



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UMAE: HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**

**CMN “LA RAZA”**

**“SUPERVIVENCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ANEMIA  
APLÁSICA SEVERA SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS  
TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS; 1993 A 2014”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO EN**

**MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A**

**DR. GUILLERMO JACOBO SERRANO MENESES**

**A S E S O R D E T E S I S**

**DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES DEL CAMPO MARTÍNEZ**

**NO. DE REGISTRO R-2019-3502-072**



**CDMX**

**SEPTIEMBRE 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES**  
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”  
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

---

**DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ**  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”  
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

---

**DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES DEL CAMPO MARTÍNEZ**  
ENCARGADA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
COORDINADORA DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE DE CÉLULAS  
TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS  
DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”  
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

---

**DR. GUILLERMO JACOBO SERRANO MENESES**  
RESIDENTE DE TERCER AÑO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
PEDIATRÍA  
DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3502 con número de registro 18 CI 09 002 001 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101.  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA Martes, 26 de febrero de 2019.

**DRA. MARIA DE LOS ANGELES DEL CAMPO MARTINEZ  
P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**"SUPERVIVENCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ANEMIA APLÁSICA SEVERA SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS; 1993 A 2014".**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro  
R-2019-3502-072

ATENTAMENTE

**DR. GUILLERMO CAREAGA REYNA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi esposa Azalia a quien tuve la fortuna de conocer en este gran hospital, y que desde entonces ha llenado mi vida de amor, comprensión y alegría. Gracias, por tanto.

Agradezco también a mis padres quienes siempre tuvieron una palabra de aliento en mis momentos más difíciles, que no fueron pocos, y me ayudaron a cumplir la meta trazada. Gracias por la paciencia y el amor que me han brindado.

A mi hermano, por creer siempre en mi, y hacerme creer que nada es imposible.

A mis maestros, de esta gran escuela formadora de pediatras que me inculcaron el amor a mi especialidad, las herramientas para brindar una atención de excelencia a los niños mexicanos y que con orgullo llevo en el corazón el escudo de este gran hospital.

*“Audentes Fortuna iuvat”*

## IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

### INVESTIGADOR PRINCIPAL:

#### **DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES DEL CAMPO MARTÍNEZ**

Hematóloga Pediatra

Encargada del servicio de Hematología pediátrica

Coordinadora del programa de trasplantes de células troncales hematopoyéticas

UMAE, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, CMN “La Raza”

Matrícula: 7864302

E-mail: [angeleshpinp@yahoo.com.mx](mailto:angeleshpinp@yahoo.com.mx)

Teléfono: (55)37176292

### INVESTIGADOR ASOCIADO:

#### **DR. GUILLERMO JACOBO SERRANO MENESES**

Residente de tercer año del curso de especialización en pediatría

UMAE, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, CMN “La Raza”

Matrícula: 97151282

E-mail: [sm\\_jacobo@hotmail.com](mailto:sm_jacobo@hotmail.com)

Teléfono: (55)16488959

## ÍNDICE

Resumen.....	7
Antecedentes .....	9
Planteamiento del problema.....	15
Hipótesis .....	16
Objetivo general y secundario.....	17
Justificación .....	18
Material y métodos.....	19
Tipo de estudio	
Universo de estudio	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Descripción del estudio.....	20
Definición y clasificación de las variables.....	21
Análisis estadístico.....	25
Aspectos éticos.....	26
Resultados .....	27
Tablas y figuras.....	28
Discusión.....	35
Conclusiones.....	36
Referencias .....	37
Anexos.....	40

## RESUMEN

**TITULO:** “SUPERVIVENCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ANEMIA APLÁSICA SEVERA SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS; 1993 A 2014”.

**Autores:** Del Campo-Martínez María de los Ángeles, Serrano-Meneses Guillermo Jacobo

**INTRODUCCIÓN:** La anemia aplásica (AA) es una enfermedad definida por la presencia de pancitopenia con médula ósea hipocelular en la ausencia de un infiltrado anormal y sin incremento de la reticulina. Se clasifica en dos tipos: anemia aplásica hereditaria (Tipo Fanconi) y la anemia aplásica adquirida (idiopática o secundaria). La anemia aplásica adquirida debe ser diferenciada de aquellos síndromes de falla medular heredados y del síndrome mielodisplásico hipoplásico.

**JUSTIFICACIÓN:** En el Centro Médico Nacional “La Raza”, se realizó el primer trasplante de células troncales hematopoyéticas en pacientes pediátricos en 1993, siendo el centro con mayor experiencia en dicho procedimiento en el país.

Este trabajo permitirá evaluar el programa de trasplantes de células troncales hematopoyéticas, en cuanto a su eficacia, las principales complicaciones y las causas de los fracasos.

**OBJETIVO GENERAL:** Determinar la supervivencia global a 5 años de pacientes pediátricos con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas en el Centro Médico Nacional “La Raza” del periodo 1993-2014.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se recabó la información sobre el total de pacientes que cumplieron los criterios de selección. En los expedientes se verificó que los pacientes cumplieran con los criterios de selección, en particular sobre el momento del trasplante. Se obtuvo la información sobre las complicaciones presentadas desde la fecha del

trasplante hasta su última revisión y estado actual. Se realizó análisis descriptivo de las variables, curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, prueba de Log Rank, Wilcoxon, t de student de muestras independientes y corroboramos la normalidad de los datos con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 17 pacientes, 10 con injerto exitoso y 7 con falla al injerto, predominó el género masculino y la edad media fue de 10.4 años. La supervivencia global de los pacientes fue del 60%, para aquellos con falla al injerto de 38% y con injerto exitoso del 80% a 5 años, con una tendencia a una diferencia en la supervivencia entre ambos grupos ( $p=0.192$ ). Las principales causas de deceso fueron infecciosas asociadas en enfermedad injerto contra huésped.

**CONCLUSIONES:** Encontramos una supervivencia global en pacientes con anemia aplásica severa con trasplante de células troncales hematopoyéticas menor al 80% reportado en la literatura. Los pacientes con un injerto exitoso tuvieron 20% más de probabilidad de supervivencia que aquellos en los que no fue exitoso.

Se necesita realizar un estudio de supervivencia prospectivo, con registro estandarizado de la información para establecer factores pronósticos y crear áreas de oportunidad para una mejor atención de nuestros pacientes, así como aumentar las cifras de supervivencia.

## ANTECEDENTES

La anemia aplásica (AA) es una enfermedad definida por la presencia de pancitopenia con médula ósea hipocelular en la ausencia de un infiltrado anormal y sin incremento de la reticulina<sup>1</sup>. Se clasifica en dos tipos: anemia aplásica hereditaria (Tipo Fanconi) y la anemia aplásica adquirida (idiopática o secundaria). La primera, es una enfermedad muy rara que se hereda con un patrón autosómico recesivo en la mayoría de los casos<sup>1</sup> siendo más frecuentemente encontrada en niños<sup>2</sup>. La anemia aplásica adquirida debe ser diferenciada de aquellos síndromes de falla medular heredados y del síndrome mielodisplásico hipoplásico<sup>2</sup>.

En general, la incidencia de la anemia aplásica en el mundo es baja, sin embargo, varía de acuerdo a las diferentes áreas geográficas del mundo. Así mismo, está relacionada con el desarrollo social y económico. Estudios recientes muestran una incidencia global entre 1 a 5 casos nuevos por 10<sup>6</sup> individuos al año<sup>3</sup>. En Europa y Norte América se han reportado alrededor de 2 casos por millón por año. La incidencia es 2-3 veces mayor en el este de Asia. En una reciente actualización en la ciudad de México se estimó una incidencia en la edad pediátrica de 4.2 casos nuevos por 10<sup>6</sup> individuos al año (Benítez-Aranda, 2002). Por otro lado, existe una distribución bifásica en su presentación con dos picos, a los 10-25 años y en mayores de 60 años. De manera interesante, no existe una diferencia significativa en la incidencia entre hombres y mujeres (Heimpel, 2000)<sup>1, 3,4,5</sup>

La destrucción inmunológica de células troncales hematopoyéticas juega un papel importante en la fisiopatología de la anemia aplásica adquirida. Se ha encontrado que la falta de regulación de células T CD8+ citotóxicas, de CD4+ [(tanto células T helper tipo 1 y tipo 2 (Th1 y Th2)], así como; células T reguladoras, células Th17, y natural killer (NK), aunado a una producción anormal de citoquinas (incluyendo interferón gamma y alfa), pueden inducir apoptosis de dichas células madre progenitoras hematopoyéticas. Todo lo anterior constituye una característica que define a la anemia aplásica severa adquirida. Así mismo, se ha encontrado que alteraciones en los polimorfismos del TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , FNT- $\alpha$ , así como en algunos alelos de HLA pueden influir en la predisposición de destrucción de las células

madre progenitoras hematopoyéticas y/o en una hematopoyesis inefectiva. Además, estudios recientes proveen evidencia genética y molecular de que los déficits intrínsecos y/o secundarios en las células madre progenitoras hematopoyéticas, así como en las células madre mesenquimales de la médula ósea pueden subyacer al desarrollo de la falla medular<sup>6,7,8</sup>.

Los pacientes normalmente se presentan con síntomas de anemia, púrpura o hemorragia y menos frecuentemente infección; condiciones que los llevan a buscar atención médica<sup>6</sup>. En ellos, no hay linfadenopatía o hepatoesplenomegalia, ya que su presencia sugiere fuertemente otro diagnóstico (Gordon-Smith, 1991). A pesar de la precisión de los criterios diagnósticos para esta enfermedad, siempre se debe manejar como un diagnóstico de exclusión<sup>2</sup>.

En niños con presencia de talla baja, manchas café con leche y anomalías esqueléticas deben alertar al clínico ante la posibilidad de una forma de anemia aplásica congénita (Anemia de Fanconi), sobre todo si el niño está entre los 3 y 14 años de edad. Otros hallazgos como leucoplaquia, distrofia ungueal y pigmentación de la piel, puede sugerir otra forma de anemia aplásica heredada, disqueratosis congénita, con una mediana de presentación de 7 años<sup>1</sup>. El antecedente de ictericia entre 2 y 3 meses antes del hallazgo de la pancitopenia, es consistente con el diagnóstico de hepatitis asociada a anemia aplásica<sup>2</sup>.

La anemia aplásica se ha intentado asociar a diversas sustancias químicas y medicamentos; sin embargo, su asociación aún no ha sido concluyente de causalidad. Aún así, si al momento del diagnóstico, el paciente se encuentra tomando algún medicamento potencialmente implicado en la aparición de anemia aplásica, éste debe ser suspendido inmediatamente y no volver a ser indicado<sup>1</sup>.

Se debe realizar una historia clínica orientada a: 1) descartar otras causas posibles de pancitopenia con médula ósea hipocelular; 2) Excluir anemia aplásica heredada; 3) Buscar causas subyacentes de anemia aplásica y 4) documentar y excluir clones citogenéticos anormales coexistentes<sup>1</sup>.

Una vez realizado lo anterior, es importante definir la severidad de la enfermedad basado en el conteo celular sanguíneo así como en los hallazgos en la médula ósea. Por lo tanto, para definir anemia aplásica deben estar presentes al menos dos de los siguientes criterios diagnósticos:

- 1) Hemoglobina < 10 g/dL
- 2) Conteo plaquetario de menos de <math>50 \times 10^9/L</math>
- 3) Conteo de neutrófilos menos de <math>1.5 \times 10^9/L</math>

La severidad de la enfermedad se clasifica de la siguiente manera:

AA severa (Camitta et al, 1975)	-Celularidad de la MO <25%, o 25-50% con <30% de células hematopoyéticas residuales -2/3 de las siguientes: Conteo de neutrófilos <math><0.5 \times 10^9/L</math> Conteo de plaquetas <math><20 \times 10^9/L</math> Reticulocitos <math><20 \times 10^9/L</math>
AA muy severa (Bacigalupo et al, 1988)	Como en AA severa pero: Neutrófilos <math><0.2 \times 10^9/L</math>
AA moderada o no severa	Pacientes que no cumplen los criterios para AA severa o muy severa

La evaluación de la severidad de la enfermedad es importante en la decisión del tipo de tratamiento, pero tiene un bajo valor pronóstico en términos de correlación con la respuesta al tratamiento con globulina antitimocito. Pacientes con citopenias de dos o tres líneas no tan severas, como las antes referidas, no son consideradas como AA, sin embargo, se les debe dar seguimiento para determinar la aparición de AA con el tiempo<sup>1, 2, 8, 9, 10</sup>

Dentro del tratamiento es importante brindar de primera instancia un tratamiento de soporte efectivo (transfusional, factores de crecimiento hematopoyético así como profilaxis contra infección, terapia quelante de hierro, vacunas).<sup>1, 7, 8, 9, 10</sup>

El tratamiento específico para un paciente de recién diagnóstico con anemia aplásica severa es: trasplante alógeno de células troncales hematopoyéticas o terapia inmunosupresora con una combinación de globulina anti-timocito y ciclosporina. En cuanto al trasplante de células troncales hematopoyéticas, el primer intento (no exitoso) reportado de infusión intravenosa de células alogénicas fue en 1939, sin embargo no fue sino hasta 1972 que se realiza el primer trasplante de donador relacionado compatible; cuatro años después, un estudio prospectivo en Seattle demostró el beneficio del trasplante de células troncales hematopoyéticas de un donador relacionado en la supervivencia de pacientes con AA<sup>11</sup>. A pesar de este éxito, la falla al injerto es la principal complicación del trasplante, lo cual puede ocurrir por dos razones principales: 1) la mayoría de los regímenes de acondicionamiento para anemia aplásica no son mieloablativos, 2) la actividad inmune antihematopoyética en el hospedero puede rechazar en primera instancia el injerto, por el mismo mecanismo por el cual atacó a las células troncales hematopoyéticas del receptor. Por lo tanto, la intensificación del régimen de acondicionamiento o la inmunosupresión postrasplante puede reducir el riesgo, pero puede acarrear mayor toxicidad. Así, el reto del trasplante en pacientes con anemia aplásica es lograr altas tasas de éxito del injerto, al mismo tiempo que se minimice la morbilidad y mortalidad asociadas a dicho procedimiento<sup>11</sup>.

En cuanto al régimen de acondicionamiento, diversos estudios han mostrado que la combinación de ciclofosfamida y globulina anti-timocito como parte del mismo, ha tenido excelentes resultados con tasas de éxito al injerto del 96% y una supervivencia global a 15 años del 88%<sup>11</sup>.

Respecto a la profilaxis de enfermedad injerto contra huésped, desde 1980 el esquema combinado de ciclosporina con metotexate ha disminuido significativamente el riesgo de dicha complicación<sup>11</sup>. Desde entonces ningún otro

régimen ha mostrado una clara superioridad sobre la combinación de un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) asociado a metotrexate<sup>11</sup>.

La fuente de obtención de células troncales hematopoyéticas en la gran mayoría de los estudios de trasplante en anemia aplásica ha sido la médula ósea. Aunque con una mayor incidencia de enfermedad injerto contra el huésped y una supervivencia significativamente menor en comparación con injertos de médula ósea. En años recientes, las células troncales hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica han mostrado ser útiles en el trasplante de pacientes con anemia aplásica. Así mismo, el uso de cordón umbilical como fuente de obtención de células troncales hematopoyéticas se ha incrementado, ya que ha permitido el trasplante de pacientes sin un donador HLA- compatible<sup>11</sup>.

Debido a la alta tasa de supervivencia a 5 años, de hasta el 90%, cuando se tiene la disponibilidad de un hermano HLA-compatible, el trasplante de células troncales hematopoyéticas es la primera línea de tratamiento<sup>1,7</sup>. Desafortunadamente, solo el 30% de los pacientes tienen un hermano HLA-compatible<sup>12,13</sup>. Ante esto, la alternativa de tratamiento es el uso de inmunosupresores, con los cuales la supervivencia ha alcanzado un 80% a cinco años<sup>12</sup>.

El trasplante alogénico de células troncales hematopoyéticas utilizando donadores alternativos está indicada cuando existe falta de respuesta a uno o más cursos de terapia con inmunosupresores. Pero su eficacia es menor al del trasplante alogénico de hermano HLA-compatible. No obstante, puede ser muy efectivo en donadores compatibles no relacionados<sup>4,11-20</sup>. En un estudio realizado en el Reino Unido la supervivencia de pacientes con esta opción terapéutica alcanzó el 95% a 5 años, con falla al tratamiento con inmunosupresores de hasta 95% a 5 años<sup>21</sup>.

Respecto a la eficacia del tratamiento con inmunosupresores, un estudio europeo, informó una supervivencia a 5 años del 91% para pacientes trasplantados con células troncales hematopoyéticas contra un 87% en los tratados con inmunosupresión. Sin embargo, al analizar la supervivencia libre de eventos, el resultado fue de 87% contra 33%.<sup>22</sup>

La experiencia solo en pacientes pediátricos es menor. En un estudio realizado en siete centros pediátricos en México, donde 42 niños recibieron un trasplante de células troncales hematopoyéticas (22 hermanos HLA-compatibles y 20 donadores alternativos) la supervivencia global encontrada a para niños con donadores HLA-compatibles fue de 86.4% contra 49.5% con donadores alternativos ( $p=0.013$ ).<sup>12</sup>

En otras partes del mundo como; el grupo español para el trasplante de médula ósea en niños informó supervivencias a cinco años libre de eventos en trasplantados de donadores relacionados de hasta 90%<sup>23</sup>; en la India 80% para condición libre de enfermedad y del 100% global <sup>24</sup>; en China, solo se informó para supervivencia global con un 100% (con donador HLA-idéntico)<sup>25</sup> y en Japón global y libre de enfermedad a 10 años de hasta 89.7%<sup>26</sup>

En el Hospital General del CMN “La Raza” no se había llevado a cabo un análisis de supervivencia de estos pacientes, a pesar de ser el centro con mayor experiencia en el trasplante de células troncales hematopoyéticas en pacientes pediátricos con anemia aplásica severa en México. Por lo cual, este trabajo permitió determinar la supervivencia de estos pacientes en nuestro medio.

La supervivencia global equivale al tiempo que transcurre desde que un individuo contrae la enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida. Las cifras de supervivencia global pueden medirse a partir del diagnóstico de la enfermedad o desde el inicio de sus síntomas, también a partir al inicio o final de un tratamiento, hasta la curación o la muerte del enfermo.

La supervivencia libre de enfermedad nos referimos al espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor por cualquier método terapéutico y su reaparición.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La realización de estudios de supervivencia en pacientes pediátricos con anemia aplásica severa trasplantados con células troncales hematopoyéticas han demostrado que dicha modalidad de tratamiento ha sido un éxito en distintas partes del mundo. En el Centro Médico Nacional “La Raza” este procedimiento se ha llevado a cabo desde 1993, con una alta expectativa de éxito. A pesar de que estimamos tener un éxito muy cercano a lo informado a nivel mundial, no se contaba con un estudio confirmatorio.

Por lo anterior, decidimos contestar a la siguiente pregunta de investigación.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la supervivencia global a 5 años de niños con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas, en el periodo de 1993 a 2014, de la UMAE HG CMN “La Raza”?

### **HIPÓTESIS VERDADERA**

La supervivencia global a 5 años de pacientes pediátricos con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas en el Centro Médico Nacional “La Raza” fue igual o mayor al 80%.

### **HIPÓTESIS NULA**

La supervivencia global a 5 años de pacientes pediátricos con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas en el Centro Médico Nacional “La Raza” fue menor al 80%.

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la supervivencia global a 5 años de pacientes pediátricos con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas en el Centro Médico Nacional “La Raza” del periodo 1993-2014.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Determinar la causa de falla de los pacientes con trasplante de células troncales hematopoyéticas.
2. Analizar las principales complicaciones asociadas al tratamiento (trasplante) durante su seguimiento.

## JUSTIFICACIÓN

En el Centro Médico Nacional “La Raza”, se realizó el primer trasplante de células troncales hematopoyéticas en pacientes pediátricos en 1993, siendo el centro con mayor experiencia en dicho procedimiento en el país. Hasta el momento, se han realizado 221 trasplantes, de los cuales el 10% se realizaron en pacientes pediátricos con anemia aplásica severa.

Este trabajo permitió evaluar el programa de trasplantes de células troncales hematopoyéticas, en cuanto a su eficacia, las principales complicaciones y las causas de los fracasos.

La información nos permitirá revisar y detectar condiciones de mejora para alcanzar las metas internacionales.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal

### **Universo de estudio**

Todos los niños con anemia aplásica severa trasplantados con células troncales hematopoyéticas en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” de 1993-2014.

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes con edad menor de 16 años.
2. Con diagnóstico de anemia aplásica severa
3. Que hayan recibido un trasplante de células troncales hematopoyéticas del periodo comprendido entre 1993 a 2014.

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con expediente no encontrados

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- I. Se realizó en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.
- II. El investigador responsable de la tesis, recabó la información sobre el total de pacientes que cumplieron los criterios de selección. Esta información se encontró disponible en libretas del servicio.
- III. Una vez que se determinaron los pacientes potenciales, se obtuvo su número de afiliación para localizar sus expedientes en el archivo clínico del hospital.
- IV. En los expedientes se verificó que los pacientes cumplieron con los criterios de selección, en particular sobre el momento del trasplante.
- V. Con el expediente se obtuvo la información sobre las complicaciones presentadas desde la fecha del trasplante hasta su última revisión.
- VI. Con particular énfasis se buscó si hubo rechazo al injerto o si presentó una enfermedad injerto contra huésped.
- VII. Por otro lado, del expediente se obtuvo el número telefónico del paciente o de su familia. Con esta información se localizaron a los mismos para conocer su estado de vida actual.
- VIII. Toda la información obtenida se discutió y fue revisada con los médicos participantes del proyecto para determinar las condiciones de la enfermedad hasta el día 30 julio del 2015.
- IX. Una vez recabados los datos se realizó el análisis, con esto los resultados discusión y conclusiones.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Unidades de medición
Edad	Edad cumplida en meses en el momento del trasplante <sup>27</sup>	Edad cumplida en meses en el momento del trasplante. Obtenida del expediente clínico	Cuantitativa	Discreta	Meses
Género	Género fenotípico asignado al paciente desde el nacimiento <sup>27</sup>	Lo referido del expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Tiempo del diagnóstico o al trasplante	Tiempo establecido entre el diagnóstico hasta el momento del trasplante <sup>27</sup>	Lo referido en el expediente.	Cuantitativa	Discreta	Meses
Edad al diagnóstico o	Edad cumplida en años en el momento que se diagnosticó anemia	Lo referido del expediente clínico	Cuantitativa	Discreta	Años

	aplásica severa <sup>27</sup>				
Tipo de donador	Persona de la cual procede el organo o tejido para el trasplante <sup>27</sup> si es relacionado o no con el receptor.	Persona de la cual procede el organo o tejido para el trasplante, lo obtenido del expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Relacionado o No relacionado o
Fuente de obtención de células madre hematopoyéticas	Tejido a través del cual se aísla la célula madre hematopoyética, del hospedero <sup>27</sup>	Obtenido del expediente clínico	Cualitativa	Nominal	-Médula ósea -Cordón umbilical -Sangre periférica
Sexo relacionado o donador-receptor	Asociación del sexo definido entre el donador y el receptor <sup>27</sup>	Asociación del sexo definido entre el donador y el receptor obtenido del expediente clínico	Cualitativa	Nominal	-Hombre-mujer -Mujer-hombre -Hombre-hombre -Mujer-mujer
Complicaciones del trasplante de células madre	Efectos secundario no deseado en el paciente	Efectos secundario no deseado en el paciente	Cualitativa	Nominal	- Enfermedad injerto contra huésped

hematopo yéticas	trasplantado con células madre hematopoyéti cas <sup>27</sup>	trasplantado con células madre hematopoyéti cas. Obtenido del expediente clínico.			- Infeccione s -Rechazo al injerto
Tiempo de seguimient o	Meses transcurridos de supervivencia desde el trasplante <sup>27</sup>	Diferencia en fechas desde la del trasplante hasta la última revisión ó al 30 de julio	Cuantitativa	Discreta	Días
Supervive ncia global	Condición de vida <sup>27</sup> Supervivenci a si el paciente se encuentra vivo a la última visita o a la entrevista a los 5 años	Se definirá como supervivencia si el paciente se encuentra vivo a la última visita o a la entrevista a los 5 años	Cualitativa	Nominal	Vivo Muerto
Supervive ncia libre de enfermeda d	Condición de salud en un paciente vivo de su enfermedad	Se considerará como supervivencia libre de	Cualitativa	Nominal	Sin enfermeda d

	previa (anemia aplásica severa) <sup>27</sup>	enfermedad si el paciente no esta recibiendo tratamiento para su AA al momento de su última revisión o entrevista			Con enfermedad
--	--	--	--	--	-------------------

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis descriptivo de las variables, curvas de supervivencia de Kaplan Meier para conocer la supervivencia global a 5 años así como diferenciar la probabilidad de la misma entre aquellos pacientes quienes tuvieron un injerto exitoso y aquellos con falla al injerto mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon. Así mismo se estableció el tiempo medio de seguimiento en días de manera global. Mediante una prueba t de student diferenciamos el tiempo medio de seguimiento en días entre los pacientes con falla al injerto y en quienes tuvieron un injerto exitoso. Corroboramos que nuestros datos siguieran una distribución normal mediante el análisis de normalidad de Shapiro-Wilk. Establecimos un valor de p menor o igual a 0.05.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

En cuanto a los aspectos éticos para la realización de este estudio, debido a su carácter retrospectivo y su base metodológica basado en la revisión de expedientes clínicos, no se consideró necesario la presencia de consentimiento informado, ya que este tipo de estudios son necesarios para valorar la evolución de la enfermedad de base. Todos los expedientes se revisaron con estrecha confidencialidad de los datos obtenidos; apegado a las normas de la Declaración de Helsinki, Finlandia de 1964 y revisada en forma posterior por la asamblea mundial de Tokio, Japón en 1975; en Venecia, Italia en 1983; Hong Kong en 1989 y en la XLVIII Asamblea de Summerset West, Sudáfrica en 1996, de igual forma se apega al reglamento de la Ley General de Salud y a los reglamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social en materia de investigación en salud.

## RESULTADOS

Encontramos una media de edad de 10.4 años siendo el género masculino el predominante. El tiempo promedio del diagnóstico al tratamiento (trasplante) fue de 88 días. Todos nuestros pacientes tuvieron transfusiones previas de hemocomponentes, así como la totalidad de los trasplantes fueron alogénicos y la fuente de obtención de células troncales hematopoyéticas fue sangre periférica en el 100% de los pacientes. (Tabla 1).

Dentro del régimen de tratamiento para nuestros pacientes, el esquema de acondicionamiento predominante fue ciclofosfamida + radioterapia y la prevención de enfermedad injerto contra huésped en la mayoría de los pacientes se realizó con ciclosporina y metrotexate. (Tabla 2).

En la tabla 3 resumimos las principales causas de muerte de los pacientes de nuestro estudio predominando la etiología infecciosa. Encontramos una media de tiempo del diagnóstico al deceso de 251 días.

El tiempo promedio de seguimiento para los pacientes con falla al injerto fue de 805 días y para aquellos con injerto exitoso fue de 1074 días no encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. ( $p= 0.575$ ). (Figura 1). El tiempo medio de seguimiento global fue de 965 días.

Al realizar el análisis de supervivencia encontramos que los pacientes con falla al injerto presentaron una probabilidad de supervivencia a 5 años del 38% (figura 2), mientras para aquellos a quienes el injerto fue exitoso fue del 80% (figura 3), cuando analizamos la diferencia entre ambos grupos encontramos una tendencia a una mayor probabilidad de supervivencia en los pacientes con un injerto exitoso. ( $p= 0.192$ ) (figura 4). La supervivencia global que reportamos en este estudio es del 60%. (figura 5). Cabe mencionar, que la supervivencia global disminuyó por los pacientes que presentaron falla de injerto primaria, ya que los que injertaron solo un paciente tuvo pérdida secundaria del injerto.

## TABLAS Y FIGURAS

<i>CARACTERÍSTICAS</i>	<i>RESULTADOS MEDIA (MÍNIMO-MÁXIMO)</i>
<i>EDAD AÑOS CUMPLIDOS</i>	10.4 (5-16)
<b>GÉNERO</b>	
<i>HOMBRES</i>	10 (59%)
<i>MUJERES</i>	7 (41%)
<b>HEMATOLÓGICOS</b>	
<i>HEMOGLOBINA (G/DL)</i>	6.8 (3.2-9.5)
<i>PLAQUETAS (X 10<sup>9</sup>/L)</i>	11,058 (4,000-19,000)
<i>NEUTRÓFILOS (X 10<sup>9</sup>/L)</i>	344 (220-480)
<b>TIEMPO PROMEDIO DEL DIAGNÓSTICO AL TRATAMIENTO (DÍAS)</b>	88 (30-150)
<b>TRANSFUSIONES PREVIAS (N) %</b>	
<i>SÍ</i>	17 (100%)
<b>TIPO DE TRASPLANTE</b>	
<i>ALOGÉNICO</i>	17 (100%)
<i>AUTÓLOGO</i>	0 (0)
<b>FUENTE DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS</b>	
<i>SANGRE PERIFÉRICA</i>	17 (100%)
<i>MÉDULA ÓSEA</i>	0 (0)
<i>SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL</i>	0 (0)

**Tabla 1.** Características de los pacientes con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas. (N= 17)

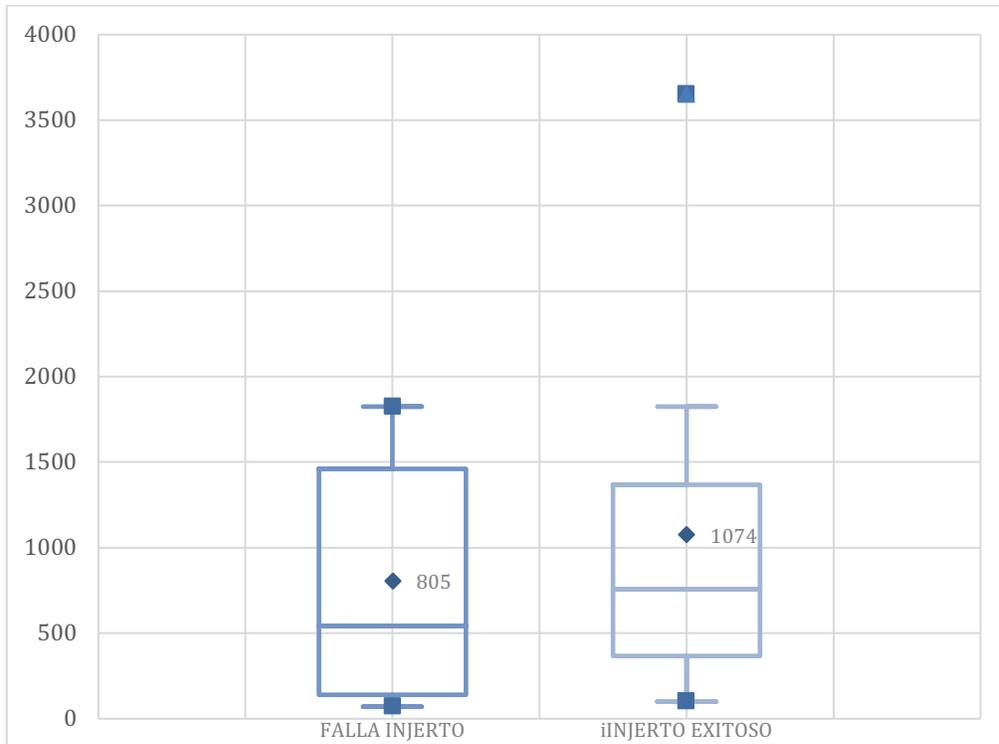
<i>Modalidad de tratamiento</i>	<i>N (%)</i>
<b><i>Esquema de acondicionamiento</i></b>	
<i>Ciclofosfamida + radioterapia</i>	11 (64.7)
<i>Ciclofosfamida</i>	6 (35.3)
<b><i>Profilaxis enfermedad injerto contra huésped</i></b>	
<i>Ciclosporina + metrotexate</i>	15 (88)
<i>Globulina anti-linfocitaria</i>	2 (12)

**Tabla 2.** Régimen de tratamiento utilizado para los pacientes con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células troncales hematooyéticas

Paciente	Edad (años)	Injerto exitoso	Causa de muerte	Tiempo de muerte (días)*
1	6	No	Hemorragia	70
2	12	Sí	Infección/neumonitis	100
3	11	No	Hemorragia	160
4	6	No	Sepsis por cándida	220
5	15	Sí	Sepsis abdominal	420
6	10	No	Choque séptico	540

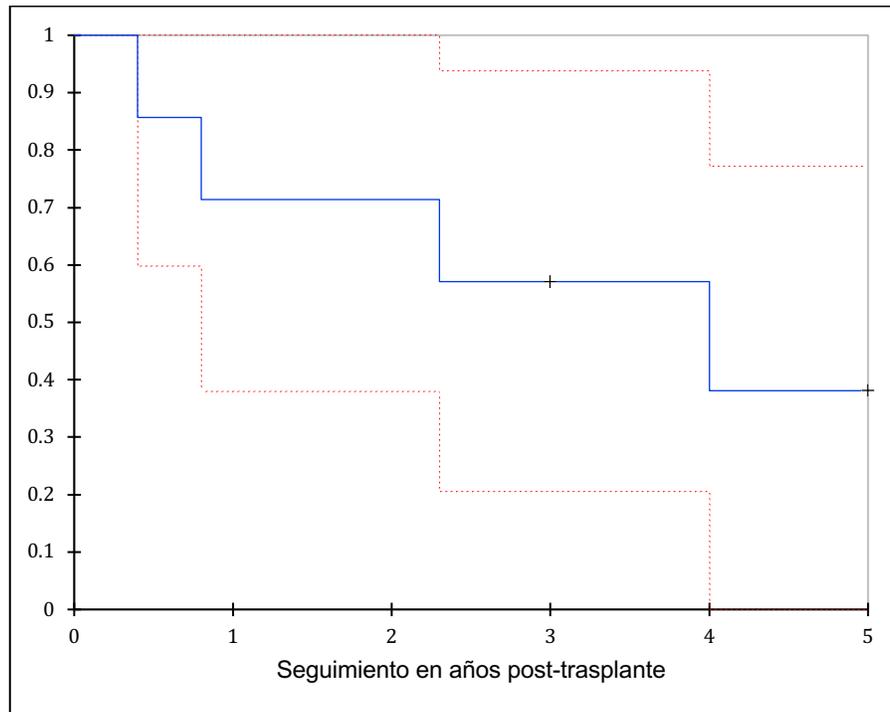
\*Días transcurridos entre el inicio del tratamiento y la muerte

**Tabla 3.** Causa de muerte en pacientes con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas

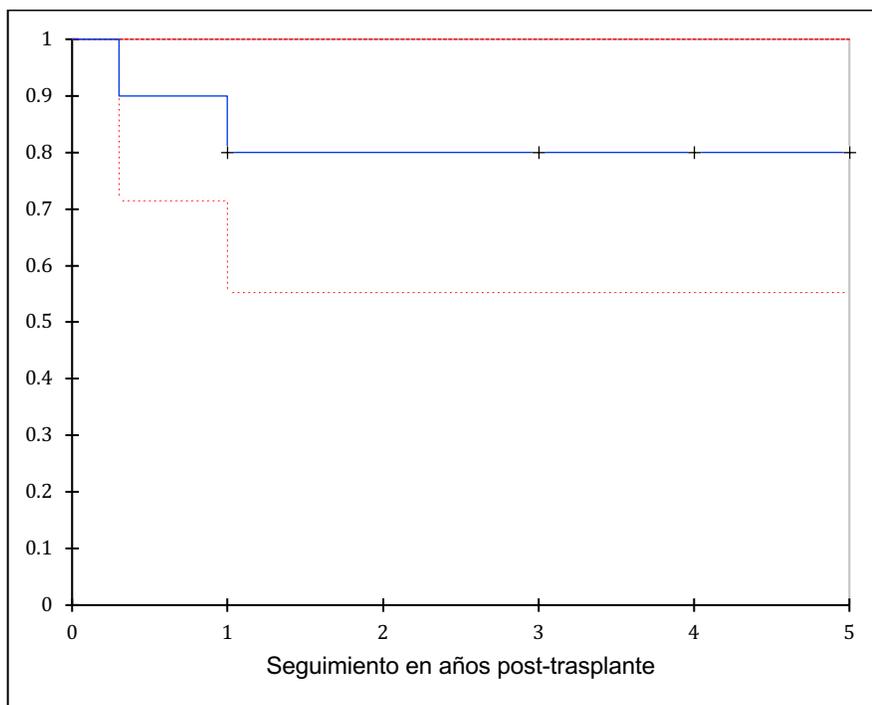


*\*t de Student para dos muestras independientes ( $p=0.575$ ,  $GL=15$ )*

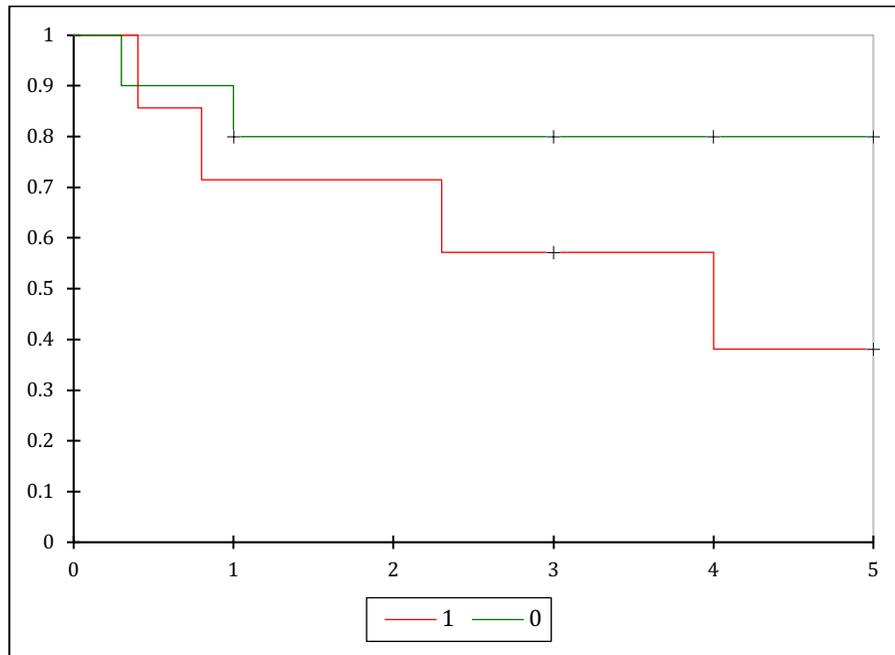
**Figura 1.** Diferencia en el tiempo medio de seguimiento (días) entre pacientes con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas con falla al injerto e injerto exitoso.



**Figura 2.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas que presentaron falla al injerto (N= 7). Línea azul es la curva estimada, líneas punteadas rojas el intervalo de confianza al 95%.

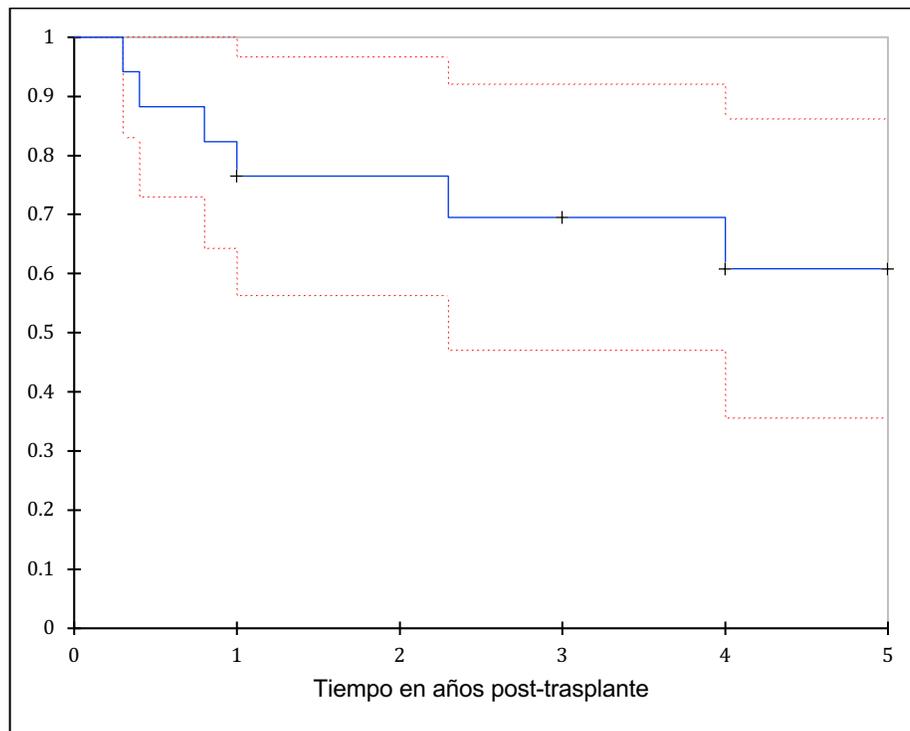


**Figura 3.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas que presentaron injerto exitoso, N=10. Línea azul es el estimado de la curva de supervivencia y líneas rojas punteadas su intervalo de confianza al 95%.



\*1= pacientes con falla al injerto, 0= pacientes con injerto exitoso (prueba de logaritmo de rango,  $p=0.192$ )  $GL=1$

**Figura 4.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier diferenciando pacientes con anemia aplásica severa sometidos a trasplante con células troncales hematopoyéticas con falla al injerto contra pacientes con injerto exitoso,  $N=17$ . Línea azul es el estimado de la curva de supervivencia y líneas rojas punteadas su intervalo de confianza al 95%.



**Figura 5.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas demostrando la supervivencia global. N=17. Línea azul es el estimado de la curva de supervivencia y líneas rojas punteadas su intervalo de confianza al 95%.

## DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos es el primer estudio en el que reportamos la supervivencia de pacientes con anemia aplásica severa trasplantados con células troncales hematopoyéticas en el Centro Médico Nacional “La Raza”, y nuestros resultados presentan una validez contundente ya que es un centro de referencia nacional para el manejo de estos pacientes. Encontramos un hallazgo interesante, y es que, la supervivencia global de nuestros pacientes fue del 60%, por debajo de lo reportado a nivel internacional, sin embargo, cuando realizamos el análisis en aquellos pacientes a quienes el injerto fue exitoso se alcanzó una supervivencia de hasta el 80% correspondiendo con el promedio reportado en la literatura mundial. Es decir, a los pacientes a quienes el injerto fue exitoso tuvieron un 20% de probabilidad de supervivencia mayor que los que no. Dentro de las complicaciones y causas de defunción predominaron las infecciosas por lo que consideramos que nos ayudará en un futuro a redoblar esfuerzos en establecer medidas preventivas y manejo adecuado de dichas complicaciones en medida de lo posible, ya que estas se presentaron como evento relacionado a una enfermedad injerto contra huésped.

Dentro de las debilidades que encontramos fue principalmente la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio y con seguimiento por un determinado número de años. La información recabada fue complementada al contactar a los familiares o propios pacientes ya que en algunos la información en el expediente y en los registros del servicio fue incompleta, por lo que parte de la información al ser un estudio retrospectivo puede presentar sesgos no controlables.

Por lo tanto, consideramos que al haber establecido un precedente con este estudio, en un futuro sería prudente realizar un estudio prospectivo con un sistema de registro de la información estandarizado para una mejor análisis de dicha información en aras de establecer factores pronósticos y así encontrar áreas de oportunidad para la mejora en el tratamiento de estos pacientes y así mejorar la supervivencia global de los niños mexicanos con anemia aplásica severa candidatos a trasplante de células troncales hematopoyéticas.

## CONCLUSIONES

1. Encontramos una supervivencia global en pacientes con anemia aplásica severa con trasplante de células troncales hematopoyéticas menor al 80% reportado en la literatura, sin embargo, en los pacientes en quien el injerto fue exitoso se encontró una supervivencia igual a la reportada en la literatura mundial (80%) a 5 años.
2. Los pacientes con un injerto exitoso tuvieron 20% más de probabilidad de supervivencia que aquellos en los que no fue exitoso.
3. Se necesita realizar un estudio de supervivencia prospectivo, con registro estandarizado de la información para establecer factores pronósticos y crear áreas de oportunidad para una mejor atención de nuestros pacientes, así como aumentar las cifras de supervivencia.

## REFERENCIAS

1. Marsh C. J., Ball E. S., Cavenagh J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 2009; 147. 43-70.
2. Guinan C. E. Diagnosis and Management of Aplastic Anemia. *Hematology*, 2011; 1. 76-81.
3. Benítez H. A., Vélez M.A., Díaz C.S., et al. Incidence of Aplastic Anemia in a Defined Subpopulation from Mexico City. *Hematology*, 2002; 7. 229-232.
4. Montané E., Ibáñez L., Vidal X., et al. Epidemiology of aplstic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*, 2008; 4. 517-523.
5. Maluf E., Hamerschlak N., Biasi A., et al. Incidencia and risk factors of aplastic anemia in Latin America countries: the LATIN case-control study. *Haematologica*, 2009; 9. 1220-1226.
6. Zeng Y. and Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Clinical and Experimental Immunology*, 2015; 180. 361-370.
7. Hartung H. D., Olson T.S. and Bessler M. Acquired Aplastic Anemia in Children. *Pediatr Clin N Am*, 2013; 60. 1311-1336.
8. Miano M., Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol*, 2015; 3
9. Barone A., Annunziata L., Onofrillo D., et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 2015; 55. 40-47.
10. Rovó A., Tichelli A. and Dufour C. Diagnosis of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation*, 2013; 48. 162-167.
11. Armand P. and Antin J. Allogenic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007; 13(5). 505-16.
12. Rodríguez L., González O., Villarreal L., et al. Matched sibling donors versus alternative donors in allogenic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric severe aplastic anemia in Mexico. *Hematology*, 2014; 23.

13. Pereira G.M., Aivuzoglou C. J., Odone F. V., et al. *J Pediatr (Rio J)*, 2014; 90(5). 523-527.
14. Samarasinghe S. and Webb D.K. H. How I manage aplastic anaemia in children. *British Journal of Haematology*, 2012; 157. 26-40.
15. Burroughs L.M., Woolfrey A.E., Storer B.E., et al. Success of allogenic marrow transplantation for children with severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 2012; 158. 120-128.
16. Bender G. C., Führer M., and Rampf U. Allogenic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Children with Severe Aplastic Anemia (AA).
17. Korthof E.T., Békássy A.N. and Hussein A. A. Management of acquired aplastic anemia in children. *Bone Marrow Transplantation*, 2013; 48. 191-195.
18. Eckrich M. J., Ahn K-W., Champlin R.E., et al. Effect of Race on Outcomes after Allogenic Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Aplastic Anemia. *Am J Hematol*, 2014; 2. 125-129.
19. Pillae A., Hartford C., Wang C., et al. Favorable preliminary results using TLI/ATG- based immunomodulatory conditioning for matched unrelated donor allogenic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric severe aplastic anemia. *Pediatr Transplant*, 2013; 6. 628-634.
20. Fouladi M., Herman R., Rolland G. M., et al. Improved survival in severe acquired aplastic anemia of childhood. *Bone Marrow Transplantation*, 2000; 26. 1149-1156.
21. Samarasinghe S., Steward C., Hiwarkar P., et al. Excellent outcome of matched donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicentr retrospective experience. *British Journal of Haematology*, 2012; 157. 339-346.
22. Dufour C., Pillon M., Socié G., et al. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone and bone marrow transplant. *British Journal of Haematology*, 2015; 169. 565-566.
23. Muñoz V. A., Díaz H. C., Díaz G. M. A., et al. Aplasia Medular Grave Adquirida: Evolución Histórica de los Resultado Obtenidos con Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos de Donante Familiar. Estudio del Grupo

- Español para el Trasplante de Médula Ósea en Niños (GETMON). *An Pediatr*, 2008; 69. 5-9.
24. Ramzan M., Yadav S.P., Sadaqat H. Z., et al. Outcome of Pediatric Acquired Aplastic Anemia: A Developing World Experience. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2014; 31. 29-38.
25. Li C. K., Shing M. M. and Chik K.W., et al. Stem Cell Transplantation for Severe Aplastic Anaemia in Children: A Single Institute Experience. *HK J Paediatr*, 2006; 11. 28-31.
26. Kikuchi A., Yabe H., Kato K., et al. Long-term outcome of childhood aplastic anemia patients who underwent allogenic hematopoietic SCT from an HLA-matched sibling donor in Japan. *Bone Marrow Transplantation*, 2013; 48. 657-660.
27. Real Academia Española y Asociación de Academias de la Lengua Española. 1.<sup>a</sup> edición. Madrid: Espasa Calpe, 2006. Edición en cartón.

## ANEXOS

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente	
Numero de Afiliación	
Sexo	
Edad (meses)	
Edad al diagnóstico (meses)	
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el trasplante	
Antecedentes transfusionales de concentrados eritrocitarios	
Antecedentes transfusionales de concentrados plaquetarios	
Tratamiento previo	
Tipo de trasplante	
Fuente de obtencion de células troncales hematopoyéticas	
Sexo del donante	
Compatibilidad de HLA	
Esquema de acondicionamiento	
Profilaxis para EICH	
Día de injerto leucocitario	
Día de injerto plaquetario	
Fecha del trasplante	
Estado actual (vivo o muerto)	