conclusión agrupada no cambió mediante la exclusión secuencial de los ensayos individuales (Suplementario 1).

Hemoglobina:

En 12 ensayos se informaron datos sobre el efecto del tratamiento combinado versus el tratamiento con andrógenos sobre la hemoglobina. El resultado combinado encontró que los pacientes tratados con terapia combinada se asociaron con un nivel alto de hemoglobina (DMP: 12,93; IC del 95%: 8,86–17,01; $P < 0,001$), y se observó una heterogeneidad significativa entre los ensayos incluidos ($I^2 = 79,8\%$; $P < 0,001$). Esta conclusión fue sólida y no fue alterada por los ensayos incluidos secuenciales (suplementario 1).

Plaquetas:

En 14 ensayos se informaron datos sobre el efecto del tratamiento combinado versus el tratamiento con andrógenos sobre las plaquetas. Observaron que la terapia combinada se asoció con niveles elevados de plaquetas en comparación con la terapia con andrógenos sola (DMP: 8,65; IC del 95 %: 7,05 a 10,24; $P < 0,001$), y se encontró una heterogeneidad significativa entre los ensayos incluidos ($I^2 = 51,1 \%$; $P = 0,014$). La conclusión fue estable y no se vio alterada al excluir ningún ensayo en particular (Suplementario 1).

Eventos adversos:

La incidencia agrupada de hirsutismo, apretón de manos, hiperplasia gingival, función hepática y el daño a la función renal para los pacientes tratados con terapia combinada fue 0,35 (IC 95%: 0,22–0,48), 0,24 (IC 95%: 0,15–0,32), 0,22 (IC 95%: 0,10–0,35), 0,19 (IC 95%: 0,10–0,35). IC: 0,14-0,25) y 0,06 (IC 95%: 0,01-0,11), respectivamente.

Conclusiones: Este estudio encontró que la terapia combinada se asoció significativamente con la mejora en la tasa efectiva, leucocitos, hemoglobina y plaquetas que la terapia androgénica sola para pacientes chinos con NSAA. Además, los eventos adversos más comunes en pacientes tratados con terapia combinada fueron hirsutismo, apretón de manos, hiperplasia gingival, daño de la función hepática y daño de la función renal. **Se deben realizar más ensayos clínicos aleatorizados** a gran escala para evaluar otras estrategias de tratamiento efectivas para pacientes con anemia aplásica no evolutiva (26).

- ✓ **Se deben destacar varias fortalezas y limitaciones de este metanálisis: (1) el análisis de este estudio se basó en Ensayos Clínicos Aleatorizados (RCTs, por sus siglas en inglés) y el nivel de evidencia fue relativamente alto; (2) los resultados agrupados se basaron en un tamaño de muestra grande, y los resultados de este estudio son más sólidos que los de cualquier ensayo individual; (3) se realizó un análisis de subgrupos para la tasa efectiva para evaluar el efecto del tratamiento de la terapia combinada versus la terapia con andrógenos en subpoblaciones específicas; (4) se detectó heterogeneidad sustancial para leucocitos, hemoglobina y plaquetas; (5) la calidad del estudio de los ensayos incluidos fue baja, y el enmascaramiento de la asignación del tratamiento y el uso del análisis por intención de tratar no se informaron en casi todos los ensayos incluidos; y (6) el análisis se basó en artículos publicados y el sesgo de publicación fue un problema inevitable.**

ATG plus Cyclosporine Reduces All-Cause Mortality in Patients with Severe Aplastic Anemia – Systematic Review and Meta-Analysis

Resumen

Objetivo: Evaluar el beneficio de la combinación de ATG y CsA como tratamiento de primera línea para pacientes con SAA (Anemia Aplásica Severa) y NSAA (Anemia Aplásica No Severa).

Métodos: Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos de la Red Cochrane de Cáncer (actual), Central (The Cochrane Library, número 3, 2007), PubMed (enero de 1966 a marzo de 2008) y en las referencias de todos los estudios incluidos. Además, se realizaron búsquedas en las siguientes actas de congresos (2002- 2008): Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología, EBMT, Reunión Anual de la Asociación Europea de Hematología y conferencias de Hematología Experimental. Se analizaron las siguientes bases de datos de ensayos para ensayos en curso y no publicados: Ensayos controlados actuales en el metaRegistro de ensayos clínicos controlados y el Registro de ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de Salud. Utilizamos el siguiente término de búsqueda para todas las bases de datos electrónicas: anemia aplásica [MeSH] OR anemia aplásica. Para PubMed, agregamos el término de búsqueda Cochrane de alta sensibilidad para la identificación de ensayos clínicos. Se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorios que compararon ATG y CsA con ATG solo para el tratamiento de la anemia aplásica recién diagnosticada. Se incluyeron todos los grados de gravedad (SAA, NSAA y VSAA). También se incluyeron publicaciones secundarias de los ensayos originales que evaluaron el seguimiento a largo plazo. Dos revisores inspeccionaron de forma independiente cada referencia identificada mediante la búsqueda y aplicaron los criterios de inclusión. Ambos revisores extrajeron los datos y evaluaron la calidad metodológica de los ensayos (ocultamiento de la asignación, generación de la secuencia de asignación y cegamiento). Se estableció contacto con los autores de los ensayos para solicitar aclaraciones e información complementaria sobre sus ensayos.

Resultados:

Anemia aplásica severa SAA:

El principal hallazgo del análisis fue que la combinación de ATG y CsA reduce la mortalidad. Hubo una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas a los 3 meses en el grupo de ATG y CsA (RR 0,50; IC del 95 %: 0,29 a 0,85), 3 ensayos (RR !1; fig. 2) favorecieron a ATG y CsA, con una NNT de 8 (IC del 95%: 5 a 33). La reducción de la mortalidad también se mostró al año (RR 0,54; IC del 95 %: 0,30 a 0,99, 2 ensayos) con un NNT de 8 (IC del 95 %: 4 a 100) y a los cinco años (RR 0,58, IC del 95 %: 0,36 a 100). 0,93, efectos aleatorios I² = 50,9%; fig. 2), con un NNT de 5 (IC 95% 2-100), con una tasa de eventos de control de 23, 28 y 49% a los 3 meses, 1 año y 5 años, respectivamente. Dado que 1 ensayo incluyó tanto SAA como NSAA, se realizó un análisis de sensibilidad de los 2 ensayos que incluyeron solo pacientes con SAA, y la reducción de la mortalidad por todas las causas a los 5 años incluso aumentó (RR 0,46, IC 95 % 0,32-0,67).

Hubo una reducción en el número de pacientes sin respuesta hematológica en el grupo de ATG y CsA (RR 0,53; IC del 95 %: 0,32 a 0,72, 3 ensayos). No se encontraron diferencias en el riesgo de recaída (RR 0,95; IC del 95 %: 0,09 a 9,71, 2 ensayos) o en el riesgo de evolución clonal (RR 0,87; IC del 95 %: 0,20 a 3,82) entre los 2 brazos. Los datos sobre eventos adversos e infecciones eran demasiado escasos para analizarlos.

Anemia aplásica no severa NSAA:

Para este análisis incluyeron 2 ensayos: **1 ensayo que incluyó sólo pacientes pediátricos con NSAA, y el subgrupo de pacientes con NSAA de otro ensayo. No hubo diferencias en la mortalidad cuando se compararon ATG y CsA con ATG solo a los 6 meses** (RR 1,03, IC 95 % 0,07–15,78, 1 ensayo) y a los 5 años (RR 1,03, IC 95 % 0,07–15,78, 1 ensayo).

Tampoco hubo diferencias en el número de pacientes sin respuesta hematológica (RR 0,72, IC 95 % 0,43–1,22, 2 ensayos) o con recaída (RR 0,80, IC 95 % 0,24–2,69, 2 ensayos) entre los 2 brazos.

Conclusión: En conclusión, esta revisión demuestra que la combinación de ATG con CsA es superior a la ATG sola, ya que reduce significativamente la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con AAG, pero no con AAE. Por lo tanto, la combinación de ambos fármacos debe considerarse el estándar de oro sólo para pacientes con AAS y debe ser promovida por centros líderes. Por el contrario, para NSAA los datos son insuficientes para concluir cuál es el tratamiento óptimo. Los efectos aquí mostrados deberían ayudar a los médicos a elegir el tratamiento óptimo para los pacientes con anemia aplásica (33).

- ✓ ***El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la evidencia que sustenta la práctica habitual y las directrices para la administración de terapia inmunosupresora combinada a pacientes con anemia aplásica. Se incluyó únicamente ensayos controlados aleatorizados, ya que la mejor evidencia proviene de estos ensayos bien realizados.***
- ✓ ***La principal limitación de esta revisión sistemática es la escasez de ensayos controlados aleatorizados. La rareza de la enfermedad, junto con la falta de evidencia, especialmente en pacientes con Anemia Aplásica Idiopática No Evolutiva (AINE), subraya la necesidad de cooperación internacional para la realización de ensayos multicéntricos.***
- ✓ ***Otra limitación de nuestra revisión es la falta de evidencia sobre el momento y la velocidad de la reducción gradual de la CsA, ya que los ensayos originales no evaluaron este aspecto. Sin embargo, el profesional clínico debe tener en cuenta que la interrupción rápida de la CsA puede estar asociada con el riesgo de recaída. Además, se deben dirigir esfuerzos específicos a optimizar el tratamiento para la creciente población de pacientes de edad avanzada con anemia aplásica.***
- ✓ ***El amplio análisis retrospectivo de EBMT de 810 pacientes con anemia aplásica demostró que la respuesta hematológica a la terapia inmunosupresora, la tasa de recaída y el riesgo de evolución clonal fueron***

www.invima.gov.co



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: 601 242 5040

denunciasanticorrupción@invima.gov.co



independientes de la edad. Sin embargo, la edad se asoció con un mayor riesgo de muerte debido a infecciones y sangrado.

Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto a largo plazo del G-CSF sobre la supervivencia general, la supervivencia libre de eventos, la probabilidad de síndrome mielodisplásico secundario (MDS) o leucemia mieloide aguda (AML), hemoglobinuria paroxística nocturna clínica, recaída, osteonecrosis avascular y enfermedad renal crónica.

Métodos: Estudio randomizado prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y abierto realizado por el Grupo de Trabajo de Anemia Aplásica Severa del Grupo Europeo para Trasplantes de Sangre y Médula (EBMT).

Resultados:

Sobrevida global y supervivencia libre de eventos

Las tasas de SG y SSC a 15 años para todos los pacientes fueron de $60 \pm 9\%$ y $24 \pm 7\%$, respectivamente. La tasa de SG fue de $57 \pm 12\%$ para el grupo con G-CSF y de $63 \pm 12\%$ para el grupo sin G-CSF ($P = 0,92$). La tasa de SSC fue de $24 \pm 10\%$ para el grupo con G-CSF y de $23 \pm 10\%$ para el grupo sin G-CSF ($P = 0,36$). **En el último seguimiento, entre 127 pacientes vivos, 71 estaban en remisión completa (54 después de la IST, 17 después de un trasplante posterior), 29 en respuesta parcial y cinco no habían respondido.** Faltaban datos sobre el estado de remisión de SAA en 13 pacientes, y no eran aplicables en nueve casos (8 con SMD/LMA secundarios y 1 con cáncer sólido). No hubo diferencias con respecto al estado de remisión en el último seguimiento entre los pacientes en los grupos con y sin G-CSF ($P = 0,81$). En los 65 pacientes que murieron, la causa de muerte fue infección ($n=26$), Un sangrado ($n=3$), SAA no especificado ($n=3$), MDS/AML ($n=4$), cáncer sólido ($n=4$), mortalidad relacionada con trasplantes ($n=8$), enfermedades cardiovasculares/envejecimiento ($n= 9$), o no especificado ($n=8$). No hubo diferencias en las causas de muerte entre los pacientes tratados con o sin G-CSF.

Los factores de riesgo más importantes para la SG de los pacientes tratados con ATG de caballo y CSA con o sin G-CSF fueron la edad y la gravedad de la enfermedad en el momento de la aleatorización: la tasa de SG a los 15 años fue del $89 \pm 12\%$ para los pacientes <20 años, $81 \pm 13\%$ para pacientes de 20 a 39 años, $55 \pm 15\%$ para pacientes de 40 a 59 años y $32 \pm 16\%$ para pacientes ≥ 60 años ($P < 0,001$). La tasa de SG para pacientes con SAA fue de $64 \pm 11\%$ y la de pacientes con SAA muy fue de $52 \pm 13\%$ ($P = 0,021$). Sin embargo, para los pacientes que sobrevivieron 1 año o más después de la primera IST,

ya no hubo ninguna diferencia en la supervivencia según la gravedad de la enfermedad: la tasa de SG es del 71 ± 11 % para los pacientes con SAA y del 74 ± 16 % para los pacientes con SAA muy alta. ($P=0,636$).

En el análisis multivariado que incluyó la edad, la gravedad y la aleatorización para G-CSF como variables, el tratamiento con G-CSF no se asoció con una mejor supervivencia [G-CSF; riesgo relativo (RR) 0,91; intervalo de confianza del 95% (IC del 95%): 0,55-1,49; $p=0,70$]; el riesgo relativo aumentó para muy SAA (RR 1,95, IC 95% 1,19-3,21, $P = 0,008$) y edad mayor (edad de referencia <20 años; 20-39 años, RR 1,77, IC 95%: 0,48-6,67, $P = 0,40$; edad 40-59 años, RR 4,96, IC 95%: 1,48-16,65, $P=0,009$; edad ≥ 60 años, RR 9,08, IC 95% 2,78-29,73, $P<0001$). La SSC a los 15 años según el grupo de edad fue la siguiente: $27\% \pm 17\%$ para pacientes <20 años, $28 \pm 16\%$ para pacientes de 20 a 39 años, $30 \pm 14\%$ para pacientes de 40 a 59 años y $12 \pm 12\%$ para pacientes de 60 años o más ($P=0,023$). En el análisis multivariado, el grupo de edad ya no fue significativamente diferente para la SSC, aunque se mantuvo una tendencia notable y no significativa para los pacientes de 60 años o más.

Recaída, falta de respuesta a la inmunosupresión y necesidad de trasplante posterior de células madre

Evaluaron la recaída, la falta de respuesta a la inmunosupresión y la necesidad de SCT posterior o ciclos posteriores de IST. No hubo diferencias entre los pacientes tratados con o sin G-CSF con respecto a la recaída y la necesidad de tratamiento de segunda línea: la incidencia acumulada de recaída para los pacientes que respondieron el día 120 fue del 30 ± 10 % para el grupo de G-CSF. y 25 ± 10 % para el grupo sin G-CSF ($P = 0,54$). Cuarenta pacientes necesitaron una terapia de segunda línea por recaída ($n=17$), enfermedad refractaria ($n=8$) o respuesta incompleta (dependencia de ciclosporina, $n=7$; valores decrecientes pero aún en remisión parcial, $n=8$), 24 en el grupo con G-CSF y 16 en el grupo sin G-CSF ($P = 0,35$). Dieciséis pacientes necesitaron una terapia de tercera línea por recaída ($n = 5$), enfermedad refractaria ($n = 7$) o respuesta incompleta (valores decrecientes pero aún en remisión parcial, $n = 4$), 12 en el grupo de G-CSF y cuatro en el grupo sin G-CSF ($P = 0,60$). **Veintiocho pacientes necesitaron TCM alogénico como tratamiento de segunda línea o posterior, 12 en el grupo con G-CSF y 16 en el grupo sin G-CSF**, debido a la falta de respuesta/recaída ($n = 23$), o SMD/AML ($n=5$). La probabilidad acumulada de ser tratado con SCT a los 15 años fue del 14 ± 8 % para los pacientes que habían recibido G-CSF y del 22 ± 10 % para los que no ($P = 0,38$). La supervivencia a 10 años después del trasplante fue del $63 \pm 18\%$.

Seguimiento a largo plazo:

Evaluamos la probabilidad de complicaciones tardías malignas y no malignas. Durante el seguimiento, **52 de los 192 pacientes desarrollaron una complicación tardía. Algunos de ellos desarrollaron más de un evento tardío: 44 pacientes desarrollaron uno**, cinco desarrollaron dos y tres desarrollaron tres o más complicaciones tardías. Nueve pacientes desarrollaron signos clínicos o morfológicos de MDS/AML, diez desarrollaron anomalías citogenéticas aisladas (2 casos con del(7q), 1 en el grupo con G-CSF y 1 en el grupo sin G-CSF, y 1 caso con cada uno de las siguientes anomalías: del(13q), del(9), pérdida del cromosoma X en una paciente femenina, pérdida del cromosoma Y en un paciente masculino, anomalía del cromosoma 11 y translocación t(6;10); 2 casos con anomalía no definida), **siete desarrollaron un cáncer sólido (colon, páncreas, glioblastoma, gástrico, adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas de origen desconocido, no especificado**, 1 de cada uno), y 19 desarrollaron HPN clínica. A los 15 años, la incidencia acumulada de MDS/AML o anomalías citogenéticas aisladas fue de $8,5 \pm 3 \%$ en el grupo con G-CSF y de $8,2 \pm 3 \%$ en el grupo sin G-CSF ($P = 0,90$); la incidencia acumulada de HPN clínica fue del $10,1 \pm 5 \%$ en el grupo con G-CSF y del $13,3 \pm 7 \%$ en el grupo sin G-CSF ($P = 0,499$). **En cuanto a las complicaciones tardías no clonales, hubo ocho casos de osteonecrosis vascular y 12 de enfermedad renal crónica. La incidencia acumulada de insuficiencia renal crónica a los 15 años fue del $13\% \pm 11\%$ en el grupo con G-CSF y del $16 \pm 11\%$ en el grupo sin G-CSF ($P = 0,51$).** Asimismo, no hubo diferencias para la osteonecrosis aséptica, aunque no hubo suficientes eventos para proporcionar una estimación. **Los pacientes que necesitaron un tratamiento más prolongado con CSA tuvieron un mayor riesgo de enfermedad renal crónica (6/22; 27%)** en comparación con los pacientes que recibieron un solo ciclo de CSA (6/79; 7,6%; $P = 0,021$). Por el contrario, los pacientes que necesitaron más esteroides (1/13; 7,7%) no tuvieron un mayor riesgo de osteonecrosis que los pacientes que necesitaron esteroides solo para un ciclo de ATG (7/100; 6,2%; $P = 0,453$). La incidencia acumulada de todos los eventos tardíos a los 15 años (es decir, incluidos MDS/AML, anomalías citogenéticas aisladas, cáncer sólido, HPN clínica, osteonecrosis, enfermedad renal, recaída) fue del $50 \pm 12 \%$ en el grupo de G-CSF, y $49 \pm 12 \%$ en el grupo sin G-CSF ($P = 0,65$).

Conclusiones: En conjunto, los datos sugieren que el G-CSF agregado al IST estándar no tiene ningún impacto en el resultado a largo plazo de los pacientes con anemia aplásica adquirida y no está directamente relacionado con los efectos tardíos. Sin embargo, independientemente del uso de G-CSF, **los pacientes con AAS tratados con inmunosupresión son particularmente vulnerables a una serie de complicaciones malignas y no malignas tardías.** En particular, los pacientes con AAS tratados con IST continúan recayendo incluso 10 años después del tratamiento inicial; por lo tanto, las estrategias de tratamiento alternativas sin trasplantes son más que bienvenidas. La adición de eltrombopag además del IST estándar dio como resultado una mayor tasa de respuesta en un estudio de fase II y actualmente se está evaluando en un ensayo aleatorizado

(número EudraCT 2014-000363-40). Además, dada la espectacular mejora de los resultados después del trasplante de células madre, se podría considerar la posibilidad de realizar un trasplante de células madre de primera línea temprano con un donante alternativo para pacientes jóvenes seleccionados que carecen de un hermano donante compatible. Los ensayos clínicos en este entorno siguen siendo la única oportunidad para investigar las mejores estrategias para mejorar la tasa de curación en AAS, posiblemente minimizando el riesgo de eventos tempranos y tardíos que afecten la supervivencia (34).

- ✓ **En este estudio se presentan varias limitaciones. En primer lugar, a pesar de ser el mayor estudio aleatorizado sobre el uso de G-CSF en pacientes tratados con ATG de caballo y CSA, debido a la lenta inclusión en esta enfermedad rara y a la retirada de la ATG de caballo en Europa, el EBMT se vio obligado a cerrar el estudio prematuramente. Sin embargo, es improbable que un mayor número de pacientes hubiera modificado sus hallazgos.**
- ✓ **En segundo lugar, no se dispuso de la dosis acumulada de G-CSE, en particular en pacientes que no responden al tratamiento y que han recaído y que han sido retratados con inmunosupresión. El diseño del estudio se basa en el principio de un análisis por intención de tratar para proporcionar evaluaciones imparciales de la eficacia del tratamiento.**
- ✓ **En tercer lugar, no todos los eventos tardíos tienen el mismo impacto en el pronóstico de los pacientes. La aparición de neoplasias malignas secundarias, SMD, LMA o cáncer sólido, afecta considerablemente la supervivencia general (SG). La recaída de la anemia aplásica no tiene el mismo mal pronóstico que la recaída de una enfermedad maligna. Aunque la recaída es frecuente, la mayoría de los pacientes con recaída responden a la reintroducción de la TSI y no influye en la supervivencia.**
- ✓ **Finalmente, otra limitación del trabajo es la no exhaustividad del análisis citogenético en el contexto de la evolución clonal, relacionada principalmente con la falta de obtención de resultados y también porque la evaluación a largo plazo no había sido parte del protocolo original.**

También se allegaron los análisis de las siguientes guías:

British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes, 2021

Recomendaciones:

MANEJO DE SINDROMES MIELODISPLASICOS (SMD) DE BAJO RIESGO
Hablar sobre los pacientes potencialmente elegibles con el equipo de trasplante alogénico poco después del diagnóstico.

www.invima.gov.co



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: 601 242 5040
denunciasanticorrupción@invima.gov.co



Opciones sin trasplante: ATG + CSA (Ciclosporina): Considerar en personas con SMD (Síndromes Mielodisplásicos) hipoplásico (29).

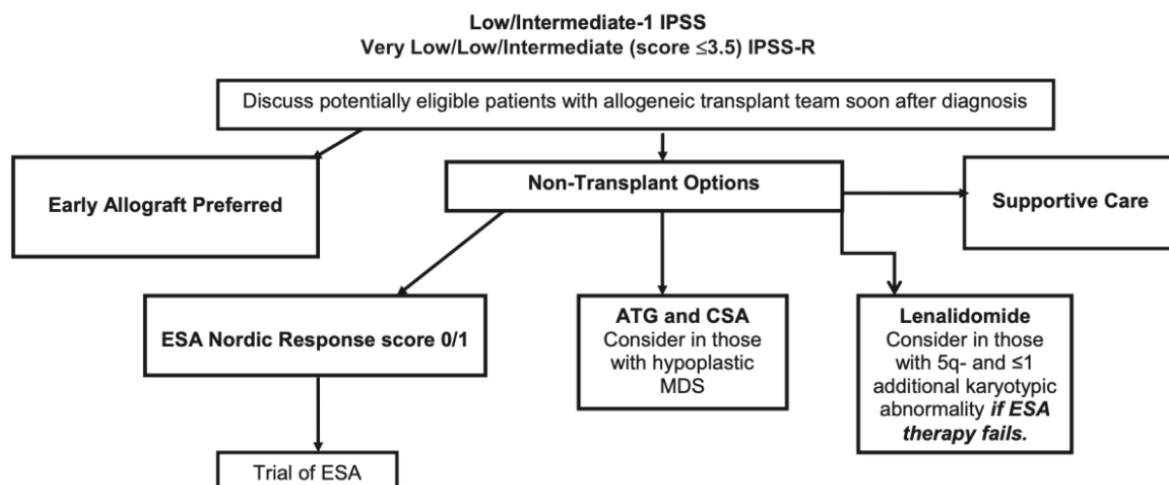


Figura 1. Algoritmo para el manejo de SMD de bajo riesgo.

Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia British Society for Haematology, 2015

RECOMENDACIONES PARA TERAPIA INMUNOSUPRESORA (IST) EN ANEMIA APLÁSICA (AA)

La terapia inmunosupresora estándar (IST, por su sigla en inglés) actual de primera línea es el ATG de caballo (ATG-ATGAM) combinado con ciclosporina (CSA). Grado 1^a

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

IST estándar actual de primera línea

La IST estándar de primera línea es la combinación de ATG de caballo y CSA (Ciclosporina). No hay indicación para el uso rutinario de G-CSF con ATG + CSA.

Indicaciones:

- ATG + CSA (Ciclosporina) está indicado como tratamiento de primera línea para:
- Pacientes NSAA que dependen de transfusiones, sangran, enfrentan infecciones o por estilo de vida (actividades).
 - Pacientes con SAA) /VSAA en ausencia de un hermano con HLA compatible.

www.invima.gov.co



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: 601 242 5040
denunciasanticorrupción@invima.gov.co



- **Pacientes SAA/VSAA >35-50 años de edad**

RECOMENDACIONES PARA AA REFRACTARIA/ RECAIDA

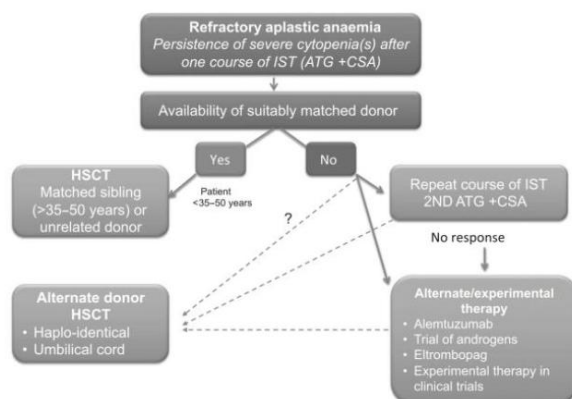


Fig 2. Treatment of adult refractory severe aplastic anaemia. ATG, antithymocyte globulin; CSA, ciclosporin; HSCT, haemopoietic stem cell transplantation; IST, immunosuppressive therapy. Modified from Marsh, J.C. & Kulasekararaj, A.G. 2013.

Figura 2. Algoritmo de anemia aplásica refractaria. Tomado de: Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anemia, 2015.

La ciclosporina debe iniciarse a medida que se disminuye la dosis de prednisolona, a una dosis de 5 mg/kg/día para alcanzar niveles sanguíneos mínimos de 100 a 200 µg/l. La CSA debe continuar mientras el recuento sanguíneo continúa aumentando. Se puede iniciar una disminución gradual del fármaco (25 mg cada 2 o 3 meses) después de al menos 12 meses más de tratamiento, para reducir el riesgo de recaída posterior.

RECOMENDACIONES PARA EL TRABAJO PREVIO AL TRASPLANTE

Un enfoque multidisciplinario (MDT multidisciplinary team, por sus siglas en inglés) es esencial para el trabajo previo al trasplante. Los objetivos del trabajo son (i) confirmar el diagnóstico y excluir/documentar la evolución clonal (ii) evaluar las comorbilidades (iii) seleccionar el donante, el régimen de acondicionamiento, la dosis y la fuente de células madre, (iv) abordar la fertilidad problemas e (v) informar al laboratorio de transfusión sobre el posible trasplante y revisar los requisitos de transfusión.

REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO UTILIZADOS EN TCMH PARA AA GRAVE

Hermano donante compatible: Para pacientes <30 años, dosis altas de CY (200 mg/kg) con ATG o alemtuzumab. Supresión inmune post-injerto con CSA y ciclo “corto” de MTX si se usa ATG, o CSA solo si se usa alemtuzumab Para pacientes >30 años, fludarabina 30 mg/m² 9 4, CY 300 mg/m² 9 4 y ATG ('FCATG') o alemtuzumab ('FCC'). Supresión inmune post-injerto en pacientes <30 años La CSA post-injerto generalmente se continúa durante 9 meses y la dosis se reduce gradualmente a lo largo de 3 meses, para reducir el fracaso tardío del injerto. No hay indicación para el uso de radiación como parte del régimen de acondicionamiento.

RECOMENDACIONES CLAVE PARA EL TRATAMIENTO DE AA EN ANCIANOS

La terapia inmunosupresora se considera el tratamiento de elección. ATG y CSA (ciclosporina) dan como resultado una recuperación más rápida de los recuentos sanguíneos, pero, alternativamente, se puede considerar CSA solo u oximetolona. Grado 1B.

RECOMENDACIONES CLAVE PARA EL MANEJO DE AA EN EL EMBARAZO

CSA es seguro durante el embarazo si es necesario. Grado 2C (30).

Guía para el DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INSUFICIENCIAS MEDULARES – GETH_ GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO Y TERAPIA CELULAR, 2019- España

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE PRIMERA LINEA DE APLASIA MEDULAR

En la actualidad, el tratamiento estándar es la combinación de ciclosporina y ATG. ATG de caballo presenta mejor respuesta a los 3 y 6 meses de tratamiento y mejor supervivencia global comparado con ATG de conejo.

En caso de no disponibilidad de ATG de caballo, se utilizará como segunda opción ATG de conejo.

Consideraciones para la administración de ciclosporina y ATG:

- **Para el inicio del tratamiento el paciente ha de estar hospitalizado.**
- **No iniciar tratamiento con ATG si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica. Idealmente, el paciente debe estar afebril**

• **La administración de ATG se debe de realizar a través de un acceso venoso central. Se recomienda la inserción de una vía de al menos dos vías. Debido al tiempo de neutropenia prolongada que pueden presentar estos pacientes, fundamentalmente aquellos que van a recibir tratamiento inmunosupresor, no se recomienda la inserción de un reservorio.**

• **Con el uso de ATG, se recomienda monitorizar cifra de plaquetas cada 12 horas. Intentar mantener cifras de plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ con transfusiones. Idealmente, el paciente debe estar afebril previo al inicio del tratamiento.**

• **Valorar el riesgo y beneficio de la administración de ATG en pacientes con comorbilidades significativas y pacientes con edad avanzada.**

Ciclosporina:

• **Dosis: si es posible, iniciar la administración por vía oral a dosis.**

• **De 3 mg/kg/12 horas. En caso de precisar administración por vía intravenosa administrar 1,5 mg/kg cada 12 horas.**

• **Niveles: monitorizar niveles a las 48-72 horas del inicio del tratamiento. La extracción debe realizarse media hora antes de la ingestión de la siguiente dosis del fármaco. La medición de los niveles de ciclosporina A puede realizarse mediante técnicas de análisis monoclonal como HPLC y cromatografía líquida acoplada a detector de masas (LC/MS), o por técnicas de detección más rápida como el inmunoanálisis (análisis policlonal). Tanto combinado con ATG de caballo como con ATG de conejo, se debe intentar mantener un nivel de ciclosporina, siempre que no haya efectos secundarios, entre 250-350 ng/ml si se determinan por análisis policlonal o 100- 200 ng/ml si se determinan por análisis monoclonal.**

• **Precaución: vigilar estrechamente el nivel en caso de usar concomitantemente azoles de espectro extendido y en pacientes con deterioro de la función renal**

• **Efectos adversos más frecuentes: hipertensión, hipertricosis, hiperplasia gingival, insuficiencia renal, hipomagnesemia (31).**

Efectividad y seguridad de los regímenes de tratamiento que incluyen inmunoglobulina antitimocítica comparados con ciclofosfamida, ciclosporina, danazol y terapia de soporte IETS - Colombia, 2014

Efectividad y seguridad de los regímenes de tratamiento que incluyen inmunoglobulina antitimocítica comparados con ciclofosfamida, ciclosporina, danazol y terapia de soporte:

www.invima.gov.co



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: 601 242 5040
denunciasanticorrupción@invima.gov.co



Dentro de la descripción de la Timoglobulina evaluada en la sección 1.2.2 información acerca del medicamento: Incluyó el siguiente texto: “Dosificación y forma de administración de la Timoglobulina: se recomienda administrar 3,75 mg/Kg/día durante 5 días consecutivos con premeditación con esteroides a dosis bajas. Se debe administrar junto a ciclosporina, en una dosis de 5 mg/Kg/día, durante 4 a 6 meses, reduciéndola gradualmente en los pacientes que alcancen la respuesta adecuada. En este texto se reconoce el uso combinado de las inmunoglobulinas + ciclosporinas (ATG + Ciclosporina) en pacientes con anemia aplásica.

Conclusión: La evidencia sobre la efectividad y seguridad de la inmunoglobulina antitimocítica es limitada y de baja calidad. Con los hallazgos obtenidos en esta revisión no es posible determinar la superioridad de esta tecnología frente a otras opciones de tratamiento disponibles (32).

Concepto final:

El concepto final emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos se encuentra incluido en el Acta 12 del 2025 Primera parte numeral 3.9.1.

El acta en mención puede ser consultada en la página del Invima en la siguiente ruta: Invima – Productos vigilados - Medicamentos y Productos Biológicos – Sala Especializada de Medicamentos de síntesis – Actas y agendas.

6. Referencias Bibliográficas

1. Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and treatment of aplastic anemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(12):70-92.
2. Guo M, Dai T, Wan L, Sun X, Hu Z. Exploring the mechanisms of cyclosporine therapy in aplastic anemia: a data-independent acquisition proteomics approach. *Front Pharmacol.* 2023;14:1191346.
3. Dao M, Li C, Jiang Y, Kang H, Li Y, Chen S, et al. Cyclosporine restores hematopoietic function by compensating for decreased Tregs in patients with pure red cell aplasia and acquired aplastic anemia. *Exp Hematol.* 2016;44(12):1133-1141.
4. Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Gandhi S, Garg M, Griffin M, Hillmen P, Ireland R, Killick S, Mansour S, Mufti G, Potter V, Snowden J, Stanworth S, Zuha R, Marsh J; on behalf of the BSH Committee. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2024;205(2):123-145.

5. Seraj L, Hoxha M, Daka A, Berisha D, Gashi A, Pira S, et al. Acquired aplastic anemia patients using single agent cyclosporine A in resource poor setting. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2021;15(3):142-148.
6. Li H, Fu L, Yang B, Chen H, Ma J, Wu R. A cyclosporine monotherapy in pediatric patients with non-severe aplastic anemia: a retrospective analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:759576.
7. Shetty M, Rai P, Prabhu R, Bhat S, Dinesh K, Kumar R, et al. Study of aplastic anaemia with cyclosporine in resource poor setting. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(9):EC01-EC04.
8. Fattizzo B, Giannotta JA, Kulasekararaj A, Cavenagh J, Griffin M, Killick S, et al. Deciphering treatment patterns in non-severe/moderate aplastic anemia: an international observational study. *Haematologica.* 2023;108(11):2842-2852.
9. Hosokawa K. A new era in the treatment of aplastic anemia. *Rinsho Ketsueki.* 2025;66(5):345-353.
10. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Consulta Registros Sanitarios [Internet]. Bogotá: INVIMA; [citado 2025 Dic 1]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/consulta-registros-sanitarios>
11. Ministerio de Salud de Colombia. Formulario Terapéutico Nacional – Ciclosporina [Internet]. Bogotá: Minsalud; [citado 2025 Dic 1]. Disponible en: <https://medicamentosauclinc.gov.co/Consultas/frmBusquedasIfrm.aspx?idPpio=559>
12. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Cyclosporine: Package Insert / Prescribing Information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2024 [citado 2025 Dic 1]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pro/cyclosporine.html>
13. European Medicines Agency (EMA). Ciclosporin IDL referral [Internet]. Amsterdam: EMA; 2009 [citado 2025 Dic 1]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ciclosporin-idl>
14. Health Canada. Drug Product Database: Cyclosporine [Internet]. Ottawa: Government of Canada; 2025 [citado 2025 Dic 1]. Disponible en: <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/dhpp/resource/98570>
15. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). List of Approved Products [Internet]. Tokyo: PMDA; 2025 [citado 2025 Dic 1]. Disponible en: www.pmda.go.jp

<https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html>

16. SwissMedic. Lists and directories – Human medicines [Internet]. Bern: SwissMedic; 2025 [citado 2025 Dic 1]. Disponible en: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/listen_neu.html
17. Therapeutic Goods Administration (TGA). Permitted indications for listed medicines [Internet]. Canberra: TGA; 2024 [citado 2025 Dic 1]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/products/medicines/listed-medicines/application-and-market-authorisation/permitted-indications-listed-medicines>
18. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children, 10th list (2025) [Internet]. Geneva: WHO; 2025 [citado 2025 Dic 4]. Disponible en: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/337edac2-d0aa-4e19-9d72-3acb11d09808/content>
19. World Health Organization. The selection and use of essential medicines, 2025: WHO Model List of Essential Medicines, 24th list [Internet]. Geneva: WHO; 2025 [citado 2025 Dic 4]. Disponible en: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/17642505-ecd3-4940-a691-4f1dfa0d835a/content>
20. Consensus. Consensus – Evidence-based answers powered by AI [Internet]. Consensus; 2025 [citado 2025 Dic 1]. Disponible en: <https://consensus.app/>
21. Elicit. Elicit – AI Research Assistant [Internet]. Ought; 2025 [citado 2025 Dic 1]. Disponible en: <https://elicit.com/>
22. Peinemann F, Bartel C, Grouven U. First-line allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of HLA-matched sibling donors compared with first-line ciclosporin and/or antithymocyte or antilymphocyte globulin for acquired severe aplastic anemia: review. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD006287.
23. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with anti-thymocyte globulin and cyclosporine. Haematologica. 2009;94(12):1628-1634.
24. Chen M, Liu Q, Gao Y, Suo X, Ding X, Wang L, Li L, Shao Y, Gao D, Sun W, Tan Y, Wang W, Ye F, Han B. Cyclosporine plus eltrombopag in the treatment of aplastic anemia with or without antithymocyte immunoglobulin: a multicenter real-world retrospective study. Eur. J. Haematol. 2021;26(1):58-66.

25. Zhang X, Zhang Y, Zhu J, Wang X, Cao J, Chen W, Qi N, Xu K, Cheng H. The efficacy and safety of cyclosporine A plus androgen versus androgen alone for adult patients with non-severe aplastic anemia in China: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hematology*. 2022;27(1):733-41.
26. Somprasertkul T, Trirattanapikul W, Khamsai S, Chotmongkol V, Sawanyawisuth K. Treatment response and its predictors of immunosuppressive therapy in patients with severe or very severe aplastic anemia. *Med in Drug Discov*. 2021;100181.
27. Wang L, Ye L, Zhao X, Chen M, Zhang F, Han B. Efficacy and safety of immunosuppressive therapy versus cyclosporine combined with avatrombopag in older adults with severe aplastic anemia: a multicenter prospective study. *Blood Cancer J*. 2025;15(2): 119-127.
28. Scheinberg P. Progress in medical therapy in aplastic anemia: why it took so long? *Int J Hematol*. 2024;119(4):505-514.
29. Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, Krishnamurthy P, Kulasekararaj A, Raghavan M, Stanworth SJ, Green S, Mufti G, Quek L, Cargo C, Jones GL, Mills J, Sternberg A, Wiseman DH, Bowen D. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2021;194(2):282-301.
30. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187-207.
31. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH). Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares. Madrid (España): GETH; 2019.
32. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Efectividad y seguridad de los regímenes de tratamiento que incluyen inmunoglobulina antitimocítica comparados con ciclofosfamida, ciclosporina, danazol y terapia de soporte en anemia aplásica. Bogotá: IETS; 2014.
33. Gafter-Gvili A, Ram R, Gurion R, Paul M, Yeshurun M, Raanani P, Shpilberg O. ATG plus cyclosporine reduces all-cause mortality in patients with severe aplastic anemia: systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2010;85(8):607-13.

34. Tichelli A, Peffault de Latour R, Passweg J, Knol-Bout C, Socié G, Marsh J, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Bacigalupo A, Samarasinghe S, Rovo A, Kulasekararaj A, Roth A, Eikema DJ, Bosman P, Bader P, Risitano A, Dufour C; Severe Aplastic Anemia Working Party of the EBMT. Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a Severe Aplastic Anemia Working Party trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2020;105(5):1223-31.

Profesional que realiza la revisión y proyección: mberriom. MSc farmacología.

Revisó: gpenuelas. Coordinadora Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.