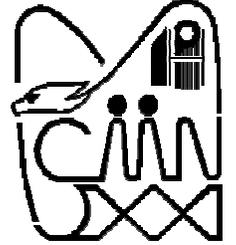




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN NIÑOS CON ANEMIA APLÁSICA EN EL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
HEMATOLOGA PEDIATRA
P R E S E N T A :

Dra. Mónica Lozano Garcidueñas.

Asesor de Tesis: Dr. Roberto Bernáldez Ríos.
Médico Jefe de Servicio del servicio de Hematología Pediátrica,
UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI.

Colaborador: Dra. Karina Anastacia Solis Labastida.
Médica adscrita al servicio de Hematología Pediátrica,
UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI.

Asesor Metodológico: Dr. Juan Manuel Mejía Aranguré.
Investigación UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.



México Distrito Federal Mayo 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Dr. Roberto Bernáldez Ríos
Investigador principal
Tutor de tesis



Dra. Karina Anastacia Solís Labastida
Colaborador



Dr. Juan Manuel Mejía Aranguré
Asesor Metodológico



Dra. Mónica Lozano Garcidueñas.
Tesista

Ma del Carmen Rodríguez Zepeda
Dra. María del Carmen Rodríguez Zepeda
Presidenta

Irina Elizabeth Juárez Muñoz
Dra. Irina Elizabeth Juárez Muñoz
Secretaria

Luis Juan Shum
Dr. Luis Juan Shum
Vocal

Miguel Ángel Villasis Kever
Dr. Miguel Ángel Villasis Kever
Vocal



Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildosola
Vocal

INDICE:	PAGINA
RESUMEN.....	5
I. MARCO TEORICO	7
II. JUSTIFICACIÓN.....	12
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
IV. OBJETIVOS.....	13
V. MATERIAL Y METODOS.....	14
V.1.DISEÑO.....	14
V.2. LUGAR.....	14
V.3. POBLACION BLANCO.....	14
V.4.PERIODO DE ESTUDIO.....	14
V.5. MUESTRA.....	14
V.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	14
V.7. DEFINICION DE VARIABLES.....	15
V.8. ANALISIS ESTADISTICO.....	17
V.9. DESCRIPCION DEL ESTUDIO.....	17
V.10. RECURSOS.....	18
VI. ASPECTOS ETICOS.....	18
VII. RESULTADOS.....	19
VIII. DISCUSION.....	26
IX. CONCLUSIONES.....	29
X. BIBLIOGRAFIA.....	30

RESUMEN

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN NIÑOS CON ANEMIA APLÁSICA TRATADOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI (CMN SXXI). Autores: Lozano GM, Bernáldez RR, Solís LKA, Mejía AJM.

INTRODUCCIÓN: La anemia aplásica (AA) es un síndrome de falla medular. Más del 80% es debida a causas adquiridas, entre ellas la autoinmune. El trasplante de médula ósea (TMO) de donador relacionado histocompatible es el tratamiento inicial de elección en pacientes pediátricos, con 75 a 90% de supervivencia. La terapia de supresión inmune (TIS) es útil si no se dispone de donador histocompatible para TMO.

OBJETIVOS: GENERAL: Describir los resultados del tratamiento con TMO y TIS en niños con aplasia medular tratados en el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI. ESPECIFICOS: 1. Establecer la supervivencia total y libre de eventos en los niños con AA tratados con TMO y TIS. 2. Describir la co-morbilidad durante el tratamiento de este grupo de pacientes.

DISEÑO: Observacional, longitudinal, retrospectivo. **POBLACIÓN BLANCO:** Pacientes pediátricos con nuevo diagnóstico de anemia aplásica atendidos en UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI, realizado entre Enero 2002 a diciembre 2009, con un periodo mínimo de 3 meses de seguimiento, posterior al tratamiento. **PERIODO DE ESTUDIO:** Enero 2002 a mayo 2010. **CRITERIOS DE INCLUSION:** 1. Pacientes pediátricos (menores de 17 años) con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave, cumpliendo los criterios del Grupo Internacional para el Estudio de AA, que ingresaron al servicio de Hematología Pediátrica del HP CMN SXXI para ser tratados a partir de enero del 2002 y hasta diciembre del 2009. 2. Pacientes con AA en quienes se descartó anemia aplásica constitucional tipo Fanconi, HPN variedad hipoplásica, SMD, mielofibrosis, neoplasias y causas inmunológicas. **CRITERIOS DE EXCLUSION Y ELIMINACION:** 1. Pacientes pediátricos con AA que no completaron el tratamiento y seguimiento en esta unidad por abandono o envío a sus unidades de adscripción correspondientes. 2. Pacientes pediátricos con anemia aplásica de quienes no se encontró expediente o este estuvo incompleto para su revisión. 3. Pacientes con patología subyacente o tratamientos previos distintos al que se estudia. **VARIABLES:** UNIVERSALES: Edad, género. INDEPENDIENTES: Anemia aplásica, gravedad de anemia aplásica, terapia inmunosupresora, trasplante de médula ósea; DEPENDIENTES: Respuesta al tratamiento, tiempo de respuesta, periodo libre de eventos, recaída, supervivencia. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva e inferencial. Para determinar supervivencia se utilizó curvas de Kaplan Meier.

RESULTADOS: Se capturaron para su revisión los expedientes de 23 pacientes con nuevo diagnóstico de AA realizado en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se excluyeron y eliminaron a 8 pacientes, debido a que 5 de ellos se clasificaron como anemia aplásica moderada, observándose remisión espontánea posterior a lo cual se decidió alta definitiva a hospital de adscripción. Los 3 pacientes restantes excluidos se clasificaron como AA grave, sin embargo en dos de ellos se corroboró causa constitucional (Anemia de Fanconi), y el último paciente excluido fue por tratamiento previo con QT por primer diagnóstico de leucemia. Se incluyeron en este estudio para su análisis a 15 pacientes con anemia aplásica grave y muy grave, que continuaron tratamiento y seguimiento en nuestro servicio, sin tratamientos previos, descartándose

enfermedades subyacentes y documentándose causa adquirida. El 60% (9 pacientes) correspondieron a sexo masculino y 40% (6 pacientes) al sexo femenino; la edad al diagnóstico tuvo una media de 94.53 meses (mediana de 104 meses). De los 15 pacientes estudiados, en 3 pacientes no fue posible que se sometieran a TIS ni TMO, 2 debido a complicaciones graves y muerte antes del tratamiento y, 1 por remisión espontánea parcial. Se trató a 12 pacientes (80%) de los cuales se obtuvo respuesta en el 75% de los casos, documentándose remisión completa en 1 paciente con AAG secundaria a PVB19 correspondiendo al 8.3%, y con remisión parcial en 66.7% de los casos tratados con TIS con porcentaje de falta de respuesta en el 25% restante. El único paciente sometido a trasplante presentó respuesta parcial con PLE 40 meses y sobrevida de 45 meses. De las RP documentadas el 75% se clasificaron como AAG y 25% AAMG. En 3 pacientes (25%) no hubo respuesta, 2 pacientes con AAMG ambos fallecieron a menos de 1 mes del tratamiento y 1 con AAG en espera de respuesta a 3 meses de tratamiento. El tiempo promedio para obtener la remisión parcial o completa fue de 1 mes para TMO, y 9.6 meses para el tratamiento inmunosupresor. En general el tiempo promedio de una respuesta, parcial o completa, ya sea post TMO o post tratamiento inmunosupresor fue de 8.6 meses.

La sobrevida de los pacientes con AA grave y muy grave tratados con terapia inmunosupresora es del 73.3% a 8 años de seguimiento y la probabilidad de fallecer son del 26.7%. La sobrevida global de los pacientes a fue de 2.2 años (27.1 meses).

CONCLUSIONES: 1. La sobrevida de los pacientes con AA tratados en el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI, muestra que la sobrevida global es semejante a la reportada por la literatura. El 73.3% está vivo a 8 años de seguimiento, contra 80% de casos vivos a cinco años reportado por grupos internacionales. 2. La Terapia Inmunosupresora Combinada a base de Globulina antilinfocito, ciclosporina A y esteroide utilizada en nuestro grupo de pacientes con AAG y AAMG sin donador histocompatible, mostró lograr un buen control de la enfermedad (73%). 3. En nuestra experiencia no se han observado recaídas de la enfermedad después de haber obtenido respuesta. 4. Aunque la literatura expresa claramente que la mejor opción de tratamiento es el TMO, en nuestro caso, debido al tamaño de muestra no es posible confirmarlo, pero el único caso trasplantado se puede considerar que está curado. 5. La morbi-mortalidad en estos pacientes está constituida por los procesos infecciosos graves y el sangrado. 6. Debido a la poca frecuencia con la cual este padecimiento se presenta en los servicios de hematología (uno o dos casos por año) es importante llevar a cabo estudios multi-institucionales para obtener mayor información.

I. MARCO TEORICO

La anemia aplásica (AA) es un síndrome de falla de la médula ósea (MO) caracterizado por hipoplasia medular y pancitopenia periférica. Las bases teóricas de la falla de la MO incluyen defectos primarios o daño de las células hematopoyéticas o del microambiente medular. ^(1- 6).

Se reconocen tres mecanismos patogénicos principales: a) lesión de la célula pluripotencial (stem cell); b) defecto del estroma; c) desarrollo de defecto clonal en la célula pluripotencial. La gran mayoría de las aplasias deben a lesión de la célula pluripotencial por factores adquiridos ^(6- 9).

El papel de disfunción inmune se sugirió por Mathe en 1970, al documentar recuperación autóloga en un paciente con AA, gracias al régimen inmunosupresor de acondicionamiento pre-trasplante de médula ósea (TMO) que promovió el retorno de la función medular normal. Desde entonces, numerosos estudios muestran, que la terapia inmunosupresora (TIS) mejora la función medular hasta en 70% de los pacientes con AA adquirida ^(3, 5, 10- 13).

La supresión de la hematopoyesis es mediada por una población expandida de linfocitos T citotóxicos CD8 y HLA-DR+, que producen citocinas inhibitorias (interferon gamma y factor de necrosis tumoral –FNT-), que suprimen la hematopoyesis por afectación del ciclo mitótico, y células asesinas, por inducción de apoptosis mediada por Fas. En adición, estas citocinas, inducen síntesis y producción de óxido nítrico por células medulares, contribuyendo a la citotoxicidad por mediación inmune y a eliminación de células hematopoyéticas ^(6, 8, 9, 16, 17).

La incidencia anual de AA se reporta en 2 casos por millón de habitantes en Europa y Estado Unidos, siendo más común en Asia de 4 hasta 14 casos por millón de habitantes. No se reporta predisposición racial ni de género, y se describe en todos los grupos de edad, con pico de presentación bifásica de 10-25 años (en la niñez, por la inclusión de síndromes de falla medular hereditarios) y en mayores de 60 años ^(1, 18- 20).

La causa congénita o hereditaria (constitucional) de AA es muy rara, se presenta en el 20% de los casos. Los pacientes usualmente presentan características dismórficas o estigmas físicos.

La falla medular puede ser la característica inicial de presentación. Dentro de las causas hereditarias la más común es Anemia de Fanconi ^(1, 6, 21- 23).

La causa adquirida se presenta hasta en el 80% de los casos, de estos, hasta el 50% es debida a factores idiopáticos; de las causas adquiridas conocidas se describen: 1) Causas infecciosas (Víricas: hepatitis B y C, Epstein-Barr, Citomegalovirus, HIV, Parvovirus B19 y Micobacterias); 2) Exposición tóxica (radiaciones ionizantes y químicos); 3) Medicamentos (citostáticos, mecanismo idiosincrásico y por depresión medular dependiente de dosis); 4) Trastornos inmunológicos; 5) Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) ^(1, 6, 21- 23).

La presentación clínica de pacientes con AA incluye signos y síntomas relacionados a disminución de producción de células hematopoyéticas, en ausencia de síndrome infiltrativo. El inicio es insidioso, con síntomas relacionados a anemia o sangrado; la fiebre o infección son una presentación menos frecuente ^(1, 21).

En cualquier caso de AA debe dirigirse la inspección hacia estigmas físicos de síndromes de falla medular hereditarios (hiperpigmentación, talla baja, microcefalia, hipogonadismo, retraso mental y anomalías esqueléticas y renales) ^(1, 21).

Dentro del diagnóstico, la determinación de una biometría hemática reflejará pancitopenia, con anemia normocítica, normocrómica, grave y arregenerativa. Hay leucopenia con linfocitosis relativa y neutropenia, sin encontrarse eosinófilos ni basófilos. La plaquetopenia, es en general moderada a grave. El grado de citopenias es usado para evaluar la gravedad de AA. El frotis de sangre periférica es útil para distinguir AA de causas displásicas o infiltrativas ^(1, 21).

El aspirado de MO es hipocelular, sólo con tejido graso y estroma. Ante conservación hematopoyética o hematopoyesis residual, se comprueba disminución de la celularidad hematopoyética mediante biopsia medular, considerándose hipocelular con <25% de celularidad, con aumento de las células grasas y, a veces, edema, hemorragia e infiltración linfo-plasmocitaria ^(1, 21).

El Grupo Internacional para el Estudio de la AA (Camitta 1984) la define en categorías de gravedad, en base a criterios en sangre periférica y medulares como: AA Grave (AAG): Al

menos dos criterios en sangre periférica: a) Neutrófilos: $<500/\text{mm}^3$; b) Plaquetas: $<20,000/\text{mm}^3$; c) Reticulocitos: $<0.4\%$; Celularidad en MO: a) $<25\%$. AA muy grave (AAMG): Criterios de AAG pero con neutrófilos $<200/\text{mm}^3$. AA moderada (AAM): pacientes que no cumplen criterios de AAG o AAMG ^(1, 7, 21). La evaluación de la gravedad de la enfermedad es importante en la decisión del tratamiento y tiene valor de significancia pronóstica ^(1, 7, 21).

El tratamiento se basa en: 1) Tratamiento de sostén (TS), con terapia transfusional y manejo de infecciones; 2) Trasplante de médula ósea (TMO) a pacientes con donador histocompatible y 3) Terapia inmunosupresora (TIS) ^(1, 2, 24, 25).

La principal causa de morbi-mortalidad de AA incluye infecciones y sangrado, además de la ganancia adicional de toxicidad relacionada al régimen de acondicionamiento y enfermedad injerto contra huésped (EICH) en pacientes sometidos a TMO ^(15, 26- 30). Con inmunosupresión, en promedio solo dos tercios de los pacientes obtienen respuesta. Sin embargo la recaída y enfermedad clonal de inicio tardío son el riesgo ^(11, 31- 33).

El TMO de donador relacionado histocompatible es el tratamiento inicial de elección en pacientes pediátricos con diagnóstico de AAG, con 75-90% de oportunidad de respuesta a largo plazo. Uno de los principales problemas del TMO en AA es el alto porcentaje de pérdida de injerto (relacionado a número de transfusiones y duración de la enfermedad previa al TMO); aunque esto ha disminuido de $>30\%$ (1980) a cerca del 5-10% en la actualidad, gracias a modificaciones al régimen de acondicionamiento ^(1, 13, 24, 25, 33-37). El TMO de donador no relacionado se asocia a alto porcentaje de mortalidad por lo que sólo se justifica si el donador relacionado no es compatible y si la TIS como parte de una estrategia de tratamiento ha fallado⁽¹⁴⁾, siendo la pérdida de injerto y la enfermedad injerto contra huésped (EICH) obstáculos para el éxito del mismo ^(1, 27). Chan y colaboradores sugieren, que el TMO de donador no relacionado, es estrategia de tratamiento factible para niños con AAG refractaria y sin donador relacionado histocompatible, informando que 7 de 9 pacientes sometidos a TMO se encuentran vivos e independientes de transfusiones, a una media de seguimiento de 34 meses ⁽²⁶⁾.

La terapia de supresión inmune (TIS) es útil si no se dispone de donador histocompatible para TMO.

Los agentes de TIS incluyen: Ciclosporina A (CsA), polipéptido cíclico que suprime la inmunidad humoral y, a extensión mayor, reacciones inmunes mediadas por células. Metilprednisolona, esteroide que retrasa el efecto de reacciones anafilactoides y puede limitar la anafilaxia bifásica; en enfermedad del suero grave por globulina antilinfocito (GAL), mediada por complejos inmunes, reduce los efectos inflamatorios; tiene también efecto inmunosupresor adicional. GAL equina, inhibe la respuesta inmune celular, por alteración de la función de células T o eliminación de células reactivas a antígenos. GAL de conejo, modifica la función de células T y elimina linfocitos T reactivos a antígenos en sangre periférica; la dosis y duración de la terapia para ambas varía con los protocolos de investigación. Estudios preliminares demuestran que la adición de citocinas (Ej. FEC-G), puede acelerar la recuperación de neutrófilos estimulando su producción, maduración, migración y citotoxicidad, mejorando el porcentaje de respuesta y sobrevida.

Las opciones de TIS incluyen terapia combinada, incluyendo GAL, CsA y metilprednisolona, con o sin apoyo con citocinas. GAL y CsA solos pueden producir respuesta en AA, pero la combinación entre ambos, mejora la posibilidad de ella. En un estudio, el porcentaje de respuesta a CsA sola fue de 45% global, 16% en AAMG, 47% en AAG, y 85% en AAM, siendo el único predictor de respuesta a CsA, la cuenta absoluta de neutrófilos de $<200/\text{mm}^3$. La adición de FEC-G al GAL y CsA en pacientes con cuenta de neutrófilos $>200/\text{mm}^3$ no produjo ventaja adicional en reducción del porcentaje de infección o incremento de sobrevida o respuesta terapéutica en este estudio ^(34, 38). Otros estudios informan los resultados de la terapia combinada, Pongtanakul y colaboradores informan porcentaje de sobrevida a 5 años de 67.5% ⁽⁴¹⁾, y ha sido evidente la mejoría significativa de los resultados del tratamiento con la TIS combinada, sobre todo en las últimas 2 décadas, evidenciado por Marsh, en una revisión de 1182 pacientes en el 2000, con incremento en la sobrevida de 58% a 75% a 5 años; y en consecuencia en su siguiente revisión en el 2007 apoya la sugerencia de otros autores de estandarizar la terapia inmunosupresora a base de GAL y CsA solos, reservando las citocinas en el contexto de pacientes que se incluyan en estudios prospectivos; en su revisión informa una sobrevida global a 5 años de 80%, con bajo porcentaje de recaída y de evolución clonal, siendo el más difícil aquel tratamiento de los pacientes que no cuentan con

donador histocompatible para TMO o en AA con falta de respuesta o recaída, informando respuestas desde 30-70% en un segundo curso de TIS por falta de respuesta y 60-65% en los pacientes que presentaron recaída ^(43, 44).

En un estudio multicéntrico realizado por el Grupo de Trabajo de AA en Alemania y Austria se reportan los resultados de TIS con CsA, GAL y citocinas (FEC-G) en niños con AAG y AAMG, mostrando porcentaje de respuesta en AAMG de 68%, mayor que el reportado para AAG de 45% ($p=0.009$), con sobrevida de 93% Vs 81% respectivamente ($p=0.001$), considerando incluso a AAMG como buen predictor de sobrevida ⁽⁴⁵⁾. De los porcentajes de sobrevida más altos reportados es el de Kojima y colaboradores con sobrevida de hasta 83% a 4 años ⁽⁴²⁾.

La respuesta en AA, a diferencia de otras enfermedades autoinmunes, es lenta, entre 4-12 semanas para respuesta temprana. Cerca del 50% de los pacientes responden a los 3 meses después de la administración de GAL, y cerca del 75% responden a los 6 meses ^(1, 22).

Aunque el porcentaje inicial de respuesta es bueno, la recaída es común, y es frecuentemente necesario continuar supresión inmune. Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen recaída, la mayoría la presentan al momento de la reducción de CsA. Cerca de un tercio de pacientes que obtienen respuesta son dependientes de CsA. De los pacientes quienes no presentaron respuesta o quienes recayeron, 40-50% responden a un segundo curso de TIS, donde en raros casos, se observa respuesta hematológica completa, pero la mayoría presenta respuesta hematológica parcial que evita apoyo transfusional ulterior. Posteriormente, el riesgo de algunas formas de otra enfermedad clonal como HPN es 15-30% y puede presentarse junto a la inhabilidad para que estas terapias corrijan completamente la función medular correcta, junto a un diagnóstico de Síndrome mielodisplásico (SMD) pasado por alto ^(22, 23).

Los resultados de pacientes con anemia aplásica han mejorado sustancialmente por el perfeccionamiento de los cuidados de soporte. La historia natural de AA sugiere que, tantos como una quinta parte de los pacientes, pueden tener recuperación espontánea con cuidados de sostén. Sin embargo, terapia observacional o de sostén es raramente indicada sola, ya que la mortalidad con esta modalidad es de >70%. La sobrevida estimada a 5 años para el paciente que recibe TIS es de 75%. El porcentaje de aquellos que reciben un TMO de donador relacionado es mayor de 90%. Esta es una emergencia hematológica, y los cuidados y tratamiento específico deben ser instituidos rápidamente ^(8, 17, 21, 36, 38- 42).

II. JUSTIFICACION

.

En el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI, se cuenta con protocolos de tratamiento para pacientes pediátricos con anemia aplásica que incluye el trasplante de médula ósea como primera línea de tratamiento en pacientes que cuentan con donador histocompatible. Desgraciadamente, únicamente el 30% tiene un donador histocompatible, por lo que la terapia de inmunosupresión combinada es la otra forma de tratamiento. Hasta la fecha no se conocen los resultados del tratamiento de estos pacientes, por lo que es importante establecer el beneficio logrado, tanto en la respuesta al tratamiento como en su sobrevida.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los resultados de tratamiento en los pacientes pediátricos con anemia aplásica tratados en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI?

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir los resultados del tratamiento con TMO y TIS en niños con aplasia medular tratados en el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría de CMN SXXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer la sobrevida total y libre de eventos en los niños con AA tratados con TMO y TIS.
2. Describir la co-morbilidad durante el tratamiento de este grupo de pacientes.

V. MATERIAL Y METODOS

V. 1. DISEÑO: Observacional, longitudinal, retrospectivo.

V. 2. LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO: UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

V. 3. POBLACIÓN BLANCO: Pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia aplásica atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI realizado entre Enero 2002 a diciembre 2009, con un periodo mínimo de 3 meses de seguimiento, posterior al tratamiento.

V. 4. PERIODO DE ESTUDIO: Enero 2002 a mayo 2010.

V. 5. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes pediátricos (menores de 17 años) con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave, cumpliendo los criterios del Grupo Internacional para el Estudio de AA mediante biometría hemática completa, aspirado de médula ósea y biopsia de hueso, que ingresaron al servicio de Hematología Pediátrica del HP CMN SXXI para ser tratados a partir de enero del 2002 y hasta diciembre del 2009.
2. Pacientes con AA en quienes se descartó anemia aplásica constitucional tipo Fanconi, HPN variedad hipoplásica, SMD, mielofibrosis, neoplasias y causas inmunológicas.

CRITERIOS DE EXCLUSION Y ELIMINACION:

1. Pacientes pediátricos con anemia aplásica que no completaron el tratamiento y seguimiento en esta unidad por abandono o envío a sus unidades de adscripción correspondientes.
2. Pacientes pediátricos con anemia aplásica de quienes no se encontró expediente o este estuvo incompleto para su revisión.
3. Pacientes con patología subyacente o tratamientos previos distintos al que se estudia.

V. 6. DEFINICION DE VARIABLES:

UNIVERSALES

1. EDAD:

Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el ingreso al estudio expresado en meses.

Cuantitativa discontinua. Meses.

2. GENERO:

Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer evaluado por su aspecto externo.

Cualitativa nominal: Hombre o mujer

INDEPENDIENTES

1. ANEMIA APLÁSICA

Síndrome de falla de la médula ósea caracterizado por hipoplasia medular y pancitopenia periférica.

Cualitativa nominal.

2. GRAVEDAD DE ANEMIA APLÁSICA. (Camitta 1984)

AAG: Al menos dos criterios en sangre periférica: a) Neutrófilos: $<500/\text{mm}^3$; b) Plaquetas: $<20,000/\text{mm}^3$; c) Reticulocitos: $<1\%$; Celularidad MO: a) $<25\%$.

AAMG: Criterios de AAG con neutrófilos $<200/\text{mm}^3$.

AA moderada: pacientes que no cumplen los criterios para AAG o AAMG.

Cualitativa Ordinal.

3. TERAPIA INMUNOSUPRESORA.

Alternativa terapéutica de primera línea para el tratamiento de los pacientes con anemia aplásica grave que no cuentan con donador histocompatible.

Cualitativa nominal.

Protocolo de terapia inmunosupresora:

- Globulina antilinfocito (equina o de conejo)
Dosis (equina) 30 a 40 mg/Kg IV como dosis total durante 4 a 5 días.
Dosis (de conejo) 1.5mg/kg IV por 7 a 14 días.
- Metilprednisolona IV o Prednisona VO.

Dosis 1- 2 mg/kg/día por 7 a 21 días seguida de reducción por 2 semanas.

- Ciclosporina A.

Dosis 2 a 12 mg/kg cada 12 o 24h iniciada a partir del día 1 por 6 meses como mínimo y con ajuste de la dosis de acuerdo a niveles entre 150 y 200ng/mL.

4. TRASPLANTE DE MEDULA OSEA: Procedimiento que consiste en la extracción de células hematopoyéticas (stem cells) de la médula ósea de un donante sano histocompatible con el receptor, para la transferencia de su capacidad hematopoyética a una médula enferma, con el fin de lograr que regenere en el receptor una médula ósea normal.

Cualitativa nominal.

DEPENDIENTES:

1. RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

Se define como la desaparición de cualquier signo clínico de la enfermedad con los siguientes criterios en sangre periférica:

- Respuesta completa: 1) Hemoglobina normal (ajustada a edad); 2) Plaquetas $>100,000/\text{mm}^3$; 3) Neutrófilos $>1,500/\text{mm}^3$.
- Respuesta parcial: 1) Independencia de transfusiones; 2) Plaquetas $>30,000/\text{mm}^3$; 3) Neutrófilos $>500/\text{mm}^3$.
- No respuesta: Pacientes que no cumplen los criterios previos

Cualitativa nominal.

2. TIEMPO DE RESPUESTA

Tiempo medido en meses, que transcurre desde la administración de tratamiento inmunosupresor hasta cumplir criterios de respuesta parcial o completa.

Cuantitativa ordinal

3. PERIODO LIBRE DE EVENTOS

Período de tiempo medido en meses, que comprende desde la fecha en que se documenta respuesta parcial o completa y la fecha en que se documenta recaída de la enfermedad; o la fecha de la última cita a la consulta en la cual se encontraba con respuesta parcial o completa; o hasta el momento de muerte.

Cuantitativa ordinal.

4. RECAÍDA

Presencia de manifestaciones clínicas y evidencia de AA en sangre periférica (pancitopenia) y en consecuencia reinicio de altos requerimientos transfusionales, en cualquier momento del seguimiento, después de haber documentado respuesta parcial o completa.

Cualitativa nominal

5. SOBREVIDA.

Período de tiempo en meses que ocurre entre el diagnóstico y el fallecimiento del paciente debido a la enfermedad, otra causa o hasta la fecha de la última actualización del expediente independientemente del tipo de respuesta al tratamiento.

Cuantitativa ordinal.

V. 7. ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva e inferencial. Para determinar sobrevida se utilizó curvas de Kaplan Meier.

V. 8. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó revisión de los expedientes clínicos después de la autorización por el comité de investigación de ésta unidad.

Los expedientes clínicos se tomaron de la base de datos de pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica tratados en el servicio de hematología del Hospital de Pediatría CMN SXXI desde enero de 2002 hasta mayo 2010, con un tiempo mínimo de seguimiento después del tratamiento de 3 meses.

Los datos obtenidos se anotaron en la hoja de recolección de datos con información documentada en el expediente clínico durante el tratamiento y seguimiento del paciente por el servicio. Como son:

- Nombre, afiliación, sexo, edad en meses, lugar de origen, fecha del diagnóstico.
- Clasificación de la gravedad de la enfermedad en base a datos de biometría hemática, médula ósea y biopsia de hueso.
- Fecha del inicio de tratamiento, fecha de respuesta parcial y/o completa.

- Biometría hemática seriada mensual en el primer año postratamiento, bimestral en el segundo año y posterior a documentarse respuesta, para el seguimiento y determinación de respuesta parcial, completa y/o recaída, con período mínimo de seguimiento de 3 meses.
- Comorbilidad: hospitalizaciones, síndrome anémico, sangrado, infecciones
- Sobrevida global.

V. 9. RECURSOS

Recursos humanos: 1) Médico tesista; 2) Tutor; 3) Colaborador; 4) Asesor metodológico.

Recursos físicos y materiales: 1) Expediente clínico completo; 2) Bolígrafo, hojas y computadora.

Recursos financieros: El gasto de papelería fue cubierto por el equipo de trabajo

VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se realizó revisión de expedientes sin alterar aspectos sensitivos ni de conducta de los pacientes guardando la privacidad de cada uno de los pacientes y los datos que se recolectaron, que pudieran tener implicación personal, se utilizaron solo para los fines de este estudio, sin atentar contra la integridad del enfermo.

VII. RESULTADOS

Se captaron para su revisión los expedientes de 23 pacientes con nuevo diagnóstico de anemia aplásica realizado en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En base a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, se excluyeron y eliminaron a 8 pacientes, debido a que 5 de ellos se clasificaron como anemia aplásica moderada, el manejo para todos los casos fue solo conservador con terapia de soporte (terapia transfusional y manejo de infecciones), sin presentar complicaciones y observándose remisión espontánea en 3 pacientes, en 2 de ellos a los 2 meses del diagnóstico y en 1 a los 4 meses, posterior a lo cual se decidió alta definitiva a hospital de adscripción para continuar seguimiento y vigilancia, conducta que se tomó con los restantes 2 pacientes con AA moderada, con alta definitiva a su hospital de adscripción posterior a la realización del diagnóstico, esperando en ambos la recuperación espontánea y con indicación de reenvío en caso de persistencia o recaída para valorar tratamiento inmunosupresor (TIS) o trasplante de médula ósea (TMO). Debido a la contrarreferencia a su lugar de adscripción hubo pérdida del seguimiento y evolución y se desconoce el PLE, hasta ahora sin reenvío de ninguno de ellos a esta unidad.

Los 3 pacientes restantes excluidos se clasificaron como AA grave, sin embargo en dos de ellos se corroboró causa constitucional (Anemia de Fanconi), uno de ellos tratado con TMO indicándose por su clasificación de gravedad; presentó pérdida de injerto sometándose a un segundo TMO, con remisión completa posterior, documentándose periodo libre de enfermedad de 45 meses y sobrevida de 48 meses; el segundo paciente con anemia de Fanconi se encuentra como candidato a TMO en busca de donador histocompatible. Debido a la causa constitucional o hereditaria y siendo en estos casos diferentes los criterios de tratamiento, requirieron de su exclusión para fines de análisis de resultados y sobrevida en nuestro estudio.

El último paciente excluido presentó un primer diagnóstico de leucemia, por lo que recibió tratamiento previo a base de quimioterapia de inducción a la remisión y consolidación, situación que ofrece a la médula ósea diferentes condiciones de respuesta en comparación a pacientes no tratados previamente, por lo que se decidió también su exclusión.

Se incluyeron en este estudio para su análisis a 15 pacientes con anemia aplásica grave (AAG) y muy grave (AAMG), que continuaron tratamiento y seguimiento en nuestro servicio, sin tratamientos previos, descartándose enfermedades subyacentes y documentándose con causa adquirida, de los cuales en base a la recolección de datos del diagnóstico y seguimiento, podemos describir las características generales, el tratamiento que recibieron, la respuesta a cada tratamiento, la remisión espontánea y la sobrevida independientemente del manejo de cada caso.

CARACTERISTICAS GENERALES:

De los 15 pacientes incluidos, el 60% (9 pacientes) correspondieron a sexo masculino y 40% (6 pacientes) al sexo femenino; la edad al diagnóstico tuvo una media de 94.53 meses (mediana de 104 meses). El lugar de origen de los pacientes fue México, D. F. en el 73% de los casos (11 pacientes), y Morelos, Guerrero, Tijuana y Puebla enviaron a 1 caso de cada lugar; aunque este resultado está condicionado por el área de referencia que corresponde al HP del CMN SXXI. (Tabla 1)

DIAGNOSTICO Y CAUSA DE ANEMIA APLASICA:

El diagnóstico de anemia aplásica se realizó con la obtención de historia clínica, hallazgos clínicos y estudios que incluyeron: biometría hemática completa, aspirado y biopsia de médula ósea, y para el diagnóstico diferencial y establecer la causa, se realizó estudio de inducción de rupturas cromosómicas para anemia aplásica constitucional tipo Fanconi, y se descartó Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) variedad hipoplásica, Síndrome mielodisplásico (SMD), mielofibrosis, neoplasias, además de causas inmunológicas e infecciones virales.

De los 15 pacientes con nuevo diagnóstico de AA, todos con anemia aplásica adquirida, solo en 20% se documentó causa infecciosa primaria con infección por Parvovirus B19 (PvB19), y en uno de ellos documentándose además virus de Epstein Barr (Tabla 1).

CLASIFICACION DE GRAVEDAD:

En relación a la gravedad de la AA, la clasificación se llevo a cabo de acuerdo a los criterios de Camitta ^(1, 2, 21) en base a celularidad en biopsia de hueso, hallazgos en MO y en sangre periférica con cuenta de neutrófilos absolutos, plaquetas y reticulocitos; se clasificó como AA Grave a 8 casos (53.33%) y Muy Grave a 7 casos (46.66%).

Tabla 1: Características generales, diagnóstico, tratamiento y respuesta.

CASO	GENERO	EDAD MESES	Lugar de origen	DX: cel biopsia	Hb (inicial)	Retis	NA (inicial)	Plaq (inicial)	GRAVEDAD	CAUSA AA	TIPO TTO	RESPUESTA	MESES SOBREVIDA
1	F	17	D.F	<5%	5.7	0.2	25	4990	MG	PvB19	TIS	COMPLETA	95
2	M	72	D.F	<1%	3.8	0	221	4520	MG	ADQ	TIS	PARCIAL	80
3	M	31	D.F	10-15%	4.3	0.1	105	6000	MG	ADQ	S/T	S/T Y S/R	6
4	F	104	D.F	<5%	8	0.15	200	6000	G	ADQ	TIS	PARCIAL	42
5	M	76	D.F	<15%	4.9	0.2	750	12000	G	ADQ	TMO	PARCIAL	45
6	M	122	Guerrero	<5%	8.2	0.4	710	5370	G	ADQ	S/T	PARCIAL ESPONTANEA	2
7	M	72	Tijuana	<5%	6.3	0	80	6000	MG	ADQ	TIS	S/R	11
8	M	18	D.F	30%	3.4	0.15	401	9470	G	PvB19	TIS	PARCIAL	39
9	F	156	D.F	3%	8.6	0.35	180	10000	MG	ADQ	TIS	PARCIAL	24
10	M	147	D.F	5%	5.9	0.1	200	19200	MG	VEB+PvB19	S/T	S/T Y S/R	4
11	F	18	D.F	25%	10.9	0.5	100	11200	MG	ADQ	TIS	S/R	3
12	M	128	D.F	<5%	6.5	0.2	600	48400	G	ADQ	TIS	PARCIAL	19
13	F	160	D.F	10%	4.8	0.1	500	17400	G	ADQ	TIS	PARCIAL	8
14	F	155	Puebla	5%	5.3	0.2	34	3400	G	ADQ	TIS	PARCIAL	23
15	M	142	Morelos	<10%	6.2	0.3	455	10000	G	ADQ	TIS	S/R	6

TRATAMIENTO:

El manejo de los pacientes fue variable en base a la gravedad. (Tabla 2)

Tabla 2: Tratamiento en base a gravedad de la enfermedad

TRATAMIENTO	GRAVE	MUY GRAVE	TOTAL
Terapia sostén	1	2	3
TIS	6	5	11
TMO	1		1
TOTAL	8	7	15

AA grave:

Se documentó AA Grave (AAG) en 8 pacientes, de los cuales en 1 se documentó infección por PvB19, en el resto sin documentar causa. (Tabla 3)

En el caso de AAG secundaria a infección por PvB19 se administró tratamiento inmunosupresor con globulina antilinfocito (GAL) equina, ciclosporina A (CsA) y prednisona (PDN), obteniendo respuesta parcial a los 8 meses de tratamiento con PLE de 28 meses y sobrevida de 39 meses. (Tabla 3)

En los pacientes con AAG adquirida (sin causa demostrable), en 1 se obtuvo respuesta espontánea parcial, enviado con alta definitiva a su HGZ; 1 paciente fue sometido a TMO, con

remisión completa al mes de tratamiento (16 días para injerto mieloide y 29 días para injerto plaquetario), contando con PLE 40 meses y sobrevida de 45 meses. Cinco pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor, 2 con GAL equina + CsA + PDN, GAL equina + CsA + Metilprednisolona y 3 GAL de conejo + CsA + PDN; en 4 pacientes se obtuvo respuesta, en todos fue respuesta parcial, el tiempo promedio de respuesta fue de 9.5 meses posterior a la administración del tratamiento y presentan un PLE medio de 12.4 meses y sobrevida de 23 meses. Se cuenta con 1 caso sin documentar respuesta a los 3 meses, aún en seguimiento. (Tabla 3)

Tabla 3: Pacientes con anemia aplásica grave.

CASO	GENERO	EDAD EN MESES AL DX	HB	RETIS	NA	PLAQ	BIOPSIA	CAUSA	TRATAMIENTO	RESPUESTA	PLE	SOBREVIDA
4	F	104	8	0.15	200	6000	<5%	ADQ	GAL	PARCIAL	17	42
5	M	76	4.9	0.2	750	12000	<15%	ADQ	TMO	PARCIAL	40	45
6	M	122	8.2	0.4	710	5370	<5%	ADQ	ST	PARCIAL ESPONTÁNEA	?	2
8	M	18	3.4	0.15	401	9470	30%	PvB19	GAL	PARCIAL	28	39
12	M	128	6.5	0.2	600	48400	<5%	ADQ	GAL	PARCIAL	6	19
13	F	160	4.8	0.1	500	17400	10%	ADQ	GAL	PARCIAL	1	8
14	F	155	5.3	0.2	34	3400	5%	ADQ	GAL	PARCIAL	10	23
15	M	142	6.2	0.3	455	10000	<10%	ADQ	GAL	SIN RESPUESTA	0	6

AA muy grave:

AA muy grave (AAMG) se presentó en 7 pacientes, un paciente fue enviado específicamente para TMO de donador histocompatible relacionado, con remisión completa a los días 11 y 30 para injerto granulocítico y plaquetario respectivamente, pero con PLE corto de tan solo 3 meses, con recaída por pérdida de injerto al día 134 postrasplante, posterior a lo cual recibió segunda opción de tratamiento a base de terapia inmunosupresora con GAL equina + CsA + metilprednisolona, sin alcanzar la evaluación de la respuesta por muerte temprana a 15 días del tratamiento inmunosupresor, con sobrevida global de 11 meses. (Tabla 4)

En 2 pacientes se informó infección por PvB19, en un paciente se administró terapia inmunosupresora con GAL equina + CsA + FEC-G, obteniendo respuesta completa a 3 meses de tratamiento con PLE 84 meses y sobrevida de 95 meses; el segundo paciente con AAMG por infección por PvB19, no contó con donador histocompatible para TMO, y no fue posible la

administración de terapia inmunosupresora, diferida por infecciones graves que fueron causa de su muerte a 4 meses del diagnóstico. (Tabla 4)

Los restantes 4 pacientes con AAMG no documentaron causa aparente. Tres pacientes con AAMG adquirida, recibieron tratamiento inmunosupresor con esquema a base de GAL equina/conejo + CsA + PDN/Metilprednisolona, en 2 de ellos se obtuvo remisión parcial a los 6 y 22 meses de tratamiento respectivamente, con PLE 17 y 54 meses y sobrevida de 24 y 80 meses respectivamente; pero el tercer paciente reportó corta sobrevida de tan solo 3 meses, sin respuesta al tratamiento y muerte al mes del mismo, secundaria a infecciones y sangrado graves. (Tabla 4)

Tabla 4: Pacientes con anemia aplásica muy grave

CASO	GENERO	EDAD AL DX	Hb	Retis	NA	PLAQ	BIOPSIA	CAUSA	TTO	RESPUESTA	PLE	SOBREVIDA
1	F	17	5.7	0.2	25	4,990	<5%	PvB19	GAL	COMPLETA	84	95
2	M	72	3.8	0	221	4520	<1%	ADQ	GAL	PARCIAL	54	80
3	M	31	4.3	0.1	105	6000	10-15%	ADQ	S/T	S/T S/R MUERTE	MUERTE A 6m DE DX	6
7	M	72	6.3	0	80	6000	<5%	ADQ	GAL	S/R MUERTE	MUERTE A 11m DE DX Y A 15d TTO	11
9	F	156	8.6	0.35	180	10000	3%	ADQ	GAL	PARCIAL	17	24
10	M	147	5.9	0.1	200	19200	5%	VEB PvB19	S/T	S/R MUERTE	MUERTE A 4m DE DX	4
11	F	18	10.9	0.5	100	11200	25%	ADQ	GAL	S/R MUERTE	MUERTE A 3m DE DX A 1M TTO	3

CAUSA-GRAVEDAD-RESPUESTA

En relación a la causa y clasificación de gravedad, de los 3 pacientes con anemia aplásica secundaria a infección por PvB19, 2 pacientes mostraron respuesta posterior a terapia inmunosupresora, remisión completa (RC) en AAMG y remisión parcial (RP) en AAG, y solo 1 paciente con AAMG presento muerte por otras infecciones graves, mismas que no hicieron posible ni el tratamiento con TMO ni TIS.

De los 8 pacientes con AA adquirida grave, solo 1 paciente contó con donador relacionado histocompatible para trasplante de células hematopoyéticas, llevándose a cabo y obteniendo con ello respuesta parcial, con PLE 40 meses y sobrevida de 45 meses. De los 7 restantes,

tratados con GAL/CsA/esteroide (incluyendo 1 paciente con AA secundaria a PvB19), se documentó respuesta parcial en 5 pacientes, en 1 paciente más no ha obtenido respuesta y se encuentra en evaluación para segundo ciclo de TIS y 1 paciente presentó remisión parcial espontánea, por lo que no requirió tratamiento con TMO ni TIS y se envió a lugar de origen. Finalmente, cabe señalar que se observó mortalidad del 26.7%, todos dentro del grupo de pacientes clasificados como AAMG, en donde 2 de ellos no recibieron tratamiento específico para anemia aplásica con TIS o TMO, debido a infecciones graves refractarias al tratamiento antibiótico desde el diagnóstico y que les llevo a complicaciones que condicionaron su muerte; en 2 más se administró TIS, sin embargo en ambos ocurrió muerte temprana posterior a la administración de TIS a los 15 días y 1 mes del tratamiento respectivamente, debido a infecciones y hemorragia graves. Los 3 pacientes restantes recibieron de manera satisfactoria TIS con GAL/CsA/Metilprednisolona con respuesta completa en 1 paciente con PLE 84 meses y sobrevida de 95 meses, y respuesta parcial en 2 pacientes con PLE 17 y 54 meses y sobrevida de 24 y 80 meses respectivamente.

De los 15 pacientes estudiados, en 3 pacientes no fue posible que se sometieran a TIS ni TMO, 2 debido a complicaciones graves y muerte antes del tratamiento y, 1 sin requerir tratamiento por remisión parcial espontánea. Se trató a 12 pacientes (80%) de los cuales se obtuvo respuesta en el 75% de los casos, documentándose remisión completa en 1 paciente con AAMG secundaria a PvB19 correspondiendo al 8.3%, y con remisión parcial en 66.7% de los casos tratados con TIS con porcentaje de falta de respuesta en el 25% restante.

De las RP documentadas el 75% se clasificaron como AAG y 25% AAMG.

En 3 pacientes (25%) no hubo respuesta, 2 pacientes con AAMG ambos fallecieron a menos de 1 mes del tratamiento y 1 con AAG en espera de respuesta a 3 meses de tratamiento.

El tiempo promedio para obtener la remisión parcial o completa fue de 1 mes para TMO, y 9.6 meses para el tratamiento inmunosupresor.

En general el tiempo promedio de una respuesta, parcial o completa, ya sea post TMO o post tratamiento inmunosupresor fue de 8.6 meses.

La sobrevida de los pacientes con AAG y AAMG tratados con terapia inmunosupresora es del 70% a 8 años de seguimiento y la probabilidad de fallecer son del 30%. La sobrevida global de los pacientes fue de 2.2 años (27.1 meses). (Figuras 1, 2 y 3).

Figura 1. Sobrevida global

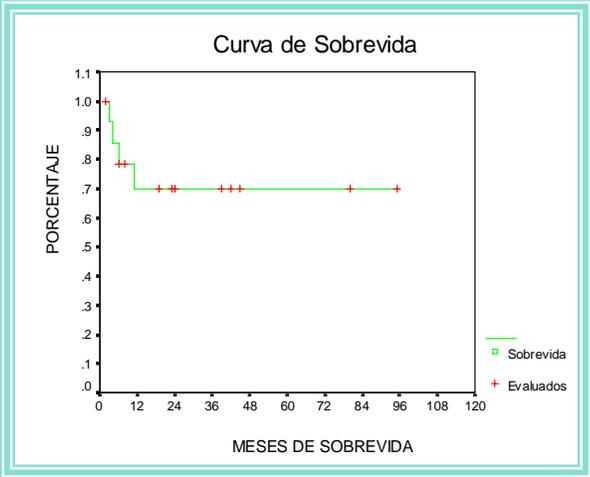


Figura 2. Curva de mortalidad global.

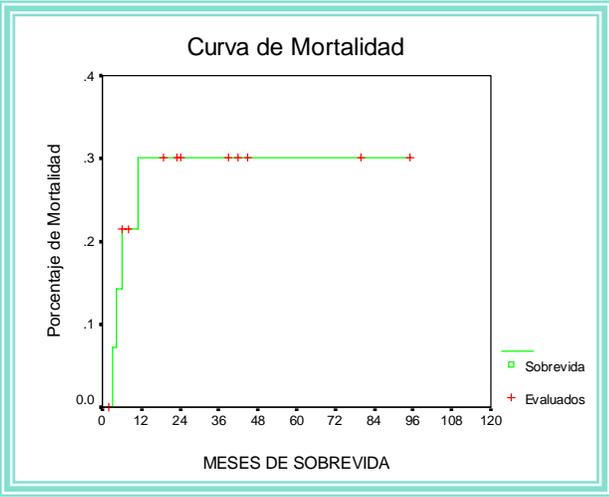
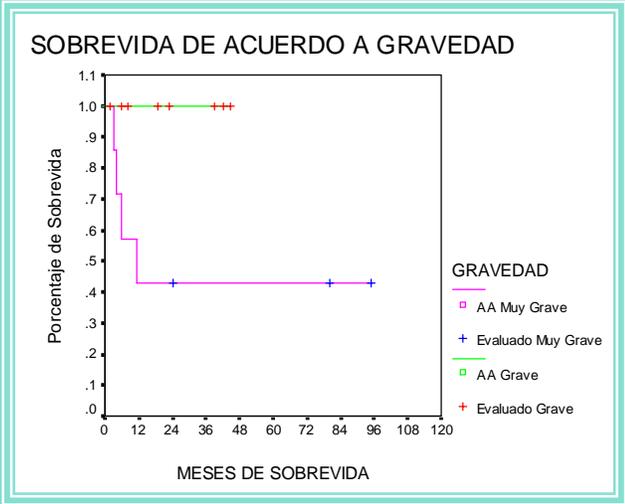


Figura 3. Sobrevida de acuerdo a gravedad.



VIII. DISCUSION

La literatura internacional, refiere que los pacientes con AA pueden someterse a 3 diferentes estrategias de tratamiento, de acuerdo a la gravedad de la aplasia ⁽³⁾.

Pacientes con AAG (citopenias graves) que requieren de transfusiones, deben ser tratados con trasplante de médula ósea (TMO) o terapia inmunosupresora (TIS). La decisión de iniciar el tratamiento no debe ser retrasada, ya que esto puede disminuir significativamente la oportunidad de respuesta ⁽³⁾.

El trasplante de médula ósea es el tratamiento de primera elección si se cuenta con donador histocompatible, pero únicamente el 30% de los casos cuentan con donador, siendo en estos casos, la TIS el tratamiento de elección. La respuesta a TIS ha mejorado en los últimos años, sobre todo posterior a la utilización de terapia combinada con GAL, ciclosporina y esteroide, reportándose una respuesta entre 70-80%, con esquemas que varían en dosis y duración de la terapia en diferentes protocolos ^(5, 6, 21, 22, 38, 39, 41, 42, 45).

Fouladi y colaboradores informan la mejoría en la sobrevida de los pacientes pediátricos con AAG, en un estudio realizado en el Hospital Universitario de Toronto Canadá en colaboración con el Hospital St Jude en Memphis, Tennessee, comparando su estudio dirigido de 1977 a 1987 donde informó sobrevida con TIS con GAL de 33% con evidente mejoría en el seguimiento de pacientes de 1987 a 1997 al utilizar TIS combinada con GAL equina, ciclosporina A y esteroide, aumentando la sobrevida hasta 65% ($p=0.0058$) ⁽⁵⁾. Davies en 2007 demuestra también tal mejoría en la respuesta en las últimas 2 décadas, con sobrevida con la TIS combinada del 70%. ⁽⁶⁾ El grupo Alemán a través de Frickhofen, también ha demostrado la superioridad de la TIS combinada (GAL + CsA) contra TIS sola (GAL sin CsA) con mejoría en la respuesta de 70 Vs 41% global y 65% Vs 31 en AAMG ($p=0.011$). Sin embargo, refieren que esta respuesta puede ser inestable, por lo que se mantiene el TMO como primera elección de tratamiento para los pacientes que cuentan con donador histocompatible ⁽³⁸⁾.

Todos los reportes internacionales están de acuerdo en que el TMO es el tratamiento de primera elección, ya que puede ser curativo en el 90% de los casos con donador compatible ^(6, 21, 38)

En el servicio de hematología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI, se revisaron ocho años encontrando 15 pacientes que llenaron el criterio de AAG o AAMG. Cinco pacientes con AAMG y seis con AAG, sin donador histocompatible, fueron sometidos a TIS combinada con

GAL + Ciclosporina I.V + Metilpredisolona durante los primeros cinco días de tratamiento y mantenimiento con ciclosporina oral y esteroide, hasta documentar respuesta parcial o completa.

El período de observación varía de tres a noventa meses. Durante este período se observó una respuesta completa que ocurrió a los tres meses y persiste después de 84 meses con parámetros en promedio de 13.6g/dL de hemoglobina, neutrófilos absolutos 4,700/mm³ y plaquetas 292,000/mm³. Ocho pacientes obtuvieron remisión parcial con cifras de hemoglobina promedio de 10.7g/dl, neutrófilos absolutos 1932/mm³, plaquetas de 73,900/mm³. El promedio de respuesta para todo el grupo de 8.6 meses después de iniciado el tratamiento TIS que esta de acuerdo con lo reportado ⁽²²⁾. Del análisis de estos casos es conveniente destacar que a pesar de que predomina la respuesta parcial, esta se debe principalmente a que la cifra de plaquetas es inferior a 100,000/ml, pero la calidad de vida de los pacientes es prácticamente normal, sin requerimientos transfusionales, procesos infecciosos ni datos clínicos de anemia. En estos pacientes no se han observado recaídas y la respuesta ocurrió con una sola dosis de TIS. A pesar de que la muestra es pequeña e impide realizar un análisis más profundo, se puede observar que el porcentaje de respuesta a la TIS es semejante a la reportada en la literatura internacional, 73% (Fig.1), sin que, a diferencia de otros grupos, se hayan observado recaídas.

De los tres pacientes restantes del total de 11 que ingresaron a este programa terapéutico, uno tiene únicamente tres meses de seguimiento, por lo que a un no es valorable la respuesta. Dos fallecieron en corto tiempo (15 días y 30 días), después del inicio de la TIS por procesos infecciosos graves. (Fig. 2)

En conclusión podemos decir que en la población de pacientes pediátricos con AAG y AAMG que no cuentan con donador histocompatible, tratados en nuestro servicio con TIS, la respuesta ha sido satisfactoria, otorgándoles sobrevida a largo plazo con buena calidad de vida.

A diferencia de lo referido por Camitta y Kurre ⁽²²⁾, quienes mencionan que las recaídas pueden presentarse de manera tardía, más de 24 meses, durante nuestro periodo de seguimiento no se han observado; en relación a la probabilidad de evolución clonal como efecto secundario de la TIS, debido al tiempo de observación no podemos valorar aún esta complicación.

En relación al trasplante de médula ósea, tratamiento de primera elección, en nuestro grupo solamente se realizó un trasplante de médula ósea de donador histocompatible relacionado, que resultó curativo con un periodo libre de enfermedad de 40 meses, siendo ésta nuestra única experiencia en TMO en AA.

Los tres pacientes restantes de los 15 que constituyen este reporte no recibieron tratamiento, uno con AAG por criterios de Camitta y biopsia de hueso con < 5% de celularidad, obtuvo remisión espontánea. La serología para virus fue negativa. Los otros dos pacientes ingresaron al servicio con proceso infeccioso graves y fallecieron rápidamente.

Los pacientes referidos, de acuerdo a la literatura, forman parte de la morbi -mortalidad secundaria a procesos infecciosos y sangrado en los primeros seis meses de tratamiento ⁽²¹⁾.

Respecto a la identificación de factores pronóstico para la respuesta a la TIS, diversos estudios prospectivos han estudiado a la edad, el tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento, y la cuenta de neutrófilos, como factores predictivos de respuesta a TIS. Sin embargo solo la cuenta de neutrófilos menor a 200/mm³, ha mostrado diferencias significativas en la respuesta. Fuher informa los resultados del estudio cooperativo en Alemania/Austria que incluyo a 53 centros con el seguimiento de 213 pacientes pediátricos donde se observó respuesta para AAMG (< de 200 neutrófilos/mL) del 68% Vs 45% en AAG con sobrevida de 93 Vs 81% (p=0.001) concluyendo que a mayor gravedad en la presentación de la enfermedad, mejor respuesta a la TIS ^(5, 38, 45). En nuestros pacientes, si bien es cierto que por el tamaño de muestra no podemos asegurar la presencia de este factor de riesgo, si observamos en cambio que la sobrevida fue mejor en el grupo de pacientes con AAG (> de 200 neutrófilos/mm³) comparado con la mortalidad se presento en pacientes con AAMG (< 200 neutrófilos/mm³) (Fig. 3).

.

IX. CONCLUSIONES.

Este estudio nos permite hacer la descripción del comportamiento de la enfermedad y la respuesta de las diferentes estrategias de tratamiento, con las siguientes conclusiones:

1. La sobrevida de los pacientes con AA tratados en el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI, muestra que la sobrevida global es semejante a la reportada por la literatura. El 73.3% esta vivo a 8 años de seguimiento, contra 80% de casos vivos a cinco años reportado por grupos internacionales.
2. La Terapia Inmunosupresora Combinada a base de Globulina antilinfocito, ciclosporina A y esteroide utilizada en nuestro grupo de pacientes con AAG y AAMG sin donador histocompatible, mostró lograr un buen control de la enfermedad (73%).
3. En nuestra experiencia no se han observado recaídas de la enfermedad después de haber obtenido respuesta.
4. Aunque la literatura expresa claramente que la mejor opción de tratamiento es el TMO, en nuestro caso, debido al tamaño de muestra no es posible confirmarlo, pero el único caso trasplantado se puede considerar que está curado.
5. La morbi-mortalidad en estos pacientes está constituida por los procesos infecciosos graves y el sangrado.
6. Debido a la poca frecuencia con la cual este padecimiento se presenta en los servicios de hematología (uno o dos casos por año) es importante llevar a cabo estudios multi-institucionales para obtener mayor información.

BIBLIOGRAFIA

1. British Society for Haematology. Guidelines for the Diagnosis and Management of Acquired Aplastic Anaemia. *British Journal of Haematology*. 2003; 123: 782–801.
2. Scopes J, Daly S, Atkinson R, et al. Aplastic anemia: evidence for dysfunctional bone marrow progenitor cells and the corrective effect of granulocyte colony-stimulating factor in vitro. *Blood*. 1996; 87(8):3179-85.
3. Young NS. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia. Hematology American Society, Hematology Educational Program. 2006; 72-7.
4. Liu H, Mihara K, Kimura A, et al. Induction of apoptosis in CD34+ cells by sera from patients with aplastic anemia. *Hiroshima Journal Medicine Science*. 1999; 48(2):57-63.
5. Fouladi M, Herman R, Rolland-Grinton M, et al. Improved survival in severe acquired aplastic anemia of childhood. *Bone Marrow Transplantation*. 2000; 26:1149–1156.
6. Davies J, Guinan E. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *British Journal of Haematology*. 2007; 136: 549–564.
7. Brodsky R, Jones R. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005; 365:1647–56.
8. Bacigalupo A. Aplastic Anemia: Pathogenesis and Treatment. American Society of Hematology. *Hematology Review*. 2007: 23-28.
9. Young N. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia. American Society of Hematology. *Hematology Review*. 2006: 72-77.
10. Solomou EE, Keyvanfar K, Young NS. T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia. *Blood*. 2006; 107(10): 3983-91.
11. Socié G, Rosenfeld S, Frickhofen N, et al. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Seminar Hematology*. 2000; 37(1):91-101.
12. Nakao S. Immune mechanism of aplastic anemia. *Internal Journal of Hematology*. 1997; 66(2):127-34.
13. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1991; 324(19):1297-304.
14. Passweg J, Pérez W, Camitta B, et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation*. 2006; 37: 641–649.

15. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Seminars Hematology*. 2000; 37(1):69-80.
16. Solomou EE, Gibellini F, Stewart B, et al. Perforin gene mutations in patients with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007; 109(12): 5234-7.
17. Young N, Calado R, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006; 108: 2509-2519.
18. Montané E, Ibáñez L, Vidal X, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*. 2008; 93(4): 518-523.
19. Issaragrisil S, Kaufman D, Anderson T, et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. *Blood*. 2006; 107: 1299-1307.
20. Hamerschlak N, Maluf E, Pasquini R, et al. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America – The LATIN study. *Sao Paulo Medicine Journal*. 2005; 123(3):101-4.
21. Kurre P, Johnson F, Deeg H. Diagnosis and treatment of children with aplastic anemia. *Pediatric Blood Cancer*. 2005; 45:770–780.
22. Camitta B. What is the definition of cure for Aplastic Anemia?. *Acta Haematologica*. 2000; 103:16–18.
23. Bagby G, Lipton J, Sloand E, et al. Marrow Failure. *American Society of Hematology. Hematology Review*. 2004: 318-336.
24. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *British Journal of Haematology*. 1999; 107(2):330-4.
25. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): A pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood*. 1995; 85(5): 1348-1353.
26. Chan KW, McDonald L, Lim D, et al. Unrelated cord blood transplantation in children with idiopathic severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation*. 2008; 42(9): 589-95.

27. Bunin N, Aplenc R, Iannone R, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with severe aplastic anemia: minimal GVHD and durable engraftment with partial T cell depletion. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35(4):369-73.
28. Kang HJ, Shin HY, Choi HS, et al. Fludarabine, cyclophosphamide plus thymoglobulin conditioning regimen for unrelated bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34(11):939-43.
29. Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Smith BD, et al. Durable treatment-free remission after high-dose cyclophosphamide therapy for previously untreated severe aplastic anemia. *Annals of Internal Medicine.* 2001; 135(7):477-83.
30. Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Seminars of Hematology.* 2000; 37(1):30-42.
31. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Long-term administration of G-CSF for aplastic anaemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults. *British Journal of Haematology.* 1998; 103(2):297-303.
32. Piaggio G, Podestà M, Pitto A, et al. Coexistence of normal and clonal haemopoiesis in aplastic anaemia patients treated with immunosuppressive therapy. *British Journal of Haematology.* 1999; 107(3):505-11.
33. Rosti V. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2000; 85(1):82-7.
34. Maschan A, Bogatcheva N, Kryjanovskii O, et al. Results at a single centre of immunosuppression with cyclosporine A in 66 children with aplastic anaemia. *British Journal of Haematology.* 1999; 106(4):967-70.
35. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood.* 1999; 93(7):2191-5.
36. Medeiros C, Ribeiro R, Bittencourt M, et al. Long-term outcome of 25 children and adolescents with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2000; 33:553-558.

37. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2007; 92:11-18.
38. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser J, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*. 2003; 101:1236-1242.
39. Guinan E. Aplastic Anemia: Management of Pediatric Patients. *Hematology Review* 2005: 104-109.
40. Rosenfeld S, Follman D, Nuñez O, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia. Association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA*. 2003; 289:1130-1135.
41. Pongtanakul B, Kumar Das P, Charpentier K, et al. Outcome of Children With Aplastic Anemia Treated With Immunosuppressive Therapy. *Pediatric Blood Cancer*. 2008; 50: 52–57.
42. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2000; 96: 2049-2054.
43. Marsh J. Results of Immunosuppression in aplastic anaemia. *Acta Haematologica*. 2000; 103: 26–32.
44. Marsh JC. Treatment of acquired aplastic anemia. *Haematologica*. 2007; 92(01): 2-5.
45. Fuhrer M, Rampf U, Baumann I, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood*. 2005; 106:2102-2104.