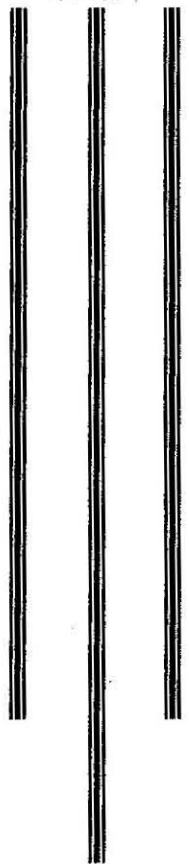




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



TESIS

Factores pronósticos que predicen respuesta completa y parcial a globulina antilinfocito en pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2001-2011.

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
 Hematología Pediátrica**

PRESENTA:

Aída Máshenka Moreno González

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Io Daiela Castillo Martínez

ASESOR DE TESIS:

Dra. Gabriela Tercero Quintanilla

México, D. F., febrero 2013



[Firma manuscrita]





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Aarón Pacheco Ríos
Subdirector de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Salvador Villalpando Carrión
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado
Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Io Daiela Castillo Martínez
Jefe del Servicio de Hematología Pediátrica
Tutor de tesis
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Gabriela Tercero Quintanilla
Tutor metodológico de tesis
Hospital Infantil de México Federico Gómez

INDICE

| | Página |
|----------------------------|--------|
| Antecedentes | 1 |
| Marco teórico | 2 |
| Planteamiento del problema | 6 |
| Justificación | 6 |
| Objetivos | 7 |
| Hipótesis | 7 |
| Metodología | 8 |
| Tipo de estudio | 8 |
| Lugar de realización | 8 |
| Población | 8 |
| Muestreo | 8 |
| Muestra | 8 |
| Criterios de inclusión | 9 |
| Criterios de exclusión | 9 |
| Descripción de variables | 10 |
| Descripción del estudio | 14 |
| Aspectos éticos | 14 |
| Limitación del estudio | 14 |
| Análisis estadístico | 14 |
| Resultados | 15 |
| Discusión | 27 |
| Conclusiones | 34 |
| Anexo 1 | 36 |
| Anexo 2 | 37 |
| Anexo 3 | 38 |
| Bibliografía | 39 |

FACTORES PRONÓSTICOS QUE PREDICEN RESPUESTA COMPLETA Y PARCIAL A GLOBULINA ANTILINFOCITO EN PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA IDIOPÁTICA GRAVE Y MUY GRAVE EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ, 2001-2011.

ANTECEDENTES

Paul Ehrlich describió el primer caso de anemia aplásica en 1888¹, al encontrar en la autopsia de una mujer embarazada que murió de anemia severa y neutropenia, una médula ósea con abundante grasa sin hematopoyesis. El término de anemia aplásica fue utilizado por primera vez por Anatole Chauffard en 1904², un hematólogo francés; y aunque no es el término más adecuado, ya que la enfermedad es una pancitopenia, el término continúa en uso hasta nuestros días. En los siguientes 40 años muchas condiciones que causan pancitopenia fueron confundidas con anemia aplásica basados en un estudio histológico de la médula ósea incompleto e inadecuado³. El desarrollo de instrumentos para realizar biopsias de médula ósea de forma percutánea en la segunda mitad del siglo XX mejoró la precisión diagnóstica. En 1972 Thomas y colaboradores establecieron el trasplante de médula ósea de un donador compatible como posible cura para este padecimiento⁴. Se pensó inicialmente que este padecimiento era resultado de una atrofia o lesión química a las células hematopoyéticas primitivas de la médula ósea, sin embargo, la recuperación de algunos pacientes que recibieron terapia inmunosupresora como parte del acondicionamiento para un trasplante de células madre hematopoyéticas sin haber injerto del donador, plantearon la posibilidad de que el padecimiento no fuera intrínseco a las células madre hematopoyéticas sino el resultado de una supresión de las células hematopoyéticas por células de sistema inmune, principalmente los linfocitos T⁵. Esta sospecha fue confirmada al administrar globulina antilinfocito a estos pacientes, presentando importante mejoría en la mayoría de los pacientes; se desconocía cuál era su mecanismo de acción, pero se sospechó que se tratara de reacciones autoinmunes que bloqueaban el desarrollo de células madre hematopoyéticas. Así mismo se ofreció una opción de sobrevida, en especial a los pacientes que no contaban con donador HLA compatible⁶. Desde entonces se ha acumulado evidencia de que un mecanismo celular autoinmune juega un papel importante en la etiología de las anemias aplásicas adquiridas. Varios estudios han confirmado la terapia inmunosupresora con globulina antilinfocito y ciclosporina como una opción terapéutica prometedora para los pacientes que no cuentan con un donador relacionado HLA compatible.⁷⁻¹¹

MARCO TEÓRICO

Los síndromes de falla medular congénitos y adquiridos se caracterizan por una reducción efectiva en la producción de eritrocitos, granulocitos y plaquetas por la médula ósea provocando citopenias periféricas. En el caso de anemia aplásica las tres líneas celulares están afectadas resultando en pancitopenia.

Una producción disminuida de células sanguíneas maduras puede ser resultado de una reducción en el número y función de sus progenitores. La anemia aplásica es un término descriptivo que se refiere a pancitopenia periférica resultante de una producción reducida o ausente de células en médula ósea. La anemia aplásica puede ser constitucional, asociada a síndromes congénitos que predisponen a falla medular; o puede ser secundaria a mielotóxicos en un huésped por lo demás normal. La distinción entre una anemia aplásica constitucional y una adquirida tiene importantes implicaciones en el manejo y tratamiento que recibirá el paciente, por lo que una búsqueda exhaustiva para descartar síndromes congénitos debe realizarse antes de iniciar cualquier terapia.⁹

La etiología de la pancitopenia varía ampliamente en los niños, desde una supresión medular viral transitoria hasta infiltración por algún proceso maligno. Dependiendo de la etiología, la presentación clínica puede variar desde fiebre, palidez o infección. El conocer la etiología exacta es importante para el tratamiento específico y para conocer el pronóstico. En un estudio realizado por Naseem S. y colaboradores en 2011 se reportó como causa más frecuente de pancitopenia la anemia aplásica (33.8%).¹⁰

Camitta y colaboradores clasificaron la gravedad de la anemia aplásica en un esfuerzo para poder comparar diversos grupos de pacientes y distintos tratamientos. El diagnóstico de anemia aplásica grave en un paciente debe incluir al menos dos de las siguientes anomalías: cuenta de neutrófilos totales menor a 500/ μ L, cuenta de plaquetas menor a 20 000/ μ L y una cuenta de reticulocitos absoluta igual o menor a 40×10^9 /L. Además, en la biopsia de médula ósea debe haber menos del 25% de la celularidad normal o menos del 30% de elementos hematopoyéticos.¹¹ Para la anemia aplásica muy grave, además de lo antes mencionado debe haber una cuenta de neutrófilos menor a 200/ μ L.¹² La definición de anemia aplásica leve y moderada, algunas veces llamada anemia hipoplásica, se distingue de la forma grave por la presencia de citopenias leves o moderadas y una celularidad medular deficiente. Estas definiciones son críticas para el pronóstico y la selección del tratamiento.

En cuanto a la epidemiología, varios estudios se han desarrollado en Europa estimando que la incidencia anual de anemia aplásica es de 2 casos por millón de habitantes por año. En estudios más recientes en Estados Unidos y algunos otros más pequeños en Europa, se han obtenido incidencias más altas, pero se han incluido síndromes mielodisplásicos, lo cual aumenta falsamente la incidencia. La anemia aplásica es más común en Asia (4 a 7 casos por millón de habitantes por año) que en países occidentales. En México, recientes estudios realizados en población pediátrica en hospitales del IMSS en el Distrito Federal estiman la incidencia en 4.8 casos nuevos por millón de habitantes por año en menores de 15 años y de 4.1 casos nuevos por millón de habitantes por año en mayores de 15 años.¹³ La incidencia de anemia aplásica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez no ha sido reportada.

En cuanto a la etiología de la anemia aplásica, cuando no se encuentra un factor causal, los casos se clasifican como idiopáticos. Una búsqueda exhaustiva del agente etiológico es importante ya que los pacientes pueden mejorar posterior a la eliminación de ese factor. Muchos pacientes han sido expuestos a agentes potencialmente mielosupresores y la posible asociación que se pueda encontrar depende de lo intensivo de la búsqueda. Sin embargo, en cuanto al curso, manejo y pronóstico de la enfermedad el factor que se encuentra más relacionado es el grado de depresión medular, más que el agente causal, y en muchas ocasiones el tratamiento será el mismo. La anemia aplásica idiopática es la más frecuente en pacientes menores de 20 años, reportando una incidencia del 50 a 70% de todos los casos de anemia aplásica.

A pesar de tratarse de una etiología idiopática, se han descrito distintos mecanismos fisiopatológicos en esta entidad; puede ser resultado de componentes celulares o humorales disminuidos en número o en función requeridos para una adecuada producción de elementos hematopoyéticos, o de factores exógenos que dañan o eliminan las células hematopoyéticas. Sin embargo, actualmente las líneas de estudio más aceptadas sugieren un fenómeno inmune como causa de la anemia aplásica. Se ha observado una recuperación autóloga posterior a trasplante de células madre hematopoyéticas HLA compatible y HLA-no compatible posterior al acondicionamiento con ciclofosfamida o globulina antilinfocito, sin importar si hay injerto; así como una recuperación en pacientes con administración de globulina antilinfocito y ciclosporina sin requerir trasplante y esto ha sugerido que la causa sea un mecanismo inmune.

La etiología inmune también es apoyada por la caracterización de linfocitos T en pacientes con anemia aplásica, encontrando clonas de linfocitos citotóxicos activados que sobreproducen citocinas e inhiben la hematopoyesis.

Actualmente existen dos tratamientos efectivos para esta patología: el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia inmunosupresora con globulina antilinfocito. Se han realizado varios estudios comparando ambos tratamientos, en éstos se concluye que el trasplante de células madre hematopoyéticas de un donador relacionado HLA-compatible es el tratamiento de elección en pacientes jóvenes, sin embargo solo el 30% de los pacientes con anemia aplásica grave y muy grave cuentan con un donador relacionado HLA-compatible por lo que en estos pacientes la terapia inmunosupresora sería el tratamiento de elección, reportando una tasa de respuesta de 71% con una probabilidad de sobrevida a 4 años superior al 90%.¹⁴

El mecanismo más conocido de acción de las globulinas antilinfocito es la capacidad de depletar los linfocitos T, tanto en el injerto como en el huésped. Se utiliza en varias condiciones clínicas como en la prevención o tratamiento de rescate en el rechazo agudo en trasplante de órganos sólidos, acondicionamiento para trasplante alogénico de células hematopoyéticas, enfermedad injerto contra huésped y tratamiento de anemia aplásica así como en varios padecimientos autoinmunes. Nuevas evidencias muestran que las globulinas antilinfocito no solo afectan los linfocitos T, sino otras células clave para lograr su actividad inmunosupresora; entre estos otros mecanismos de acción se incluyen la modulación de moléculas de superficie de adhesión y la expresión de receptores de citocinas, así mismo puede interferir con la función de otras células inmunes como linfocitos B, linfocitos T reguladores, linfocitos T citotóxicos y células dendríticas. Dentro de las otras acciones que tiene la globulina antilinfocito que aún no se determina qué función tienen en el tratamiento de este padecimiento se encuentran: aumento en el crecimiento de células CD34+ normales o mielodisplásicas y reducción de la expresión de Fas en las células CD34+ de médula ósea. Producen linfopenia durante e inmediatamente después de la administración del tratamiento y la reducción de linfocitos activados puede durar por meses. El tratamiento inmunosupresor se completa con la administración de ciclosporina que ejerce efecto inhibitorio sobre linfocitos T e inhibe la transcripción de interleucina 2 (IL-2) e interferón γ .¹⁵

La globulina antilinfocito es la fracción purificada de Inmunoglobulina G del suero de conejos, caballos y más raramente de cabras que son inmunizados con timocitos.¹⁶ De estos tres tipos las más utilizadas y las que se encuentran disponibles en nuestro país encontramos la globulina obtenida de conejo y la obtenida de caballo. En este momento existe gran controversia por determinar si existe diferencia de eficacia entre ambas, para lo cual se están realizando múltiples estudios, aún sin contar con resultados concluyentes.¹⁷

La respuesta al tratamiento con globulina antilinfocito se debe evaluar a los 6 meses posteriores a su administración de acuerdo a los siguientes criterios: ¹⁸

| | Respuesta completa | Respuesta parcial | Sin respuesta |
|-------------|--------------------|-------------------|---------------|
| Hemoglobina | ≥12g/dL | ≥8g/dL * | Resto |
| Plaquetas | ≥100 000/μL | ≥20 000/μL * | Resto |
| Neutrófilos | ≥1500/μL | ≥500/μL | Resto |

*: Independencia trasfusional. En cada categoría se requiere el cumplimiento para las tres series.

Dentro de la fisiopatología inmune de la anemia aplásica algunos factores se han intentado identificar como pronósticos; sin embargo, éstos no han sido ampliamente aceptados y menos en población pediátrica¹⁹⁻²⁰. Algunos grupos han demostrado que algunas variables de laboratorio se pueden asociar a una buena respuesta a la terapia inmunosupresora, pero estas variables aún son controversiales dado el número tan pequeño de niños que se han incluido en los estudios, además de la variabilidad de la terapia inmunosupresora que se ha administrado.²¹⁻²²

Las variables descritas son muy distintas entre diversos estudios, pero entre las más mencionadas se encuentran cuenta absoluta de leucocitos menor a 2000/μL, menor intervalo de tiempo entre diagnóstico y administración de globulina antilinfocito y sexo masculino²³. En otro estudio se refiere que los pacientes con anemia aplásica muy grave (cuenta de neutrófilos totales menor a 200/μL) responden mejor al tratamiento inmunosupresor²⁴ justificado en su etiología inmune. Se ha descrito en adultos que la cuenta de reticulocitos juega un factor importante pero en niños no se demostró. En niños lo que más se ha asociado a una adecuada respuesta a terapia inmunosupresora es una cuenta de leucocitos menor a 2000/μL, cuenta de linfocitos menor a 1500/μL, el tiempo entre el diagnóstico y la administración de tratamiento.²⁵

También se ha descrito la sobrecarga de hierro como un factor adverso para la respuesta posterior a globulina antilinfocito, este problema es presentado por muchos pacientes secundario a las múltiples transfusiones de concentrados eritrocitarios que requieren mientras se observa una respuesta y se logra independencia transfusional.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La terapia inmunosupresora con globulina antilinfocito es la primera opción de tratamiento para los pacientes con anemia aplásica idiopática que no cuentan con un donador de células madre hematopoyéticas relacionado HLA compatible. No existen estudios de revisión en los que se planteen qué factores identificables al diagnóstico nos predecirán una adecuada respuesta a este tratamiento. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez la aplicación de globulina antilinfocito es la primera opción terapéutica disponible para nuestros pacientes por lo que será importante determinar qué factores predicen una adecuada respuesta a este tratamiento a los 6 meses de administrado el medicamento.

JUSTIFICACIÓN

La terapia inmunosupresora con globulina antilinfocito es la primera opción de tratamiento para los pacientes con anemia aplásica idiopática que no cuentan con un donador de células madre hematopoyéticas relacionado HLA compatible, por lo que sería fundamental conocer cuáles son las características de estos pacientes al diagnóstico que les pronostiquen una respuesta favorable y a la larga una mejor sobrevida.

OBJETIVOS

GENERAL

- Identificar al momento del diagnóstico los factores pronósticos que predicen respuesta completa y parcial a globulina antilinfocito en pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia y prevalencia de anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos diez años.
- Comparar efectividad de globulina antilinfocito obtenida de caballo y la de conejo

HIPÓTESIS

- Los pacientes que presenten al diagnóstico una cuenta de leucocitos totales menor a 2000/ μ L tendrán una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor a los 6 meses.
- Los pacientes que presenten al diagnóstico una cuenta de linfocitos menor a 1500/ μ L tendrán una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor a los 6 meses.
- Los pacientes que presenten al diagnóstico un porcentaje de reticulocitos mayor al 1% tendrán una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor a los 6 meses.
- Los pacientes que presenten un tiempo menor entre el diagnóstico y la administración de globulina antilinfocito tendrán una mejor respuesta al tratamiento.
- La presencia de infecciones previas al inicio de tratamiento será un factor de mal pronóstico en cuanto a la respuesta a la globulina antilinfocito.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Servicio de Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F.

POBLACIÓN

Pacientes menores de 18 años con el diagnóstico de anemia aplásica idiopática grave y muy grave, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del 2001 al 2011.

MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos.

MUESTRA

La muestra estuvo conformada por 23 pacientes que recibieron globulina antilinfocito como tratamiento inicial.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años
- Diagnóstico de anemia aplásica realizado mediante biopsia de médula ósea con celularidad menor de 25% y que cumplan dos de los siguientes criterios:
 - Cuenta de neutrófilos menor 500/ μ L. (<200/ μ L para los muy graves)
 - Cuenta plaquetaria menor a 20 000/ μ L.
 - Cuenta de reticulocitos menor a 1%.
- Pacientes que se hayan diagnosticado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante los años 2001-2011 y que la anemia aplásica sea considerada idiopática.
- Pacientes que hayan recibido la globulina antilinfocito de acuerdo al protocolo del Hospital Infantil de México Federico Gómez (Anexo 1 y 2)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que hayan recibido tratamiento inmunosupresor previo.
- Pacientes con expedientes incompletos o donde no se encuentren los datos requeridos para la evaluación a los 6 meses
- Pacientes en los que se hayan documentado alguna causa determinada de anemia aplásica (no idiopática)

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

- **Edad:** Tiempo que ha vivido una persona.
Tipo de variable: cuantitativa discreta.
Categorías: años cumplidos por el paciente.
- **Sexo:** Definida en base a características fenotípicas sexuales
Tipo de variable: cualitativa nominal.
Categorías: niño o niña.
- **Origen:** Lugar donde reside el paciente.
Tipo de variable: cualitativa nominal.
Categoría: estado de la República Mexicana en el que reside el paciente.
- **Tipo de anemia aplásica:** Criterios descritos en la literatura para determinar la gravedad del padecimiento.
Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
Categorías: grave, muy grave.
- **Hemoglobina:** Cantidad de hemoglobina por unidad de volumen.
Tipo de variable: cualitativa dicotómica
Categorías: anemia grave (cifra de hemoglobina menor a 5g/dL) y anemia no grave (cifra de hemoglobina mayor a 5g/dL)
- **Hematócrito:** Porcentaje de volumen de la sangre que ocupan los eritrocitos.
Tipo de variable: cuantitativa continua.
Categorías: expresado en porcentaje.
- **Reticulocitos:** Cantidad cuantificada de reticulocitos por cada 100 eritrocitos en sangre periférica por observación de frotis.
Tipo de variable: cuantitativa continua.
Categorías: expresado en porcentaje.

- Leucocitos: Cantidad de leucocitos/ μL determinado por equipo Coulter en sangre periférica.
Tipo de variable: cualitativa dicotómica
Categorías: leucopenia grave (cuenta de leucocitos menor a $2000/\mu\text{L}$) y leucopenia no grave (cuenta de leucocitos mayor a $2000/\mu\text{L}$ y menor a $4500/\mu\text{L}$)
- Linfocitos totales: Número total de linfocitos calculado a partir del porcentaje de estas células en una cuenta manual realizada por microscopia en sangre periférica.
Tipo de variable: cualitativa dicotómica
Categorías: con linfopenia (linfocitos totales menores a $1500/\mu\text{L}$) y sin linfopenia (linfocitos totales mayores a $1500/\mu\text{L}$).
- Neutrófilos totales: Número de neutrófilos calculado a partir del porcentaje de estas células en una cuenta manual realizada por microscopia en sangre periférica.
Tipo de variable: cualitativa dicotómica
Categorías: neutropenia muy grave (neutrófilos totales menores a $200/\mu\text{L}$) y neutropenia (neutrófilos totales entre 200 y $1500/\mu\text{L}$)
- Plaquetas: Cantidad de plaquetas determinado por equipo Coulter en sangre periférica.
Tipo de variable: cualitativa dicotómica
Categorías: trombocitopenia grave (cifra plaquetaria menor a $10 \times 10^9/\text{L}$) y trombocitopenia no grave (cifra plaquetaria mayor a $10 \times 10^9/\text{L}$).
- Trasfusión de concentrado eritrocitario: Administración de un paquete globular calculado a 15ml/kg dosis, desde el momento del diagnóstico hasta la evaluación de respuesta a globulina antilinfocito (6 meses).
Tipo de variable: cuantitativa discreta.
Categorías: expresada en número de concentrados eritrocitarios.

- **Trasfusión de concentrado plaquetario:** Administración de un concentrado plaquetario calculado a $4U_{m^2SC}$ dosis, desde el momento del diagnóstico hasta la evaluación de respuesta a globulina antilinfocito (6 meses).
Tipo de variable: cuantitativa discreta.
Categorías: expresada en número de concentrados plaquetarios.
- **Ferritina:** Cantidad de ferritina determinada en suero por equipo automatizado.
Tipo de variable: cuantitativa continua.
Categorías: expresado en ng/mL.
- **Infecciones previas:** Antecedente de infecciones previas al diagnóstico de anemia aplásica, documentada clínicamente y por el servicio de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Tipo de variable: cualitativa nominal.
Categorías: presente o ausente.
- **Tipo de infección:** Localización anatómica del proceso infeccioso.
Tipo de variable: cualitativa nominal politómica.
Categorías: Sepsis, celulitis, neumonía, colitis neutropénica, faringitis, mucositis, absceso periodontal, candidiasis, aspergilosis, varicela.
- **Antibióticos:** Antibióticos registrados por enfermería desde su ingreso hasta la aplicación de globulina antilinfocito.
Tipo de variable: cualitativa nominal politómica.
Categorías: Dicloxacilina, clindamicina, cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxona, cefepime, amikacina, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, anfotericina, caspofungina, voriconazol, aciclovir. Esta variable para su análisis se dividió en 2 categorías, pacientes que recibieron menos de tres antibióticos y pacientes que recibieron más de tres.

- Infección por Virus Epstein-Barr: Presencia de anticuerpos o carga viral del virus Epstein-Barr.
Tipo de variable: cualitativa nominal.
Categorías: Positivo (EBNA positivo e IgM positivo, carga viral por PCR positiva) o negativo.
- Tipo de globulina antilinfocito: Globulina empleada de acuerdo a obtención equina o de conejo.
Tipo de variable: cualitativa nominal.
Categorías: conejo (Timoglobulina®) o caballo (ATGAM®).
- Dosis de globulina antilinfocito: Cantidad de globulina antilinfocito administrada a cada paciente.
Tipo de variable: cuantitativa continua.
Categorías: expresada en mg/kg/día.
- Tiempo entre el diagnóstico y tratamiento: Tiempo transcurrido desde que se establece el diagnóstico y se inicia el tratamiento con globulina antilinfocito.
Tipo de variable: cualitativa dicotómica
Categorías: tiempo transcurrido menor a 30 días y tiempo transcurrido mayor a 30 días.
- Respuesta: Medición por parámetros definidos en la literatura de la eficacia del tratamiento con globulina antilinfocito en cada paciente.
Tipo de variable: cualitativa nominal.
Categorías: completa, parcial, sin respuesta.

| | Respuesta completa | Respuesta parcial | Sin respuesta |
|-------------|--------------------|-------------------|---------------|
| Hemoglobina | ≥12g/dL | ≥8g/dL * | Resto |
| Plaquetas | ≥100 000/μL | ≥20 000/μL * | Resto |
| Neutrófilos | ≥1500/μL | ≥500/μL | Resto |

*: Independencia trasfusional. En cada categoría se requiere el cumplimiento para las tres series.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y se registraron los datos en una hoja de recolección de datos diseñada para este estudio. (Anexo 3).

ASPECTOS ÉTICOS

Por ser éste un estudio retrospectivo con base a la revisión de expedientes clínicos, se considera sin riesgo, motivo por el cual no fue necesario el consentimiento informado de participación de los pacientes y/o sus padres.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Debido a que la muestra es pequeña, solo puede considerarse éste un estudio con valor descriptivo y sin posibilidades de generalizar los resultados a la población infantil que presenta anemia aplásica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

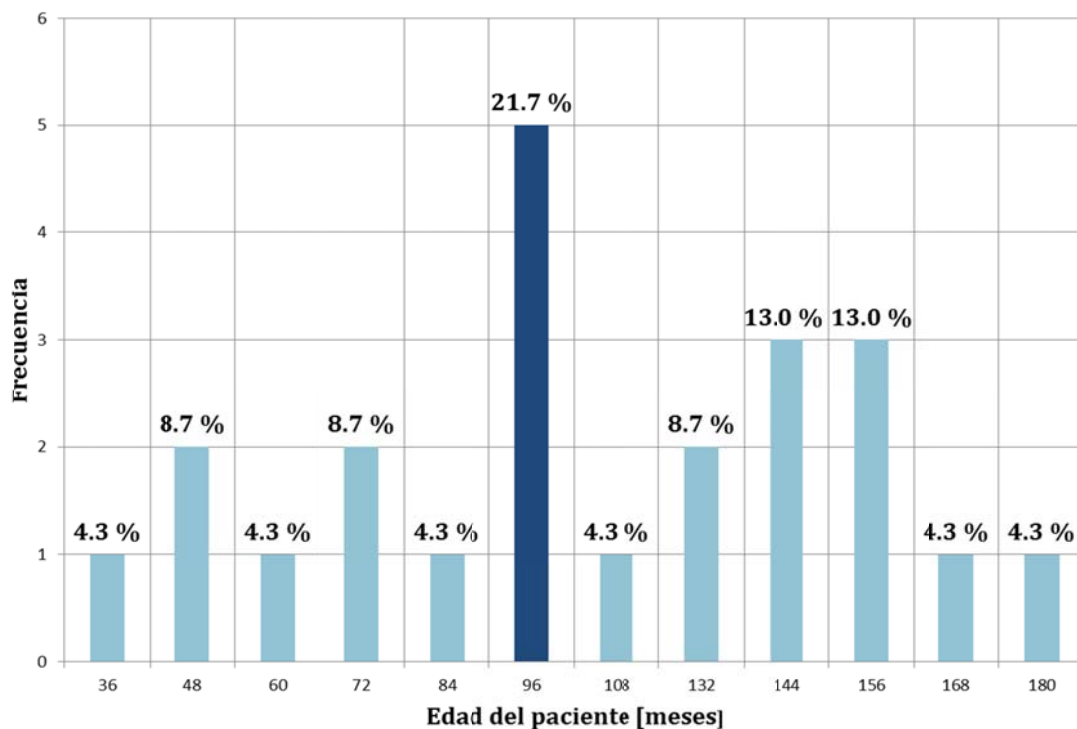
A través del paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 16.0) se determinó la distribución de las variables. Así mismo se realizó una estadística descriptiva (medidas de tendencia central y de dispersión) de cada una de las variables y para determinar la presencia de algún factor pronóstico, se utilizó la prueba estadística de chi cuadrada (X^2).

RESULTADOS

Se revisaron 117 expedientes del archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez del periodo comprendido entre 2001 y 2011, que correspondían al diagnóstico de anemia aplásica (D61.9), de los cuales solo 23 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

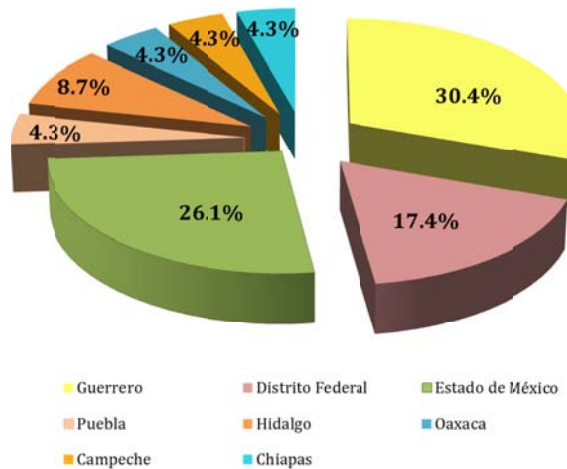
La prevalencia de la anemia aplásica idiopática grave y muy grave fue de 38 casos en los últimos diez años. La incidencia fue de 4 casos nuevos por año. El rango de edad fue de 3 a 15 años con una mediana de 8 años (96 meses).

Distribución de edades de los pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez



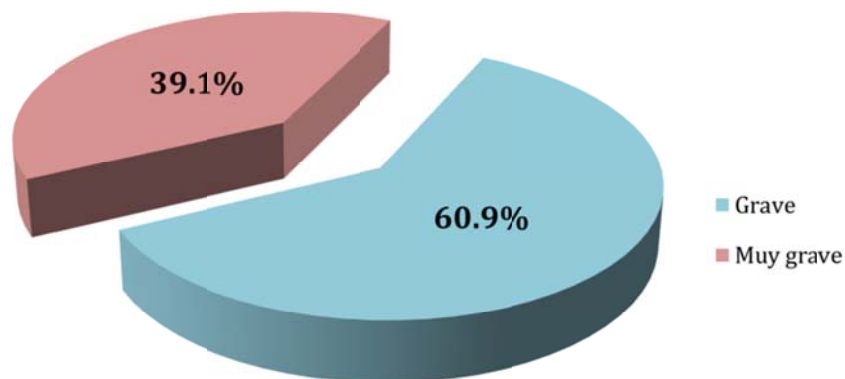
En cuanto al lugar de origen, el estado de la República con una mayor prevalencia fue Guerrero con 7 casos (30.4%), seguido por el Estado de México con 6 casos (26.1%) y el Distrito Federal con 4 casos (17.4%).

Lugares de origen de los pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez



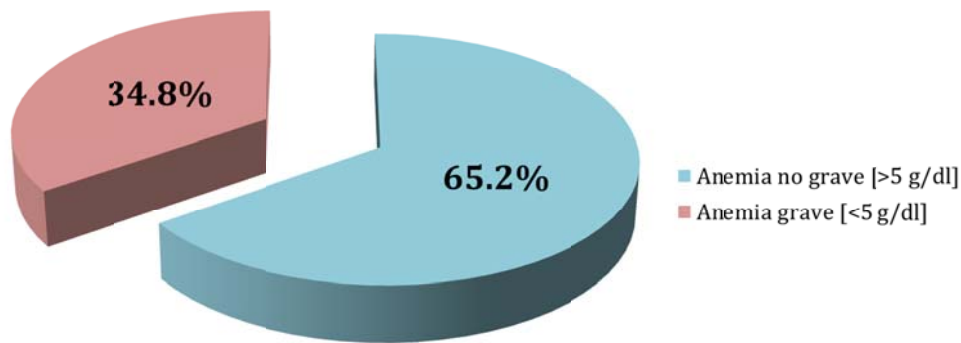
En cuanto al tipo de anemia aplásica clasificada según la gravedad, se encontró anemia aplásica grave en 14 pacientes (60.9%) y muy grave en 9 pacientes (39.1%).

Tipo de anemia aplásica idiopática en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez



Los valores de hemoglobina fluctuaron entre 1.2g/dL y 14.5g/dL, con una mediana de 5.4g/dL. En esta variable se dividió la muestra en dos parámetros: anemia grave (cifra de hemoglobina menor a 5g/dL) y anemia no grave (cifra de hemoglobina mayor a 5g/dL) encontrando 8 pacientes con anemia grave (34.8%) y 15 pacientes con anemia no grave (65.2%).

Cifra de hemoglobina en los pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

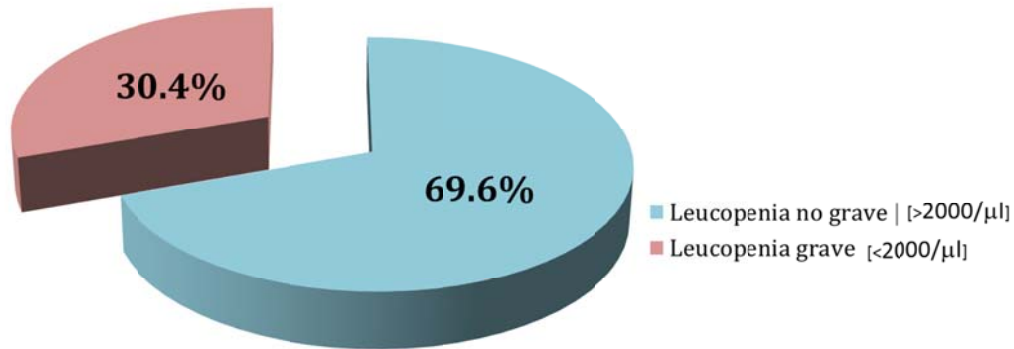


Rango de resultados: 1.2 - 14.5 gr/dl

En cuanto al hematocrito inicial los valores comprendieron un rango entre 4% y 44.2% con una mediana de 16.5%. La cuenta de reticulocitos al diagnóstico tuvo un rango de 0% a 1.4% con una mediana de 0.2%.

Los valores de leucocitos iniciales tuvieron un rango de 1300/ μ L a 8600/ μ L con una mediana en 2600/ μ L, se dividió la muestra en pacientes con leucopenia grave (cuenta de leucocitos menor a 2000/ μ L) y leucopenia no grave (cuenta de leucocitos mayor a 2000/ μ L y menor a 4500/ μ L) encontrando 7 pacientes con leucopenia grave (30.4%) y 16 pacientes con leucopenia no grave (69.6%)

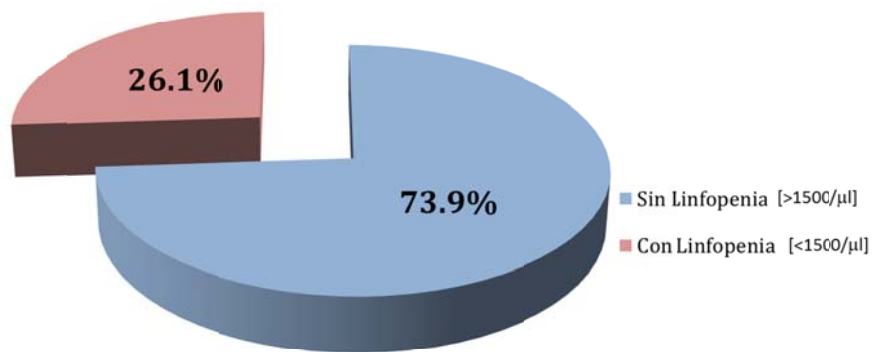
Leucocitos en pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez



Rango de resultados: 1300-8600 / μl

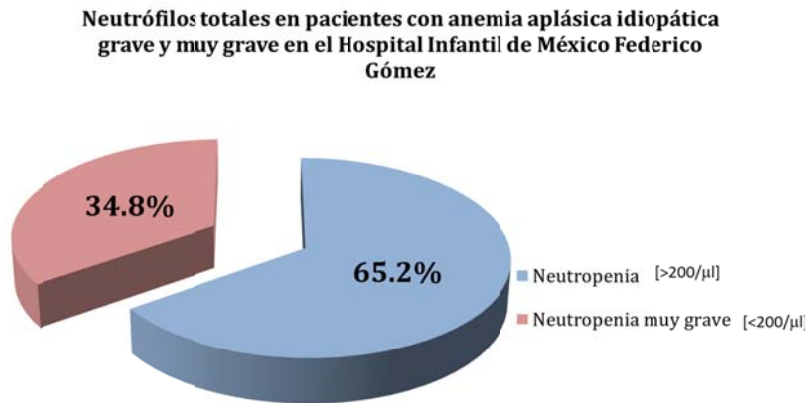
Para los linfocitos totales los valores oscilaron entre 969/ μL y 4472/ μL con una mediana en 1960/ μL , se estratificó la muestra en pacientes que presentaron linfopenia (linfocitos totales menores a 1500/ μL) y pacientes sin linfopenia (linfocitos totales mayores a 1500/ μL). Se encontraron 6 pacientes con linfopenia (26.1%) y 17 pacientes sin linfopenia (73.9%).

Linfocitos totales en pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez



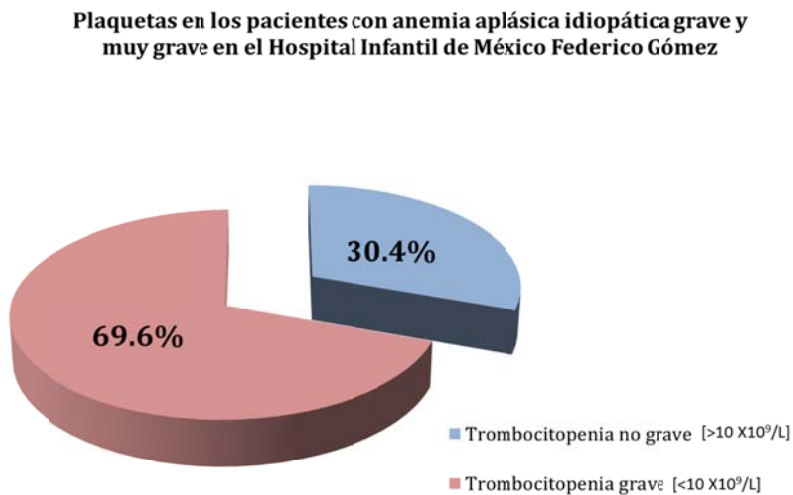
Rango de resultados: 969-4472/ μl

En cuanto a la cifra de neutrófilos totales los valores fluctuaron entre 30/ μ L y 3612/ μ L con una mediana en 400/ μ L. Se separó la muestra en pacientes con neutropenia muy grave (neutrófilos totales menores a 200/ μ L) y neutropenia (neutrófilos totales entre 200 y 1500/ μ L), localizando 8 pacientes con neutropenia muy grave (34.8%) y 15 pacientes con neutropenia (69.6%).



Rango de resultados: 30-3612/ μ l

La cifra de plaquetas inicial varió entre 1 x 10⁹/L y 23 x 10⁹/L con una mediana en 6 x 10⁹/L. Se dividió la muestra en trombocitopenia grave (cifra plaquetaria menor a 10 x 10⁹/L) y trombocitopenia no grave (cifra plaquetaria mayor a 10 x 10⁹/L), encontrando 16 pacientes con trombocitopenia grave (69.6%) y 7 pacientes con trombocitopenia no grave (30.4%).

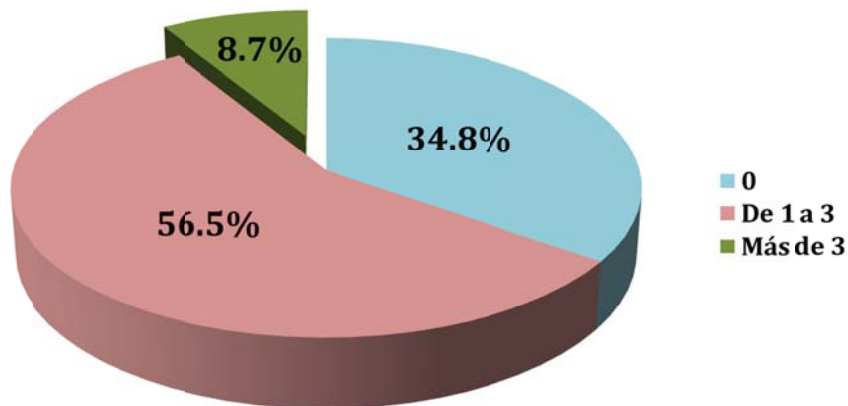


Rango de resultados: 1 X 10⁹-23 X 10⁹ /l

En cuanto al número de concentrados eritrocitarios trasfundidos a cada paciente el rango varió de 0 a 30 concentrados, con una mediana de 7 concentrados eritrocitarios. Para los concentrados plaquetarios el rango fluctuó entre 0 y 39, con una mediana de 8 concentrados plaquetarios.

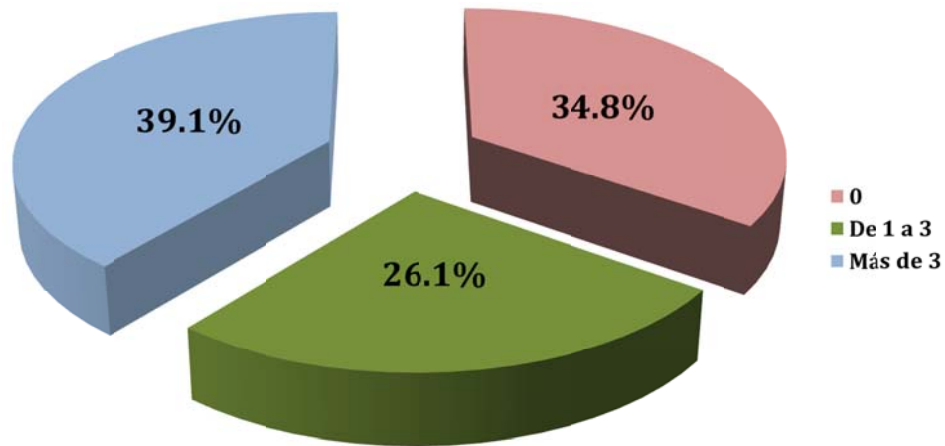
Para las infecciones previas se reportaron sepsis, candidiasis, neumonía, celulitis, faringitis, mucositis, absceso periodontal, aspergilosis y varicela. Los tipos de infecciones más frecuentemente documentadas fueron sepsis y neumonía con 5 casos, seguida de candidiasis con 3 casos. Ocho pacientes no presentaron ninguna infección y 2 pacientes presentaron más de 3 procesos infecciosos (8.7%).

Infecciones previas en pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez



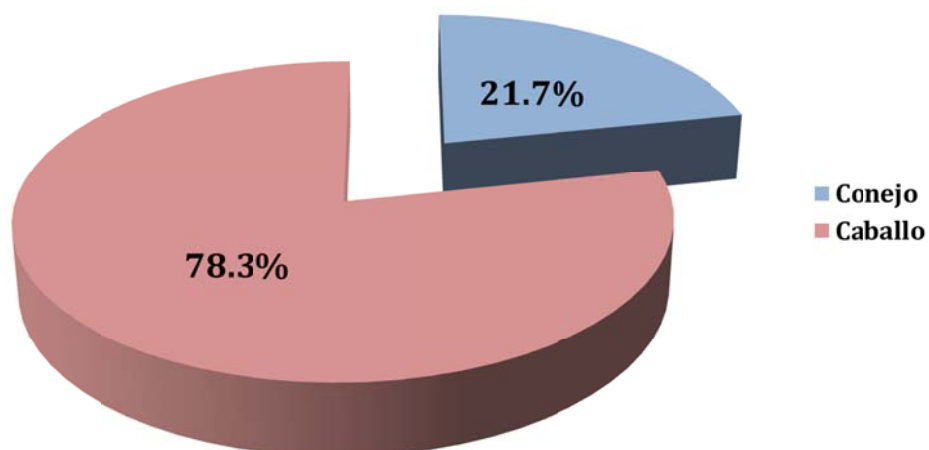
En cuanto a los antibióticos administrados a los pacientes se utilizaron dicloxacilina, clindamicina, amikacina, cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxona, cefepime, piperacilina/tazobactam, meropenem, aciclovir, anfotericina, voriconazol y caspofungina. Se dividió la muestra en pacientes a quienes se les administraron menos de 3 antibióticos y pacientes que recibieron más de 3 antibióticos; encontramos 14 pacientes que recibieron menos de 3 antibióticos (60.9%) de los cuales 8 sujetos no recibieron ninguno (34.8%), y 9 pacientes recibieron más de 3 antibióticos (39.1%).

Uso de antibióticos en pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez



En cuanto al tipo de globulina administrada: 5 pacientes recibieron globulina antilinfocito obtenida de conejo Timoglobulina® (21.7%) y 18 pacientes, globulina antilinfocito equina ATGAM® (78.3%).

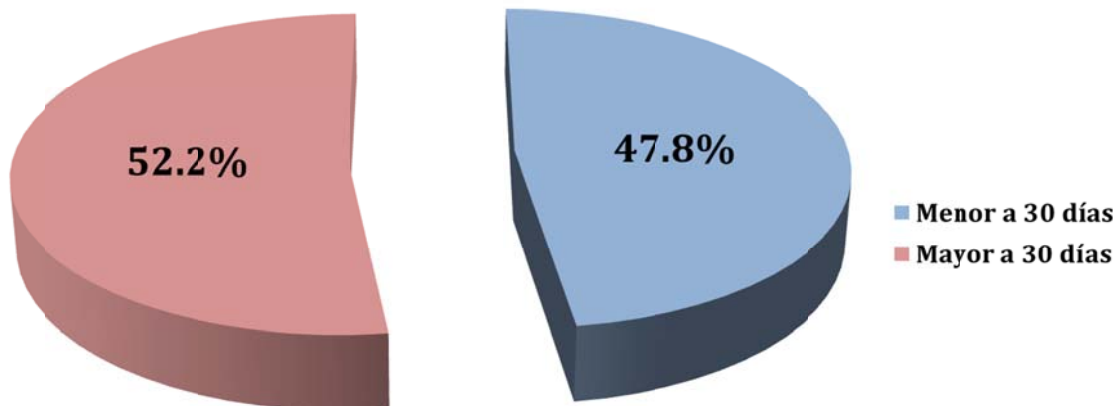
Tipo de globulina antilinfocito utilizada en los pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez



Para la dosis de Timoglobulina® administrada el rango fluctuó entre 3mgkgdía y 3.8mgkgdía, con una mediana en 3mgkgdía; y para ATGAM® la dosis varió entre 30mgkgdía y 40mgkgdía con una mediana de 40mgkgdía.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la administración de la globulina antilinfocito varió entre 10 y 330 días, la mediana se ubicó a los 60 días. Se dividió la muestra en dos grupos: tiempo transcurrido menor a 30 días y mayor a 30 días, encontrando 11 pacientes que recibieron el tratamiento en un periodo menor a 30 días (47.8%) y 12 pacientes que lo recibieron después de 30 días (52.2%).

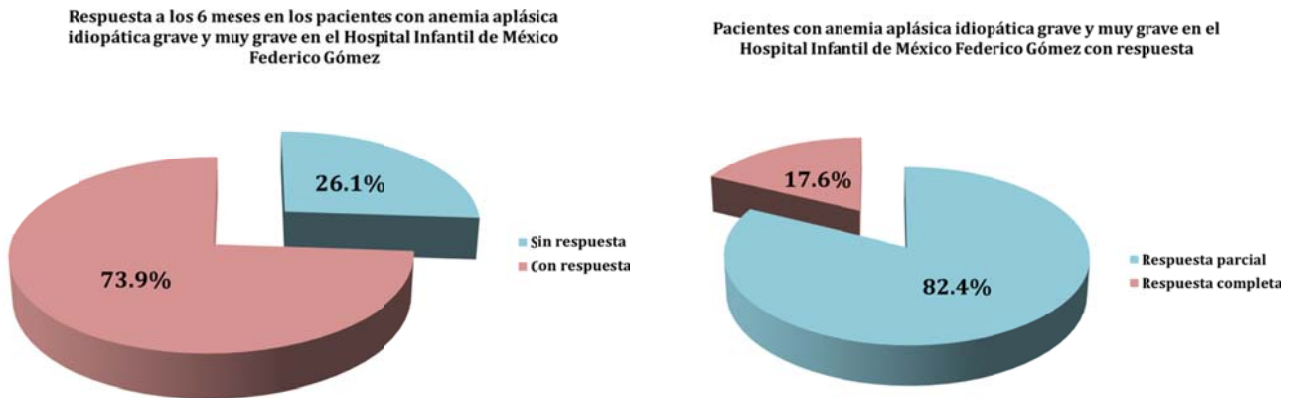
Tiempo entre diagnóstico y tratamiento en los pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez



Rango de resultados: 10 - 330 días

Para la respuesta al tratamiento evaluada a los 6 meses posterior a la administración de globulina antilinfocito encontramos 6 pacientes sin respuesta (26.1%) y 17 pacientes con respuesta (73.9%), de los cuales 3 tuvieron respuesta completa (17.6%) y 14 respuesta parcial (82.4%).

FACTORES PRONÓSTICOS QUE PREDICEN RESPUESTA COMPLETA Y PARCIAL A GLOBULINA ANTILINFOCITO EN PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA IDIOPÁTICA GRAVE Y MUY GRAVE EN EL HIMFG, 2001-2011.



Los factores pronósticos al diagnóstico para una respuesta adecuada (respuesta parcial y respuesta completa) a la globulina antilinfocito fueron evaluados mediante la prueba de chi cuadrada obteniendo los siguientes resultados:

| Variable | Valor X ² | p* |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|-------|
| Tipo de anemia aplásica (grave y muy grave) | 6.832 | 0.009 |
| Hemoglobina (anemia grave y no grave.) | 1.279 | 0.258 |
| Hematocrito | 0.015 | 0.901 |
| Reticulocitos | 1.275 | 0.259 |
| Leucocitos (leucopenia grave y no grave) | 0.032 | 0.858 |
| Linfocitos (con linfopenia y sin linfopenia) | 0.214 | 0.644 |
| Neutrófilos totales (neutropenia y neutropenia muy grave) | 8.46 | 0.004 |
| Plaquetas (trombocitopenia grave y no grave) | 5.232 | 0.022 |
| Concentrado eritrocitario | 0.397 | 0.529 |
| Concentrado plaquetario | 1.780 | 0.182 |
| Infecciones previas (menos 3 episodios) | 5.952 | 0.015 |
| Antibióticos | 2.554 | 0.110 |
| Tipo de globulina antilinfocito | 0.128 | 0.720 |
| Tiempo entre diagnóstico y tratamiento | 0.015 | 0.901 |

p*: Valor de p significativo ≤ 0.05

Por lo que se identificaron los siguientes factores pronósticos:

| Variable | Valor X ² | p* | Valor factor | IC95% |
|------------------------------------|----------------------|-------|--------------|---------------|
| Tipo de anemia aplásica grave | 6.832 | 0.009 | 0.620 | (0.005-0.693) |
| Neutrófilos totales (NT 200-1500) | 8.46 | 0.004 | 0.043 | (0.004-0.513) |
| Plaquetas (Plaq <10 000) | 5.232 | 0.022 | 1.600 | (1.095-2.339) |
| Infecciones previas (<3 episodios) | 5.952 | 0.015 | 0.190 | (0.079-0.460) |

p*: Valor de p significativo ≤ 0.05, NT: Neutrófilos totales, Plaq: Plaquetas

En cuanto a los factores pronósticos obtenidos, se analizó cada uno encontrando lo siguiente:

El tipo de anemia aplásica, de acuerdo a la que se clasifica al diagnóstico, mostró que las anemias aplásicas graves presentaron mayor número de pacientes con respuesta en comparación a las anemias aplásicas muy graves.

| | | Respuesta a los 6 meses | | Total |
|----------|-----------|-------------------------|---------------|-------|
| | | Sin respuesta | Con respuesta | |
| Gravedad | Grave | 1 | 13 | 14 |
| | Muy grave | 5 | 4 | 9 |
| Total | | 6 | 17 | 23 |

En cuanto a la cifra de neutrófilos totales, los pacientes con una neutropenia muy severa (menor a 200/ μ L) tuvieron menor tasa de respuesta que los pacientes con cuenta de neutrófilos totales entre 200/ μ L. y 1500/ μ L.

| | | Respuesta a los 6 meses | | Total |
|-------------|-------------------|-------------------------|---------------|-------|
| | | Sin respuesta | Con respuesta | |
| Neutropenia | 200-1500/ μ L | 1 | 14 | 15 |
| | <200/ μ L | 5 | 3 | 8 |
| | Total | 6 | 17 | 23 |

Para la cuenta plaquetaria se encontró que los pacientes con trombocitopenia menor a 10×10^9 /L tuvieron menor porcentaje de respuesta al tratamiento inmunosupresor comparado con los que tuvieron plaquetas por arriba de 10×10^9 /L.

| | | Respuesta a los 6 meses | | Total |
|-----------|-----------------------|-------------------------|---------------|-------|
| | | Sin respuesta | Con respuesta | |
| Plaquetas | > 10×10^9 /L | 0 | 7 | 7 |
| | < 10×10^9 /L | 6 | 10 | 16 |
| | Total | 6 | 17 | 23 |

Los pacientes con antecedente más de tres procesos infecciosos tuvieron menor respuesta que los pacientes con menos de tres infecciones documentadas:

| | | Respuesta a los 6 meses | | Total |
|-------------|------------|-------------------------|---------------|-------|
| | | Sin respuesta | Con respuesta | |
| Infecciones | Menos de 3 | 4 | 17 | 21 |
| | Más de 3 | 2 | 0 | 2 |
| | Total | 6 | 17 | 23 |

DISCUSIÓN

En total se encontraron 38 pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de anemia aplásica idiopática grave y muy grave, pero por distintos motivos no fueron candidatos a recibir este tratamiento, entre las causas más frecuentes para no recibirlo fue la falta de disponibilidad de la globulina antilinfocito en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, por lo que fue necesario referirlos a otras instituciones para que se les administrara el tratamiento, y por lo tanto se perdió el seguimiento. Lo anterior refleja una necesidad de incluir este medicamento en el cuadro básico.

Finalmente se pudieron recabar los datos de 23 pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave que recibieron tratamiento inmunosupresor con globulina antilinfocito, para poder determinar qué factores les daban mejor probabilidad de presentar una adecuada respuesta, motivo de nuestro estudio.

Entre los datos encontrados en la población estudiada, la edad más frecuentemente encontrada fue de 8 años, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura mundial²⁶, la distribución de sexo fue muy parecida entre ambos, sin predominio del sexo masculino como se ha descrito en otros estudios.²⁶

En cuanto al lugar de origen llama la atención que el estado de la República Mexicana con más casos de anemia aplásica es Guerrero y la mayoría de los pacientes proviene de áreas rurales por lo que deberán realizarse estudios en estas regiones para determinar si existe algún factor de riesgo específico para desarrollar este padecimiento (como exposición a mielotóxicos) y tratar de erradicarlo para evitar enfermedades tan graves como ésta. Los pacientes al provenir de medio rural, en la mayoría de los casos son de escasos recursos, haciendo más difícil la obtención del medicamento inmunosupresor o, si fueran necesarias, otras opciones de tratamiento como el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El estado de México ocupa el segundo lugar en frecuencia, sin embargo aquí los pacientes provenían de distintas áreas del estado por lo que sería difícil identificar algún factor de riesgo propio de la región.

Al clasificarse la anemia aplásica de acuerdo a la gravedad según los criterios establecidos por Camitta²² encontramos 60.9% pacientes con anemia aplásica grave y el 39.1% con anemia aplásica muy grave, lo cual difiere de otros estudios en los que la anemia aplásica muy grave es la más frecuente.^{26,27}

Esto puede ser debido a que el Hospital Infantil de México Federico Gómez, al ser un hospital de referencia, recibe pacientes después de ser valorados en otros hospitales, por lo que los pacientes con anemia aplásica muy grave no llegan finalmente a nuestro hospital porque fallecen antes.

La gravedad con la se clasificó a los pacientes fue tomada de los datos del expediente, encontrando un paciente con una cuenta de neutrófilos totales mayor a $200/\mu\text{L}$ clasificado como anemia aplásica muy grave y en base a éste diagnóstico se administró el tratamiento inmunosupresor, por lo que los pacientes clasificados como muy graves no concuerdan con el número de pacientes con una cuenta menor a $200/\mu\text{L}$ (lo cual hace la diferencia entre grave y muy grave).

Los valores de hemoglobina que se analizaron como factor pronóstico, no se encontraron con diferencias significativas, esto se puede deber a que hubo pacientes que acudieron a nuestro hospital con administración previa de concentrados eritrocitarios, por lo que esta cifra no siempre fue confiable. Aunado a esto, los pacientes con cifra más baja de hemoglobina son los que tienen mayor requerimiento trasfusional, ocasionando mayor sobrecarga de hierro, calculada por la cantidad de ferritina en suero. Este parámetro, aunque se intentó analizar, se encontró que la mayoría de los pacientes no cuentan con él (más del 15% de la muestra) por lo que no se pudo valorar. El motivo más importante para que no esté disponible es que no se realiza de forma rutinaria en nuestro hospital por lo que los pacientes deben pagarlo, y como ya se mencionó, la mayoría de nuestros pacientes cuentan con muy escasos recursos, no logrando solventar el gasto. Es importante hacer hincapié en la importancia de contar con este dato en los pacientes con este tipo de padecimiento, ya que se ha descrito que la sobrecarga de hierro es un factor de mal pronóstico para la respuesta medular posterior a la administración de globulina antilinfocito o para un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La sobrecarga de hierro ocasiona daño oxidativo afectando lípidos, proteínas y moléculas de ADN dando como resultado la descomposición de moléculas de lípidos con el concomitante efecto en la integridad de los organelos que pueden llevar a la muerte celular. Otro efecto de los radicales es la producción aumentada del factor transformante de crecimiento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) que conduce a una síntesis aumentada de colágena y fibrosis.²⁸

Lo anterior es importante porque el daño por la sobrecarga de hierro puede conducir a toxicidad cardiaca, pancreática, hipofisaria y hepática; ésta última también se puede exacerbar por el uso de ciclosporina, que es parte del protocolo de la terapia inmunosupresora posterior a la globulina antilinfocito. Por lo que será de suma importancia realizar la determinación de ferritina de forma rutinaria en nuestro hospital para determinar de forma oportuna qué pacientes son candidatos a tratamiento quelante de hierro

Los reticulocitos, al igual que la cifra de hemoglobina, nos reflejan la respuesta medular residual y está descrito como factor de buen pronóstico en adultos con anemia aplásica el tener una cuenta de reticulocitos mayor. Sin embargo en este estudio no se demostró ningún valor pronóstico para este parámetro, esto pudo deberse a que el rango del valor de reticulocitos fue muy reducido.

La cifra de leucocitos y linfocitos, aunque no están dentro los criterios de gravedad, nos hablan del grado de supresión medular y tomando en cuenta que es secundario a un proceso inmunológico y la globulina antilinfocito depletará, entre otros los linfocitos T citotóxicos que causan la destrucción de células hematopoyéticas; en pacientes con un proceso de destrucción inmune más severo el tratamiento que detiene este proceso será más eficaz. Por lo anterior se refiere en varios estudios que los pacientes con una cuenta, tanto de leucocitos como de linfocitos, más baja tendrán mejor respuesta. En nuestro estudio no encontramos esta relación.

Para la cifra de neutrófilos totales, al igual que para los leucocitos y linfocitos, está descrito que a cifras más bajas hay una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor; sin embargo ésto no se corrobora en nuestro estudio. La mayoría de nuestros pacientes tuvieron cifras de neutrófilos mayores a $200/\mu\text{L}$ clasificando a la anemia aplásica como grave, y fue en éstos pacientes que se encontró una mejor respuesta, dejando como factor de buen pronóstico el tener una cuenta de neutrófilos mayor a $200/\mu\text{L}$.

La trombocitopenia es un criterio de anemia aplásica, pero no se considera criterio de gravedad, ni tampoco está descrito como factor pronóstico para una respuesta al tratamiento inmunosupresor. Se encontró que la mayor parte de nuestros pacientes debutaban con trombocitopenia grave, tal como está descrito en otros estudios, sin embargo a diferencia de la literatura²⁶, en nuestro estudio identificamos a la trombocitopenia grave como factor pronóstico de que no habrá respuesta a la globulina antilinfocito.

El requerimiento trasfusional en cada uno de los pacientes varió de forma muy importante, ya que los rangos para concentrado eritrocitario se encontraron entre 0 y 30 transfusiones, y para concentrados plaquetarios entre 0 y 39, no encontramos ninguna relación con la respuesta al tratamiento. Esta variabilidad entre los pacientes puede ser secundaria al tiempo de evolución que llevaban los pacientes con este padecimiento, haciendo necesaria la transfusión previa al diagnóstico, tanto en el Hospital Infantil de México, como en otros hospitales; y cuando se realizaron transfusiones en otros hospitales, en la mayoría de los casos el número total de concentrados trasfundidos no fue confiable por falta de registro en los resúmenes de referencia.

La presencia de infección por EBV no pudo ser analizada ya que más del 15% de la muestra no contaba con ningún estudio para determinar si la presentó o no, aunado a que no está referido en otros estudios como factor pronóstico.

En cuanto a las infecciones previas, lo más frecuentemente encontrado fueron sepsis y neumonía, lo cual nos habla de la vulnerabilidad de estos pacientes a infecciones predominantemente bacterianas, por lo que será importante mantener un adecuado aislamiento mientras se encuentran en el hospital, lo cual en muchas ocasiones no logramos realizar por falta de disponibilidad de espacio, así como mantener al paciente lo menos invadido posible, es decir evitar sondas uretrales, catéteres, venoclisis, etc. Ocho pacientes no presentaron ninguna infección y dos presentaron más de 3 procesos infecciosos, éstos últimos fallecieron a consecuencia de los procesos sépticos. Se encontró que los pacientes con menos de 3 procesos infecciosos presentan mejor respuesta a la globulina antilinfocito. Esto está estrechamente ligado al uso de antibióticos, sin embargo no se encontró ninguna relación pronóstica entre el número de antibióticos utilizados o algún antibiótico más empleado con la respuesta al tratamiento inmunosupresor.

Como ya se mencionó previamente en este momento existe controversia para definir si alguna de las dos globulinas antilinfocito es superior, en nuestro estudio se administró Timoglobulina® a 5 pacientes y ATGAM® a 18, el número de niños que recibieron cada tipo de globulina varía ya que la globulina antilinfocito equina era la única disponible en nuestro país cuando se empezó a utilizar y hasta 2009 se tuvo disponible la Timoglobulina®. Actualmente solo contamos con Timoglobulina® en el mercado y de acuerdo a los estudios que se vayan realizando se definirá cuál es mejor y si volverá a comercializarse la ATGAM®.

En nuestro estudio no encontramos que alguna de las dos globulinas fuera más eficaz que la otra, sin embargo la muestra de pacientes que recibió cada tipo no es equiparable, por lo que este estudio no es concluyente en este aspecto. Debemos mantenernos pendientes de los resultados que arrojen los estudios que se están realizando para analizar el tipo de globulina más eficaz y posteriormente, realizar nuevos estudios comparando la efectividad entre ambas en nuestra población.

En cuanto a la dosis administrada de Timoglobulina® y ATGAM®, a pesar de estar descrita en el protocolo de administración, tuvo ligeras diferencias con éste, ya que no siempre se tuvo disponible todo el medicamento necesario para completar la dosis. Sin embargo, las variaciones son mínimas y no encontramos que el recibir una dosis menor fuera un factor de riesgo para que no hubiera respuesta, pero esto no debe ser justificación para no contar con la dosis completa que requiere cada paciente de forma ideal.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la administración de globulina antilinfocito varió de forma muy importante de 10 hasta 330 días, con una mediana de 60 días. En la literatura está descrito como factor pronóstico para una adecuada respuesta que el tratamiento sea administrado en el menor tiempo posible, encontrando diferencia favorable entre los pacientes que la reciben dentro de los primeros 30 días ya realizado el diagnóstico²⁶. En nuestro hospital el porcentaje de pacientes que la recibieron antes y después de los 30 días fue muy similar, 47.8% y 52.2% respectivamente. No se encontró como factor pronóstico para la respuesta, pero mientras más tiempo trascurra entre el diagnóstico y el tratamiento más complicaciones pueden presentar los pacientes: mayor requerimiento trasfusional, mayor riesgo de infecciones, mayor sobrecarga de hierro, por lo que deberá procurarse conseguir la globulina en el menor tiempo posible.

Uno de los parámetros más importantes en los estudios de anemia aplásica es la respuesta al tratamiento inmunosupresor, en nuestro estudio encontramos una frecuencia de respuesta similar a la reportada en la literatura. El 74% de los pacientes tuvo respuesta (parcial o completa), comparado con el 71% reportado en otros estudios²⁸. En cuanto al porcentaje de respuesta, se tuvo una respuesta completa en 13% y una parcial en 60%, resultados similares a otros estudios.

Esto nos habla de que el protocolo utilizado para la administración de globulina antilinfocito es adecuado, ya que la frecuencia de respuesta de similar al de otros países con más recursos de los que contamos en nuestro hospital.

Ya dentro de los factores pronósticos para una adecuada respuesta, ya sea parcial o completa, encontramos tres:

- Anemia aplásica grave
- Neutropenia entre 200 y 1500/ μ L
- Menos de tres infecciones previas

Estos tres parámetros están muy relacionados entre sí, ya que para clasificar a la anemia aplásica idiopática como grave se requiere que el paciente tenga una cuenta de neutrófilos totales mayor a 200/ μ L, que es el otro factor de buen pronóstico identificado en nuestro estudio; esto varía del resto de los estudios reportados, ya que se describe que los pacientes con anemia aplásica muy severa tienen una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor, esto es explicado debido a que si la etiología es inmune y el tratamiento que se administra es inmunosupresor, mientras más actividad tengan los linfocitos T que suprimen a las células hematopoyéticas, más se podrá suprimir su actividad con la globulina antilinfocito, permitiendo que las células hematopoyéticas vuelvan a proliferar.

En nuestro estudio en los pacientes con una anemia aplásica muy grave hubo menor respuesta y esto puede explicarse relacionando los otros dos factores de pronóstico encontrados para una adecuada respuesta. El tener una cuenta de neutrófilos entre 200 y 1500/ μ L nos confiere un menor riesgo de presentar eventos infecciosos comparados con los que tienen menos de 200 neutrófilos, y como se describió antes, los pacientes con más de tres infecciones fueron los que fallecieron; y también se encontró como factor pronóstico de una adecuada respuesta el tener menos de tres infecciones previas. Por lo que a pesar de la etiología inmune que tiene este padecimiento, en nuestros pacientes tiene un mayor peso para la respuesta la presencia de infecciones previas y los factores que nos prevengan de éstas. Por lo que para aumentar la cantidad de pacientes con respuesta adecuada debemos evitar en lo posible procesos infecciosos y llevar a cabo el aislamiento correcto de estos pacientes.

Como factor pronóstico de una respuesta inadecuada encontramos:

- Trombocitopenia grave

Este factor les confiere a los pacientes mayor riesgo de sangrado que ocasiona mayor requerimiento trasfusional, tanto de concentrados plaquetarios como eritrocitarios, llevándolos a una mayor sobrecarga de hierro que puede intervenir en que no presenten una buena respuesta. También por la misma trombocitopenia se pone en riesgo su vida por el alto riesgo de presentar hemorragias intracraneanas que puede llevar a la muerte como se reportó en uno de los pacientes de nuestro estudio que fallecieron. En otros estudios no está descrito este factor de riesgo como predictor de la respuesta a la globulina antilinfocito.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez fue de 38 casos en los últimos diez años, con una incidencia de 4 casos nuevos por año.
2. El tipo de anemia aplásica idiopática grave fue el más frecuente en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
3. Se deberán realizar estudios para determinar si en el estado de Guerrero existen factores ambientales, raciales o sociales que hagan más vulnerable a su población para este padecimiento.
4. Se sugiere realizar de forma rutinaria en nuestro hospital la determinación de ferritina sérica para monitorización de pacientes con altos requerimientos trasfusionales, para determinar de forma oportuna si son candidatos a tratamiento quelante de hierro.
5. Es de suma importancia la prevención de infecciones en estos pacientes, por lo que se deberán instituir medidas de aislamiento adecuado para estos pacientes, así como de mínima invasión.
6. Hasta el momento no hay evidencia suficiente que muestre que una globulina antilinfocito sea superior a la otra, en caso de definirse se deberán realizar estudios en nuestra población para determinar si se presenta el mismo comportamiento.
7. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la administración del tratamiento inmunosupresor debe acortarse lo más posible, ya que aunque en nuestro estudio no se identificó como un factor pronóstico, se describe en la literatura; evitando complicaciones en los pacientes en quienes se pospone el tratamiento.
8. En cuanto a la respuesta obtenida a la administración de globulina antilinfocito, tenemos el mismo porcentaje de respuesta que a nivel internacional. El 74% de los pacientes presentó respuesta (13% respuesta completa y 60% respuesta parcial) con 26.1% de pacientes sin respuesta al tratamiento.
9. Los factores pronósticos al diagnóstico para una respuesta adecuada al tratamiento con globulina antilinfocito fueron anemia aplásica grave, cuenta de neutrófilos entre 200 y 1500/ μ L y menos de 3 procesos infecciosos previos.
10. Como factor pronóstico al diagnóstico para una respuesta inadecuada se encontró la trombocitopenia grave.

11. Los factores pronósticos para una adecuada respuesta se encuentran relacionados entre sí, derivando en que todos los factores que prevengan procesos infecciosos confieren probabilidad de obtener una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor.
12. Aunque no se trata de una enfermedad frecuente, es un padecimiento grave que debe tratarse en un tercer nivel de atención como nuestro hospital, siendo en muchas ocasiones la única alternativa para vivir que tienen estos pacientes, ya que de no recibir ningún tratamiento la mortalidad es hasta del 90%. Por lo que se debe tratar de tener siempre disponible el tratamiento en la dosis adecuada en el menor tiempo posible para evitar complicaciones y su muerte.
13. Al ser un hospital de tercer nivel de referencia nacional, donde acuden los pacientes con estos padecimientos no tan frecuentes, debemos realizar protocolos de investigación de forma continua para contribuir en el conocimiento de estas enfermedades.

ANEXO 1: PROTOCOLO PARA ADMINISTRACION DE GLOBULINA ANTILINFOCITO CONEJO

APLICACIÓN TIMOGLOBULINA® (GLOBULINA ANTILINFOCITO CONEJO)

Medidas generales:

- Tener un acceso venoso adecuado, vena de buen calibre
- Mantener preparado y en buenas condiciones carro rojo completo (epinefrina, hidrocortisona, cánulas, laringoscopio, etc.)
- Aislamiento del paciente, manipulación con técnica estéril
- Peso diario, tomar signos vitales: FC, FR, T°C y TA basales y cada 15 min durante la infusión de la Timoglobulina® en las primeras 2 horas y continuar cada 30min las siguientes 2 horas y posteriormente cada 2 horas
- Vigilar datos de sangrado, estado neurológico y datos de choque
- Labstix y DU 2 veces por turno
- Colutorios con agua bicarbonatada después de cada alimento.
- Reportar eventualidades

1. Dieta blanda estéril
2. Sin soluciones
3. Medicamentos **(Día +1)**
 - a. Prueba de sensibilización dilución 1:1000 agregar 0.1ml de Timoglobulina® a 100ml SF0.9%
 - b. Administrar 0.1ml de la solución preparada intradérmica en brazo izquierdo y 0.1ml de SF0.9% en brazo derecho (control)
 - c. El paciente y la prueba cutánea deben revisarse cada 15 minutos durante la primera hora
 - d. Una reacción de 10mm o mayor, se considera positiva con edema, eritema o prurito
 - e. Si la reacción es positiva desensibilizar junto con el servicio de Alergias
4. Premedicación, 30 min antes de la Timoglobulina® (Día +1 a +5)
 - a. Metilprednisolona 5mgkgdo e ir disminuyendo 1mgkgdo cada día
 - b. Paracetamol 15mgkgdo IV
 - c. Clorfenamina 0.35mgkgd IV
 - d. Metoclopramida 0.5mgkgdo IV
5. Infusión de Timoglobulina®: 2-5mgkgdía(Día +1 a +5)
 - a. Dosis total
 - b. Diluir cada frasco en 100ml SF0.9%
 - c. Infundir 0.1mlkgdo los primeros 15 minutos
 - d. Infundir 0.2mlkgdo los primeros 15 minutos
 - e. Infundir 0.5mlkgdo los primeros 15 minutos
 - f. Infundir 0.7mlkgdo los primeros 15 minutos
 - g. Infundir 1mlkgdo los siguientes minutos hasta terminar
6. Reportar eventualidades
7. Medicamentos (A partir Día +6)
 - a. Ciclosporina 5-10mgkgdo cada 12 horas para obtener niveles terapéuticos (100-200ng/mL)
 - b. Prednisona 2mgkgdía disminuyendo paulatinamente 25% cada tercer día hasta suspender.

ANEXO 2: PROTOCOLO PARA ADMINISTRACIÓN DE GLOBULINA ANTILINFOCITO EQUINA

APLICACIÓN DE ATGAM® (GLOBULINA ANTILINFOCITO EQUINA)

Medidas generales:

- Tener un acceso venoso adecuado, vena de buen calibre
- Mantener preparado y en buenas condiciones carro rojo completo (epinefrina, hidrocortisona, cánulas, laringoscopio, etc.)
- Aislamiento del paciente, manipulación con técnica estéril
- Peso diario, tomar signos vitales: FC, FR, T°C y TA basales y cada 15 min durante la infusión de ATGAM® en las primeras 2 horas y continuar cada 30min las siguientes 2 horas y posteriormente cada 2 horas
- Vigilar datos de sangrado, estado neurológico y datos de choque
- Labstix y DU 2 veces por turno
- Colutorios con agua bicarbonatada después de cada alimento.
- Reportar eventualidades

1. Dieta blanda estéril
2. Sin soluciones
3. Medicamentos **(Día +1)**
 - c. Prueba de sensibilización dilución 1:1000 agregar 0.1ml de ATGAM® a 100ml SF0.9%
 - d. Administrar 0.1ml de la solución preparada intradérmica en brazo izquierdo y 0.1ml de SF0.9% en brazo derecho (control)
 - e. El paciente y la prueba cutánea deben revisarse cada 15 minutos durante la primera hora
 - f. Una reacción de 10mm o mayor, se considera positiva con edema, eritema o prurito
 - g. Si la reacción es positiva desensibilizar junto con el servicio de Alergias
4. Premedicación, 30 min antes de la ATGAM® (Día +1 a +5)
 - a. Metilprednisolona 5mgkgdo e ir disminuyendo 1mgkgdo cada día
 - b. Paracetamol 15mgkgdo IV
 - c. Clorfenamina 0.35mgkgd IV
 - d. Metoclopramida 0.5mgkgdo IV
5. Infusión de ATGAM®: 40mgkgdía(Día +1 a +5)
 - a. Dosis total
 - b. Diluir cada frasco en 100ml SF0.9%
 - c. Infundir 0.1mlkgdo los primeros 15 minutos
 - d. Infundir 0.2mlkgdo los primeros 15 minutos
 - e. Infundir 0.5mlkgdo los primeros 15 minutos
 - f. Infundir 0.7mlkgdo los primeros 15 minutos
 - g. Infundir 1mlkgdo los siguientes minutos hasta terminar
6. Reportar eventualidades
7. Medicamentos (A partir Día +6)
 - a. Ciclosporina 5-10mgkgdo cada 12 horas para obtener niveles terapéuticos (100-200ng/mL)
 - b. Prednisona 2mgkgdía disminuyendo paulatinamente 25% cada tercer día hasta suspender.

ANEXO 3: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PACIENTE: _____ REGISTRO: _____

EDAD: _____ FECHA DE DIAGNOSTICO: _____ ORIGEN: _____

| | | | | |
|---------------------|------------------|------------------|-----|------|
| Biometría hemática | Hb | Hto | Leu | Plaq |
| | Retis totales | LT | NT | |
| Trasfusiones | CE | | CP | |
| Ferritina | | | | |
| Infecciones previas | | | | |
| Antibióticos | | | | |
| EBV Serología | | | | |
| Biopsia MO | | Celularidad | | |
| Timo o ATGAM | | Fecha aplicación | | |
| Respuesta 6 meses | Hb | Retis | NT | Plaq |

OTROS: _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Ehrlich P: Übereinen Fall von Anamiemit Bemerkungenüber regenerative Veranderungen des Knochenmarks. Charite Ann 13:300, 1888.
2. Chauffard M: Un cas d'anémie pernicieuse aplastique. Bull Soc Med Hop Paris 21:313, 1904.
3. Scott JL, Cartwright GE, Wintrobe MM: Acquired aplastic anemia: an analysis of thirty-nine cases and review of the pertinent literature. Medicine (Baltimore) 38:119,1959.
4. Thomas ED, Storb R, Fefer A, et al: Aplastic anemia treated by bone marrow transplantation. Lancet 1: 284, 1972.
5. Thomas ED, Storb R, Giblett B et al: Recovery from aplastic anemia following attempted marrow transplantation. Exp Hematol 4:97, 1976.
6. Speck B, Gluckman E: Treatment of aplastic anemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone marrow infusions. Lancet. 1977 Dec 3;2(8049): 1145-1148.
7. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. Blood. 1995; 85(5): 1348-1353
8. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS, Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. JAMA. 2003;289(9):1130-1135
9. Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan D. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7thedición.Saunders Elsevier.USA. 2009:276-280
10. Naseem S, Varma N, Das R, AhluwaliaJ, Sachdeva MU, Marwaha RK. Pediatric patients with bicytopenia/pancytopenia: Review of etiologies and clinical-hematological profile at a tertiary center. Indian J Pathol Microbiol 2011;54:75-80
11. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. Blood. 1976;48:63-70
12. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. Br J Haematol.1988;70:177-182
13. Benitez H. Síndromes de falla medular. Gac Med Mex. 2002;138 Supl 1:S19-S25

14. Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, Kobayashi R, Ayukawa H, Kaneko T, Yabe H, Tsuchida M, Mugishima H, Ohara A, Morimoto A, Otsuka Y, Ohga S, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood*. 2008;111(3): 1054-1059
15. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2000; 96(6):2049-2054
16. Mohty M. Review: Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia*. 2007; 21:1387-1394
17. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Colin Wu O, Young N. Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2011;365:430-438
18. Vallejo C. Guía para el diagnóstico y manejo de la aplasia medular adquirida. Protocolo asistencia AM-Pethema/GETH 2010
19. Nakao S, Takamatsu H, Chuhjo T, Ueda M, Shiobara S, Matsuda T, et al. Identification of a specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporine-dependent aplastic anemia. *Blood*. 1994;84(12):4257-4261
20. Oguz FS, Yalman N, Diler AS, Oguz R, Anak S, Dorak MT. HLA-DRB1*15 and pediatric aplastic anemia. *Haematologica*. 2002;87(7):772-774
21. Chang MH, Kim KH, Kim HS, Jun HJ, Kim DH, Jang JH, et al. Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia. *Eur J Haematol*. 2009;84(2):154-159
22. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2009;144(2):206-216
23. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, young NS. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. *J Pediatr*. 2008;153(6):814-819
24. Fuhrer M, Rampf U, Baumann I, Faldum A, Niemeyer C, Janka-Schaub G, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood*. 2005; 106(6): 2102-2104

25. Yoshida N, Yagasaki H, Hama A, Takahashi Y, Kosaka Y, Kobayashi R, Yabe H, Kaneko T, Masahiro T, Ohara A, Nakahata T, Kojima S. Predicting response to immunosuppressive therapy en childhood aplastic anemia. *Haematologica*. 2011;96(5):771-774
26. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socie G, Korthof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2007;92(1):11-18
27. Maciejewski JP, Follmann D, Nakamura R, Sauntharajah Y, Rivera CE, Simonis T, et al. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the PNH/aplastic anemia syndrome. *Blood*. 2001;98 (13):3513-3519
28. Cano-Castellanos R, López-Santiago N, Piedras J. Sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009;66:481-491.