

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BOLOS DE METILPREDNISOLONA
EN PACIENTES CON ANÉMIA APLÁSICA
REVISIÓN CUALITATIVA DE LA BIBLIOGRAFÍA**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. RAQUEL HERNÁNDEZ RAMOS.



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.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por darme el don de la vida
y el apoyo de una gran familia

A MIS PADRES POR SU Incondicional apoyo y amor

A MIS HERMANOS Y SOBRINOS por apoyo incondicional

A MIS MAESTROS por su enseñanza, tiempo , paciencia y apoyo

A MIS AMIGOS Deya, Lirio, Lulu, Ade, Adri por su amistad y comprensión así
como apoyo en los momentos más difíciles

A MARTIN por su cariño, comprensión, tiempo, y por haber estado conmigo en
los momentos más difíciles.

A LOS NIÑOS DEL INP por ser los mejores libros de enseñanza.

I. ÍNDICE

Resumen Estructurado	3
Antecedentes	4
Justificación y uso de los resultados	
Objetivos	7
Criterios para la valoración de los estudios de esta revisión	8
Estrategia de búsqueda para identificación de los estudios	9
Métodos de la revisión	10
Resultados	13
a) Ensayo clínico aleatorizado	13
b) Estudios longitudinales prospectivos	16
c) Estudios longitudinales retrospectivos	22
d) Reportes de caso	25
e) Estudios de revisión	28
Calidad metodológica	31
Conclusiones de los autores	32
Referencias Bibliográficas.	38

II. RESUMEN ESTRUCTURADO.

Introducción: La Anemia Aplásica (AA) es un trastorno de la célula progenitora pluripotencial hematopoyética caracterizado por pancitopenia y médula ósea hipocelular. Es una enfermedad rara, la incidencia reportada es de 2 a 6 casos nuevos por un millón de habitantes al año. Se ha observado variación geográfica en cuanto al número de casos y edad de presentación, se piensa que esta variación tiene mayor asociación con los factores ambientales en relación con los factores genéticos. El trastorno puede estar inducido por tóxicos químicos, el que se ha reconocido en mayor número de investigaciones ha sido el benceno, también se ha relacionado con fármacos, infecciones por virus, entre los que se mencionan el de Epstein-Barr o bien puede ser hereditaria como la anemia de Fanconi. Una las intervenciones terapéuticas que se ha descrito en pacientes con AA mediada inmunológicamente ha sido la respuesta al tratamiento con esteroides, específicamente dosis altas de metilprednisolona, la cual mejora la hematopoyesis mediante un efecto inhibidor de los linfocitos T.

Objetivo: Determinar la respuesta al tratamiento con altas dosis de metilprednisolona en pacientes con anemia aplásica.

Metodología: En este estudio la revisión realizada fue definida por los autores y las variables de interés fueron elegidas por conveniencia de los mismos.

Resultados: Los artículos revisados fueron clasificados de acuerdo al diseño del estudio de la siguiente manera: Ensayo clínico aleatorizado, longitudinales, transversales, reportes de caso y artículos de revisión.

Conclusión: Se observó que la respuesta de los pacientes con anemia aplásica severa a metilprednisolona es muy pobre o casi nula, existiendo otras opciones terapéuticas que brindan mejor pronóstico a estos pacientes.

III. ANTECEDENTES

La Anemia Aplásica (AA) es un trastorno de la célula progenitora pluripotencial hematopoyética caracterizado por pancitopenia y médula ósea hipocelular. La AA Severa (AAS) es definida por una celularidad en médula ósea <25% y dos o más de los siguientes criterios:

- a) Cuenta de neutrófilos menor a $0.5 \times 10^9/L$
- b) Cuenta de plaquetas menor a $20 \times 10^9/L$
- c) Cuenta de reticulocitos menor a $20 \times 10^9/L$

Existe otro tipo de anemia, que recibe el nombre de AA Muy Severa (AAMS) cuando la cuenta de neutrófilos es menor a $0.2 \times 10^9/L$.ⁱ

Es una enfermedad rara, la incidencia reportada es de 2 a 6 casos nuevos por un millón de habitantes al año. Se ha observado variación geográfica en cuanto al número de casos y edad de presentación, se piensa que esta variación tiene mayor asociación con los factores ambientales en relación con los factores genéticos., por ejemplo en Europa, la incidencia es alta en dos grupos de edad distintos, ancianos mayores de 60 años y adolescentes, en estados Unidos y Canadá se ha estimado una incidencia que va de 3.5 a 5.4 casos por millón de habitantes al año y en México no existen datos que determinen la incidencia de AA en la población general.^{1,ii}

El primer reporte de AA fue descrito en el año de 1888, a pesar del tiempo transcurrido, la etiología del mismo aún es incierta, entre las causas que originan la falla de la médula ósea se han mencionado las siguientes: a) ausencia o defecto de la célula troncal pluripotencial, b) anomalías en el microambiente de la médula ósea y c) supresión inmune de la hematopoyesis por linfocitos T productoras de interferón gamma.ⁱⁱⁱ

El trastorno puede estar inducido por tóxicos químicos, el que se ha reconocido en mayor número de investigaciones ha sido el benceno, también se ha relacionado con fármacos, infecciones por virus, entre los que se mencionan el de Epstein-Barr o bien puede ser hereditaria como la anemia de Fanconi. ⁽³⁾

Recientemente se ha centrado la atención en el papel que ejerce la supresión inmunitaria en la hematopoyesis en los pacientes con AA: el mecanismo inmunitario responsable puede deberse a la supresión del crecimiento de la célula progenitora y de la diferenciación de la misma causada por un grupo de linfocitos T supresores. ^(2, 3)

En el tratamiento para inducir remisión de las AA Adquiridas (AAA) se consideran los pacientes que tienen AAS y los que tienen AA Moderada (AAM) y Leve (AAL), estos dos últimos grupos reportan menor mortalidad y morbilidad, y son los que pueden remitir si se tratan con anabólicos andrógenos. Sin embargo, en pacientes con AAS, los andrógenos ofrecen muy pocas posibilidades de mejora, el porcentaje de pacientes que logran recuperarse con este recurso es muy bajo, menor al 1%. Las dos principales opciones para este tipo de pacientes es la inmunosupresión y el trasplante de médula ósea. La inmunosupresión con globulina antilinfocito, antitimocito o ciclosporina da lugar a una mejoría de hasta 80% en estos pacientes, pero sólo la tercera parte de los casos con respuesta positiva alcanzan una remisión completa. La inmunosupresión actúa para eliminar una población anormal de linfocitos T activados, los cuales producen sustancias supresoras de la hematopoyesis como son el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral. Aunado a esto, la GAL también ejerce un efecto mitógeno sobre otros linfocitos y los induce a producir factores de crecimiento hematopoyético. ^(1, 3)

Otro de las intervenciones terapéuticas que se ha descrito en pacientes con AA mediada inmunológicamente ha sido la respuesta al tratamiento con

esteroides, específicamente dosis altas de metilprednisolona, la cual mejora la hematopoyesis mediante un efecto inhibitor de los linfocitos T. ^(2, 3)

Se ha reportado que la sobrevivencia en pacientes con AAA con tratamiento de soporte que incluye transfusiones sanguíneas y antibióticos es de dos años después del diagnóstico, pero sólo representa del 25 a 30% de los pacientes con este diagnóstico. Recientemente el tratamiento con transplante de médula ósea y agentes inmunosupresores como la globulina antitímocito y antilinfocito han incrementado la sobrevivencia de este grupo de pacientes hasta un 80% a dos años. ^(1, 2, 3)

-
1. Clarke M, Oxman AD. Formulating the problem. Manual del revisor. Cochrane 4.1.6. www.cochrane.dk/cochrane/handbook.htm.
 2. Shadduck R. Aplastic anemia. Hematology. Williams. 6ta edición. Pp: 375 - 390
 3. Gluckman, et al. Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anemia. British J Haematology. 1982; 51: 541 – 550.

IV. JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS.

La anemia aplásica es una enfermedad rara en la población pediátrica, pero ocasiona una elevada morbilidad y mortalidad a corto plazo. En México la incidencia real de casos es desconocida

Actualmente, existen diversos tratamientos para esta enfermedad, los más como son el uso de inmunosupresores, trasplante de médula ósea y esteroides.

El papel de altas dosis de esteroides como única opción en el manejo de la anemia aplásica severa aún no ha sido definido con claridad, a pesar de esto, en nuestro medio representa una alternativa terapéutica en pacientes con anemia aplásica severa adquirida en los que por causas económicas y de disponibilidad del tratamiento no se pueden administrar inmunosupresores (globulina antitimocito (GAT), antilinfocito (GAL) o ciclosporina) o realizar trasplante de médula ósea.

Esta revisión bibliográfica pretende evaluar los resultados obtenidos en pacientes con anemia aplásica severa adquirida tratados con altas dosis de metilprednisolona (AMP), observando la mejoría, supervivencia y presencia de efectos adversos en estudios previos y de esta forma evaluar si aún puede considerarse como la mejor opción en tratamiento para los pacientes, permitiendo con esto disminuir la morbimortalidad, días de estancia intrahospitalaria y realizar una evaluación costo-beneficio.

V. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Objetivo General:

- Determinar la respuesta al tratamiento con altas dosis de metilprednisolona en pacientes con anemia aplásica.

Objetivos Específicos:

- Identificar el porcentaje de curación en pacientes con anemia aplásica que fueron tratados con dosis altas de esteroides.
- Identificar el porcentaje de respuesta en pacientes con anemia aplásica que fueron tratados con dosis altas de esteroides.
- Identificar el tiempo de sobrevida en pacientes con anemia aplásica que fueron tratados con dosis altas de esteroides.
- Identificar las complicaciones que presentaron los pacientes con anemia aplásica tratados con dosis altas de esteroides.

VI. CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudio

Se incluyeron todos los diseños de estudios identificados que incluían a pacientes con Anemia Aplásica.

La inclusión de los artículos de distinto diseño y temas relacionados dificulta el análisis de los mismos, sin embargo su inclusión es necesaria debido a la ausencia de información disponible sobre anemia aplásica y tratamiento con metilprednisolona.

Tipos de participantes

Los sujetos que conforman las diferentes poblaciones de los estudios incluidos con AA pertenecen a diversos grupos de edad.

Características de los estudios incluidos

Los artículos incluidos cuentan con información clínica sobre anemia aplásica.

VII. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los estudios incluidos son el resultado de la estrategia para la búsqueda general de anemia aplásica adquirida y manejo con metilprednisolona.

Búsqueda electrónica en varias bases de datos como fue MEDLINE, EMBASE, CINAHL, COCHRANE LIBRARY, LILACS, PubMed, OVID y ARTEMISA

1. Búsqueda en la lista de referencia de artículos relacionados con anemia aplásica adquirida. La fecha de búsqueda más reciente fue realizada en Febrero 2007.
2. El periodo de búsqueda fue del año 1980 a 2007.
3. Palabras clave: anemia aplásica y bolos de metilprednisolona.
4. Limitantes: Sólo se revisaron los artículos que se encontraban en inglés y/o español y aquéllos que se obtenían de revistas indexadas y disponibles en medios electrónicos o en bibliotecas localizadas en el Distrito Federal.

VIII. MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Los métodos para realizar una revisión bibliográfica son diversos, entre ellos se encuentra la revisión por pares y las listas de evaluación de calidad metodológica de los estudios, ejemplos de ellos son CONSORT que se aplica a ensayos clínicos aleatorizados y STROBE el cual se aplica a estudios observacionales. En este estudio la revisión realizada fue definida por los autores y las variables de interés fueron elegidas por conveniencia de los mismos, citándose a continuación:

1. Autores: Se identificó al autor principal, remitiendo a la cita bibliográfica para conocer los nombres de los colaboradores del estudio.
2. Fecha de Realización: Se identificó el año que de inicio del estudio y la duración total del mismo.
3. Fecha de Publicación: Se identificó el año en el que fue aceptado y la fecha en que se publicó.
4. País de origen: Se identifica el país en que se realizó la investigación, así como el contexto en relación al desarrollo con el que cuenta dicho país.
5. Diseño del estudio: Se clasificaron en ensayo clínico aleatorizado con muestra grande, longitudinales, transversales, casos clínicos y artículos de revisión.
6. Características de los pacientes: Se identificó el grupo de edad de los sujetos que participaron en los estudios revisados que fue de 1 a 78 años y características clínicas.
7. Tamaño de la muestra: se identificó el número de pacientes estudiados.
8. Etiología sugerida: se identificó si se indicó alguna característica relacionada con la etiología.

9. Padecimientos asociados: se identificaron los padecimientos asociados descritos en los artículos, reportando los siguientes: hemoglobinuria paroxística nocturna, Sx de Down y hepatitis.
10. Diagnóstico: Se identificó las clasificaciones utilizadas para Anemia Aplásica de Camitta
11. Pruebas de diagnóstico y de seguimiento: Se identificaron los estudios clínicos utilizados.
12. Efectos adversos: Se identificaron los efectos secundarios al tratamiento administrado en los pacientes.
13. Resultados del tratamiento: Se identificaron las respuestas a los tratamientos propuestos.
14. Grado de evidencia: Se identificó el grado de evidencia de acuerdo al diseño del estudio, según la escala de Jovell. ⁱ

I Adecuada: Revisión sistemática con o sin meta-análisis.

II Adecuada: Ensayo clínico aleatorizado con muestra grande.

III Buena Regular: Ensayo clínico aleatorizado con muestra pequeña.

IV Buena Regular: Ensayo clínico sin aleatorización.

V Regular: Ensayo clínico no aleatorizado retrospectivo.

VI Regular: Estudio longitudinal.

VII Regular: Estudio de casos y controles.

VIII Pobre: Estudios transversales, series clínicas sin grupo control y casos clínicos, opinión de autoridades respetadas, comités de expertos.

IX Pobre: Experiencia clínica, anécdotas clínicas.

-
1. Aymerich M, Estrada MD, Novell AJ. Revisión sistemática de la Evidencia Científica en Evidencia Científica y Toma de Decisiones en Sanidad. Monografías Médiques Academia de Ciéncies Médiques de Catalunya i de Balears. Ed: Novell y Aymerich. Barcelona 1999; 93 – 105.
 2. Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, et al. Treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working party. *British Journal Haematology*. 1993; 83: 145-151
 3. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al. Antithymocyte globuline and cyclosporine for severe aplastic anemia. *JAMA*.2003; 289:1130-1135.
 4. Buchanan G. Oral megadose methylprednisolone therapy for refractory Diamond-Blackfan anaemia. *Journal Pediatric Haematology*.2001; 23: 353-356.
 5. Bernini JC, Carrillo J, Buchanan G. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for patients with Diamond-Blackfan anaemia refractory to convencional doses prednisone. *J Pediatr*. 1995; 127: 654-659.
 6. Agarwal BR, Gulvady A, Bhalla K, et al. Treatment of aplastic anemia in children with high dose methylprednisolone. *Indian Pediatrics*.1995; 32: 1061-1065.
 7. López-Karpovitch X, Gil-Rondero c, Hurtado-Monroy R. Long-term results of high-dose methylprednisolone in aplastic anaemia. *Ren Invest Clin*. 1991; 43: 162-166.
 8. Novitzky N, Wood L, Jacobs P. Treatment of aplastica anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. *Am Journal Haematology*. 1991; 36: 227-234.
 9. Dunbar C, Smith D, Kimball J, et al. Treatment of Diamond-Blackfan anaemia with haematopoietic growth factors, granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin 3: sustained remissions following IL-3. *British journal Haematology*.1991; 79: 316-321.
 10. Issaragrisil S, Tangnai-Trisorana Y, et al. Methylprednisolone therapy in aplastic anaemia: Correlation of in vitro tests and lymphocyte subsets with clinical response. *Eur J Haematol*. 1998; 40: 343-349.
 11. Hinterberger-Fischer M, Hinterberger W, et al. Treatment of severe aplastic anemia with combined immunosuppression (Antithymocyte globulin and high-dose methylprednisolone). *Acta haemat*. 1986; 76: 196 – 201.
 12. Ozsoylu S, et al. High dose intravenous glucocorticoid in the treatment of childhood acquired aplastic anaemia. *Scand J Haematol*. 1984; 33: 309 – 316.
 13. Sinco A, Áviles A, Ambriz R, et al. *Rev Med IMSS*. 1984; 22: 261 – 264.
 14. Marsh JC, Zomas A, et al. Avascular necrosis alter treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. *British Journal Haematology*. 1993; 84: 731 – 735.

-
15. Ascensao J, Pawha R, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with total lymphoid irradiation and methylprednisolone. Case report.
 16. Sevgi Y, et al. Metamizole sodium-induced severe aplastic anaemia recovery with a short-course steroid therapy. *Pediatric Haematology and Oncology*. 2004; 343 – 347.
 17. Miyamoto M, Takahashi H, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia and transfusion-transmitted virus infection. *Internal Medicine*. 2000; 39: 1068 – 1070.
 18. Ozsoylu S, et al. Globin chain synthesis in a case of acquired aplastic anaemia before and after remission induced by bolus methylprednisolone treatment. *Scand J Haematol*. 1985; 194 – 196.
 19. Locasciulli a. Acquired aplastic anaemia in children. Review article. *Pediatr Drugs*. 2002; 4: 761 – 766.
 20. Clinical annotation. Severe aplastic anaemia: the patient without a HLA-Identical sibling. *British Journal Haematology*. 1991; 77: 1 – 4.
 21. Camitta B, Storb R, Thomas D. Aplastic anaemia (First of two parts). *New England J of Medicine*. 1982; 306: 645 – 652.
 22. Camitta B, Storb R, Thomas D. Aplastic anaemia (Second of two parts). *New England J of Medicine*. 1982; 306: 712 – 718.

IX. RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los artículos revisados fueron clasificados de acuerdo al diseño del estudio de la siguiente manera: Ensayo clínico aleatorizado, longitudinales, transversales, reportes de caso y artículos de revisión.

a) Ensayo clínico aleatorizado (Cuadro 2)

Autor: Bacigalupo A. et al.

Año de realización y duración del trabajo: El estudio fue realizado en el periodo comprendido entre Enero de 1987 a Diciembre de 1991.

Año de publicación del trabajo: 1992.

País: Italia, Holanda y Reino Unido.

Características de los pacientes y tamaño de la muestra: Se identificó una población total de 134 pacientes con diagnóstico reciente (<30 días) de Anemia Aplásica Adquirida, el intervalo de edades entre los sujetos de estudio fue de 1 a 70 años. En cuanto a la distribución por sexo, participaron 68 mujeres y 66 hombres. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Distribución por sexo en la población de estudio.			
Mujeres	Hombres	Desconocido	TOTAL
68	66	0	134

Intervenciones: Ambos grupos fueron tratados con metilprednisolona y globulina antilinfocítica, pero a un grupo se le administró Oxymetalone.

Padecimientos asociados: No se identificaron

Pruebas diagnósticas: Aspirado de médula ósea y biometría hemática.

Pruebas de seguimiento: Química sanguínea, evaluación de peso y tensión arterial.

Efectos adversos: En este estudio no se reportaron

Resultados del tratamiento: Basándonos en los resultados, la supervivencia fue mayor en el grupo de mujeres con AAS que recibieron andrógenos, pero estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos ($p=0.1$)

Grado de evidencia: Conforme a la clasificación de novell, este artículo se clasifica como II Adecuado.

Cuadro 2. Resumen de la literatura del Ensayo clínico aleatorizado.

Autores	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Número de pacientes estudiados	Clasificación de Anemia Aplásica	Intervenciones realizadas	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas y de seguimiento	Efectos adversos	Resultados del Tratamiento	Grado de evidencia
Bacigalupo A., et al. 1987 – 1991 1992 Italia Holanda Reino Unido	Ensayo clínico aleatorizado con muestra grande	Adultos y niños (1 – 70 años)	134 pacientes con AA de reciente diagnóstico (<30 días)	AAS	AMBOS GRUPOS Metilprednisolona 5mg/Kg peso Globulina antilinfocítica 15mg/kg SOLO UN GRUPO Oxymetalone 2mg/kg		DIAGNÓSTICAS Aspirado de médula ósea Biometría hemática SEGUIMIENTO Química sanguínea Peso Tensión arterial		Sin diferencia en la supervivencia de ambos grupos, los hallazgos del grupo de AAS en mujeres tratadas con andrógenos NO tuvieron significancia estadística	II Adecuado

b) Estudios longitudinales prospectivos (Cuadro 4)

Autores: Stephen, Buchanan, Bernini, Agarwal, López-Karpovitch, Novitzky, Dunbar, Isssaragrisil, Hinterberger-Fischer, Özsoylu, Sinco y Grover.

Año de realización y duración del trabajo: Las fechas encontradas por autor fueron las siguientes: Stephen 1989-1998, Buchanan 1996, Novitzky 1983-1987, Isssaragrisil 1985-1986, Özsoylu 1979 y Sinco 1982.

Año de publicación de los trabajos: Los periodos entre la realización de los trabajos y su publicación fue de 2 a 5 años y los años en que se publicaron van de 1979 a 2003.

Países: Estados Unidos, Costa Rica, India, México, Sudáfrica, Tailandia, Austria y Turquía

Características de los pacientes y tamaño de la muestra: Se identificó una población total de 257, el intervalo de edades entre los sujetos de estudio fue de 6 a 78 años. En cuanto a la distribución por sexo, participaron 48 mujeres, 73 hombres y en 136 se fue desconocido. (Cuadro 3)

Cuadro 3. Distribución por sexo en la población de estudio.				
	Mujeres	Hombres	Desconocido	TOTAL
	48	73	136	257

Intervenciones: Stephen GA, MP y ciclosporina, Buchanan MP, Bernini MP, Agarwal MP, López-Karpovitch MP, Novitzky MP y GAL, Dunbar GM-CSF e IL-3, Isssaragrisil MP, Hinterberger-Fischer MP, GAL y oxymetolone, Özsoylu MP y Sinco MP.

Padecimientos asociados: El único padecimiento asociado reportado en estos artículos fue hemoglobinuria paroxística nocturna, reportado por Stephen.

Pruebas diagnósticas: Aspirado de médula ósea, biopsia de médula ósea, biometría hemática, estudio citogenético, test de hemoglobinuria paroxística nocturna y Coombs.

Pruebas de seguimiento: Química sanguínea, evaluación de peso y tensión arterial.

Efectos adversos:

1. MP: aumento de peso, bacteremia, sepsis, hipertensión arterial, DM, hepatitis, sangrado y hemorragia del SNC.
2. MP + GAL: hematemesis, melena, infecciones recurrentes, rash, fiebre, cefalea, anemia hemolítica.
3. GM-CSF: Dolor, elevación de bilirrubinas y transaminasas.
4. IL-3: Irritación, fiebre, edema.
5. MP +GAL + Oxymetalone: Sepsis (defunción en 2 pacientes), hiperglucemia y alteraciones mentales.

Cuadro 4. Resumen de la literatura de los estudios longitudinales prospectivos.

Autores Año Realización Año Publicación País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Número de pacientes estudiados	Clasificación Anemia Aplásica	Intervenciones realizadas	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas y de seguimiento	Efectos adversos observados	Resultados del tratamiento	Grado de evidencia
Stephen Rosenfeld MD., et al 1989 – 1998 2003 Estados Unidos	Longitudinal Observacional	Adultos y niños	122 pacientes con AAS 31 pacientes pediátricos	1. Anemia Aplásica Severa	GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA: 40mg/kg/día por 4 días METILPREDNISOLONA: 1mg/kg/día por 2 semanas CICLOSPORINA: Adultos: 12mg/kg por día Niños de 3 – 18 años 15 mg/Kg por día durante 6 meses	Hemoglobinuria paroxística nocturna	1. Aspirado de médula ósea 2. Biopsia de médula ósea 3. Estudio citogenético *Se evaluó a los 6 meses, al año y anualmente *		Sobrevida de 7 años en el 55% de los pacientes Mayor sobrevida en pacientes <50años respecto a los >50 (66% vs 38%; p=.01) Mal pronóstico de sobrevida en pacientes con cuenta de neutrófilos menor a 200/ μ L	VI Regular
Buchanan GR., et al 1996 2001 Estados Unidos	Longitudinal Observacional	Niños	9 niños con Anemia de Blackfan	Anemia de Blackfan	METILPREDNISOLONA: Inicio: 100mg/kg por día Reducción a 5 mg/kg por día en la semana 4		1. Biometría hemática (concentraciones de Hb)	1. Aumento de peso 2. Irritabilidad 3. Bacteremia 4. Diabetes Mellitus 5. Hipertensión	Ninguno de los 9 niños mostraron respuesta clínica.	VI Regular

Bernini JC., et al No se obtuvo el dato 1995 Estados Unidos Costa Rica	Longitudinal Observacional	Niños (<18 años)	8 pacientes Anemia de Blackfan refractaria a prednisona		METILPREDNISOLONA: Régimen A: 30mg/día por 3 días, disminución lenta en la dosis hasta el día 83 Régimen B: Se incrementó la dosis a 100mg/kg en pacientes con no respuesta al día 29		1. Aspirado de médula ósea 2. Cuenta de reticulocitos Durante el estudio: 1. Peso y talla 2. Tensión arterial 3. Vigilancia de síntomas 4. Biometría hemática 5. Química sanguínea	1. Fascies Cushinoide 2. Aumento de peso 3. Moniliasis 4. Bacteremia en dos pacientes 5. DM transitoria en 1 pacientes 6. elevación sérica de alaninoaminotranferasa	3 pacientes mostraron respuesta completa al tratamiento.	VI Regular
Agarwal BR., et al No se obtuvo el dato 1994 India	Longitudinal Observacional	Niños	a) Siete pacientes AA b) 4 AAS c) 2 AAMS d) 1 AAM	AA	METILPREDNISOLONA: Todos los pacientes recibieron una dosis total de 300mg/día con disminución lenta hasta llegar a la dosis de 2.5mg/día en un periodo de 28 días.		1. Aspirado de médula ósea 2. Cuenta de reticulocitos	1. Fascies Cushinoide 2. DM transitoria en 1 paciente	Solo un paciente con AAM tuvo respuesta al tratamiento	VI Regular
López-Karpovitch J., et al No se obtuvo el dato 1991 México	Longitudinal Observacional	Adolescentes y adultos (13 a 57 años)	Seis pacientes AAS Dos pacientes pediátricos	AAS	METILPREDNISOLONA: Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 20mg/día con disminución lenta hasta llegar a 1mg/kg día en un periodo de 30 días		Para ingresar al estudio: 1. Test (-) Hemoglobinuria paroxística nocturna 2. Niveles plasmáticos de glucosa, BUN y creatinina normales 3. Función hepática normal		3 pacientes mostraron respuesta completa al tratamiento y en otros 2 sujetos la respuesta fue parcial	VI Regular

<p>Novitzky N., et al</p> <p>1983 - 1987</p> <p>1991</p> <p>Sudáfrica</p>	<p>Longitudinal</p> <p>Observacional</p>	<p>Adolescentes y adultos</p> <p>(14 a 78 años)</p>	<p>22 pacientes AAS</p> <p>7 pacientes pediátricos</p>	<p>AAS</p>	<p>METILPREDNISOLONA: 500mg/día por 3 días.</p> <p>INMUNOGLOBULINA ANTILINFOCÍTICA: 50mg/kg por 5 día (Dos tipos de ella para dos grupos)</p>		<p>1. Cuenta de reticulocitos</p> <p>2. Química sanguínea</p> <p>3. Test Hemoglobinuria paroxística nocturna</p> <p>4. Coombs</p>	<p>1. Hematemesis y melena</p> <p>2. Infecciones recurrentes</p> <p>3. Rash</p> <p>4. Fiebre</p> <p>5. Cefalea</p> <p>6. Anemia hemolítica</p>	<p>13 pacientes respondieron al tratamiento. En este grupo, la media de supervivencia fue de 20 meses comparada con 3.5 meses en pacientes en los que no respuesta</p>	<p>VI Regular</p>
<p>Dunbar CE., et al</p> <p>No se obtuvo el dato</p> <p>1991</p> <p>Estados Unidos</p>	<p>Longitudinal</p> <p>Observacional</p>	<p>Niños y adultos</p> <p>(6 – 23 años)</p>	<p>6 pacientes Diamond B Dx antes del año de edad y dependientes de transfusión</p> <p>4 pacientes pediátricos</p>	<p>Diamond B</p>	<p>GM-CSF 500µg/m²/día SC por 6 semanas</p> <p>IL-3 60 - 12500µg/m²/día SC por 4 – 6 semanas</p>		<p>1. Aspirado de médula ósea</p> <p>2. Biopsia de médula ósea</p>	<p>GM-CSF</p> <p>1. Dolor</p> <p>2. Elevación de bilirrubinas</p> <p>3. Elevación de transaminasas</p> <p>IL-3</p> <p>1. Irritación</p> <p>2. Fiebre</p> <p>3. Edema</p>	<p>GM-CSF</p> <p>Incremento en la células de médula ósea en 20%</p> <p>Incremento en compartimento medular eritroide en 30%</p> <p>IL-3</p> <p>Incremento en la células de médula ósea en 20%</p>	<p>VI Regular</p>
<p>Issaragrisil S., et al</p> <p>1985 - 1986</p> <p>1988</p> <p>Tailandia</p>	<p>Longitudinal</p> <p>Observacional</p>	<p>Adolescentes y adultos</p> <p>(15 a 64 años)</p>	<p>20 pacientes AA</p>	<p>AA</p>	<p>METILPREDNISOLONA: Todos los pacientes recibieron una dosis de 1g/día por 3 días, seguidos por 60mg de PREDNISONA</p>				<p>35% mostró recuperación, 2 murieron y en 11 pacientes no se obtuvo respuesta</p> <p>No se observó correlación con entre la terapia y recuperación linfocítica</p>	<p>VI Regular</p>

Hinterberger-Fischer M. et al. No se obtuvo el dato 1986 Austria	Longitudinal Observacional	Niños y Adultos	15 pacientes AAS dependientes de transfusión	AAS dependientes de transfusión	METILPREDNISOLONA: 20mg/día por 4 días, reduciendo la dosis por 4 semanas y continuar hasta 0.5mg/kg GLOBULINA ANTILINFOCÍTICA: Ambos grupos: 1.5g/10/kg/día por 8 días OXYMETALONE: 1.5mg/kg		1. Aspirado de médula ósea 2. Biopsia de médula ósea	1. Sepsis (defunción) 2. Hiperglucemia 3. Alteraciones mentales	En el 80% pacientes se observó un periodo promedio de supervivencia de 18 meses.	VI Regular
Özsoylu Ş., et al. 1979 1984 Turquía	Longitudinal Observacional	Niños	31 pacientes AAA	AAA	METILPREDNISOLONA: 30mg/día por 3 días, reduciendo la dosis por 3 semanas y continuar hasta 1mg/kg		1. Aspirado de médula ósea 2. Biopsia de médula ósea	1. Hepatitis 2. Sangrado 3. Sepsis	64% pacientes respondieron al tratamiento.	VI Regular
Sinco AA., et al. 1982 1984 México	Longitudinal Observacional	Adultos	5 pacientes AAS	AAS	METILPREDNISOLONA: 20mg/día por 3 días, reduciendo la dosis hasta 1mg/kg en un periodo de 30 días		1. Aspirado de médula ósea 2. Biopsia de médula ósea 3. Cultivos celulares de médula ósea	1. Hemorragia del SNC	No se observó respuesta al tratamiento	VI Regular
Grover CB., et al. No se obtuvo el dato 1979 Estados Unidos	Longitudinal Observacional	Adultos	6 pacientes AAS 1 respuesta a prednisona 5 aplasia resistente a prednisona	AAS						VI Regular

c) Estudios longitudinales retrospectivos (Cuadro 6)

Autores: Marsh y Halperin

Año de realización y duración del trabajo: Las fechas encontradas por autor fueron: Marsh 5 años y Halperin 10.

Año de publicación de los trabajos: Los periodos entre la realización de los trabajos y su publicación fueron 7 años en el caso de Marsh y 12 años para Halperin, publicando sus trabajos en los años de 1993 y 1989 respectivamente.

Países: Inglaterra y Canadá.

Características de los pacientes y tamaño de la muestra: Se identificó una población total de 146 sujetos, el intervalo de edades entre los sujetos de estudio fue de 3 a 76 años. En cuanto a la distribución por sexo, en ambos estudios fue desconocido. (Cuadro 5)

Cuadro 5. Distribución por sexo en la población de estudio.			
Mujeres	Hombres	Desconocido	TOTAL
		146	146

Intervenciones:

- a. Marsh: MP, 5mg/kg en grupo 1 y 1mg/kg grupo 2 + GAL 1.5g/10kg/día por 5 días.
- b. Halperin: TMO, GAT, MP y ciclofosfamida.

Padecimientos asociados: No se reportaron en ambos estudios.

Pruebas diagnósticas: Aspirado de médula ósea, biopsia de médula ósea y biometría hemática.

Pruebas de seguimiento: No se fueron descritas en ambos estudios.

Efectos adversos: Necrosis avascular en el estudio de Marsh.

Resultados del tratamiento:

- a. Marsh: Necrosis avascular en 6/49 pacientes tratados con MP a 5mg/kg.
- b. Halperin: En pacientes tratados con GAT + MP se observó 25% remisión y en pacientes tratados con TMO + inmunosupresores fue de 79%

Grado de evidencia: Conforme a la clasificación de novell, este artículo se clasifica como VI Regular.

Resumen de la literatura de los estudios longitudinales retrospectivos.

Autores Año Realización Año Publicación País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Número de pacientes estudiados	Clasificación Anemia Aplásica	Intervenciones realizadas	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas	Efectos adversos observados	Resultados del tratamiento	Grado de evidencia
Marsh JC., et al 1986 – 1991 1993 Inglaterra	Longitudinal Observacional	Adultos y niños (3 – 76 años)	49 pacientes con AAA tratados con dosis altas de metilprednisolona 61 pacientes con AAA tratados con dosis bajas de metilprednisolona	1. Anemia Aplásica Adquirida	GLOBULINA ANTILINFOCÍTICA: Ambos grupos: 1.5g/10/kg/día por 5 días METILPREDNISOLONA: Grupo 1: 5mg/kg/día por 3 semanas Grupo 2: 1mg/kg/día por 9 días			Necrosis avascular	Grupo 1: 6 pacientes con necrosis avascular de cadera, en 5 fue bilateral 2 pacientes tuvieron afección en más de 2 articulaciones Grupo 2: No se observó necrosis avascular.	VI Regular
Halperin DS., et al 1977 - 1987 1989 Canadá	Longitudinal Observacional	Niños	36 niños con AAS	AAS	TRANSPLANTE DE MÉDULA (14 pacientes) GLOBULINA ANTILINFOCÍTICA METILPREDNISONA: CICLOFOSFAMIDA		1. Aspirado de médula ósea 2. Biopsia de médula ósea 3. Biometría hemática		En 25% pacientes tratados con Inmunoglobulina antitimocítica y metilprednisolona en grandes bolos se observó remisión En 79% de los pacientes tratados con transplante e inmunosupresores se observó resolución clínica	VI Regular

d) Reportes de caso (Cuadro 8)

Autores: Mehta, Sevgi, Miyamoto y Özsoylu.

Año de realización y duración de los trabajos: Sevgi 2000 y Miyamoto 1995.

Año de publicación de los trabajos: Los periodos encontrados fueron de 2 a 5 años, y las publicaciones se realizaron en 2004, 2000 y 1985.

Países: Inglaterra y Canadá.

Características de los pacientes y tamaño de la muestra: Se identificó una población total de 4 sujetos, el intervalo de edades entre los sujetos de estudio fue de 10 a 17 años. En cuanto a la distribución por sexo, se reportaron 3 mujeres y 1 hombre. (Cuadro 5)

Cuadro 5. Distribución por sexo en la población de estudio.			
Mujeres	Hombres	Desconocido	TOTAL
3	1		4

Intervenciones:

- a. Mehta: Radiación 800cGy y MP.
- b. Sevgi: MP 30mg/kg/día hasta llegar a 2mg/kg/día en 30 días.
- c. Miyamoto: MP y prednisona
- d. Özsoylu: Bolos de metilprednisolona.

Padecimientos asociados: Sx de Down (Mehta) y hepatitis (Miyamoto).

Pruebas diagnósticas: Biometría hemática, química sanguínea y ANA

Pruebas de seguimiento: No se fueron descritas en los estudios revisados.

Efectos adversos: No se reportaron.

Resultados del tratamiento: En los cuatro casos la respuesta fue favorable para los pacientes.

Grado de evidencia: Conforme a la clasificación de novell, este artículo se clasifica como VII Pobre.

Resumen de la literatura de los reportes de caso.

Autores	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Número de pacientes estudiados	Clasificación Anemia Aplásica	Intervenciones realizadas	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas	Efectos adversos observados	Resultados del tratamiento	Grado de evidencia
Mehta J., et al No se obtuvo el dato India	Reporte de caso	Niño	Paciente 12 años con AAS	AAS	RADIACIÓN: 800cGy METILPREDNISONA: 30mg/kg3 por 3 días, reduciendo lentamente hasta 5mg/kg	1. Sx Down			Incremento en los parámetros hematológico	VII Pobre
Sevgi Y., et al 2000 2004 Turquía	Reporte de caso	Niño	Paciente 13 años con AAS inducida por METAMIZOL SÓDICO	AAS	METILPREDNISONA: 20mg/kg3 por 3 días, reduciendo lentamente hasta 2mg/kg por 30 días		1. Biometría hemática 2. Química sanguínea 3. ANA		Recuperación total	VII Pobre
Miyamoto M., et al 1995 2000 Japón	Reporte de caso	Paciente de 17 años	Paciente 17 años con AA	AA	METILPREDNISONA: 1g/kg por 3 días, PREDNISONA 40/mg/kg por día por 10 días	Hepatitis aguda			Respuesta favorable al tratamiento	VII Pobre
Özsoylu Ş., et al No se obtuvo el dato 1985 Turquía	Reporte de caso	Niño	Paciente 10 años	AAA	BOLOS DE METILPREDNISOLONA				Síntesis de Globina al iniciar el tratamiento con esteroides A los 17.5 meses de tratamiento, los parámetros hematológicos se normalizaron	

e) Estudios de revisión (Cuadro 9)

Autores: Locasciulli, Hows y Camitta.

Año de realización y duración de los trabajos: 2002, 1991 y 1979.

Año de publicación de los trabajos: 2002, 1991 y 1979.

Países: Italia, Inglaterra y Estados Unidos.

Características de los pacientes y tamaño de la muestra: No fueron identificados.

Clasificación utilizada: Se usaron los criterios descritos por Camitta.

Pruebas diagnósticas: Biometría hemática y biopsia de médula ósea.

Etiología sugerida: Sólo en el estudio de Camitta (Cuadro 9)

Tratamiento:

- a. Locasciulli: TMO con donadores compatibles o alternos, inmunosupresores y factores de crecimiento hematopoyético.
- b. Hows: TMO

Conclusiones:

Locasciulli: TMO en pacientes con donador compatible, inmunosupresores en pacientes sin donador compatible y TMO en este grupo si no hay respuesta a los inmunosupresores.

Grado de evidencia: Conforme a la clasificación de novell, este artículo se clasifica como VII Pobre.

Resumen de la literatura de los estudios de revisión.

Autores Año Realización Año Publicación País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Número de pacientes estudiados	Clasificación Anemia Aplásica	Pruebas diagnósticas	Etiología	Tratamiento	Conclusiones	Grado de evidencia
Locasciulli Anna No se obtuvo el dato 2002 Italia	Revisión	Niños		Clasificación de Camitta 1979.			1. Transplante de médula ósea, familias idénticos 2. Transplante de médula ósea, donantes alternativos 3. Inmunosupresores 4. Factores de crecimiento hematopoyético	En pacientes con donadores HLA-idénticos la mejor alternativa terapéutica es el transplante de médula ósea Los pacientes con donadores alternos tiene mejor respuesta a la terapia con inmunosupresores. El transplante de médula ósea en pacientes con donadores alternos sólo debe considerarse como opción terapéutica en aquéllos pacientes que no responden a inmunosupresores.	VII Pobre
Hows Jm 1991 1991 Inglaterra	Revisión	Pacientes sin donadores compatibles idénticos (HLA)		Clasificación de Camitta 1979.	1. Biopsia de médula ósea 2. Biometría hemática		1. Transplante de médula ósea 2. Inmunosupresores		VII Pobre

<p>Camitta BM., et al</p> <p>No se obtuvo el dato</p> <p>1982</p> <p>Estados Unidos</p>	<p>Revisión</p>			<p>Clasificación de Camitta 1979.</p>		<ol style="list-style-type: none"> 1. Fármacos 2. Infecciones 3. Embarazo 4. Radiaciones 5. Hemoglobinuria paroxística nocturna 6. Leucemia 7. Enfermedades inmunológicas: <i>timoma, Sx linfoproliferativo ligado al cromosoma X</i> 8. Sx hereditarios: <i>Anemia de Fanconi, Sx Schwachman-Diamond</i> 			<p>VII Pobre</p>
---	-----------------	--	--	---------------------------------------	--	---	--	--	------------------

X. CALIDAD METODOLÓGICA

La revisión de artículos descritos con anterioridad fue complicada debido a la necesidad de incluir estudios que no sólo se limitaban al tema medular de este trabajo, pero que sí guardan una relación estrecha con el mismo.

Como se definió al inicio del trabajo, la anemia aplásica es un padecimiento que tiene una incidencia muy baja a nivel mundial, a pesar de que los primeros reportes de su existencia son referidos en el año de 1888, esta característica dificulta la realización de estudios que puedan ser de utilidad para comprender la etiología y el tratamiento más adecuado en este tipo de pacientes. Los estudios realizados cuentan con numerosas limitantes para inferir causalidad, esto puede explicarse por la difícil tarea de encontrar un número adecuado de casos para describir este trastorno, por lo tanto, los resultados obtenidos en los mismos deben tomarse con cautela al hacer inferencias necesarias para la práctica clínica.

En total se revisaron 24 artículos, de los cuales sólo uno tiene un grado de evidencia adecuado, de acuerdo con la clasificación de Jadad a la cual ya hicimos referencia con anterioridad, el resto de los artículos incluidos tienen un grado de evidencia que va de regular a pobre.

La heterogeneidad de los estudios revisados, dificulta y limita en cierta medida la revisión y la aplicación de los resultados, sin embargo no debe despreciarse del todo ya que finalmente es una evidencia científica que debe considerarse tomando en cuenta las limitaciones y ventajas que confiere cada diseño de estudio.

Para realizar esta revisión, decidimos clasificar los artículos de acuerdo al tipo de diseño, basándonos en el puntaje o grado de evidencia que

proporcionaba cada uno, esta revisión se realizó por jerarquías, iniciando con los que brindaban mayor evidencia y los de más reciente publicación.

XI. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.

Este trabajo es resultado de la investigación exhaustiva sobre anemia aplásica y su tratamiento con metilprednisolona, aunque la población de interés para los autores es la pediátrica, debido a la poca disponibilidad de investigaciones en la misma se incluyeron artículos que incluían población adulta y con otros tipos de anemia aplásica.

1. Implicaciones para la práctica clínica y toma de decisiones.

La revisión sistemática de la literatura, nos brinda información importante y relevante sobre este tipo de pacientes, particularmente en cuanto a la mejor opción para el tratamiento de ellos, que si es el adecuado, brindará una mayor sobrevida y calidad de vida en los pacientes con anemia aplásica, traduciéndose en mejoría y menor número de recaídas e ingresos hospitalarios, así como la prevención y/o control de los efectos adversos que aparecen como consecuencia del tratamiento.

De acuerdo con los estudios más recientes, se observó que la respuesta de los pacientes con anemia aplásica severa a metilprednisolona es muy pobre o casi nula, existiendo otras opciones terapéuticas que brindan mejor pronóstico a estos pacientes. Sin embargo en nuestro medio la primera opción de tratamiento continúa siendo las dosis altas de esteroides, sería interesante averiguar los motivos reales por los que es la primera y en ocasiones la única opción propuesta por los médicos a estos pacientes. Consideramos que esto tal vez se deba al bajo costo del medicamento, en comparación con las otras alternativas como son el TMO, inmunosupresores, GAL y GAT es menos costosa, tal vez en cuanto sea posible sea deba considerarse la posibilidad de implementar estas nuevas opciones y evaluar el costo-beneficio obtenido para los pacientes y sobretodo realizar estas observaciones en población mexicana, ya que sólo uno de los 24 estudios hace referencia ella.

2. Ventajas y desventajas de los diseños de estudios revisados.

Tipo de diseño de los artículos revisados.

Tipo de diseño	Grado de evidencia	Artículos revisados
Ensayo Clínico Aleatorizado	II Adecuado	1
Longitudinal Prospectivo	VI Regular	12
Longitudinal Retrospectivo	VI Regular	2
Reportes de Casos	VII Pobre	4
Estudios de Revisión	VII Pobre	3

a) Ensayo clínico aleatorizado.

Son estudios experimentales, esto significa que el investigador tiene bajo su control la variable independiente. Este tipo de diseño, proporciona un elevado grado de evidencia para confirmar la relación entre las variables dependiente e independiente, otra ventaja guarda relación con la unidad de análisis que en este caso es el individuo, lo cual es útil para prevenir la introducción de sesgos y lograr altos índices de validez.

En el caso del trabajo de Bacigalupo, la variable independiente fue el esquema de tratamiento que se dio a dos grupos de pacientes con AAS, a los dos grupos se les administró MP y GAL, a un grupo se le agregó al tratamiento Oxymetolone. Respecto al tiempo de sobrevida, que resultó ser de tres años en el 70% de los pacientes, no se encontraron diferencias significativamente estadísticas entre ambos grupos, a pesar de que el número de pacientes evaluados fue considerable (n=134), esto podría explicarse tal vez por la gran heterogeneidad entre el grupo observado, ya que se evaluaron niños y adultos, el intervalo de edades fue muy amplio (1 a 70 años) y el grado de severidad de AA fue diverso, por lo que a pesar del tipo de diseño, concluimos que estas

desventajas deben considerarse al administrar este esquema de tratamiento en pacientes pediátricos con AAS.

b) Estudios longitudinales prospectivos y retrospectivos.

Son estudios observacionales, el investigador no podrá controlar ninguna variable, sólo se limitará a observar el desarrollo del evento aunque podrá hacerlo por más de una vez, por lo tanto los resultados obtenidos guardarán una relación con el tiempo de aparición y tendrán utilidad sobre el tratamiento y pronóstico. En los estudios prospectivos, la obtención de la información inicia con la realización del estudio, a diferencia de los retrospectivos, en los que es necesario reconstruir los hechos utilizando registros de expedientes médicos o la información obtenida del propio paciente, es por esto que los estudios retrospectivos son más susceptibles de sesgos de memoria, del entrevistador o de mala clasificación por citar algunos ejemplos en comparación a los estudios prospectivos. Basándonos en este conocimiento, para fines del análisis decidimos clasificarlos en longitudinales prospectivos y longitudinales retrospectivos, aunque la escala de Jadad les confiere el mismo grado de evidencia, sabemos que los más confiables serán los prospectivos.

Estudios Longitudinales Prospectivos.

Para este trabajo revisamos en total 12 artículos con estas características, como lo mencionamos al inicio de las conclusiones, se incluyeron trabajos que tuviesen alguna relación con AA, independientemente del tipo de población afectada (niños y/o adultos), tipo de AA (congénita o adquirida) y tipo de tratamiento. Debido a esto, solo nos referiremos a los estudios que son de importancia para este trabajo, es decir a los que investigaron sobre AAA y el tratamiento utilizado en este grupo de pacientes.

AAS tratados con GAT + MP + Ciclosporina

El trabajo más reciente fue el realizado por Stephen. et al, que se publicó en 2003, en el se estudiaron 123 pacientes, todos con AAS, el 25% de ellos fueron pacientes pediátricos, el esquema de tratamiento utilizado fue GAT, MP y ciclosporina, en esta población se observó una sobrevida de 7 años en el 55% del grupo estudiado, la sobrevida fue mayor en pacientes que tenían menos de 50 años, este dato es importante de considerar si queremos sugerir este tipo de esquema en nuestra población de interés que es la pediátrica y por último, los pacientes con una cuenta de neutrófilos < 200/μL tenían mal pronóstico.

AAS tratados con GAL + MP + Oxymetalone

En el trabajo realizado en 1986 por Hinterberger-Fischer, et al, a 15 pacientes con AAS dependientes de transfusión, se les administró un esquema parecido al primer estudio que para este trabajo se revisó y analizó, el tratamiento de los pacientes incluyó MP en altas dosis, GAL y Oxymetalone, de acuerdo con los resultados reportados, en el 80% de estos pacientes se observó una sobrevida de 18 meses en promedio, desafortunadamente, estos resultados deben tomarse con cautela, ya que el tamaño del grupo estudiado fue pequeño y no se comparó con otro esquema terapéutico.

AAS tratados con MP + GAL

La investigación fue realizada por Novitzky en 1991, participaron 22 pacientes, de los cuales 7 fueron pediátricos y del total de grupo sólo 13 respondieron al tratamiento, en los cuales el tiempo promedio de sobrevida fue de 20 meses en comparación con lo observado en los 9 pacientes que no respondieron al tratamiento en quienes se observó una sobrevida de 3.5 meses. Los resultados observados son favorables y pueden ser considerados en la toma

de decisiones debido a que se obtuvieron en un grupo de pacientes de interés y la muestra incluida fue mayor a 20 sujetos.

AAS tratados con MP en grandes dosis.

Se incluyeron 4 investigaciones con estas características, los grupos de edad fueron variables, es decir adultos y niños, en algunos reportes no mencionaban el número de participantes pediátricos, lo cual limita la posibilidad de realizar inferencias sobre esta opción terapéutica, los grupos de estudio fueron pequeños y la respuesta al tratamiento fue de pobre a nula. A continuación analizaremos los dos trabajos en que se obtuvo respuesta, el primero de ellos fue el realizado por Özsoylu en 1986 que incluyó 31 niños, reportó que el 64% respondió al tratamiento, pero no hace referencia al tiempo de supervivencia observado en ellos, los efectos adversos observados en estos pacientes fueron hepatitis, sepsis y sangrado, en 2 de ellos fue la causa de muerte. El segundo trabajo por analizar fue realizado por López-Karpovitch en 1991, solo incluyó 6 pacientes, dos de ellos pediátricos y obtuvo respuesta en 3 pacientes y tampoco refiere el tiempo promedio de supervivencia.

Los otros dos estudios no reportaron respuesta al tratamiento con MP en este tipo de pacientes y fueron realizados por Agarwal et al, en 1994 con 7 pacientes pediátricos y el otro autor fue Sinco, en 1984 y a diferencia de Agarwal estudió 5 adultos.

Estudios Longitudinales retrospectivos.

Sólo revisamos 2 artículos con estas características, el de Marsh en 1993, incluyó 110 pacientes adultos y niños, y comparó 2 tratamientos, a ambos grupos se les administró GAL, pero las dosis de MP fueron distintas, un grupo con dosis baja y el otro alta. En el segundo grupo se observó como complicación al tratamiento necrosis avascular de cadera en 6 pacientes, en 2 de ellos fue

bilateral en comparación con el grupo tratado con dosis baja de esteroide en el que ningún sujeto reportó esta complicación. Es importante conocer esta complicación al administrar dosis altas de MP, y considerarla al administrarla en pacientes pediátricos. El otro estudio fue realizado por Halperin en 1989, incluyó 36 niños con AAS, 14 recibieron TMO + ciclofosfamida y 26 GAT + MP. En el primer grupo, el 79% de los pacientes mostró resolución clínica de la AAS en comparación con el 25% observado en el grupo tratado con GAT + MP. Observando estas diferencias, podemos entender el por qué la dificultad para encontrar bibliografía referente al tema de investigación, como podemos ver esta opción de tratamiento ofrece muy pocas ventajas en comparación con las otras opciones, es por esos que pudiera considerarse como obsoleta en otros países.

c) Estudios de casos.

Son el resultado de la descripción de un caso clínico, de la evolución de la enfermedad y el tratamiento utilizado, por lo tanto son observacionales y transversales, esto significa que sólo se miden en una ocasión las variables de interés. El grado de evidencia que brindan es pobre, debido a que sólo se observa a un individuo, el cual va a tener poca representatividad para la población a la que se pretende aplicar los resultados.

En los 4 reportes revisados se observó respuesta al tratamiento, el fármaco utilizado fue MP en altas dosis en 3 de ellos y en el realizado por Mehta se agregó radiación. En el trabajo realizado por Sevgi, el paciente mostró recuperación total, pero a pesar de las respuestas favorables en los 4 casos, no pueden ser considerados confiables debido a que solo reportan 1 caso por trabajo, es necesario evaluar la reproducibilidad, consistencia y fuerza de asociación en estas opciones terapéuticas para poder considerarlas como tales.

d) Estudios de revisión.

Son estudios completamente descriptivos, en ellos el autor sólo busca la información existente respecto al tema de interés, son útiles para iniciar la formulación de la pregunta de investigación.

Para este trabajo se revisaron 3 artículos con estas características, el primero, realizado por Camitta, describe la patología, diagnóstico, etiología, tratamiento y pronóstico, de hecho, la clasificación para AAS que se utiliza fue descrita por este autor. Los otros dos reportes se refieren al tratamiento, los autores fueron Locasciulli y Hows, ambos sugieren como alternativa de tratamiento en pacientes pediátricos el TMO, inmunosupresores y Locasciulli factores de crecimiento hematopoyético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clarke M, Oxman AD. Formulating the problem. Manual del revisor. Cochrane 4.1.6. www.cochrane.dk/cochrane/handbook.htm.
2. Shadduck R. Aplastic anemia. Hematology. Williams. 6ta edición. Pp: 375 - 390
3. Gluckman, et al. Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anemia. *British J Haematology*. 1982; 51: 541 – 550.
4. Aymerich M, Estrada MD, Novell AJ. Revisión sistemática de la Evidencia Científica en Evidencia Científica y Toma de Decisiones en Sanidad. Monografías Médiques Academia de Ciéncies Médiques de Catalunya i de Balears. Ed: Novell y Aymerich. Barcelona 1999; 93 – 105.
5. Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, et al. Treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working party. *British Journal Haematology*. 1993; 83: 145-151
6. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al. Antithymocyte globuline and cyclosporine for severe aplastic anemia. *JAMA*. 2003; 289:1130-1135.
7. Buchanan G. Oral megadose methylprednisolone therapy for refractory Diamond-Blackfan anaemia. *Journal Pediatric Haematology*. 2001; 23: 353-356.
8. Bernini JC, Carrillo J, Buchanan G. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for patients with Diamond-Blackfan anaemia refractory to conventional doses prednisone. *J Pediatr*. 1995; 127: 654-659.
9. Agarwal BR, Gulvady A, Bhalla K, et al. Treatment of aplastic anemia in children with high dose methylprednisolone. *Indian Pediatrics*. 1995; 32: 1061-1065.
10. López-Karpovitch X, Gil-Rondero c, Hurtado-Monroy R. Long-term results of high-dose methylprednisolone in aplastic anaemia. *Ren Invest Clin*. 1991; 43: 162-166.
11. Novitzky N, Wood L, Jacobs P. Treatment of aplastica anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. *Am Journal Haematology*. 1991; 36: 227-234.
12. Dunbar C, Smith D, Kimball J, et al. Treatment of Diamond-Blackfan anaemia with haematopoietic growth factors, granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin 3: sustained remissions following IL-3. *British journal Haematology*. 1991; 79: 316-321.
13. Issaragrisil S, Tangnai-Trisorana Y, et al. Methylprednisolone therapy in aplastic anaemia: Correlation of in vitro tests and lymphocyte subsets with clinical response. *Eur J Haematol*. 1998; 40: 343-349.
14. Hinterberger-Fischer M, Hinterberger W, et al. Treatment of severe aplastic anemia with combined immunosuppression (Antithymocyte globulin and high-dose methylprednisolone). *Acta haemat*. 1986; 76: 196 – 201.

15. Ozsoylu S, et al. High dose intravenous glucocorticoid in the treatment of childhood acquired aplastic anaemia. *Scand J Haematol.* 1984; 33: 309 – 316.
16. Sinco A, Áviles A, Ambriz R, et al. *Rev Med IMSS.* 1984; 22: 261 – 264.
17. Marsh JC, Zomas A, et al. Avascular necrosis after treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. *British Journal Haematology.* 1993; 84: 731 – 735.
18. Ascensao J, Pawha R, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with total lymphoid irradiation and methylprednisolone. Case report.
19. Sevgi Y, et al. Metamizole sodium-induced severe aplastic anaemia recovery with a short-course steroid therapy. *Pediatric Haematology and Oncology.* 2004; 343 – 347.
20. Miyamoto M, Takahashi H, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia and transfusion-transmitted virus infection. *Internal Medicine.* 2000; 39: 1068 – 1070.
21. Ozsoylu S, et al. Globin chain synthesis in a case of acquired aplastic anaemia before and after remission induced by bolus methylprednisolone treatment. *Scand J Haematol.* 1985; 194 – 196.
22. Locasciulli a. Acquired aplastic anaemia in children. Review article. *Pediatr Drugs.* 2002; 4: 761 – 766.
23. Clinical annotation. Severe aplastic anaemia: the patient without a HLA-Identical sibling. *British Journal Haematology.* 1991; 77: 1 – 4.
24. Camitta B, Storb R, Thomas D. Aplastic anaemia (First of two parts). *New England J of Medicine.* 1982; 306: 645 – 652.
25. Camitta B, Storb R, Thomas D. Aplastic anaemia (Second of two parts). *New England J of Medicine.* 1982; 306: 712 – 718.