

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

***División de Estudios de Posgrado***

***Facultad de Medicina***

***Unidad Médica De Alta Especialidad***

***Hospital General "Gaudencio González Garza"***

***Centro Médico Nacional La Raza***

---

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA ANEMIA APLÁSICA EN  
NIÑOS: EXPERIENCIA DE UNA SOLA INSTITUCION.**

**TESIS**

Para obtener el diploma de especialista en:

**Pediatría Médica**

Presenta:

**Dra. María del Carmen Elideth López Aguilera**

ASESOR:

**M en C María Teresa Dueñas González**

Médico Hematólogo

**MEXICO DF FEBRERO DEL 2011**



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.

---

*M en C Luz Arcelia Campos Navarro  
Directora de Educación e Investigación en Salud  
U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza  
Centro Médico Nacional "La Raza"*

---

*Dr. Mario González Vite  
Coordinador General del Curso de Especialización en Pediatría  
U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza  
Centro Médico Nacional "La Raza"*

---

*M en C María Teresa Dueñas González  
Médico Hematólogo  
Ex Jefe de la División de Investigación  
U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza  
Centro Médico Nacional "La Raza"*

---

*Dra. López Aguilera María del Carmen Elideth  
Residente de Cuarto Año de la Especialidad de Pediatría Médica  
U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza  
Centro Médico Nacional "La Raza"*

## DEDICATORIA

*A mis dos amores,*

*mi esposo y mi hijo.*

*Gracias por su amor, paciencia y apoyo incondicional*

*para la realización de este proyecto de vida*

*y formación académica.*

## AGRADECIMIENTOS

- *A Dios por darme todo lo que hasta ahora tengo mi familia, mi carrera, mis amigos y muchas cosas más.*
- *A mis padres por todo su apoyo en mi vida personal y laboral.*
- *A todos aquellos médicos que en algún momento de mi etapa laboral y académica forjaron sobre mí diariamente en las líneas del conocimiento la perseverancia, el entusiasmo, el interés y el gusto por la medicina, dejando en mi camino pequeños o grandes trozos de su enseñanza y experiencia, siempre basados en la ciencia, pero sobre todo en el mejor libro de medicina "Nuestro paciente".*
- *Dra. María Teresa Dueñas González y Dra. Elva Jiménez Hernández por su gran apoyo y dedicación para la realización de este proyecto.*

*Amigo Dr. Oscar Ochoa Romero Gracias por el apoyo, respeto y todas aquellas cosas que contribuyeron en mi desarrollo académico y personal.*

***Unidad Médica De Alta Especialidad  
Hospital General “Gaudencio González Garza”  
Centro Médico Nacional La Raza***

---

División de Investigación en Salud  
Servicio de Hematología Pediátrica

**TITULO DEL PROYECTO**

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA ANEMIA APLÁSICA EN  
NIÑOS: EXPERIENCIA DE UNA SOLA INSTITUCION.**

## **INVESTIGADORES**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

Nombre: M en C María Teresa Dueñas González.

Adscripción: UMAE Hospital General G.G.G. CMN La Raza

Cargo Institucional: Ex Jefe de División de Investigación en Salud

### **INVESTIGADORES ASOCIADOS:**

Nombre: M en C. Elva Jiménez Hernández.

Adscripción: Hematología Pediátrica, UMAE Hospital General G.G.G. CMN La Raza

Cargo Institucional: Hematóloga Pediatra.

Nombre: Dra. López Aguilera María Del Carmen Elideth

UMAE Hospital General G.G.G. CMN La Raza

Cargo Institucional: Residente del 4to. Año de la Especialidad de Pediatría Médica

## **SERVICIOS PARTICIPANTES**

Hematología Pediátrica

División de Investigación en Salud

## INDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	3
JUSTIFICACION.....	14
OBJETIVO GENERAL.....	15
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	16
MATERIAL Y METODOS.....	17
ANALISIS ESTADISTICO.....	19
CONSIDERACIONES ETICAS.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES.....	29
CUADROS.....	30
FIGURAS.....	34
BIBLIOGRAFIA.....	38

---

## CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA ANEMIA APLÁSICA EN NIÑOS: EXPERIENCIA DE UNA SOLA INSTITUCION.

---

María Teresa Dueñas González\*, Elva Jiménez Hernández\*\* y Elideth López Aguilera\*\*\*

\* M. en C. Jefe de la División de Investigación de la UMAE Hospital General "Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza"

\*\* Médico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica, UMAE Hospital General "Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza"

\*\*\* Residente de cuarto año de Pediatría Médica de la UMAE Hospital General "Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza"

**INTRODUCCIÓN:** La Anemia Aplásica (AA) es una enfermedad que se caracteriza por anemia grave, neutropenia y médula ósea hipocelular<sup>2</sup>. Es de baja incidencia en la infancia y muy alta mortalidad cuando se deja sin intervención médica.<sup>41-44</sup>

**OBJETIVO GENERAL.** Conocer las características clínicas y epidemiológicas en niños menores de 17 años con diagnóstico de AAA, atendidos en la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza, entre enero 1976 y Junio 2010.

**MATERIAL Y METODOS** Se realizó un estudio de Cohorte retroprolectiva, en población pediátrica, con el diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida, del 1ro de enero de 1976 al 16 de junio del 2010 en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La raza. No se incluyeron a pacientes con el diagnóstico de anemia de Fanconi ni con anemia aplásica secundaria a quimioterapia o a infiltración tumoral. Para analizar la incidencia se verificó la procedencia de cada paciente, edad y género. Algunos datos de mortalidad, se compararon con los archivos de ingresos y mortalidad de otros servicios de apoyo y en caso necesario comunicación directa con los familiares.

**ANALISIS ESTADISTICO.** Las variables cuantitativas se resumieron con mediana. Las variables cualitativas se presentan como número absoluto y/o porcentaje y para la incidencia se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula: Incidencia = Casos nuevos por año de pacientes de AAA < 17 años de la U.M.A.E Centro Médico Nacional La Raza Dr. Gaudencio González Garza / población adscrita a la U.M.A.E Centro Médico Nacional La Raza Dr. Gaudencio González Garza < 17 años. El análisis de supervivencia fue estimado utilizando el método de Kaplan-Meir. El análisis para comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante U de Mann Whitney y para las cualitativas  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher.

**RESULTADOS.** Se diagnosticaron 215 pacientes con anemia aplásica adquirida. El género más afectado el masculino (56.7%). Observando la mayor frecuencia en

adolescentes 46.7%. La mediana de la edad fue 10.0 años (mínimo 7 meses, máximo 16). La mayoría se catalogó como secundaria (63.5%). El tiempo de evolución previo al diagnóstico reportó una mediana de 33 días. El 53% inició su padecimiento con síndrome anémico, y al diagnóstico con mayor frecuencia la asociación del síndrome anémico con el hemorrágico (33.9%). La mayoría presentó la forma grave de la enfermedad siendo muy grave (MG) 47.5%, grave (G) 43.4% y Moderada (M) 9.1%. Al diagnóstico el 50% de los casos presentó cifras menores de 6.6 g/dl de hemoglobina,  $10 \times 10^9 / \mathcal{L}$  de plaquetas,  $226.5 \times 10^9 / l$  de neutrófilos absolutos, 0.4% de reticulocitos y más de 90 FL de VGM. La terapia combinada con GAL/CsA/FEC fue más frecuentemente utilizada. La supervivencia global del grupo es del 59% con una mediana en días de 541 (mínimo 7, máximo 6909). Se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.01$ ) con relación a cuenta de neutrófilos y supervivencia. La mortalidad fue mayor conforme la gravedad de la enfermedad, siendo en un 45 % para la muy grave. . Con una incidencia global de 4.2 casos /  $10^6$ /año. Predominando su frecuencia en el Estado de México.

**CONCLUSIONES** El género más afectado fue el masculino, predominando en la etapa del adolescente, siendo la forma secundaria de la enfermedad la más frecuente. El tiempo de evolución previo al diagnóstico con una mediana 33 días. Encontrándose como síndrome frecuente al inicio del padecimiento el síndrome anémico; y al diagnóstico la asociación más frecuente de síndromes fue el anémico con el hemorrágico, predominando las formas grave y muy grave de la enfermedad. Recibieron como tratamiento de primera elección terapia combinada con GAL, ciclosporina y factores de crecimiento hematopoyético, mientras se conseguía donador HLA compatible para llevar a cabo el Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La supervivencia global fue de 59% con una mediana de 541 días, encontrándose como factor pronóstico para mayor supervivencia, la cuenta de neutrófilos absolutos  $> a 200 \times 10^9 / l$ . La mortalidad fue elevada para la forma muy grave de la enfermedad. Y su incidencia global arroja cifras elevadas de 4.2 casos /  $10^6$ /año, en comparación a lo reportado en la literatura mundial. Es importante dar a conocer todos los aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes pediátricos con anemia aplásica adquirida de una sola institución ya que al conocer cuántos son, como se manifiesta su enfermedad y cuál es su pronóstico, se podrá incidir de manera adecuada y oportuna en toda su evolución y mejorarla de manera integral.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La anemia aplásica (AA) es un padecimiento poco frecuente en niños, fue descrita inicialmente por Paul Ehrlich en 1888 como un trastorno caracterizado por anemia grave, neutropenia y Médula Ósea (MO) amarilla e hipocelular. Posteriormente en 1904 Chauffard le dio el nombre de AA<sup>1</sup>.

Para establecer el diagnóstico de acuerdo a la Internacional Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study se requiere de la documentación de al menos dos de los siguientes criterios:

### CRITERIOS PARA DEFINIR ANEMIA APLÁSICA <sup>2</sup>

---

*Sangre periférica (mínimo dos de los siguientes tres criterios)*

- a. Hemoglobina  $\leq 100$  g / l, ó hematocrito  $\leq 30\%$
- b. Plaquetas  $\leq 50 \times 10^9$  / l
- c. Leucócitos  $\leq 3.5 \times 10^9$  / l, ó granulocitos  $\leq 1.5 \times 10^9$  / l

*Biopsia de MO ( muestra adecuada)*

- a. Disminución en la celularidad, con ausencia o depleción de todas las células hematopoyéticas, ó celularidad normal debida a hiperplasia eritroide focal con depleción de células granulocíticas y megacariocíticas.
- b. La ausencia de fibrosis significativa o infiltración neoplásica

---

The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study.

Si uno de los dos criterios de sangre periférica es la hemoglobina o el hematocrito, se requiere además una cuenta de reticulocitos  $< 30 \times 10^9$  / l.

Se clasifica en primaria o constitucional y secundaria o adquirida. De ésta última hablaremos en el presente trabajo.

De acuerdo a los criterios del Grupo Colaborativo para el Estudio de la Anemia Aplásica se clasifica en Grave y no grave, definiéndose AAA grave como: Aquella en la que se presenta en sangre periférica con neutrófilos  $< 0.5 \times 10^9/L$ , plaquetas  $< 20\,000 \times 10^9/L$ , reticulocitos corregidos con el hematocrito  $< 1\%$  y biopsia de MO menor de 30% de células hematopoyéticas y cuando los pacientes presentan una cuenta de neutrófilos  $< 0.2 \times 10^9/L$  se clasifican como AA muy grave. En la infancia generalmente se presenta en grados graves o muy graves, lo que pone de relieve la alta mortalidad que conlleva y lo importante que es el registro de incidencia de dicha enfermedad en nuestro país.<sup>3, 4, 5.</sup>

De acuerdo a Clausen y col. En un estudio de AAA con 101 niños refiere que la Anemia Aplásica, puede aparecer de una forma aparentemente brusca o tener un comienzo gradual. Los niños que generalmente se presentan son niños con crecimiento normal, sin malformaciones, enfermedades graves anteriores o enfermedades hereditarias en primer grado. Las hemorragias suelen ser el primer signo; el paciente, nota en días o semanas anteriores un sangrado fácil con los roces, hemorragias gingivales, epistaxis, periodos menstruales abundantes y petequias. Son frecuentes los síntomas derivados de la anemia, como: astenia, adinamia y tinitus, signos como palidez de tegumentos, taquicardia y soplos plurifocales holosistólicos a la auscultación. Aun con trombocitopenia, son raras las hemorragias masivas, sin embargo las pequeñas extravasaciones de sangre en el sistema nervioso central pueden provocar hemorragias retinianas o intracraneales catastróficas. El 5 al 10% pueden presentarse con falla hepática y seronegatividad. Secundario a la neutropenia que presentan los pacientes, pueden iniciar con infecciones. Los signos y síntomas estuvieron presentes durante menos de un mes en el 67% de los pacientes y los criterios diagnósticos se cumplieron en la primera consulta en el 75%, con

desarrollo gradual de la citopenia en los restantes 27 niños; además de la trombocitopenia presente desde el inicio de la enfermedad, doce pacientes tenían eritropenia adicional, y nueve neutropenia. El período más largo de la evolución desde la citopenia secundaria a AAA fue de 60 meses en un niño, mientras que en el resto varió desde 0,5 hasta 16 meses, con una media de 2 meses<sup>6</sup>

De acuerdo a la Internacional Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS) realizado en ocho regiones durante 1980-1984 se reporta en Ulm una incidencia de 2.8  $10^6$ /año, en el Oeste de Berlín 2.2/ $10^6$ /año, Barcelona 2.2  $10^6$ /año, Milán, Italia 3.1  $10^6$ /año, Israel 1.6 / $10^6$ /año; Budapest, Hungría 0.6 / $10^6$ /año, Sofía, Bulgaria 2.6/  $10^6$ /año y Estocolmo / Uppsala; en Suecia la incidencia no pudo ser calculada. Según la distribución regional de la población en este estudio la incidencia en menores de 15 años sexo masculino se reporto en 1.7 / $10^6$ /año y en el sexo femenino de 0.7/  $10^6$ /año reportándose una incidencia global de Israel y las siete regiones de Europa de 2.2/  $10^6$ /año<sup>7</sup>

Clausen, de 1982 a 1993, realiza un estudio en países Nórdicos en población pediátrica obteniendo una incidencia global de 1.95 / $10^6$ /año, con predominio en el sexo masculino 2.4 / $10^6$ /año vs 1.5/  $10^6$ /año en niñas. La supervivencia al año fue de 79% y a los cinco años de 68%, sin diferencias en el sexo<sup>6</sup>

El estudio multicéntrico prospectivo de epidemiología de la anemia aplásica en Francia en el periodo de 1984-1987 reportó una incidencia de 1.4  $10^6$ /año, con predominio en el sexo masculino con una incidencia en niños de 0-14 años de 1.34/  $10^6$ /año vs 1 / $10^6$ /año, relación hombre/mujer respectivamente<sup>8</sup>

En el periodo de 1989-1994 Surapol y colaboradores trabajaron en búsqueda de la incidencia de AAA en tres regiones de Tailandia reportándose los siguiente: Bangkok con

una incidencia de  $(3.9 / 10^6/\text{año}$ ; Songkla  $3.0/10^6/\text{año}$  y Khonkaen  $5/10^6/\text{año}$  Encontrándose predominio en el sexo masculino  $3.2$  vs  $2.7/10^6/\text{año}$  y en la edad pediátrica de 0-14 años en Bangkok se reporta una incidencia de  $2.1/10^6/\text{año}$ , en Songkla  $0.5/ 10^6/\text{año}$  y Khonkaen  $0.4/ 10^6/\text{año}$  <sup>9</sup>.

En un estudio específico de Bangkok en 1989 se reporta una incidencia de anemia aplásica en la edad de 0 a 24 años  $4.3/ 10^6/\text{año}$ . Con una tasa más alta de  $7.2 / 10^6/\text{año}$ , entre las personas de 15 a 24 años. Con predominio en el varón a mujer con un ratio de 1.9. En los jóvenes es casi cuatro veces más alta la incidencia que en estudios comparables con el occidente y sugiere como etiología alteraciones en el medio ambiente<sup>10</sup>

En el año de 1990 se reportó mediante un estudio multicentrico realizado en Francia en un periodo comprendido entre los años 1984-1987 una incidencia de  $1.5 /10^6/\text{año}$ , con predominio en el sexo masculino ( $1.56$  vs  $1.46/ 10^6/\text{año}$ ); en el grupo de 0-14 años  $1.34/1.00/10^6/\text{año}$ <sup>11</sup>.

En Malasia, entre enero de 1993 y marzo de 1996 se realizó un análisis retrospectivo, encontrando una incidencia en hombres de  $3.4/10^6/\text{año}$ . Vs  $2.4/10^6/\text{año}$  en mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 23 años. Hubo 24 pacientes (77%) del grupo étnico Kadazan Dusun, que constituye el 18% de la población de Sabah. La incidencia fue de  $4.8/10^6/\text{año}$ , superior a la registrada en otras partes del Lejano Oriente, y con mayor incidencia en el grupo de ancianos con  $8.6/10^6/\text{año}$  seguido por un segundo pico en los jóvenes de 15 a 24 de  $7.9/ 10^6/\text{año}$ <sup>12</sup>.

En el estudio multicéntrico de epidemiología de la Anemia Aplásica realizado en Barcelona entre los años de 1980 y 2003, con un total de 235 casos de anemia aplásica. Se encontró una incidencia global de  $2.34/10^6/\text{año}$ ; entre los 2-14 años predomina el sexo

masculino con una incidencia de  $1.92/10^6/\text{año}$  en contraste con  $1.43/10^6/\text{año}$  en el sexo femenino, aumentando la incidencia con la edad, con un pico, en el grupo de 15-24 años y el otro en los mayores de 65 años. El 48.3% de los casos fueron clasificados como graves o muy graves en población pediátrica. Las tasas de supervivencia a los 3 meses, 2 y 15 años después del diagnóstico fueron 73%, 57% y 51%, respectivamente en población global. La edad avanzada y la enfermedad más grave en el momento del diagnóstico se asociaron con una menor tasa de supervivencia así como al tratamiento inmunosupresor. Cuarenta y nueve casos (20,8%) estuvieron expuestos a fármacos, y 21 (8,9%) a agentes tóxicos. Concluyendo que la incidencia de Anemia aplásica en Barcelona es baja, pero la tasa de letalidad es alta<sup>13</sup>.

La incidencia de Anemia Aplásica en la ciudad de México, en el periodo comprendido del año de 1996 al 2000 con población IMSS, con inclusión de dos grupos de edad; de 0-15 años y más de 15 años. Encuentran una incidencia global de 3.9 casos/millón/año con una relación hombre/ mujer, mayor en el hombre en ambos grupos de edad. En la población pediátrica la incidencia fue de  $4.2/10^6/\text{año}$  y en mayores de 15 años de  $3.8/10^6/\text{año}$ <sup>14</sup>.

Maluf y col en Brasil entre 1997 y 1998 encuentran una incidencia de  $2.4/10^6/\text{año}$  con un pico en el grupo de edad comprendido entre 15-24 años con predominio en el hombre con  $4.2 /10^6/\text{año}$ , en contraste, en la edad de 0-14 años la incidencia fue de  $1.9/10^6/\text{año}$  con predominio en sexo masculino ( $2.1$  vs  $1.8/10^6/\text{año}$ )<sup>15</sup>.

En población comprendida entre 15 a 35.2 años de edad de cinco regiones de Latinoamérica, en el año 2002 a 2003, se encontró una incidencia global de  $2.7 /10^6/\text{año}$ <sup>16</sup>

El estudio LATIN, multicéntrico e internacional, de casos y controles, en un periodo comprendido del 2002-2005, en siete regiones Brasileñas, una en Argentina y una región de la ciudad de México (Monterrey) reportó una incidencia de  $1.64/10^6/\text{año}$  con predominio en el sexo masculino con  $1.8/10^6/\text{año}$  vs  $1.47/10^6/\text{año}$  en el sexo femenino. En el grupo de 2 a 9 años de edad la incidencia fue de  $0.92/10^6/\text{año}$  y en el de 10 a 19 años de  $2.46/10^6/\text{año}$ <sup>17</sup>.

A principios del siglo XX los pacientes a menudo morían rápidamente de falla cardiaca por anemia, hemorragia o infección. Con los avances en el apoyo trasfusional de eritrocitos y plaquetas, la causa más común de muerte son sepsis bacteriana o invasión micótica secundaria a la granulocitopenia. Sin embargo la mortalidad sigue siendo elevada en los primeros 6 meses del diagnóstico en todas las series tanto en época antigua como la moderna y el principal indicador pronóstico es la gravedad de la enfermedad<sup>18-20</sup>.

La fisiopatología de la AAA es compleja por la diversidad de supuestas asociaciones etiológicas. En la década de los 70, se inició una etapa de mejor comprensión de mecanismos inmunológicos como mediadores y productores de una serie de enfermedades, hasta entonces de etiopatogenia desconocida y aparecen algunos reportes de pacientes con AA en quienes se identifica una disminución en los linfocitos T y B, alteraciones en la hipersensibilidad retardada y disminución de inmunoglobulinas circulantes<sup>21</sup>. Conforme se avanzó en este campo de la investigación, se observó que algunos pacientes con AAA presentaban células mononucleares capaces de inhibir la hematopoyesis en cultivos celulares<sup>22</sup>. Con estos reportes diversos grupos de investigadores iniciaron el estudio de las alteraciones inmunológicas en los pacientes con AAA, una de las primeras series reportaron 16 pacientes en quienes los linfocitos de SP eran capaces de inhibir el crecimiento celular en cultivos de MO<sup>23</sup>.

En 1980 Bacigalupo y cols. Demostraron que la inhibición de la hematopoyesis no es producida por una célula, sino por productos liberados de éstas, que identificaron como linfocitos T gamma al igual que Nissen y cols<sup>(24,25)</sup>. Posteriormente Zoumbos y cols. introducen un nuevo concepto al campo de estudio de la AAA, cuando estimulando linfocitos normales, demuestran que los linfocitos T activados producen una sustancia que identificaron como interferón  $\alpha$  y  $\gamma$  que produce supresión en las unidades formadoras de colonia de la MO y este efecto fue más potente con interferón  $\gamma$ <sup>26,27</sup>.

El uso exitoso del Trasplante de médula ósea (TMO) para curar la AA implicaba una deficiencia de la célula Stem o célula madre, Sin embargo con la respuesta a la terapia inmunosupresora se ha puntualizado que el daño de la MO es a menudo por mecanismo inmune donde hay una excesiva producción de interferón  $\gamma$  y factor de necrosis tumoral por linfocitos Th1 activados. Estas citocinas pueden disparar la expresión del receptor Fas sobre las células CD34+ y facilitar la muerte celular programada<sup>28</sup>. Hay mucha menor evidencia por otros mecanismos tales como toxicidad directa a la célula Stem o una función deficiente de las células estromales o factores de crecimiento hematopoyéticos<sup>19</sup>.

La etiología de la AAA se desconoce pero de acuerdo a la fisiopatología, se propone que está mediada por mecanismo inmune, Esta respuesta inmune aberrante puede ser disparada por exposición ambiental de agentes químicos, algunos medicamentos, infecciones virales y quizá antígenos endógenos generados por células de la MO alteradas genéticamente<sup>19</sup>.

En el estudio LATINO se encontró una asociación estadísticamente significativa con el uso de azitromicina o cloranfenicol con una razón de momios (RM) de 12 (CI 95% = 1.2-115.4, p=0.03) para ambos. En relación a plaguicidas, se encontró que con su uso en la agricultura, la frecuencia de anemia aplásica fue mayor (RM=2.2; IC95%=1.1-4.7; p=0.03), que al usarla en casa (RM=1.3; IC95%=0.9-1.9; p= 0.14). En el grupo de químicos

como los órganos fosforados (RM=3; IC95%=0.9-10.1; p= 0.07) y con la sustancia química producida por las flores de pyretrus (Pyrethroids) fue significativa la asociación al presentar más de 30 exposiciones por año (RM=1.8; IC95%=1.0-3.1; p= 0.04), al igual que con el uso de benceno y sus derivados (RM=4.2; IC95%=1.8-9.8; p= 0.0009) en comparación con un menor número de exposiciones, esta última asociación se corrobora mediante análisis multivariado. El consumo de cloranfenicol mostró un alto riesgo de anemia aplásica (OR= 8.7, 95%CI= 0.9-87.9) menor que con la azitromicina (OR= 11.0, 95% CI= 1.1-106.3, P 0.04. De acuerdo con el riesgo atribuible a la exposición frecuente de benceno, mostró que cuando esta sustancia es eliminada del medio ambiente los casos de AAA se reducirían al 5.4% y a la azitromicina a 1.4%. El lapso de tiempo entre la exposición al medicamento y la aparición de los síntomas fue alrededor de dos meses; sin embargo, la relación entre la dosis de cloranfenicol y AA aún no está completamente entendida, y no hay consenso<sup>29</sup>.

Yergan S Kustkonmas, et al estudiaron factores asociados a anemia aplásica adquirida en niños de mayo de 1994 a diciembre del 2005. El 28% (9 pacientes) se asociaron a infecciones virales, 3 de ellos con hepatitis B (9.3%) similar a lo encontrado por otros grupos (56), 1 paciente (3.1%) con hepatitis A, 3 pacientes (9.3%) con varicela zoster, 1 paciente(3.1%) con virus del Epstein Barr, y 1 paciente (3.1%) con parvovirus B19<sup>30</sup>.

Existe la posibilidad de que los virus pueden integrarse al genoma celular, alterando su contenido nuclear, creando una distorsión en la hematopoyesis. También es posible que estimulen una respuesta humoral anormal, ya que desde el punto de vista inmunológico, se ha descrito numerosas alteraciones en pacientes con anemia aplásica asociada con virus, tales como la presencia de poblaciones celulares con carácter supresor, inversión del cociente CD4/CD8 y niveles elevados de IL-2, (interleucina-2), INF-gamma (interferón-

gamma), y TNF, (factor de necrosis tumoral), sin embargo estos datos no son definitivos, pero si se ha logrado identificar el virus dentro de la célula<sup>31</sup>.

Las radiaciones ionizantes también están consideradas como agentes tóxicos sobre la médula ósea, como las exposiciones crónicas a bajas dosis de radiación localizadas. Ejemplos claros de su acción nociva los accidentes nucleares como el de Chernobyl y las explosiones atómicas de Nagasaki e Hiroshima<sup>32</sup>.

Con base a las alteraciones inmunológicas se han intentado diferentes tipos de tratamientos que modifiquen de alguna manera la respuesta inmune en estos pacientes como: bolos de metilprednisolona, ciclofosfamida y otros tratamientos sin obtenerse respuesta adecuada y con toxicidad importante<sup>33-37</sup>. Otros tratamientos en etapa de experimentación como el uso de micofenolato de mofetil, tacrolimus, sirolimus y anticuerpo anti-interleucina 2 humana recombinante<sup>38,39</sup>.

Hasta el momento el TMO y más recientemente de células hematopoyéticas de SP es el tratamiento de elección en la AAAG en pacientes de menos de 40 años de edad, con supervivencia a largo plazo de 70%-80% con recuperación hematopoyética completa. Sin embargo es un tratamiento limitado a aquellos pacientes que cuentan con un donador hermano HLA compatible y dicha posibilidad es solo de un 30% y de costo muy elevado  
40- 43

La segunda terapéutica establecida para la AAA es la inmunosupresión cuando el paciente no cuenta con un donador hermano HLA compatible o tiene un riesgo elevado de someterse al trasplante. Desde las primeras observaciones clínicas por Mathé y cols. que algunos pacientes con AAA conseguían remisiones con tratamiento de globulina antitimocito o antilinfocito (GAT o GAL término que se utiliza indistintamente) la AAA ha sido exitosamente tratada<sup>44, 45</sup>. Después de estos resultados, el uso de GAL prevaleció en

el escepticismo hasta 1983, cuando dos estudios americanos prospectivos reportaron la superioridad de GAL sobre ambos: cuidados de apoyo y andrógenos <sup>46</sup>.

Un estudio Alemán multicéntrico aleatorizado donde comparan GAL sola contra GAL+ Ciclosporina (CsA), la respuesta promedio fue significativamente mayor para la combinación (65% vs 39%) y el efecto fue más marcado en aquellos pacientes con enfermedad grave, al igual que en otros estudios <sup>47-48</sup>.

Frickhofen y Cols en 2003 reportaron los resultados de 11 años de seguimiento comparando el tratamiento con GAL solo y GAL+CsA, encontrando que, en los pacientes que reciben la terapia combinada responden con mayor frecuencia y en forma más temprana, con una supervivencia global y porcentaje de recaída similar en ambos grupos (45% GAL+CsA vs 30% GAL)<sup>49</sup>.

Los factores de crecimiento solos, no se consideran como terapia de primera línea en la AA, por que ésta no se debe a una deficiencia de ningún factor de crecimiento conocido <sup>50</sup>. Estudios pilotos con FEC-.G o FEC-GM en pacientes con AA refractaria muestran solo respuesta transitoria en la cuenta de neutrófilos en aquellos pacientes con tejido hematopoyético residual que tienen enfermedad menos grave y aquellos con AA grave o muy grave no muestran respuesta <sup>51-52</sup>.

El uso de los FC puede ser de utilidad cuando se adicionan a la terapia inmunosupresora por dos razones: primero por que la respuesta a la inmunosupresión ocurre después de semanas o meses, y las infecciones son la causa primaria de muertes tempranas en pacientes tratados <sup>53-56</sup>.

## **JUSTIFICACION**

La anemia aplásica es una enfermedad de baja incidencia y muy alta mortalidad cuando se deja sin intervención médica. La mayoría de estudios son reportes interinstitucionales, retrospectivos y pocos dirigidos específicamente a la población pediátrica en especial en nuestro país. Por lo anterior consideramos de importancia el informar a la comunidad científica la experiencia de más de 20 años en un hospital de concentración que atiende población pediátrica.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Conocer las características clínicas y epidemiológicas en niños con anemia aplásica estudiados en la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Conocer la incidencia de la anemia aplásica en niños de la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza.
- Conocer el género de los niños con anemia aplásica adquirida en la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza.
- Conocer la edad de presentación de la anemia aplásica adquirida en niños de la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza.
- Conocer posibles agentes etiológicos potencialmente mielotóxicos asociados con anemia aplásica adquirida en los niños de la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza.
- Conocer síndromes clínicos presentes al diagnóstico en niños con anemia aplásica adquirida de la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza.
- Conocer tipo de tratamiento que recibieron los niños con anemia aplásica adquirida de la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza.
- Conocer la supervivencia de pacientes en los niños con anemia aplásica adquirida de la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio de Cohorte retroprolectiva, en población pediátrica, de una sola Institución de concentración, previa autorización por el Comité Local de Investigación en Salud, incluyendo pacientes menores de 17 años con el diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida, diagnosticados a partir de 1ro, de enero de 1976 al 16 de junio del 2010 en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La raza. La información se recabó de la libreta de ingresos y egresos así como la de registro de aspirados de médula ósea y de la base de datos que se ha llevado en forma prospectiva por la investigadora principal en el servicio de hematología de dicha institución, tomándose los nombres y número de afiliación de todos los pacientes, para posterior revisión de expedientes y extracción y validación de la información requerida, misma que se registró en hoja de recolección de datos diseñada para este fin incluyendo: género, peso, talla, estado nutricional, fecha de primera consulta, fecha de inicio de padecimiento, fecha del diagnóstico, fecha de nacimiento, cuadro clínico inicial, etiología, parámetros hematológicos de laboratorio, tipo de tratamiento, fecha de defunción y su causa y estado hematológico. No se incluyeron a pacientes con el diagnóstico de anemia de Fanconi ni con anemia aplásica secundaria a quimioterapia o a infiltración tumoral.

Para analizar la incidencia se verificó la procedencia de los pacientes.

Algunos datos, principalmente de mortalidad, se compararon con los archivos de ingresos y mortalidad de los servicios de Urgencias y Terapia Intensiva Pediátrica como servicios de apoyo, o del Hospital de especialidades, lugar a donde son referidos los pacientes al cumplir 16 años.

Los investigadores responsables realizaron el seguimiento de los pacientes por consulta externa y en caso necesario se complementó la información requerida mediante llamadas telefónicas estableciendo comunicación directa con los familiares.

La validación del diagnóstico de anemia aplásica se realizó verificando que los pacientes presentaran los siguientes criterios.

#### *CRITERIOS PARA DEFINIR ANEMIA APLASICA<sup>2</sup>*

---

*Sangre periférica (mínimo dos de los siguientes tres criterios)*

*Hemoglobina < 100 g /dl, ó hematocrito < 30%*

*Plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup> / l*

*Leucócitos < 3.5 x 10<sup>9</sup> / l, ó granulocitos < 1.5 x 10<sup>9</sup> / l*

*Biopsia de MO ( muestra adecuada)*

*Disminución en la celularidad, con ausencia o depleción de todas las células hematopoyéticas, ó celularidad normal debida a hiperplasia eritroide focal con depleción de células granulocíticas y megacariocíticas.*

*La ausencia de fibrosis significativa o infiltración neoplásica*

---

*The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study.*

*Si uno de los dos criterios de sangre periférica es la hemoglobina o el hematocrito, se requiere además una cuenta de reticulocitos < 30 x 10<sup>9</sup> / l.*

Se consideró anemia aplásica grave de acuerdo a la literatura a la presencia de médula ósea con celularidad menor del 25% de células hematopoyéticas normales sin exceso de blastos, más la presencia de dos de los siguientes parámetros: Cuenta de granulocitos menor de 500/ x 10<sup>9</sup> / l , cuenta de plaquetas menor de 20 000/ x 10<sup>9</sup> / l y cuenta de reticulocitos corregida menor de 1% (Camitta y cols.) y muy grave cuando además presentaba menos de 200 x 10<sup>9</sup> / l neutrófilos absolutos.

La información obtenida se concentro en una base de datos de Excel para su análisis con el programa SPSS.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Para las variables cuantitativas se determino su distribución mediante sesgo y curtosis, y como no mostraron una distribución semejante a la curva normal se utilizó mediana como medida de resumen. Las variables cualitativas se presentan como número absoluto y/o porcentaje y para la incidencia se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula: Incidencia = Casos nuevos por año de pacientes de AAA < 17 años/ población adscrita en la U.M.A.E Centro Médico Nacional La Raza Dr. Gaudencio González Garza < 17 años de la zona Norte del D.F, Estado de México e Hidalgo. El análisis de supervivencia fue estimado utilizando el método de Kaplan-Meir. El análisis para comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante U de Mann Whitney y para las cualitativas chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se utilizó el programa Excel para capturar los datos y elaborar algunos gráficos, completándose el análisis estadístico en el programa SPSS.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio no trasgrede el principio de respeto a las personas, de beneficencia y justicia que rigen la investigación clínica.

Por otra parte la investigación se apegó a la ley general de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud (Título quinto) y a las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social para este mismo fin.

No requirió del consentimiento informado al ser un estudio observacional, y no invasivo, en el cual no se daña de ninguna forma al paciente. La información obtenida será manejada de manera confidencial con relación a la identidad de los pacientes.

## RESULTADOS

De enero de 1976 a junio del 2010, se registraron para el estudio un total de 215 pacientes menores de 17 años con el diagnóstico de anemia aplásica adquirida; 122 (56.7%) del género masculino y 93 (43.3%) del femenino, con mediana de edad de 10.0 años (mínimo de 7 meses, máximo 16 años). La mayor frecuencia se observó en adolescentes 46.7%, con predominio del género masculino (68.7 %) en este grupo etario, contrario a lo encontrado en el grupo de lactantes a preescolares en que predomina ligeramente el género femenino. La diferencia en género desaparece en la edad escolar, para llegar a ser de predominio masculino en la adolescencia; solo se presentó un paciente menor al año de edad (figura No. 1).

De acuerdo a la clasificación etiológica, 36.5% correspondió al tipo idiopático y 63.5% se catalogó como secundaria; de estos últimos la posible etiología fue: 115 casos secundarios a químicos del tipo insecticidas, pesticidas, fumigantes, gasolinera, cemento, plomo, cerillos, pintura, thinner, aguarrás, bactericida, resistol, etc. 4 secundarios a el virus de la hepatitis, tres de ellos de tipo A y uno B. Los medicamentos asociados con la anemia aplásica fueron principalmente la dipirona y en un caso el cloranfenicol (figura No. 2).

El tiempo de evolución previo al diagnóstico reportó una mediana de 33 días, mínimo de 1 y máximo de 2920.

De 87 pacientes el 80.4% se encontraron en percentilas de peso para la edad y peso para la talla dentro los parámetros normales de acuerdo a la OMS, 6.8% presentaron algún grado de desnutrición, 3.4% sobrepeso y 9.1% obesidad.

La mayoría de los pacientes iniciaron su padecimiento con síndrome anémico (53%), seguido del infeccioso (31%) y hemorrágico (16%). Al diagnóstico El 56% de los pacientes se presentaron con dos síndromes, siendo la más frecuente asociación del anémico con

el hemorrágico, la distribución de los demás síndromes se puede observar en el Cuadro No.1.

Con relación a la gravedad de la AAA al diagnóstico la mayoría presentó la forma más grave de la enfermedad, siendo muy grave en 47.5%, grave 43.4 % y Moderada en el 9.1% de los casos.

De acuerdo con los parámetros hematológicos de laboratorio presentes al diagnóstico de anemia aplásica antes de recibir transfusiones, se observa que el 50% de los pacientes fallecidos presentaron cifras menores de los parámetros estudiados en relación a los vivos, como se muestra en el Cuadro No 2.

La celularidad en la biopsia ósea se encontró disminuida, como era de esperarse para esta patología, sin embargo llama la atención la presencia de fibrosis en grado variable en el 8.6 % de los casos.

En cuanto al tratamiento inicial, el más frecuentemente utilizado en el grupo total fue la terapia combinada con GAL/CsA/FEC algunos en combinación con eritropoyetina esto a partir de 1990 con la introducción de GAL y factores de crecimiento hematopoyéticos; En años previos, la terapia más utilizada fue con anabólicos del tipo de la oximetolona y danazol. El programa de trasplante se inició en nuestro hospital en noviembre de 1989 con un paciente de anemia aplásica adquirida, siendo utilizado como terapia inicial solo en tres pacientes; no obstante posterior a otras terapias se ha trasplantado a 25 pacientes a la actualidad. Sin embargo, la tendencia actual es la de utilizar terapia secuencial combinada con base en la globulina antilinfocito en lo que se cuenta con donador HLA compatible para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ya que hoy en día es el tratamiento de elección. En el Cuadro No. 3 se resumen los tratamientos utilizados como primera opción en nuestro hospital.

La supervivencia global del grupo es del 59% con una mediana en días de 541 (mínimo 7, máximo 6909).

Al realizar el análisis bivariado de los parámetros hematológicos como Hb, plaquetas, VGM, mediante U de Mann Whitney no se encontró diferencia estadísticamente significativa para mortalidad, a diferencia del análisis con relación a cuenta de neutrófilos, que al dicotomizar sus cifras en mayores a 200 con mediana de supervivencia en días=2957.78 y menor a 200 con mediana de supervivencia en días=1530.9, si se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.01$ ), lo anterior se apoya al realizar una correlación lineal de Spearman en que se encuentra que la supervivencia es mayor cuando la cuenta de neutrófilos absolutos se incrementa ( $r=.32$ ,  $p=0.01$ ). De acuerdo a la gravedad de la enfermedad, el 11.8% de los pacientes se diagnosticaron con grado moderado, 42.4% de los de tipo grave y 45% para la forma muy grave y la mortalidad fue mayor conforme fue mayor la gravedad de la enfermedad con diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2$ ,  $p=0.035$ ), (figura No 3). La probabilidad de supervivencia acumulada es mayor en los pacientes con Anemia Aplásica Moderada. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad en relación al género ( $\chi^2$ ,  $p=0.773$ ), grupo etario ( $\chi^2$ ,  $p=0.591$ ) ni para el tiempo de evolución previo al diagnóstico (U de Mann Whitney,  $p=0.166$ ).

La frecuencia de anemia aplásica adquirida ha sido variable en el transcurso de los años, siendo su mayor frecuencia en población del Estado de México ya que nuestra UMAE es el hospital al que se refieren todos los pacientes derechohabientes de esta entidad.

La incidencia global obtenida fue de 4.2 casos/ $10^6$ /año. En el cuadro No 5. se resume la incidencia obtenida en los años del 1999 al 2009 tomándose en cuenta el número de pacientes adscritos en la U.M.A.E. Centro Médico Nacional La Raza de las delegaciones

del área metropolitana y de Hidalgo ( D.F Norte 35 y 36, México oriente 15- Naucalpan,  
México Poniente- 16 Toluca, Hidalgo -13).

## DISCUSION

La anemia aplásica adquirida es una enfermedad de baja incidencia pero de muy alta mortalidad; más del 50% de los casos mueren en los primeros seis meses del diagnóstico cuando no reciben una intervención terapéutica adecuada.

De acuerdo a lo observado por otros investigadores, el género con mayor afección en la anemia aplásica adquirida es el masculino, con un predominio en la edad escolar y adolescencia; similar a lo encontrado en nuestros pacientes, los cuales tuvieron una mediana de edad de 10 años. <sup>(2,15)</sup>

En contraste con estudios previos, una posible asociación etiológica con agentes potencialmente mielotóxicos se encontró con mayor frecuencia en nuestro grupo de estudio y de acuerdo con otros reportes, el nivel socio económico bajo de sociedades como la nuestra, se asocia con la exposición de tóxicos ambientales como agentes químicos, algunos medicamentos, e infecciones virales <sup>9,19,32,33,57</sup>.

Sin mucha diferencia en el tiempo de evolución previo al diagnóstico de la enfermedad, en nuestros pacientes fue de 33 días como mediana, en comparación con el estudio de Clausen con una media de 2 meses, considerando que la medida de resumen utilizada es distinta.<sup>6</sup>

De acuerdo a lo reportado en la literatura, en nuestro estudio el 80.4% de niños con anemia aplásica se encontraron con peso y talla dentro de percentiles adecuados para la edad de acuerdo a la OMS.<sup>6</sup>

Similar a lo reportado por algunos autores quienes reportan el síndrome hemorrágico como signos iniciales del padecimiento en un 49% de sus pacientes, en nuestro estudio el síndrome que se presentó con mayor frecuencia al inicio de la enfermedad fue el anémico

en un 53%, predominando como síndromes asociados al diagnóstico el anémico y el hemorrágico.<sup>6,55</sup>

A diferencia de otros autores; En niños en nuestro estudio predominó la forma muy grave y grave de la enfermedad en 47.5% de nuestros pacientes, lo que probablemente explica la alta mortalidad considerando que el tiempo de evolución del inicio del padecimiento a su diagnóstico es tardío, lo que probablemente ensombrece el pronóstico. .<sup>3-5,55</sup>

No se encuentra alguna explicación del porque se encontraron niveles más bajos de hemoglobina y neutrófilos absolutos en nuestros niños al diagnóstico de la enfermedad, con valores similares en el VGM en comparación a lo reportado en el estudio con niños japoneses.<sup>55</sup>

Considerando a la cuenta de neutrófilos como factor pronóstico de la enfermedad, se encontró en nuestro estudio diferencia estadísticamente significativa en relación a la supervivencia, esto es: A menor número de neutrófilos ( $<0.2 \times 10^9/L$ ) en pacientes con anemia aplásica muy grave, menor supervivencia, sin embargo con el advenimiento de la terapia combinada e inmunosupresora según algunos autores ya no se considera factor de mal pronóstico.<sup>2,56</sup>

En similitud con otros autores observamos que el tratamiento mayormente utilizado fue la terapia combinada con GAL/CsA/FEC sabiendo que hasta el momento el TMO y más recientemente de células hematopoyéticas de SP es el tratamiento de elección en la AAAG sin embargo es un tratamiento limitado a aquellos pacientes que cuentan con un donador hermano HLA compatible y dicha posibilidad es solo de un 30% y con un costo muy elevado<sup>41-44</sup>.

En cuanto a la supervivencia global que fue del 59% se considera baja debido a que en la actualidad el tratamiento de elección es el Trasplante Alogénico de médula ósea de

donador relacionado y este ha ido evolucionando favorablemente desde sus inicios a la fecha, además, la mayoría de nuestros pacientes presentaron las formas más graves de la enfermedad, lo cual puede explicar el mal pronóstico. <sup>57</sup>

Similar a lo reportado, la mortalidad fue mayor en los pacientes con anemia aplásica muy grave y no hay diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad relacionada al género, grupo etario, tiempo de evolución previo al diagnóstico y parámetros hematológicos <sup>9,14,47,56,57</sup>

Según datos del INEGI año 2010, considerando que el Estado de México tiene mayor población que el Distrito Federal ( 14,007,495 vs 8,720,916 ) y en territorio predomina el campo y con ello la exposición ambiental de agentes químicos como el uso de pesticidas, se observó mayor frecuencia de la enfermedad en el Estado de México, sin embargo se tiene que considerar que en nuestra UMAE se atienden a todos los pacientes pediátricos del Estado de México y solo a una parte del Distrito Federal.

Para nosotros es muy importante conocer los parámetros epidemiológicos de la enfermedad, considerando que la Anemia Aplásica es una enfermedad de baja incidencia y muy alta mortalidad cuando se deja sin intervención médica, y siendo nuestra institución un lugar de referencia consideramos importante destacar los datos de esta enfermedad ya que la mayoría de los estudios son reportes poco dirigidos específicamente a la población pediátrica en especial en nuestro país; Encontramos una incidencia global de los años 1999-2009 de 4.2 casos /10 <sup>6</sup>/ año, la cual es alta en relación a otras series internacionales y similar al de un estudio realizado en la ciudad de México en población IMSS de varias instituciones. <sup>8,9,10,11,12,14,15,16,18.</sup>

Es de gran importancia el conocer todos los aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes pediátricos con anemia aplásica adquirida ya que al conocer cuantos son, como

se manifiesta su enfermedad y cuál es su pronóstico, se podrá incidir de manera adecuada y oportuna en toda su evolución y mejorarla de manera integral.

## CONCLUSIONES

1. Al igual que en la bibliografía internacional, en nuestro estudio el género más afectado es el masculino, predominando en la etapa del adolescente.
2. En nuestra población la forma secundaria de la enfermedad fue la más frecuente; contrario a investigaciones en donde predomina la idiopática.
3. El tiempo de evolución previa al diagnóstico se reportó con una mediana de 33 días (mínimo de 1 máximo de 2920 días).
4. La mayoría de nuestros pacientes iniciaron el padecimiento con síndrome anémico, y al diagnóstico la asociación más frecuente de síndromes fue el anémico con el hemorrágico.
5. Predominaron las formas grave y muy grave de la enfermedad, similar a lo reportado en la literatura mundial en niños.
6. El tratamiento de primera elección en nuestros pacientes fue la terapia con GAL, ciclosporina y factores de crecimiento hematopoyético. el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, se utilizó al contar con donador HLA compatible.
7. La supervivencia global fue de 59% con una mediana de 541 días, baja en comparación a otros estudios.
8. En nuestro estudio la cuenta de neutrófilos absolutos (NA)  $>$  a  $200 \times 10^9/l$  se encontró como factor pronóstico para mayor supervivencia, similar a reportado por otros autores.
9. La mortalidad observada fue mayor para la forma muy grave de la enfermedad, lo cual va en relación con la cifra de neutrófilos absolutos.
10. La incidencia global de la enfermedad del año 1999-2009 es de 4.2 casos/ $10^6/año$ .

**CUADRO No 1. MANIFESTACIONES CLINICAS AL DIAGNOSTICO EN NIÑOS CON ANEMIA APLASICA ADQUIRIDA**

	Frecuencia	Porcentaje
SINDROME ANEMICO	13	7,1
SINDROME HEMORRAGICO	1	,5
SINDROME INFECCIOSO	18	9,8
SINDROME ANEMICO + SINDROME INFECCIOSO	19	10,4
SINDROME ANEMICO + HEMORRAGICO	62	33,9
SINDROME INFECCIOSO + HEMORRAGICO	21	11,5
SINDROME ANEMICO + INFECCIOSO + HEMORRAGICO	49	26,8
Total	183	100,0

**CUADRO No. 2 PARAMETROS HEMATOLOGICOS AL DIAGNOSTICO DE ANEMIA APLASICA**

	VIVOS				MUERTOS				P
	N	MED	MIN	MAX	N	MED	MIN	MAX	
HB g-l	110	6.9	2	14	74	6.2	1.5	15.2	0.360
PLT x10 <sup>9</sup>	108	12	1	92	74	8	1	49	0.125
RETIS x10 <sup>9</sup>	106	0.4	0	3.1	72	0.2	0	4.7	0.151
VGM Ft / dl	61	90	59	113	48	88	76	138	0.649
NA X10 <sup>9</sup>	109	159	0	1792	73	159	0	3828	0.013

HB=Hemoglobina , PLT=Plaquetas, Retis=Reticulocitos, VGM =Volumen Globular Medio, NA= Neutrófilos absolutos, MED=mediana, Min= mínimo, Max=máximo

**CUADRO No. 3 TRATAMIENTO INICIAL EN NIÑOS CON ANEMIA APLASICA ADQUIRIDA**

	Frecuencia	Porcentaje
GAL	28	15,4
GAL-CSA-FEC	100	54,9
TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS	3	1,6
CSA GAL FEC EPO	8	4,4
CICLOSPORINA	3	1,6
OXIMETOLONA	29	15,9
BOLOS DE METILPREDNISOLONA	11	6,0
Total	182	100,0

GAL=Globulina antilinfocito, CSA=Ciclosporina, FEC= factor estimulante de colonias,

EPO= eritropoyetina

**CUADRO No.4 CASOS NUEVOS POR AÑO DE ACUERDO A LUGAR DE RESIDENCIA DE NIÑOS CON ANEMIA APLASICA ADQUIRIDA**

AÑO	LUGAR DE RESIDENCIA				
	DISTRITO	ESTADO DE	HIDALGO	OTROS	
	FEDERAL	MEXICO		ESTADOS	
1976		1			1
1979	1				1
1982	1				1
1983		1			1
1984	2				2
1985	4	2			6
1986	4	4			8
1987	1	1		1	3
1988	7			1	8
1989	5	8			13
1990	1	7	1		9
1991	4	6		3	13
1992	3	6		6	15
1993	5	6		4	15
1994	1	5		5	11
1995	4	7			10
1996	3	4		1	8
1997	3	4		2	9
1998	1	4		1	6
1999	4	5	1	1	11
2000	5	5		2	12
2001	3	3			6
2002	3	4	1	1	9
2003	2	5	1		8
2004			1	1	2
2005		6			6
2006		4	1		5
2007		3			3
2008	1	2	1	3	7
2009		2	1		3
2010	1	1			2
<b>TOTAL</b>	<b>69</b>	<b>106</b>	<b>8</b>	<b>32</b>	<b>215</b>

**CUADRO No 5. INCIDENCIA DE ANEMIA APLÁSICA EN NIÑOS EN LA U.M.A.E. DR.  
GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

<b>AÑOS</b>	<b>TOTAL DE POBLACIÓN ADSCRITA</b>	<b>CASOS DE ANEMIA APLASICA *</b>	<b>INCIDENCIA (año/10<sup>6</sup>)</b>
1999	1,345,560	10	7.4 /10 <sup>6</sup>
2000	1,455,165	10	6.8 /10 <sup>6</sup>
2001	1,551,567	6	3.8 /10 <sup>6</sup>
2002	1,590,040	8	5.0 /10 <sup>6</sup>
2003	1,483,049	8	5.3 /10 <sup>6</sup>
2004	496,342	1	2.0 /10 <sup>6</sup>
2005	842,738	6	7.1 /10 <sup>6</sup>
2006	1,245,321	5	4.0 /10 <sup>6</sup>
2007	1,436,789	3	2.0 /10 <sup>6</sup>
2008	1,728,412	4	2.3 /10 <sup>6</sup>
2009	1,822,093	3	1.6 /10 <sup>6</sup>
<b>TOTAL</b>	<b>14,947,076</b>	<b>64</b>	<b>4.2 / 10<sup>6</sup></b>

Numero de población adscrita en la U.M.A.E Dr. Gaudencio González Garza IMSS en la ciudad de México, Delegación Norte, Estado de México, Hidalgo.

\*Número de pacientes con Anemia Aplásica diagnosticados en el departamento de Hematología Pediátrica del Hospital Centro Médico Nacional La Raza Dr. Gaudencio González Garza. Que solo incluyen a pacientes de la Delegación Norte, Estado de México, Hidalgo.

**FIGURA No. 1. DISTRUBUCION DE ACUERDO A GÉNERO Y GRUPO ETARIO**

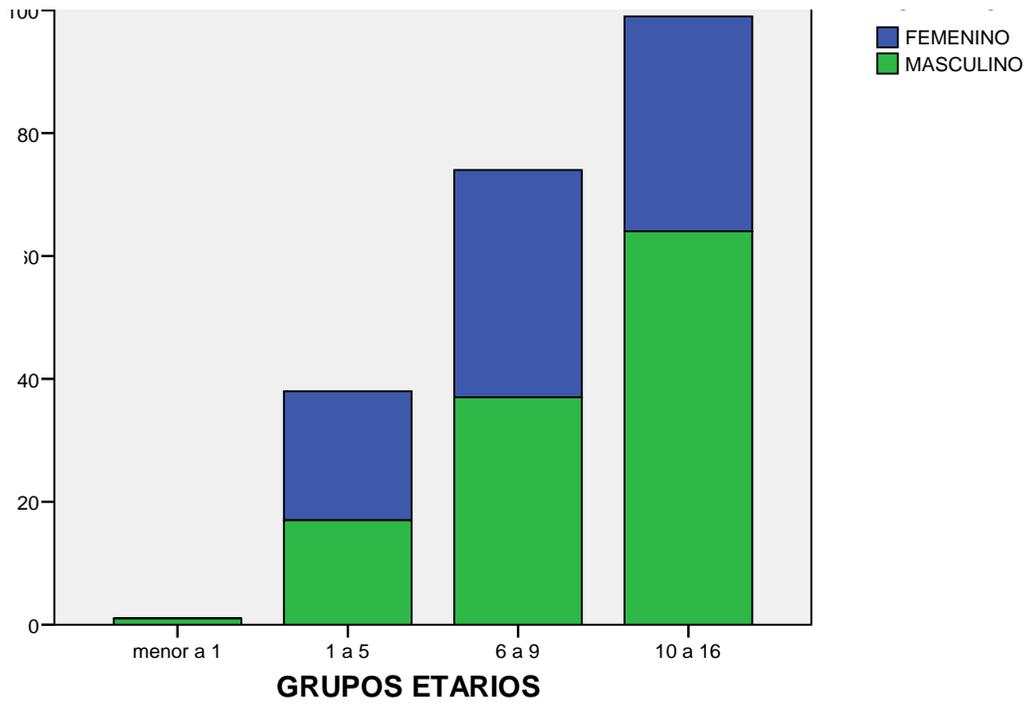
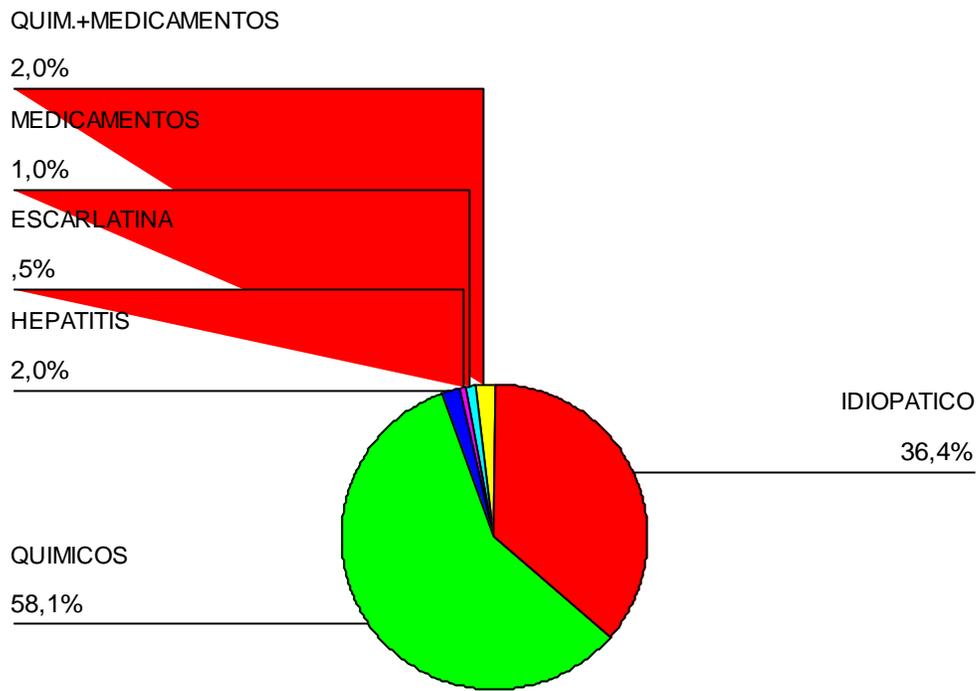
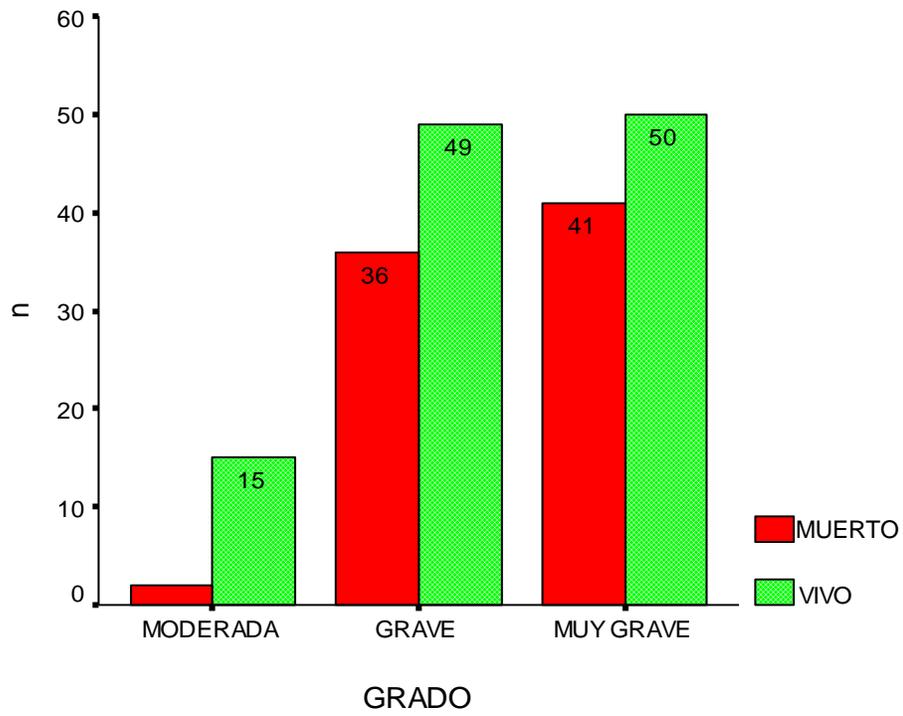


FIGURA No. 2. DISTRIBUCION DE ACUERDO A LA ETIOLOGIA

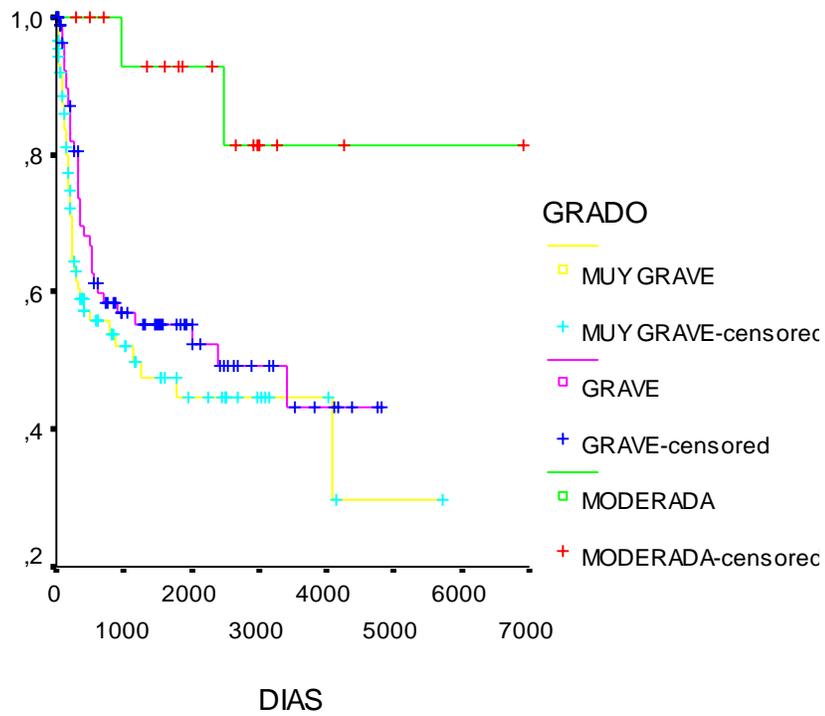


**FIGURA No. 3. MORTALIDAD DE ACUERDO A GRADO DE LA ANEMIA APLÁSICA  
ADQUIRIDA**



$\chi^2$ ,  $p=0.035$

**FIGURA No 4. SUPERVIVENCIA DE ACUERDO AL GRADO DE NIÑOS CON ANEMIA  
APLASICA**



p=0.000

## BIBLIOGRAFIA

1. Williams J. Hematology, 2d. Ed. Interamericana, 3a. Edición, 1983.
2. Camita B, Storb R, Thomas E, et al. Aplastic Anemia I. Patogénesis, Diagnosis Treatment and prognosis. New England Journal of Medicine 1982; 306: 645-51.
3. Camitta B, Thomas E, Nathan D, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood 1979; 53: 504-14.
4. Gluckman E, Devergu A, Poros A and Degoulet P. Results of inmunosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia. British Journal of Haematology 1982; 51: 541-50.
5. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severa aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working Party. British Journal of hematology 1988; 70: 177-82.
6. Clausen,N., Kreuger,A and Salmi, T (1996). Severe Aplastic in the Nordic countries:a population-based study of incidence, presentation, course and outcome, Arch. Dis Chil 74, 319-322.
7. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (1987) "Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria", Blood 70, 1718–1721.
8. JY. Mary, E Baumelou. Epidemiology of aplastic anaemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia, Blood, vol 75, No 8 (Apeil 15) 1990:pp 1646-1653.
9. Surapol I, Paul E. Leaverton et al. Regional Patterns in the incidence of Aplastic Anemia in Thailand. Am J Hematology vol. 61 (3); pp. 164-168.

10. By Surapol Issaragrisil, Charn Sriratanasatavorn, et al. Incidence of Aplastic Anemia in Bangkok. *Blood*, Vol77, No 10 (May 15). 1991: pp 2166-2168.
11. By J.Y. Mary, E. Baumelou, French Cooperativa for Epidemiological Study of Aplastic Anemia, *Blood* Vol. 75 No 8 (April 15),1990:pp1646-1653 (26).
12. Yong AS, Goh AS, Rahman M, et al. Epidemiology of aplastic anaemia in the state of Sabah, Malaysia. *Med J. Malaysia*.1998. Mar;53(1):59-62.
13. Montané E, Ibanez L, Vidal X. Epidemiology of aplastic anemia a prospective multicenter study. *Haematologica*, 2008 apr; 93 (4): 518-523.
14. Benitez- Aranda H, Velez Ruelas MA, Diaz Cárdenas S, Dueñas González et al. Incidence of aplastic anemia in a defined subpopulation from México City .*Hematology*.2002;7(4): 229-32.
15. Maluf EM, Pasquíni R, Eluf JN, et al. Aplastic Anemia in Brazil: incidence and risk factors. *Am J Hematol*. 2002; 71(4):268-74.
16. Hamerschlak N, Eliana Maluf y col. Incidente of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America the Latin Study. *Sao Paulo Med. J*. 2005; 123(3):101-104.
17. Incidence and risk factors of Aplastic anemia in Latin Americ san countries: the Latin case- control study , *hematologica*, 2009; 94 (9): pp. 1120-1126.
18. Young NS. Acquired Aplastic Anemia. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137: 534-46.
19. Gluckman E, Devergu A, Poros A and Degoulet P. Results of inmunosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology* 1982; 51: 541-50.
20. Ball SE. The modern management of severe aplastic anaemia. *British Journal of Hematology* 2000; 110: 41-53.

21. Gutiérrez R, López B y González C, Valoración de la Respuesta Inmune de Hipersensibilidad retardada (R. N. R) en Hematosarcomas y otros padecimientos Hematológicos. *Sangre* 1974; 19: 41-43.
22. Herrmann F, Griffin L, meuer S, et al. Establishment of an Interleukin-2 Dependent T Cell Line Derived from a Patient with Severe Aplastic Anemia Which Inhibits in vitro Hematopoiesis. *Journal of Immunology* 1976; 136: 1629-34.
23. Singer J and Thomas E. Coculture studies of 16 untransfused patients with aplastic anemia. *Blood* 1979; 54: 180-85.
24. Bacigalupo A, Podesta M, Mingari C, et al. Immune Suppression of Hematopoiesis in Aplastic Anemia; Activity of T8 lymphocytes; *Journal of Immunology* 1980; 125: 1449-53.
25. Nissen C, Cornu P, Gratwohl A, et al. Peripheral Blood Cell from Patients with Aplastic Anemia in Partial Remission Suppresses Growth of their own Bone Marrow Precursors in Culture. *British Journal Haematology* 1980; 45: 233-43.
26. Zoumbos N, Gascon P, Djeu J, et al. Circulating activated suppressor T lymphocyte in aplastic anemia. *New England Journal of Medicine* 1985; 312: 257-65.
27. Young NS. Hematopoietic Cell Destruction by Immune Mechanisms in Acquired Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology* 2000; 37: 3-14.
28. Martínez JG, Flores FE, Gómez ME, et al. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Levels in Long-Term Marrow Cultures From Patients With Aplastic Anemia: Modulation by Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. *American Journal of hematology* 2001; 68: 144-48.
29. Eliane Malu, N. Hamerschlak, et al. Incidence and risk factors of Aplastic anemia in Latin American countries: the Latin case-control study, *hematologica*, 2009; 94 (9): pp. 1120-1126.

30. Sevgi Yetgin, Barış Kuşkonmaz, The evaluation of acquired aplastic anemia in children and unexpected frequency of varicella-zoster virus association: a single-center study *The Turkish Journal of Pediatrics* 2008; 50: 342-348.
31. **Young, M; Mortimer, P.** Viruses and bone marrow failure. *Blood*. 1984; 63:724-37.
32. Böttiger LE. Epidemiology and aetiology of aplastic anemia. *Haematol Bluttransfus*. 1979;24: 27-37.
33. Baran D, Griner P, Klemperer M. Recovery from Aplastic Anemia after Treatment with Cyclophosphamide. *New England Journal of Medicine* 1976; 295: 1522-23.
34. Bacigalupo A, Giordano D, Lint M, et al. Bolus Methylprednisolone in Severe Aplastic Anemia. *New England Journal Medicine* 1979; 300: 501-3.
35. Sinco A, Avilés M, Morales M, et al. Ciclofosfamida en el tratamiento de la anemia aplásica. *Revista Médica del IMSS (México)* 1986; 24: 39-42.
36. Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 491-94.
37. Tisdale JF, Dunn DE and Maciejewski J. Cyclophosphamide and other New Agents for the Treatment of severe Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology* 2000; 37:102-9.
38. Thomas E and Storb R. Acquired severe aplastic anemia: Progress and perplexity. *Blood* 1984; 64: 325-28.
39. Horowitz M. Current Status of Allogeneic Bone Marrow transplantation in Acquired Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology* 2000; 37: 30-42.
40. 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 in Hematology* 2000; 37: 30-42.

41. Abkowitz JL. Aplastic Anemia: Which Treatment?. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135: 524-26
42. Mathé G, Amiel JL, Scharzenberg L, et al. Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocyte serum . *British Medical Journal* 1970; 2: 131-36.
43. Speck B, Gluckman E, Haak HL, et al. Treatment of aplastic anemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone marrow infusion. *Lancet* 1877; 2: 1145-47.
44. Camitta B, O'Reilly R, Sensenbrenner L, et al. Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia. *Blood* 1983; 62: 883-888.
45. Frickhofen N, Kaltwasser J, Shretzenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia With antilymphocyte globulin and metilprednisolone with o without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *New England Journal Medicine* 1991; 324:1297-1304.
46. Rosenfels SJ, Kimball J, Vining D, et al. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin an cyclosporine for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85: 3058-65.
47. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective Randomized Multicenter Study Comparing Cyclosporine alone versus the Combination of antilymphocyte globulin and cyclosporine for treatment of patients with nosevere: A Report from the European Blood and Marrow Trasplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 1999; 93: 2191-95.
48. Hunter R and Huang A. Antithymocyte Globulin; A realistic Approach to Therapy for Severe Aplastic Anemia. *Souther Medical Journal* 1986; 79: 1121-25.
49. Marsh JC. W. Hematopoietic Growth Factors in the Pathogenesis and for the Treatment of Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology* 2000; 37: 81-90.

50. Champlin R, Nimer S, Ireland P, et al. Treatment of refractory aplastic anemia with Recombinant Human Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor. *Blood* 1989, 73: 649-89.
51. Guinan E, Sieff CA, Oette OH, et al. A phase I/II Trial of recombinant granulocyte-Macrophage Colony stimulating factor for children with aplastic anemia . *Blood* 1990; 76: 1077-82.
52. Nissen C, Tichelli A, Gratwohl A, et al. Failure of rhGM-CSSF Therapy in aplastic Anemia patients with very severe neutropenia. *Blood* 1988; 72: 2045-46.
53. Weinberger M, Elattar I. Marshall D, et al. Patterns of infection in patients with Aplastic anemia and the emergence of aspergillus as a major cause of death. *Medicine* 1992; 71: 24-43.
54. Neal S, Young, Rodrigo T, et al. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006 108: 2509-2519.
55. Nobuhiro Nishio, Hiroshi Yakasaki, et al. Natural history of transfusion-independent non-severe aplastic anemia in children. *Int J Hematol* (2009) 89:409–413.
56. Monika Fuhrer, Udo Rampf, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival, *Blood* 2005, 106: 6: 2101-2104.
57. E. Gabriela Hernández Rivera. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en anemia aplástica. *Revista de Investigación Clínica* 2005; 57 (2): 298-304.