



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

**"PRESENTACION CLINICA Y RESULTADOS EN PACIENTES CON ANEMIA
APLASICA SEVERA"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

PATRICIA ESTRADA DOMINGUEZ

ASESOR DE TESIS

DR. JUAN MANUEL PEREZ ZUÑIGA

Ciudad de México, Agosto 2016



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.



DR. RENÉ GARCÍA SÁNCHEZ

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



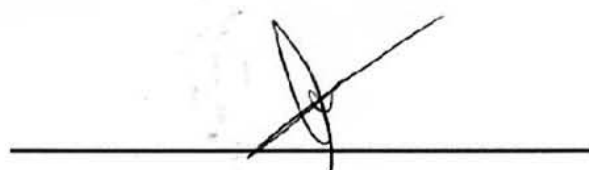
DR. ARMANDO PÉREZ SOLARES

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. VÍCTOR GARCÍA BARRERA

**COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**



DR. JUAN MANUEL PEREZ ZUÑIGA

ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS.

La inteligencia consiste no sólo en el conocimiento, sino también en la destreza de aplicar los conocimientos en la práctica.

Aristóteles

A mis padres José Dolores y Máxima, por enseñarme que todo lo que me proponga es posible con esfuerzo, trabajo y constancia.

A mis hermanos que a pesar de lo largo que ha sido el camino, han estado siempre dispuestos a apoyarme incondicionalmente.

A mi asesor de tesis, Dr. Juan M. Pérez, por ser un ejemplo a seguir y un modelo para lo que quiero ser en la vida, ya que sin su ayuda y sus conocimientos no hubiese sido posible este proyecto.

A mis compañeros residentes que han hecho este camino fácil de sobrellevar y a los que considero una segunda familia.

Patricia Estrada Domínguez.

INDICE

I. RESUMEN	5
II. INTRODUCCIÓN	6
III. PROBLEMA	10
IV. HIPOTESIS	11
V. OBJETIVOS	12
VI. JUSTIFICACION	13
VII. MATERIAL Y METODOS	14
VIII. RESULTADOS	19
IX. DISCUSIÓN	28
X. CONCLUSIONES	29
XI. APENDICES Y ANEXOS	30
XII. REFERENCIAS	33

I. RESUMEN.

PALABRAS CLAVE: Anemia aplásica, timoglobulina, ciclosporina, presentación clínica, severidad, respuesta.

INTRODUCCION:

Para el tratamiento de la anemia aplásica es necesario conocer la fisiopatología de la anemia aplásica la cual involucra mecanismos inmunitarios. Para elegir el tratamiento de la anemia aplásica se usan las clasificaciones para estratificar la gravedad de la enfermedad.

OBJETIVO: El objetivo es describir la población del hospital regional “General Ignacio Zaragoza” del ISSSTE en los últimos 5 años, la presentación clínica y los resultados.

MATERIAL Y METODOS: Expedientes de hombres y mujeres con anemia aplásica según los criterios de Camitta modificados, tratados en el Servicio de hematología del Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” ISSSTE durante el periodo 2011 a 2016.

RESULTADOS: Se revisaron un total de 16 expedientes de pacientes con diagnóstico de anemia aplásica, de los cuales 2 fueron excluidos por contar con el expediente incompleto, 3 fallecieron antes de recibir el tratamiento y 1 de los pacientes fue trasladado a otra unidad hospitalaria. Se incluyeron un total de 10 pacientes, de los cuales 6 fueron clasificados como anemia aplásica severa, dos pacientes como anemia aplásica muy severa y 2 pacientes como enfermedad no severa, según los criterios internacionales de Camitta. et. al., fueron tratados con timoglobulina 9 de los 10 pacientes incluidos. La frecuencia de manifestaciones clínicas fueron en su mayoría las manifestaciones del síndrome anémico, seguido por sangrado y por último infecciones, en cuanto a la respuesta al tratamiento fue favorable en el 80% de los pacientes, con respuesta completa y parcial a tratamiento inmunosupresor.

CONCLUSIONES: El uso de la terapia inmunosupresora en pacientes no candidatos a trasplante alogénico o sin donador compatible con timoglobulina asociada a metilprednisolona, ciclosporina y factor estimulante de colonias de granulocitos ha resultado en adecuada respuesta y aumento de la sobrevida en los pacientes con anemia aplásica. Es importante evaluar el momento oportuno para cada terapia y pensar en un tratamiento múltiple, con lo que han mejorado sustancialmente los resultados a largo plazo. Es necesario mantener un seguimiento estrecho a los pacientes sobre todo si han recibido inmunosupresión.

II. INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica se caracteriza por pancitopenia en sangre periférica e hipocelularidad de la médula ósea en ausencia de un proceso infiltrativo^(1,2,9). La etiología es aún desconocida, la supresión autoinmunitaria adquirida de células madre hematopoyéticas o progenitoras mediada por linfocitos T en la mayoría de los casos (-70%). pero la exposición a diversos fármacos (cloranfenicol, acetazolamida, carbamazepina, hidantoína, fenilbutazona), benceno, radiación ionizante, hemoglobinuria paroxística nocturna (a menudo asociada con médula ósea hipoplásica), virus, por ejemplo, de Epstein-Barr; hepatitis C o HIV^(1,2). A nivel mundial la incidencia total es de 2.34 por millón de habitantes por año, el pico de la incidencia es entre los 15 y los 25 años, y entre los 65 y los 69, aunque puede ocurrir en cualquier grupo de edad^(2,3,4), la fisiopatogenia de la enfermedad se ha relacionado con inmunosupresión de la médula ósea por linfocitos T autorreactivos, estos son más visibles en la médula ósea que en la sangre periférica de pacientes con anemia aplásica, produciendo factor de necrosis tumoral e interferón γ , T-bet, un factor de transcripción que se une a la región promotora interferón- γ y es fundamental para la polarización Th1, clones específicos de células CD8 + CD28 se expanden en la sangre periférica de pacientes con AA y oligoclonos reconocen e inducen la apoptosis de las células mieloides autólogas^(3,4). Las células T reguladoras que controlan y reprimen las células T autorreactivas, se reducen al presentarse en casi todos pacientes con AA estas, el HLA-DR2 es excesivamente expresado en los pacientes, lo que sugiere un papel para el reconocimiento del antígeno, los polimorfismos en genes de citoquinas, asociados con una mayor respuesta inmune, también son más prevalentes, como por ejemplo el factor de necrosis tumoral- α (TNF 2) y la interleucina 6^(2,3,4). Estas alteraciones en la secuencia de nucleótidos y en la regulación génica sugieren una base genética para la activación células T aberrantes en la médula ósea, los objetivos, principalmente las células CD34 +, son muy pocas o ausentes en la médula ósea aplásica, y una cantidad mínima de colonias derivan de progenitores comprometidos en medios semisólidos, que reflejan la reducción severa en las células progenitoras hematopoyéticas que define la enfermedad. El reducido número y la función de la médula ósea es secundaria a la destrucción celular y la apoptosis es frecuente entre los pocos elementos restantes. También hay evidencia de una respuesta autoinmune humoral, se ha demostrado la presencia de anticuerpos contra kinectina una proteína encontrada en las células madre hematopoyéticas y células en hígado, ovario testículos y cerebro, además de defectos intrínsecos de la célula madre hereditarios^(2,3).

La presentación clínica de los pacientes con anemia aplásica puede ser de manera repentina (en días) o insidiosa durante semanas a meses. Las manifestaciones clínicas son proporcionales a las citopenias en sangre periférica pueden incluir disnea de esfuerzo, fatiga, formación de hematomas con facilidad, petequias, gingivorragia, menstruaciones abundantes y prolongadas, dolor de cabeza y fiebre^(2,4). Los pacientes con anemia aplásica generalmente han sido previamente estudiados antes del diagnóstico definitivo, inicialmente se debe realizar un hemograma completo para evidenciar las citopenias en sangre periférica con diferencial de leucocitos y reticulocitos, se debe de realizar aspirado

de médula ósea que permite realizar diagnóstico diferencial entre otros síndromes hematológicos, en la anemia aplásica generalmente encontramos marcadamente reducidos o ausentes los megacariocitos, la proporción de células CD34-positivas en la médula ósea puede ser útil en algunos casos y la biopsia de hueso es esencial para la evaluación de celularidad con una muestra de 1-2 cm, citometría de flujo de la sangre periférica para descartar hemoglobinuria paroxística nocturna, el cariotipo de médula ósea para ayudar a excluir síndromes mielodisplásicos hipoplásicos se debe de realizar en todos los pacientes ^(5,9). Los pacientes menores de 40 años debe sospecharse trastornos congénitos incluso cuando no se presentan anomalías físicas tales como anemia de Fanconi mediante el uso de los agentes clastogénicos diepoxibutano o mitomicina, lo que prueba para el aumento de la rotura cromosómica visto con este desorden ^(5,6).

La clasificación de anemia aplásica adquirida se basa en el índice de severidad de la misma, se correlaciona directamente con la mortalidad y está dada por el grado de citopenias en sangre periférica celularidad de la médula ósea, se clasifica en no severa, severa y muy severa, tomando en cuenta la celularidad de la médula ósea menor a 25%, y bajos valores de al menos dos de tres linajes hematopoyéticos (cuenta de neutrófilos menores a 500 células, cuenta de plaquetas menores a 20,000, cuenta de reticulocitos) define la categoría de severidad, para anemia aplásica muy severa se utilizan los mismos criterios a excepción de la cuenta de neutrófilos considerada criterio menor a 200 células ^(3,4,5,9).

La anemia aplásica requiere tratamiento en la mayoría de los casos tanto de manera inmediata como definitiva, a los pacientes con anemia aplásica moderada SAA casi siempre requiere tratamiento, los pacientes ancianos y con comorbilidades graves que no se beneficiarán con el tratamiento inmunosupresor o tratamientos más agresivos se recomienda únicamente apoyo transfusional en caso de requerirlo, los pacientes con anemia aplásica moderada se mantiene la observación, en caso de progresar a progresión con pancitopenia grave, se inicia tratamiento según los algoritmos para anemia aplásica severa ^(7,9).

La terapia transfusional con glóbulos rojos se recomienda en pacientes con manifestaciones clínicas de anemia y pacientes con comorbilidades asociadas, se debe restringir la politransfusión por el riesgo de aloinmunización, sobrecarga de hierro, la transfusión de plaquetas se realiza de manera regular en pacientes con anemia aplásica, se encuentra indicado en pacientes con cuentas plaquetarias inferiores a $10 \times 10^9/l$, para pacientes con sepsis con plaquetas inferiores a $20 \times 10^9/l$. La necesidad de terapia quelante de hierro se debe individualizar, en paciente que han recibido múltiples transfusiones, para reducir riesgo de complicaciones derivadas del mismo, los pacientes con neutropenia severa deben recibir antibiotioterapia, antivirales y antifúngicos de manera profiláctica de acuerdo a la flora más común identificada en cada centro hospitalario ^(9,10).

Hay tres tratamientos efectivos para la anemia aplásica severa adquirida: el trasplante alogénico de médula ósea; terapia inmunosupresora con globulina antitimocítica y ciclosporina; y dosis altas de ciclofosfamida sin trasplante de médula ósea. Estos enfoques difieren sustancialmente en su aplicabilidad y sus riesgos a corto plazo y largo plazo. El trasplante alogénico de médula ósea erradica el ataque inmune con la terapia citotóxica

de alta dosis y proporciona una nueva fuente de células madre; por lo tanto, debe ser eficaz contra todas las formas de insuficiencia de la médula ósea^(6,9,10).

Las indicaciones para globulina antitímocítica con ciclosporina se especifican en el apéndice 2 y ciclofosfamida en dosis altas dirigen principalmente a un ataque autoinmune, permitiendo que las células madre endógenas para restablecer la hematopoyesis normal o casi normal. El tratamiento inmunosupresor con globulina antitímocítica y la ciclosporina se considera el tratamiento de primera línea, se utiliza en pacientes que no son candidatos a trasplante de médula ósea porque son mayores o carecen de un donante hermano compatible, la dosis de ATG de caballo es 40 mg /kg/día durante 4 días. Se administra como una infusión intravenosa durante 12-18 h. Debido al riesgo de anafilaxis, la práctica actual es utilizar una dosis de prueba de infusión intravenosa en el que los primeros 100 ml de la primera infusión día se da más de 1 hora, se debe administrar a través de un catéter venoso central, ya que es esclerosante a las venas periféricas, y también para facilitar la administración de otros fármacos y productos sanguíneos. Cada dosis de ATG debe estar precedida con intravenosa metilprednisolona 1 mg / kg, clorfenamina, y transfusiones de plaquetas con el objetivo de mantener el recuento de plaquetas >20–30 x 10⁹/l utilizándose globulina antitímocito de caballo aunado a esteroide sistémico, la prednisolona se utiliza con ATG con el único propósito de la prevención de los efectos secundarios de la ATG, la ciclosporina debe iniciarse al disminuir la dosis de metilprednisolona, a una dosis de 5 mg / kg / día para alcanzar los niveles en sangre a través de 100 a 200 ng/ml, debe continuarse mientras que el conteo sanguíneo sigue aumentando. Una reducción lenta del fármaco (25 mg cada 2 meses 3) se puede iniciar después de al menos otros 12 meses de tratamiento, para reducir el riesgo de recaída tardía, no existe un límite de edad para la administración GAT sin embargo existe un aumento de la mortalidad en personas mayores de 60 años con comorbilidades asociadas. Las tasas de respuesta a la globulina antitímocítica y ciclosporina se encuentran en un rango entre el 60% y el 80%, con una supervivencia a los 5 años similares al trasplante de médula ósea. Sin embargo, en contraste con el trasplante de médula ósea, en la mayoría de estos pacientes, la enfermedad es no curada. La mayoría de los pacientes no logran recuentos sanguíneos normales, y muchos recaída, se vuelven dependientes de la ciclosporina, o desarrollan la enfermedad clonal secundario tal como hemoglobinuria paroxística nocturna o síndrome mielodisplásico^(6,7,9,10).

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al antígeno específico de superficie CD52, el cual se expresa en la superficie de las células de sistema inmune, fundamentalmente en linfocitos B y T, causando una depleción rápida de los mismos, es efectiva en torno al 35% y el 55% de los pacientes con recaída y anemia aplásica refractaria, respectivamente, no se recomienda como primera línea, con una tasa de respuesta de sólo el 19% puede ser considerado como una opción para anemia aplásica refractaria y recidivante cuando un segundo curso de ATG no es posible, o la presencia de insuficiencia renal, ya que es eficaz como monoterapia y sin adición de ciclosporina^(8,9,10).

En México no existen estadísticas concretas de los pacientes con anemia aplásica y pocos estudios de los pacientes tratados con terapia inmunosupresora, además el uso de diferentes: además la limitante para la prescripción de estos fármacos es el costo de la terapia, por lo que se restringe a población muy seleccionada en la mayoría de los centros que tratan a estos pacientes.

En el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” no se cuenta con el recurso para el manejo de los pacientes con trasplante alogénico de médula ósea, además de que la población manejada por este hospital suele estar fuera de rango de edad para trasplante de médula ósea, el manejo de estos pacientes con terapia inmunosupresora ha comprobado en la literatura tener una eficacia similar al trasplante, desde el uso de andrógenos, ciclosporina hasta la aplicación de globulina antitimocito; sin embargo, se desconoce la tasa de respuesta con terapia inmunosupresora en los pacientes de esta unidad por lo que es importante establecer un precedente.

III. PROBLEMA

Ante lo previamente expuesto, nos planteamos las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es la presentación clínica en los pacientes con anemia aplásica severa?

¿Cuáles son los resultados del tratamiento en pacientes con anemia aplásica severa?

IV. HIPÓTESIS

Demostrar y determinar si el tratamiento con inmunosupresores ofrece una adecuada respuesta y control en los pacientes con anemia aplásica severa.

Aunque la anemia aplásica severa se considera una enfermedad de baja incidencia en nuestro hospital contamos con mayor número de pacientes en el universo de la población del hospital en los que se ha logrado un adecuado control, se pretende describir la buena respuesta al tratamiento.

V. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

El objetivo es describir la población del hospital Zaragoza en los últimos 5 años, la presentación clínica y los resultados.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Identificar y describir las alteraciones en la médula ósea de pacientes con anemia aplásica severa.
2. Describir e identificar las manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico establecido de anemia aplásica severa.
3. Determinar la utilidad del tratamiento con inmunosupresores y factores estimulantes en estos pacientes.

VI. JUSTIFICACIÓN.

Los resultados dependen de la edad y del tratamiento. En nuestro hospital no contamos con trasplante por lo que se reportan los resultados y el espectro clínico de los pacientes no candidatos a trasplante y sometidos a tratamiento inmunosupresor

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO.

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo.

GRUPO DE ESTUDIO.

Hombres y mujeres con anemia aplásica tratados en el Servicio Hematología del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE durante el período 2011 a 2016.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico de anemia aplásica severa o muy severa, mayores de 18 años, provenientes del servicio de hematología y/o medicina interna que hayan recibido tratamiento inmunosupresor en el hospital Regional General Ignacio Zaragoza.
- Los pacientes deben contar con estudios de médula ósea, biometría hemática según criterios de Camitta modificados.
- Contar con consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes sin expediente o con expediente incompleto.
- En quienes hayan recibido tratamiento al diagnóstico fuera de la unidad.
- Pacientes que no cuenten con estudios confirmatorios de la enfermedad.
- Pacientes que no hayan sido sometidos a tratamiento inmunosupresor.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- No contar con expediente clínico.
- No contar con cedula de recolección de datos completa.

DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN.

- Historia clínica: edad, género, antecedentes personales patológicos, presentación clínica, diagnóstico, tratamiento, dosis, línea de tratamiento.
- Notas de evolución: Evolución clínica, grado de respuesta, dependencia transfusional, tiempo de recuperación de las líneas celulares, aparición de complicaciones derivadas de citopenias, tratamiento de mantenimiento.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Edad	Definida como el tiempo en años desde el nacimiento hasta el momento actual	La reportada en expediente	Años	ESCALAR CONTINUA
Género	Distinción básica basada en el tipo de gametos producidos por el individuo o categoría en la que encajan según dicho criterio	La plasmada en expediente clasificando al paciente como género masculino y femenino	Masculino y femenino	NOMINAL DICOTOMICA
Peso	Grado en el que el cuerpo es atraído hacia la tierra por gravedad	Tomado en la báscula y anotada en expediente	Kilogramos (Kg.)	ESCALAR CONTINUA
Talla	Altura de una persona en bipedestación	Altura de una persona en bipedestación anotada en expediente	Centímetros (cm.)	ESCALAR CONTINUA
Creatinina	Producto del catabolismo de la creatina de fórmula $C_4H_9O_2N_3$	La reportada por el laboratorio	mg/dl	Escalar continua
Neutrófilos	Los neutrófilos son un tipo de glóbulo blanco, de tipo de granulocito.	La reportada por el laboratorio	Cel/mm ³	ESCALAR CONTINUA
Hemoglobina	hemoproteína de la sangre, de color rojo característico, encargada del transporte de oxígeno tisular	La reportada por el laboratorio	gr/dl	ESCALAR CONTINUA
Plaquetas	también llamadas trombocitos, son fragmentos celulares derivados del megacariocito	La reportada por el laboratorio	Cel/mm ³	ESCALAR CONTINUA
Celularidad en medula ósea	Relación entre las células hematopoyéticas y el tejido adiposo expresado en el porcentaje de células.	La plasmada en expediente por reporte del médico hematólogo y	Porcentaje	Escalar CONTINUA

		patólogo		
Linfocitos	Son los glóbulos blancos o leucocitos de menor tamaño y las células del sistema inmunológico especializadas en regular la inmunidad	La reportada por el laboratorio	Cel/mm ³	ESCALAR CONTINUA
Neutrófilo	Subgrupo de leucocitos con gránulos neutrófilos	La reportada por el laboratorio	Cel/mm ³	ESCALAR CONTINUA
Leucocitos	son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria	La reportada por el laboratorio	Cel/mm ³	ESCALAR CONTINUA
Plaquetas	Fragmentos celulares con alto contenido de gránulos, que contribuyen al efecto hemostático.	La reportada por el laboratorio	Cel/mm ³	ESCALAR CONTINUA
Hemoglobina	Componente eritroide encargada del transporte de gases destacando oxígeno y bióxido de carbono, capaz de captar monóxido de carbono, óxido nitroso entre otros gases.	La reportada por el laboratorio	G/DL	ESCALAR CONTINUA
DHL	Enzima generada durante el metabolismo celular, actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida.	La reportada por el laboratorio	U/L	ESCALAR CONTINUA
Mielotóxico	Sustancias que producen daño directo sobre las células hematopoyéticas en la médula ósea	Reportada en el expediente	Sin unidad	NOMINAL
FLAER	La variante no hemolítica de <i>Aeromonas hydrophila</i> marcada con fluoresceína reconoce al GPI. Las células carentes de GPI son resistentes a la lisis por dicha toxina.	Reportada en citometría de flujo	Por ciento	ESCALAR CONTINUA

CD55, CD59,	Anticuerpos monoclonales frente a moléculas que se expresen de forma intensa y homogénea en células normales de sangre periférica, con poca afinidad por uniones inespecíficas en neutrófilos que presenten el antígeno GPI	Reportada en citometría de flujo	Por ciento	ESCALAR CONTINUA
Ham y sacarosa	Prueba de la hemólisis ácida, los hematíes de pacientes con HPN son más sensibles a la acción de las proteínas del sistema del complemento cuando se activan en un medio ácido. En este ensayo, el efecto hemolítico del suero disminuye con el calentamiento y las células normales no se lisan.	Reportada por laboratorio	Por ciento	ESCALAR CONTINUA

La severidad de la aplasia fue considerada de acuerdo a los criterios establecidos. Los pacientes con cuadro infeccioso febril fueron tratados con antibióticos de amplio espectro por su condición de neutropénicos y se transfundieron hemoderivados cuando el estado clínico y el laboratorio lo requiriera.

El tratamiento Timoglobulina 40 mg/kg/día por 4 días, por vía venosa central junto con metilprednisolona 1 mg/kg/día IV por 5 días y Ciclosporina A mg/kg/día o 300 mg/m²/día, oral, para mantener niveles entre 200-400 ng/ml por al menos 6 meses. Esto se asoció con factor estimulante de colonias de granulocitos 5 ug/kg/día s.c.

La respuesta, de la primera dosis de timoglobulina, fue considerada parcial si la cifra de hemoglobina fue > 8 mg/dl, recuento absoluto de neutrófilos > 500, plaquetas > 20 000 por mm³, y ausencia de requerimientos transfusionales; respuesta completa si la cifra de hemoglobina fue > 10 gr/dl, recuento absoluto de neutrófilos > 1 500, plaquetas > 100 000 por mm³, y sin respuesta cuando no se alcanzaban los valores hematológicos arriba mencionados con mantención de los requerimientos transfusionales.

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Formato de captura de todas las variables por investigar de cada uno de los pacientes incluidos en este estudio. (Ver ANEXO 1)

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Base de datos del Servicio de Hematología, por medio del cual se encontraron y se revisaron los expedientes de los pacientes que contaban con el diagnóstico de anemia aplásica severa, se registraron en la hoja de recolección de datos las variables a investigar de cada expediente por cada paciente. Una vez obtenidos los datos, Se concentraron en una tabla de Excel y Access, se examinaron individualmente la distribución de cada una de las variables, se utilizaron gráficas lineales, circulares y de barras para mostrar la información recolectada, posteriormente se analizaron correlaciones Spearman para las variables categóricas encontradas en la tabla de Excel mediante el programa Stata 11.0

VIII. RESULTADOS.

Desde enero de 2011 a junio de 2016 de un total de admisiones, obtuvimos una base de datos de 16 pacientes con diagnóstico de anemia aplásica por biometría hemática que demostró pancitopenia, bajo índice reticulocitario y biopsia de médula ósea que descartó leucemia o síndrome mielodisplásico, al revisar los expedientes, fueron excluidos 2 por contar con el expediente incompleto, 3 se excluyeron por defunción antes de recibir tratamiento, 1 fue trasladado a otra unidad.

Se incluyeron un total de 10 pacientes, dentro de los antecedentes no se logró relacionar con exposición a mielotóxicos a ninguno de los pacientes, se descartaron causas hereditarias, por antecedentes heredofamiliares interrogados dirigidamente en la historia clínica, solo uno de los pacientes contaba con antecedente hepatitis viral, 6 semanas previas al diagnóstico con ictericia marcada y alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, se descartó tipo C y tipo B contando con serología negativa, la serología para parvovirus B19, citomegalovirus, Epstein-Barr y herpes resultó negativa en todos los pacientes, no se identificaron clonas de hemoglobinuria paroxística nocturna en los pacientes estudiados, se realizó cariotipo en los pacientes con características clínicas sugestivas encontrando síndrome de Turner en una de las pacientes incluidas en el estudio, sin embargo sin encontrarse relación directa con anemia aplásica, se clasificó la totalidad de los pacientes estudiados como anemia aplásica adquirida idiopática.

El test de HIV fue negativo en todos los pacientes.

Todos tenían una celularidad < 30% en la biopsia de médula ósea, en ninguna se encontraron evidencia de displasias en las líneas hematopoyéticas así como evidencia de fibrosis o infiltración neoplásica.

En la tabla 1 se muestran las características generales de los pacientes, hemograma de ingreso, resultado de estudio etiológico y celularidad hematopoyética en la biopsia.

de los cuales 8 fueron tratados con globulina antilinfocito T, 1 paciente fue tratado en segunda línea con ciclofosfamida, 2 con otros inmunosupresores, 6 pacientes presentaron como manifestación clínica inicial síntomas y signos de síndrome anémico, 3 con sangrado principalmente epistaxis y sangrado de tubo digestivo y 1 debuto con sepsis secundario a absceso perianal.

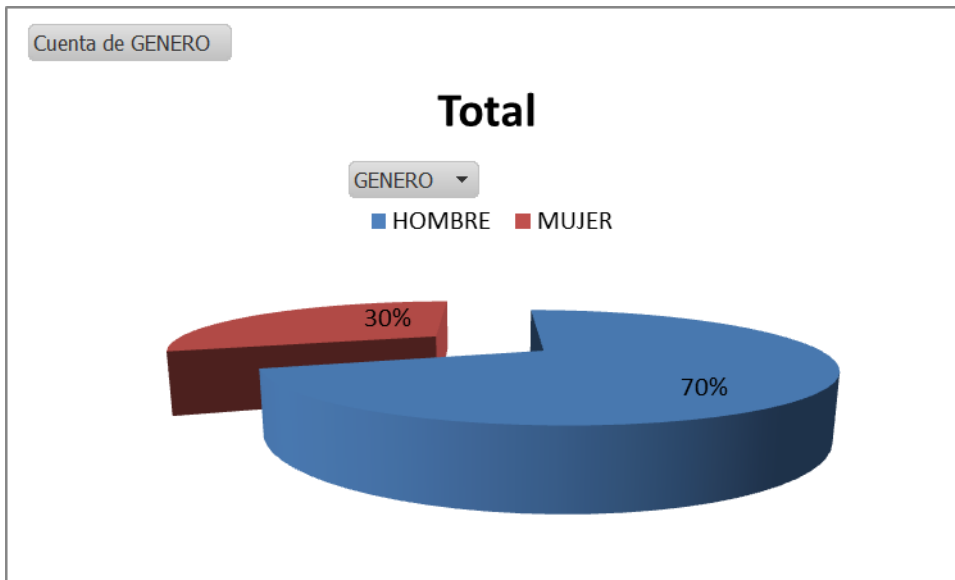
Las características de la población estudiada se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características Clínicas y de laboratorio basales de los pacientes

Caso	Edad (años)	Sexo	Hb (gr/dl)	IR (%)	RAN (cel/mm ³)	Plaquetas (cel/mm ³)	Biopsia M.O (% Cel)	Antecedentes
1	36	M	9.3	1.1	200	23000	5	Síndrome de Turner
2	59	H	6.7	0.8	400	11000	10	Ninguno
3	38	H	8.6	1.2	200	5000	20	Ninguno
4	37	M	4.5	0.3	600	6000	20	Ninguno
5	52	H	8.6	0.4	800	14000	30	Ninguno
6	46	H	4.7	0.8	200	4000	10	Ninguno
7	21	H	7.5	0.9	600	16000	30	Hepatitis A
8	27	M	6.4	0.8	600	48000	5	Ninguno
9	52	H	5.7	1.3	500	20000	5	Ninguno
10	43	H	5.1	0.39	700	24000	20	Ninguno

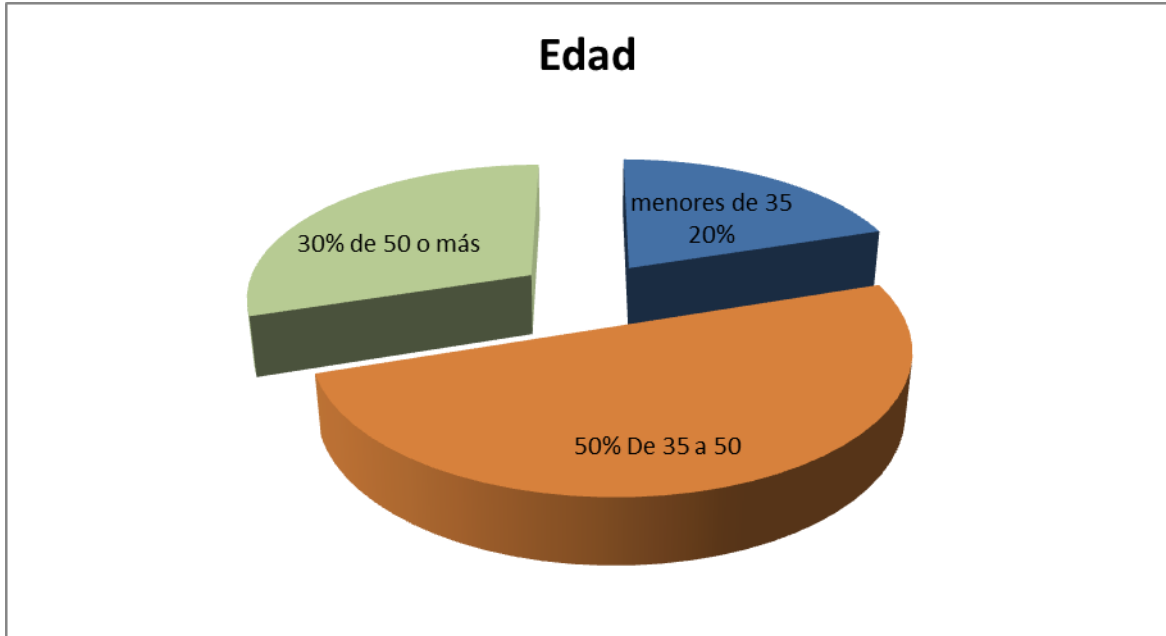
Hb: Hemoglobina, IR: Índice de reticulocitos, RAN: Recuento absoluto de neutrófilos, M.O: Médula Ósea.

Gráfica 1. Porcentaje de pacientes por género.



Gráfica 2. Porcentaje de casos por edad.

En relación a la edad, se dividieron en 3 grupos: pacientes menores a 35 años, pacientes con rango de edad de 35 hasta 50 años y mayores de 50 años.

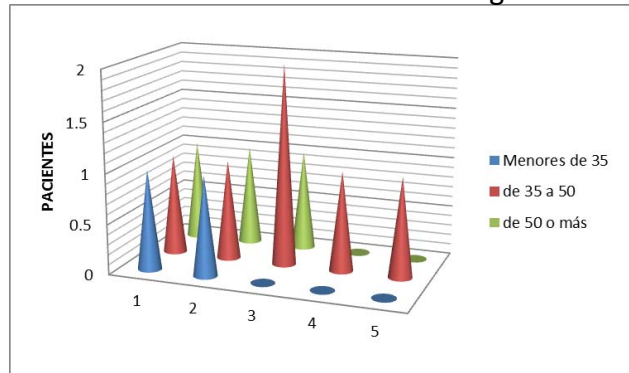


La media de edad fue 41.1 años, la mediana de 43 años, el paciente con menor edad incluido en el estudio de 21 años, con edad al diagnóstico de 17 años, el paciente con mayor edad incluido en el estudio con 59 años de edad, cabe mencionar que se contaba con una paciente de 75 años con diagnóstico de anemia aplásica, sin embargo, la paciente fallece antes de recibir tratamiento inmunosupresor.

Tabla 2. Características Demográficas

Edad (años)	N (10)	(%)
<35	2	20%
35 a 50	5	50%
> 35	3	30%
Media	41.1 años	
Mediana	43 años	
Sexo		
Mujer	3	30%
Hombre	7	70%

Gráfica 3. Características demográficas



De acuerdo a las características clínicas:

Tabla 3.

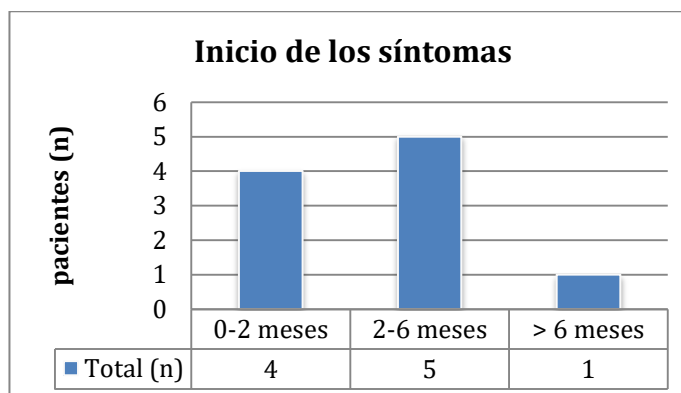
Signos y Síntomas	Total (n)	Porcentaje (%)
Palidez y debilidad	8	80%
Sangrado		
Mucosas	3	30%
Piel	2	20%
Ginecológicas	1	10%
Tubo digestivo	2	20%
Infecciones		
Pulmonar	1	10%
Tejidos Blandos	1	10%
Gastrointestinal	1	10%

En la tabla 3 se detalla las características clínicas.

Los motivos de ingreso y de consulta a la unidad hospitalaria más frecuentes fueron los síntomas asociados a la anemia, palidez, astenia, adinamia y disnea asociada a la actividad física en un 80% de los pacientes. Seguido en frecuencia de los trastornos hemorrágicos, siendo más frecuente en mucosas gingivorragia y epistaxis, aparición de hematomas y petequias sin razón aparente, sangrado de tubo digestivo alto y bajo, 1 paciente se presenta con sangrado transvaginal de 3 meses de evolución, y por último los procesos infecciosos reportados en pacientes con conteos menores de neutrófilos. Ningún paciente tenía tratamiento previo de GAL u otro tratamiento inmunosupresor.

Inicio de la sintomatología previo al diagnóstico

Inicio	Total (n)	Porcentaje (%)
0-2 meses	4	40%
2-6 meses	5	50%
> 6 meses	1	10%



Se analizó el tiempo de evolución previo al diagnóstico de acuerdo con la aparición de la sintomatología, el 50% de los pacientes iniciaron con sintomatología de dos a seis meses previos, atribuibles a síndrome anémico, la mayoría de los pacientes refiere en su historia clínica síntomas inespecíficos como astenia y adinamia, con inicio progresivo de la disnea

al realizar esfuerzos, la presencia de trastornos hemorrágicos se evidenció de manera subaguda presentándose en periodos inferiores a dos meses, el paciente con evolución más prolongada de la sintomatología fue un paciente con anemia aplásica clasificada como severa con disnea de grandes a medianos esfuerzos y palidez de tegumentos,

De acuerdo al grado de severidad se analizó:

Tabla 5.

Severidad	Total (n)	Porcentaje (%)
No Severa	1	10%
Severa	7	70%
Muy Severa	2	20%

No severa, 1 paciente (10%), 7 pacientes clasificados como anemia aplásica severa (70%) y 2 (20%) pacientes como enfermedad muy severa, todos catalogados de acuerdo a los criterios de Camitta modificados (apéndice 1), tomándose en cuenta los valores de laboratorio al ingreso.

Gráfica 4. Grados de severidad independientemente del fármaco utilizado.

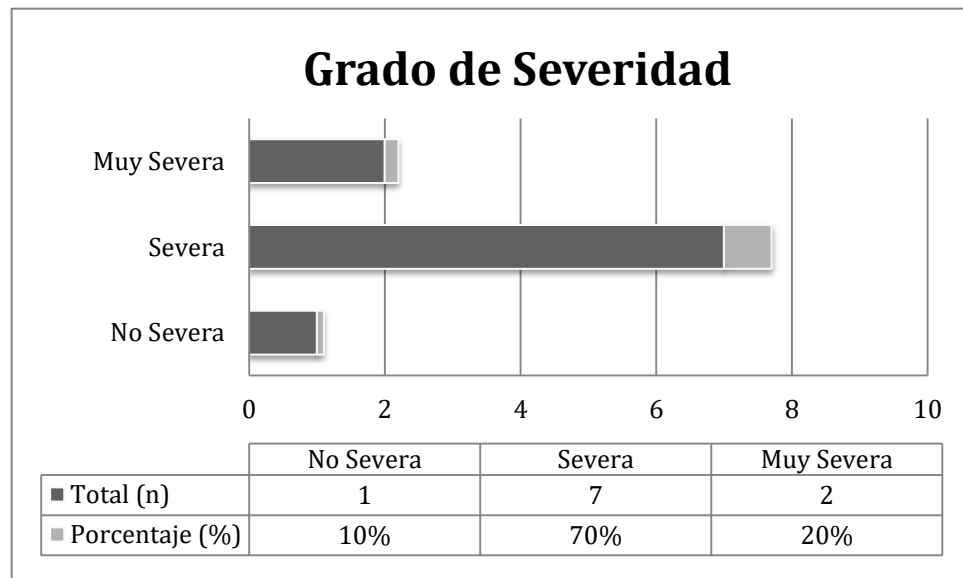


Tabla 6. Tipo de tratamiento utilizado según grado de severidad.

Fármaco	No Severa	Severa	Muy severa
Andrógenos	1	7	2
Ciclosporina	1	7	2
Ciclofosfamida	0	1	0
Globulina antitímocito	0	7	2
Metilprednisolona	0	7	2
Tacrolimus	0	1	0

En la tabla 6 se muestran el tipo de tratamiento usado, según al grado de severidad, iniciamos tratamiento según marcan las guías internacionales, previamente habiendo mejorado condiciones generales en los pacientes, con apoyo transfusional en la totalidad de los mismos de hemocomponentes, concentrados eritrocitarios y plaquetarios, en el grupo de pacientes con anemia aplásica severa se administró globulina antitímocito a dosis de 40 mg/kg/día por 4 días con metilprednisolona, no se presentaron efectos adversos durante la infusión de las mismas, uno de los pacientes requirió segunda dosis de timoglobulina debido a pérdida de la respuesta parcial 1 año posterior a la infusión de la misma, además de haber utilizado ciclofosfamida como fármaco de segunda línea con resultados negativos, posterior a la segunda aplicación de globulina antitímocito el paciente presenta respuesta parcial nuevamente, independiente de transfusiones pero con niveles de Hb y citopenias a 22 meses de la aplicación de la misma, se inicia terapia inmunosupresora además con tacrolimus.

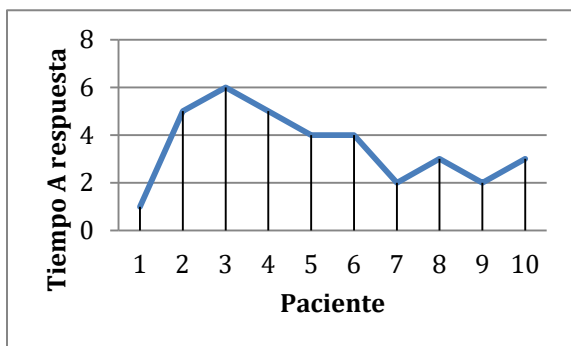
La administración de andrógenos (danazol) en dosis de 200 a 600 mg al día se utilizaron en el 100% de los pacientes como terapia de soporte, además del uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos, como apoyo durante las citopenias post timoglobulina en nuestros pacientes.

El uso de ciclosporina como terapia inicial solamente se utilizó en el 10% de los pacientes únicamente en el paciente clasificado con enfermedad no severa, con adecuada respuesta al mismo.

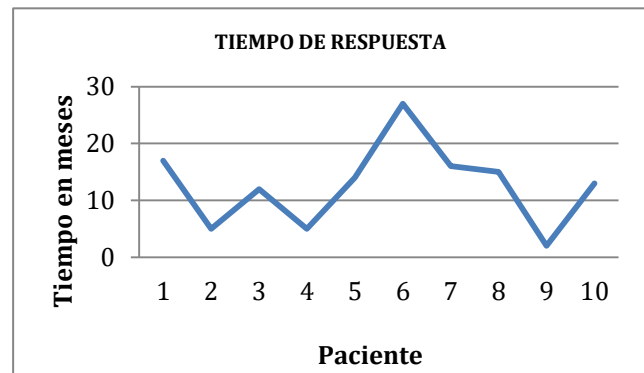
Tabla 7. Grados de Severidad de la anemia aplásica y su relación con el tiempo de respuesta.

Severidad	Tipo de respuesta	Tiempo a respuesta	Tiempo de respuesta
No Severa 1	Completa	4 meses	14 meses
Severa 2	Parcial	2 meses	22 meses
3	Completa	4 meses	27 meses
4	Completa	3 meses	15 meses
5	Completa	6 meses	12 meses
6	Parcial	2 meses	6 meses
7	Sin respuesta	2 meses	5 meses
8	Sin respuesta	2 meses	5 meses
Muy Severa 9	Completa	1 mes	17 meses
10	Completa	3 meses	13 meses

La respuesta a la inmuno-supresión en pacientes con anemia aplásica severa se observa de manera desfavorable en dos de los pacientes, los mismos con dos meses posteriores a la administración de timoglobulina, aun con dependencia transfusional, sin embargo el tiempo de administración de la terapia y de evolución de la enfermedad no permiten realizar un análisis adecuado de los mismos, 1 de los pacientes en los que se administró tratamiento inmunosupresor con timoglobulina presenta respuesta parcial a las 8 semanas posteriores al inicio, el 80% de los pacientes tratados con terapia inmunosupresora ha presentado resultados favorables, 60% reportados como respuesta completa independiente de la clasificación inicial.



Gráfica 5. Tiempo a respuesta posterior a aplicación de tratamiento inmunosupresor



Gráfica 6. Tiempo en meses de respuesta mantenida en el paciente luego de respuesta inicial.

Divididos por el grado de severidad, la respuesta se presentó:

Tabla 8. Tabla que muestra la relación grado de severidad con tipo de respuesta.

Tipo de respuesta	No Severa		Severa		Muy Severa	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Sin respuesta	0	0	2	28.5	0	0
Respuesta parcial	0	0	2	28.5	0	0
Respuesta completa	1	100	3	42.8	2	100

En la totalidad en los pacientes en los que fue utilizada la terapia inmunosupresora con timoglobulina, fue utilizada en combinación con ciclosporina a las dosis ya mencionadas previamente por acceso venoso central, con respuesta favorable en el 60% de los pacientes, sin embargo se observa que a los 90 días la respuesta fue parcial en la mayoría de los paciente, alcanzando respuestas completas posterior a los seis meses del inicio del tratamiento, los pacientes reportados como sin respuesta, cabe mencionar que se encuentran aún en un periodo relativamente corto posterior al tratamiento, la mayoría de los pacientes con respuestas completas correspondían al grupo de edad entre 35 a 50 años, acorde a lo reportado en la literatura internacional.

Grafico 7. Relación respuesta-severidad

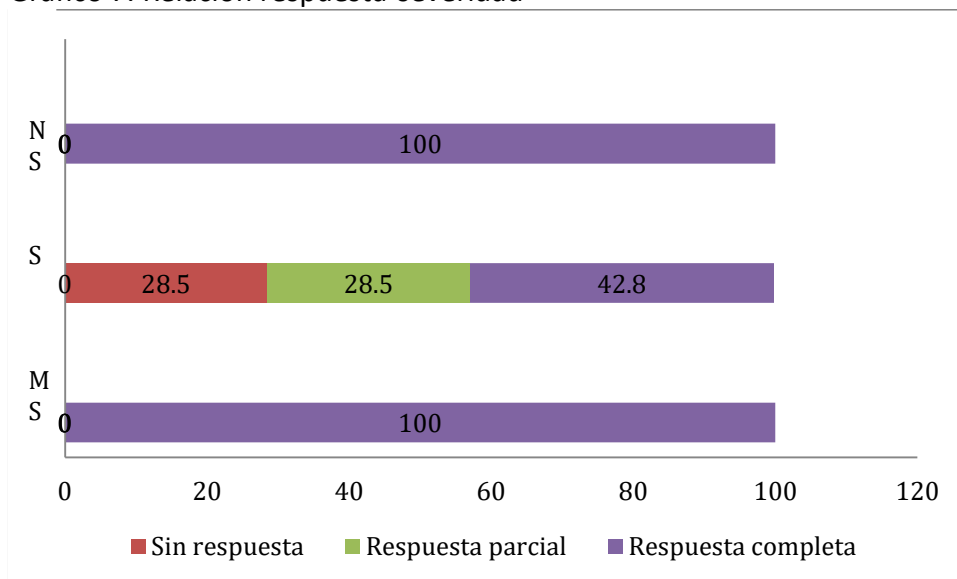
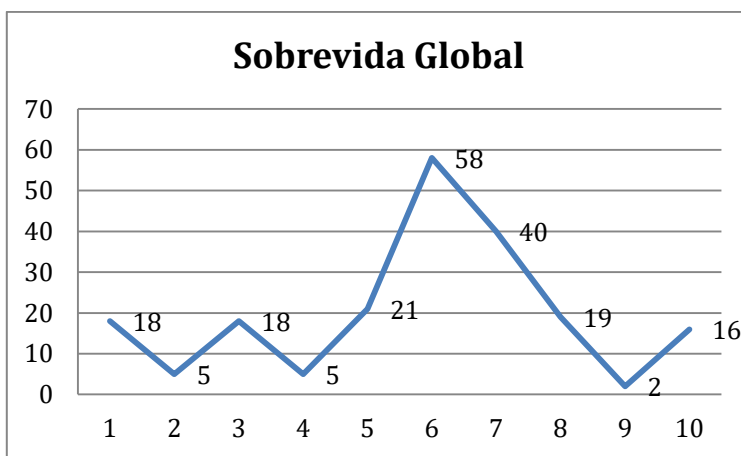


Gráfico 7. (NS) no severa. (S) Severa, (MS) Muy severa.

Los pacientes con anemia aplásica en series comparadas en la literatura tienen una respuesta similar al trasplante de médula ósea luego se 5 años de seguimiento, sin embargo el paciente con mayor periodo de seguimiento desde su diagnóstico es de 58 meses, actualmente con respuesta completa, seguido por pacientes con 27 meses y 22 meses, durante dicho periodo solo uno de los pacientes presentó recaída de la enfermedad presentándose un año posterior al tratamiento con timoglobulina, ninguno de nuestros pacientes presentó transformación a leucemia aguda, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome mielodisplásico u otras enfermedades hematológicas posterior al tratamiento durante el periodo de estudio.

Gráfico 8. Sobrevida global de pacientes con anemia aplásica severa.



La respuesta en el 60% de nuestros pacientes es reportada como completa según criterios clínicos y de laboratorio, de los pacientes con respuesta completa el 83.3% de los mismos recibió terapia inmunosupresora con timoglobulina, la cual fue asociada a ciclosporina en todos los pacientes.

IX. DISCUSIÓN.

La serie de casos presentada en este análisis fueron tratados en la totalidad de los casos con inmunosupresión, los pacientes presentaron respuesta posterior a las 4 semanas, con respuesta hematológica incompleta y con dependencia transfusional, se debe considerar la lentitud en la respuesta además en las complicaciones de las citopenias post tratamiento.

Existe gran preocupación por la aparición de enfermedades clonales posteriores al tratamiento con inmunosupresión tales como hemoglobinuria paroxística nocturna, mielodisplasia y leucemia aguda con cifras entre un 5 a 25% en un plazo prolongado de observación.

De nuestros pacientes que recibieron inmunosupresión sus seguimientos varían entre 5 meses hasta 58 meses, y hasta el momento mantienen valores hematológicos normales con controles clínicos periódicos.

Ante la sospecha de anemia aplásica adquirida debe realizarse una historia clínica detallada incluyendo antecedentes de exposición a mielotóxicos y antecedentes familiares debe además realizarse aspirado de médula, test de Coombs, anticuerpos antineutrófilos pruebas de función hepática, serología para citomegalovirus, Epstein Barr, herpes y parvovirus B 19, test de Ham o sacarosa y estudio de histocompatibilidad con los hermanos en caso de que el paciente sea menor de 35 años.

X. CONCLUSIONES.

En los pacientes analizados en este estudio no se identificaron causas asociadas de la aplasia medular, fueron clasificados como anemia aplásica adquirida idiopática, al no ser asociadas a exposición a mielotóxicos o antecedentes familiares positivos.

La presentación clínica observada con mayor frecuencia en el 80% de los pacientes fue síndrome anémico, seguido por sangrado y posteriormente infecciones causados por la disminución en las tres líneas celulares.

El motivo principal de las interconsultas al servicio de hematología fue pancitopenia, realizándose biopsia de médula ósea en todos los pacientes, todos con celularidad inferior al 30%, descartándose infiltración neoplásica, fibrosis o displasia.

La media de edad en los pacientes estudiados fue de 41.1 años diferente a lo reportado a la literatura, donde los picos de edad son en personas de 25 a 29 años de edad con un segundo pico de incidencia entre los 65 y los 69 años.

El 90% de los paciente inicio tratamiento con ciclosporina y factores estimulantes previo a la administración de timoglobulina, aplicándose aunado a metilprednisolona, con respuesta completa en el 60% de los pacientes en los cuales fue administrado.

Se observó dos pacientes sin respuesta a 5 meses del diagnóstico y aplicación de la timoglobulina, sin embargo el tiempo de seguimiento es poco y se podría esperar respuesta hematológica completa en los meses posteriores.

XI. APÉNDICES Y ANEXOS.

APENDICE 1

CRITERIOS DE SEVERIDAD DE CAMITTA MODIFICADOS PARA ANEMIA APLASICA
(Camitta et al, 1975; Bacigalupo y otros, 1988)

	NEUTROFILOS	PLAQUETAS	RETICULOCITOS	CELULARIDAD DE LA MÉDULA OSEA
SEVERA	<0.5 X 10 ⁹ /L	<20 X 10 ⁹ /L	<1%	<25% (o 25-50% con <30% de materia residual células hematopoyéticas)
MUY SEVERA	<0.2 X 10 ⁹ /L	<20 X 10 ⁹ /L	<1%	<25% (o 25-50% con <30% de materia residual células hematopoyéticas)

APENDICE 2

INDICACIONES PARA GLOBULINA ANTITIMOCITO

<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con anemia aplásica no severa que son dependientes de transfusión, hemorragias, infecciones que limitan las actividades de la vida diaria.
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con anemia aplásica severa o muy severa s en ausencia de un hermano HLA compatible.
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con anemia aplásica severa o muy severa mayores 35-50 años de edad.

APENDICE 4. Criterios para la respuesta a terapia inmunosupresora en AA (Marsh et al, 2009).

Anemia Aplásica Severa

Ninguna

- Aun así cumplir criterios severos de la enfermedad

Parcial

- Independientes de la transfusión
- Ya no cumplir con los criterios para la enfermedad severa

Completa

- Concentración de hemoglobina normal para la edad y el género

- Recuento de neutrófilos > $1.5 \times 10^9 / l$

- Recuento de plaquetas > $150 \times 10^9 / l$

Anemia Aplásica No Grave

Ninguna

- Los recuentos sanguíneos son peores, o no cumplen los criterios más abajo

Parcial

- La independencia de transfusión (si previamente dependiente) o duplicar o normalización de al menos una línea de células o el aumento de línea de base
- La concentración de hemoglobina > 30 g / l (si inicialmente <60)
- Neutrófilos de > $0.5 \times 10^9 / l$ (si inicialmente <0.5)
- Plaquetas de > $20 \times 10^9 / l$ (si inicialmente <20)

Completa

- Mismos criterios que para la enfermedad severa

ANEXO 1.

CEDULA DE COLECCIÓN DE DATOS

<p>Número de expediente: _____</p> <p>Fecha de nacimiento: _____</p> <p>Edad: _____</p> <p>Hombre Mujer</p> <p>Exposición a tóxicos, bencenos o radiación</p> <p>Si:___ No:___</p> <p>Tiempo de exposición:___</p> <p>Tipo de tóxico: _____</p> <p>Uso de Fármacos mielotóxicos</p> <p>Si:___ No:___</p> <p>Tiempo de exposición:___</p> <p>Historia Familiar de AA</p> <p>Si:___ No:___</p> <p>Familiar afectado: _____</p> <p>Diagnóstico: _____</p>	<p>Somatometría Peso:___Kg Talla _____ cm IMC _____</p> <p>Diagnóstico: Edad al diagnóstico: _____ años</p> <p>Presentación Clínica: Antecedente de ictericia o hepatitis: _____</p> <p>Síndrome Anémico: _____ Sangrado: _____</p> <p>Infecciones: _____ Adenomegalias: _____</p> <p>Estatura corta: _____ Alteraciones cutáneas: _____</p> <p>Distrofia ungueal: _____ Leucoplaquia oral: _____</p> <p>Linfedema periférico: _____</p> <p>Criterios de laboratorio: Leucocitos: _____ Neutrofilos: _____ Linfocitos: _____ Hemoglobina: _____ Plaquetas: _____ Celularidad: _____ Reticulocitos: _____</p> <p>Tratamiento inmunosupresor: GAT: _____ CPSA _____ OTRO: _____</p> <p>Respuesta: Tiempo a respuesta: _____ Tiempo de respuesta: _____ Tipo de respuesta: Falla _____ Parcial: _____ Completa: _____</p> <p>Supervivencia: Global: _____ Libre de enfermedad: _____</p>
---	--

XII. REFERENCIAS

- 1) Paquette R., Kuramoto K., Tran L., Sopher G., Nimer S., Zeldis J. Hepatitis C Virus Infection in Acquired Aplastic Anemia. *American Journal of Hematology* 58:122–126 1998.
- 2) Miano M., Dufour C., The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. Review Article. *International Journal of Hematology* 527-535, volume 101, 2015.
- 3) Brodsky R.A., Jones R.J., Aplastic anaemia, *The Lancet*; 365: 1647–56, 2005.
- 4) Young N., Scheinberg P., Calado R.T., Aplastic anaemia, *Curr Opin Hematol.* 15(3): 162–168 May 2008.
- 5) Peffault de Latour R., Visconte V., Takaku T., Wu C., Erie A.J., Sarcon K., Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia, *Blood Journal*, 116: 4175-4184, 2010.
- 6) Alsultan A., Goldenberg N., Kaiser N., Graham D., Hays T., Tacrolimus as an Alternative to Cyclosporine in the Maintenance Phase of Immunosuppressive Therapy for Severe Aplastic Anemia in Children, *Pediatr Blood Cancer*; 52:626–630., 2009.
- 7) Tichelli A., Joint Educational Meeting of the EBMT Aplastic anemia in the elderly, Aplastic anaemia and late effects working parties, The european Group of Blood and Marrow transplatation. 2012.
- 8) Olnes M, M.D., Scheinberg P., M., Calvo K., Desmond R., et al. Eltrombopag and Improved Hematopoiesis in Refractory Aplastic Anemia. *The New England Journal of Medicine*, 367:11-9. 2012.
- 9) Killick S., Bown N., Cavenagh J., Dokal I., Foukaneli T, Hillmen P., Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia, *British Journal of Haematology*, 172, 187–207, 2016.
- 10) Sheinber P, Wu C, el al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anemia. *British Journal Hematology* 2006;144;206-216.