

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN-MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE PEDIATRIA

TEMA:

CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON EL DIAGNÓSTICO DE ANEMIA APLÁSICA IDEOPÁTICA GRAVE Y MUY GRAVE EN EDAD PEDIÁTRICA NO TRATADAS PREVIAMENTE EN EL SERVICIO DE HEMATO-ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESÚS RIVERA “LA MASCOTA”, DESDE SEPTIEMBRE DE 2002 A FEBRERO DE 2019.

AUTOR:

DR. JORGE RAFAEL CRUZ VILLARREAL

MEDICO RESIDENTE III DE PEDIATRIA

TUTOR:

DRA. YESLY GARCIA

PEDIATRA-HEMATOLOGA

HIMJR MARZO 2020

INDICE

I	INTRODUCCION	7
II	ANTECEDENTES	8
III	JUSTIFICACION	11
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
V	OBJETIVOS	13
VI	MARCO TEORICO	14
VII	DISEÑO METODOLOGICO	27
VIII	RESULTADOS	28
IX	ANALISIS Y DISCUSION	30
X	CONCLUSIONES	31
XI	RECOMENDACIONES	32
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33
XIII	ANEXOS	35

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi Dios todo poderoso.

A mis padres: quienes han velado por mi bienestar y educación, brindándome su apoyo incondicional, depositando su entera confianza en cada reto que se me presenta, los amo con mi vida.

AGRADECIMIENTO

A Dios y María Santísima:

Por darme fortaleza para continuar, sabiduría en cada una de mis decisiones y proveerme los recursos necesarios para poder escalar un peldaño más en mi vida y formación profesional.

A mi familia:

Por apoyarme en todo momento, instruirme con valores y principios que me han permitido ser una persona de bien y así llegar a esta nueva etapa de mi vida.

A mi tutora:

Dra. Yesly Suyén García López, por su colaboración, paciencia, apoyo y brindarme sus conocimientos durante todo el proceso de conducción de este trabajo investigativo.

OPINION DE TUTOR

Los síndromes de falla medular congénitos y adquiridos se caracterizan por una reducción efectiva en la producción de eritrocitos, granulocitos y plaquetas por la médula ósea provocando citopenias periféricas. En el caso de anemia aplásica las tres líneas celulares están afectadas resultando en pancitopenia.

La distinción entre una anemia aplásica constitucional y una adquirida tiene importantes implicaciones en el manejo y tratamiento que recibirá el paciente, por lo que una búsqueda exhaustiva para descartar síndromes congénitos debe realizarse antes de iniciar cualquier terapia.

Actualmente existen dos tratamientos efectivos para esta patología: el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia inmunosupresora con globulina antilinfocito.

El trabajo del Dr. Jorge Cruz nos ha dado información valiosa en cuanto al manejo de los pacientes con anemia aplásica idiopática en nuestro país, ya que al ser el Hospital La Mascota el centro de referencia para los pacientes Hemato-Oncológicos, representa la casuística de Nicaragua: a la vez el presente trabajo ayudará al diagnóstico y referencia más temprana en las diferentes unidades de salud, para evitar complicaciones.

Dra. Yesly Suyén García López
Pediatra-Hematologa
Hospital Infantil de Nicaragua, Manuel de Jesús Rivera

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de evaluar manejo clínico, diagnóstico y terapéutico de la anemia aplásica idiopática grave y muy grave en edad pediátrica no tratada previamente en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota, de septiembre de 2002 a febrero de 2019. El universo fueron 24 pacientes. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes, se elaboró un instrumento de recolección de datos, el cual fue debidamente validado. Se procesaron datos en SPSS versión 20.0 para obtener tablas y gráficos de frecuencia y porcentaje; Se encontró que la procedencia principal fue de Managua 41.7% (10), Chinandega 12.5% (3) y Masaya 8.4% (2), predominaron niñas 54.2% (13), la edad más frecuente fue mayores de 9 años con el 45.8% (11). La anemia aplásica se clasificó en grave 95.8% (23) y muy grave 4.2% (1), solo al 37% (15) de los pacientes se les realizó biopsia de médula ósea. La terapia administrada fue: globulina antilinfocítica en combinación con ciclosporina y prednisona 8% (2), ciclosporina y prednisona 21% (5), ciclosporina 25% (6), prednisona 25% (6), ninguna terapia 21% (5). En relación a la respuesta al tratamiento recibido se encontró que 19 (79.2%) pacientes tuvieron una respuesta parcial al tratamiento y que 5 (20.8) pacientes no tuvieron respuesta alguna a la terapia. Cabe mencionar que el 100% de los pacientes que recibieron ATGAM tuvieron respuesta adecuada a la terapia. Con respecto a la condición actual de los pacientes en estudio se encontró que 16 (66.7%) pacientes están vivos y que 6 (25%) de ellos están fallecidos. Los otros 2 fueron trasladados por ser mayores de edad. Se recomienda agregar a la lista básica la terapia inmunosupresora combinada con globulina anti-linfocito y ciclosporina, establecer una práctica clínica homogénea para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento a largo plazo de los pacientes con anemia aplásica, realizar análisis individuales de cada paciente, así como auditorías que permitan la retroalimentación a todos los involucrados con el fin de garantizar una mejor calidad de atención a los pacientes.

INTRODUCCION

Antes de 1970, la anemia aplásica grave (AAG) fue casi uniformemente fatal, pero desde principios del siglo 21 la mayoría de los pacientes pueden ser tratado de manera eficaz y se puede esperar una supervivencia a largo plazo. Sin embargo, llegar al diagnóstico y emplear el tratamiento no es tan sencillo para los países en vías de desarrollo.¹

La incidencia en el mundo es muy variable pudiendo ser entre 1 a 5 nuevos casos por millón de habitante por año en países como Estados Unidos, 6 casos por millón en Tailandia o mayor de 14 casos por millón/año en Japón. La amplia variación parece deberse más a problemas del medio ambiente y exposición a sustancias tóxicas que a problema de orden racial.²

La AA se considera una enfermedad de tipo autoinmune, en donde los linfocitos T autorreactivos ocasionan destrucción de la celularidad hematopoyética. Se ha encontrado asociación entre la AA y el HLA DR2, algunos polimorfismos nucleotídicos en genes de citocinas (IFN-g) y mutaciones hereditarias en genes del complejo de telomerasa. Se considera diagnóstico de AA cuando existen al menos 2 citopenias (Hb<10g/dl, NT < 1500/uL, plaquetas <150mil) junto con una celularidad en MO <25% o <50% con <30% de células hematopoyéticas.²

El trasplante de médula ósea de donador familiar HLA compatible es el tratamiento de primera elección, representa una posibilidad de cura definitiva y su uso está asociado a una tasa de sobrevivencia del 90%.³

Sin embargo, la mayoría de los pacientes no son candidatos adecuados para TPH óptima inicial debido a la falta de un donante compatible, por lo tanto la terapia inmunosupresora ha sido la más usada a nivel internacional.³

ANTECEDENTES

Existe mucha bibliografía publicada sobre el tema, pero muy poca de origen nacional.

En el hospital infantil la mascota de Nicaragua se realizó un estudio de características clínicas y de laboratorio de las anemias aplásicas de 1988 a 1991 en el cual fueron diagnosticados 45 pacientes, de los cuales un 53% fueron masculinos, con edad promedio de diagnóstico a los 9 años. Con una triada característica de palidez, hemorragias y fiebre. De etiología idiopática en 82%, clasificadas como severa en un 82.2% y 17.8% en moderada. Con una evaluación final de 15 vivos, 12 fallecidos y 18 abandonaron el tratamiento.

En el Hospital infantil de Nicaragua, de 1988 a 1993 fueron diagnosticados 71 casos de anemia aplásica de los cuales el 82% fueron clasificados como Anemia Aplásica Grave y recibieron terapia con esteroides (prednisona 4 mg/kg/día) de ellos todos fallecieron por hemorragias o infecciones.

De julio 1994 a septiembre de 1995 gracias al apoyo de un grupo de solidaridad de Varese (Italia) fueron tratados 9 niños con AAG con ciclosporina a 6 mg/kg/día por 6 meses, de ellos un paciente tuvo respuesta parcial, 2 no respondieron y 6 fallecieron, por lo tanto se concluyó que la monoterapia no tuvo eficacia.

En 1996 gracias a la colaboración de Italia se empleó el uso de globulina anti linfocito de caballo asociado a metilprednisolona para disminuir reacciones de hipersensibilidad y terapia con andrógenos en 20 pacientes. La dosis utilizada fue ALG caballo 1.5 viales/10 kg/día por 5 días y metilprednisolona a 2 mg/kg/día por 5 días luego se redujo gradualmente la dosis hasta el día +30, andrógeno a 1 mg/kg/día del día +6 al día +90. Solo 36 de 58 pacientes (62%) de este período de tiempo estaban Vivo con una mediana de tiempo de seguimiento de solo 0,3 años para sobrevivir. pacientes; la supervivencia a los 2 años es del 58% (error estándar, 8%). MISPHO.³

Dentro de los estudios internacionales realizados también destacaremos algunos de acuerdo a su importancia. Dentro de ellos hay un estudio denominado “Supervivencia después del Trasplante de Médula Ósea para Anemia Aplásica Severa” que fue realizado

entre Enero 1978 a Diciembre 2001 en 133 pacientes diagnosticados de Anemia Aplásica Severa y que fueron sometidos a TMO alogénico en el Hospital de Saint Louis. El objetivo de este estudio fue determinar los factores asociados a la supervivencia de aquellos pacientes sometidos a TMO. Dentro de estos factores se encontró que tanto la edad indicada para trasplante y el grado II a III de Enfermedad de Injerto contra el Huésped son importantes para la supervivencia de estos pacientes. Además con el uso de esteroides para tratar GVHD también precipita a la aparición de osteonecrosis, si se suma la edad del paciente pues definitivamente se aumenta el riesgo. Otro factor importante son las infecciones bacterianas que se presentó en el 30% de pacientes a los 20 años. Asociado sobre todo al sexo masculino y a la presencia de GVHD crónico. Las infecciones fúngicas y virales también tienen su debida importancia en cuanto a la supervivencia de estos pacientes.⁴

Otro estudio denominado “Sobrevida y Tratamiento de Anemia Aplásica Severa” en el cual se hace una revisión de 10 años en la experiencia de tratamiento utilizado ya sea con trasplante de médula ósea alogénico o con terapia inmunosupresora haciendo énfasis en la sobrevida. Es un estudio retrospectivo realizado en todos los pacientes diagnosticados de Anemia Aplásica Severa en el Hospital de Niños de Royal y en el Hospital Royal Brisbane entre 1989 y 1999. Los datos recolectados fueron en cuanto a demografía, características previas al tratamiento y medidas utilizadas, incluyendo la respuesta al tratamiento, sobrevida y complicaciones tardías. Se identificaron 27 pacientes los cuales 12 fueron tratados con terapia inmunosupresora y 15 con trasplante de médula ósea. En estos grupos, se independizaron de transfusiones 25% y 100% respectivamente, y la sobrevida fue de 36% y 100% respectivamente. Aquellos tratados con inmunosupresión fueron significativamente de mayor edad. En conclusión, aquellos pacientes tratados con trasplante de médula ósea mostraron un buen tiempo de sobrevida con una mínima morbilidad mientras que los pacientes tratados con terapia inmunosupresora tuvieron una pobre sobrevida.¹

El Grupo Europeo de Hematología y Trasplante de Médula Ósea realizó un estudio prospectivo de 468 pacientes tratados con terapia inmunosupresora entre 1975 – 1986. Aquellos que sobrevivieron más de dos años fueron clasificados como sobrevivientes a largo plazo. La mortalidad de estos 223 sobrevivientes a largo plazo fue de 22% en 8 años y los riesgos de aparición de HPN y mielodisplasias fue de 13% y 15% respectivamente en 7 años. Bacigalupo y colegas reportaron una respuesta de 77% con una sobrevida de 87% en 100 pacientes (cuya edad media era 16 años) tratados con GAL y ciclosporina, prednisona y filgrastim. El riesgo de recaída fue 9%, anormalidades citogenéticas se desarrollaron en un 11% pero la probabilidad de suspender Ciclosporina fue solo de 38% en 5 años. El Instituto Norteamericano de Salud trató 122 pacientes (cuya edad media fue

de 35 años) con la combinación de GAL y ciclosporina más Metilprednisolona y fueron seguidos durante un periodo de 8 años. La respuesta fue de 58% y la supervivencia en 7 años fue de 55%, 13% de los pacientes murieron durante el tercer mes de tratamiento, la mayoría por infecciones fúngicas. La recaída fue de 40% y 13 pacientes desarrollaron mielodisplasia.⁴

Robert Brodsky y Richard Jones publicaron otro trabajo sobre "Aplasia Medular" mencionando que esta enfermedad es un raro desorden hematopoyético que resulta de la pancitopenia y una médula ósea hipocelular. La fisiopatología de AAS es inmune en la mayoría de los casos. Los linfocitos autorreactivos median la destrucción de las células stem cell hematopoyéticas. Las exposiciones ambientales tales como drogas, virus y toxinas inducen una respuesta inmune en algunos pacientes pero la mayoría de los casos son idiopáticos. La AAS tiene una variedad clínica de presentación, algunos pacientes presentan síntomas leves mientras otros presentan una pancitopenia severa. La AAS puede ser tratada por TMO alogénico como primera opción terapéutica, la terapia inmunosupresora y altas dosis de Ciclofosfamida.¹⁰

JUSTIFICACION

La anemia aplásica grave una entidad que fue casi fatal años atrás, ahora con los avances en farmacología se puede esperar una supervivencia a largo plazo. Sin embargo, llegar al diagnóstico y dar tratamiento adecuado en nuestro país dificulta las posibilidades de sobrevivencia de estos pacientes.

La terapia inmunosupresora con globulina antilinfocito es la primera opción de tratamiento para los pacientes con anemia aplásica idiopática que no cuentan con un donador de células madre hematopoyéticas relacionado HLA compatible.

No existen estudios de revisión en los que se planteen en manejo clínico, diagnóstico y tratamiento.

Por lo que sería fundamental conocer los resultados obtenidos en pacientes con anemia aplásica idiopática tratados en el servicio de hematología del Hospital Manuel de Jesús Rivera.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde que se dio inicio el servicio de hematología en el hospital Manuel de Jesús Rivera, se comenzó a dar manejo a los pacientes con anemia aplásica grave y muy grave, mostrándose durante el transcurso de los años que no se da un abordaje diagnóstico y terapéutico siguiendo normas internacionales y nacionales por lo que es necesario conocer:

¿Cuáles son las características de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica idiopática grave y muy grave en edad pediátrica no tratadas previamente en el servicio de Hemato-Oncología del hospital Manuel de Jesús Rivera?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Caracterización de los pacientes con el diagnóstico de anemia aplásica idiopática grave y muy grave en edad pediátrica no tratada previamente en el servicio de Hemato-Oncología del hospital Manuel de Jesús rivera.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las principales características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con anemia aplásica.
- Mencionar los métodos diagnósticos que son utilizados con esta entidad médica.
- Conocer el manejo terapéutico que es utilizado para tratar las anemias aplásicas grave y muy grave.
- Describir la condición actual de los pacientes con anemia aplásica incluida en el estudio.

MARCO TEORICO

La anemia aplásica (AA) o mejor llamada aplasia medular define una condición patológica caracterizada por citopenias en sangre periférica y reducida celularidad de la médula ósea, en ausencia de infiltración celular atípico y sin aumento de reticulina. El diagnóstico de AA adquirida requiere la exclusión de otras condiciones asociadas con pancitopenia: entre éstos los síndromes de falla medular, como la anemia de Fanconi (FA) y los síndromes mielodisplásicos (SMD). La mayoría de las anemias aplásicas son idiopáticas (70-80%), en algunos casos se puede identificar un fármaco, un agente químico o un agente infeccioso el cual puede ser la causa desencadenante de la insuficiencia medular, así como metástasis de tumores sólidos.⁴

Tabla 1. Lista de sustancias asociadas al inicio de AA.¹⁴

Fármacos	
Antibióticos	Cloranfenicol, sulfonamidas, cotrimoxazol, linezolid
Antirreumáticos	Sales de oro, penicilamina
Antiinflamatorios	Indometacina, fenilbutazone, naproxeno, diclofenac, piroxicam, sulfasalazina
Anticonvulsivante	Fenitoina, carbamazepina
Antitiroideo	Carbimazolo, tiouracile
Antidepresivo	Fenotiazina, dotiepina
Hipoglucemiante	Clorpropamida, tolbutamida
Antimalarico	Cloroquina
Otros	Mebendazol, Alopurinol, tiacidas
Sustancias químicas	
Bencenos y otros solventes	
Pesticidas	Organoclorados, organofosforados, pentaclorofenolo, DDT
Oleos y agentes lubricantes	
Drogas	Éxtasis, MDMA, Metanfetamina
Otros	Exposición al agua no potable, agujas no estériles, agricultores y/o criadores de aves, fertilizantes de animales.

Fisiopatología

A pesar de tratarse de una etiología idiopática, se han descrito distintos mecanismos fisiopatológicos en esta entidad; puede ser resultado de componentes celulares o humorales disminuidos en número o en función requeridos para una adecuada producción de elementos hematopoyéticos, o de factores exógenos que dañan o eliminan las células hematopoyéticas. Sin embargo, actualmente las líneas de estudio más aceptadas sugieren un fenómeno inmune como causa de la anemia aplásica. Se ha observado una recuperación autóloga posterior a trasplante de células madre hematopoyéticas HLA compatible y HLA-no compatible posterior al acondicionamiento con ciclofosfamida o globulina antilinfocito, sin importar si hay injerto; así como una recuperación en pacientes con administración de globulina antilinfocito y ciclosporina sin requerir trasplante y esto ha sugerido que la causa sea un mecanismo inmune.¹¹

La etiología inmune también es apoyada por la caracterización de linfocitos T en pacientes con anemia aplásica, encontrando clonas de linfocitos citotóxicos activados que sobreproducen citosinas e inhiben la hematopoyesis.

La aparición de desórdenes clonales en un 10-20% de los pacientes posterior a la terapia inmunosupresora, plantea la pregunta que si los pacientes con AA tienen una enfermedad premaligna y por lo tanto los inmunosupresores solo posponen lo inevitable. El apoyo para esta teoría ha venido de la identificación de mutaciones somáticas que involucran el componente de ARN de telomerasa (TERC) y la transcriptasa inversa de telomerasa (TERT) y, más recientemente, que implican candidatos de genes mieloides que representan una proporción significativa de pacientes.¹³

Clasificación

Camitta y colaboradores clasificaron la gravedad de la anemia aplásica en un esfuerzo para poder comparar diversos grupos de pacientes y distintos tratamientos. El diagnóstico de anemia aplásica grave en un paciente debe incluir al menos dos de las siguientes anomalías: cuenta de neutrófilos totales menor a 500/ μ L, cuenta de plaquetas menor a 20 000/ μ L y una cuenta de reticulocitos absoluta igual o menor a 20 x 10⁹/L. Además, en la biopsia de médula ósea debe haber menos del 25% de la celularidad normal o menos del 30% de elementos hematopoyéticos. Para la anemia aplásica muy grave, además de lo antes mencionado debe haber una cuenta de neutrófilos menor a 200/ μ L.² La definición de anemia aplásica leve y moderada, algunas veces llamada anemia hipoplásica, se distingue de la forma grave por la presencia de citopenias leves o moderadas y una celularidad medular deficiente. Estas definiciones son críticas para el pronóstico y la

selección del tratamiento. La severidad ha sido un factor pronóstico para la supervivencia de los pacientes que reciben terapia inmunosupresora, los pacientes con AAG requieren diagnóstico e intervención temprana, ya sea con inmunosupresores o trasplante de médula ósea, ya que el intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento es otro factor de riesgo.

Tabla 2. Clasificación según la gravedad.²

Moderada o no grave	Grave	Muy grave
Celularidad hematopoyética <30% Neutrófilos absolutos > 500 <1000/mmc O No criterios de las otras 2 formas	Celularidad hematopoyética < 30% Al menos dos de las siguientes condiciones: Neutrófilos < 500/mmc Plaquetas < 20,000/mmc Reticulocitos <20,000/mmc	Como grave, pero: Neutrófilos < 200/mmc

Diagnóstico

Se debe realizar un aspirado de médula ósea para realizar citogenética o análisis de FISH para determinar anomalías cromosómicas. La identificación de anomalías cromosómicas para el diagnóstico de anemia aplásica está en debate. Ciertamente algunas anomalías presentan peor pronóstico como delección del cromosoma 7, entre otros como (+Y +8) más benignas y pueden no afectar la estrategia terapéutica. La identificación de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) por citometría de flujo ayuda a excluir formas inherentes de fallas medulares y puede sugerir que no es secundario a SMD. Un test negativo de Diepoxibutano excluye Anemia de Fanconi. La determinación del tamaño de los telómeros no es mandatorio pero ayuda a excluir telomeropatías.¹³

Aproximadamente 5% de los pacientes cursan con elevación de las transaminasas y las bilirrubinas. A pesar de buscar virus de hepatitis A, B o C, estos suelen ser negativos, lo que nos obliga a descartar la presencia de otros virus. La alteración de las pruebas de función hepática, no deben detener la estrategia terapéutica. Una vez que obtengamos el diagnóstico la tipificación del HLA del paciente y de sus hermanos debería ser una de las primeras intervenciones en pacientes con anemia aplásica grave.⁵

Anamnesis: Antecedentes personales o familiares de exposición a sustancias mielo-toxicas y/o infecciones. La principal infección que puede proceder a una aplasia medular es la hepatitis, cuya etiología esta atribuida esporádicamente a varios agentes virales hepáticos (VHA, VHB, VHC, VHE, VHG) y no hepáticos (Parvovirus B 19, CMC, VEB, VHH6, virus de la Hepatitis No A-E), aunque en la mayoría de los casos no se logra identificar el agente causal.¹³

Examen físico: Debe incluir el estado ponderal del crecimiento, excluir la presencia de malformaciones congénitas, manchas cutáneas, distrofia úngeal, microcefalia, hipogonadismo, alteraciones en la orofaringe (eritro-leucoplaquia), todos los elementos característicos de las formas congénitas. Los síntomas y signos de la patología están ligados a la severidad de la pancitopenia, estos incluyen palidez, astenia, adinamia, taquicardia, fiebre y/o infecciones, petequias, equimosis, hemorragias, etc. Con ausencia de organomegalia y linfadenomegalias.⁶

Biometría hemática completa: Anemia normocrómica, normocítica o macrocítica, neutropenia y trombocitopenia, en la fase inicial puede ocurrir una citopenia aislada, en general trombocitopenia con plaquetas de volumen bajo.

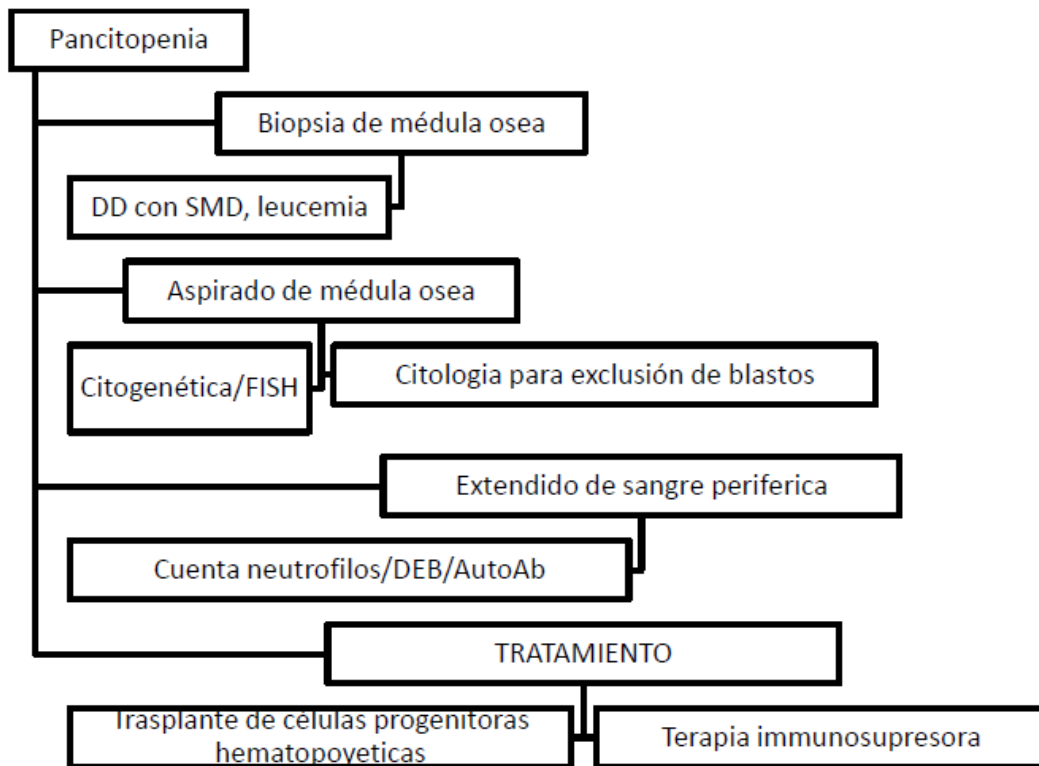
Extendido periférico: Hay ausencia de blastos, los hematíes presentan anisopoiquilosis y frecuentemente macrocitos, los neutrófilos pueden presentar granulaciones tóxicas, en general falta las alteraciones morfológicas de monocitos, neutrófilos y eritrocitos típicos de los SMD.

Cuenta de reticulocitos: Marcada reticulocitopenia, reticulocitos < 20,000/mmc.

Aspirado de médula ósea: No permite por si solo una correcta valoración de la celularidad hematopoyética de la médula ósea, una médula hipocelular puede estar ligada a una mala técnica de aspiración, o raramente puede haberse tomado una muestra de un lugar que aun tenga una hematopoyesis conservada.

Biopsia de médula ósea: Es el examen electivo que evidencia una reducción celular de menos del 30%, con aumento difuso y uniforme de las células adiposas. Al contrario del aspirado medular ofrece la posibilidad de valorar comparativamente el componente hematopoyético y el no hematopoyético (estroma, grasa, reticulo), mostrando así una efectiva reducción de las células hematopoyéticas, pero ayuda a diferenciar la AA de la leucemia hipocelular donde están presentes los blastos y del SMD donde existe dis-eritro, dis-mielo y dismegacariopoyesis.⁸

Tabla 3. Ruta diagnóstica



Pancitopenia

Biopsia de médula ósea

DD con SMD, leucemia

Aspirado de médula ósea

Citogenética/FISH

Citología para exclusión de blastos

Extendido de sangre periférica

Cuenta neutrófilos/DEB/AutoAb

TRATAMIENTO

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Terapia inmunosupresora

Diagnóstico diferencial

Tiene como objetivo excluir la leucemia y el SMD hipocelular, las enfermedades autoinmunes y las formas genético-constitucionales.¹⁰

Leucemia hipocelular: una AA puede ser simulada de leucemia, ya sea linfoblástica o mieloide con debut, de baja carga blástica (fenómeno que puede durar por varias semanas), generalmente no hay aumento del tejido adiposo que puede ser típico de la AA. En caso de ser sospechoso de leucemia se recomienda la búsqueda de marcadores moleculares de monoclonalidad. Otro criterio orientativo hacia la leucemia es la presencia de CD 34+ y CD 117+. La biopsia puede permitir un diagnóstico de leucemia en caso de aspiración ineficiente.

Mielodisplasias hipocelular: Cerca del 20% de las MDS se presentan con médula ósea hipocelular, la diferenciación entre SMD hipocelular y AA puede ser muy difícil. La mayor acentuación de los estigmas displásicos del aspirado, la presencia de ALIP (localizaciones anormales centrolacunares de las células de la serie blanca en maduración), con eritropoyesis inmadura aislada junto con la demostración de la fibrosis y la distribución dismogenea del tejido adiposo en la biopsia ósea, son marcadores característicos aunque no estrictos de SMD. Cerca de la mitad de los SMD hipocelulares pediátricos son verificables las anomalías citogenéticas (monosomía del cromosoma 7, trisomía del cromosoma 8 o del cromosoma 21, otras anomalías complejas o más de dos alteraciones). Generalmente en la aplasia medular el estudio citogenético es normal aunque cerca del 10-20% de los casos puede identificarse un clon citogenético patológico. En la medula aplásica es difícil obtener material suficiente para el análisis del cariotipo por lo cual se aconseja de repetir varias veces el preliminar. En alternativa el análisis de FISH permite visualizar anomalías cromosómicas específicas de células en interfase.

Aplasia genética y/o constitucional: Están en general asociadas a síntomas y signos somáticos, (retardo en el crecimiento, despigmentación cutánea, distrofia úngueal y de anexos, malformaciones viscerales, alteraciones esqueléticas, alteraciones metabólicas) que las hace identificables. Puede ser también que algunas formas genéticas presentan un fenotipo olvidado o normal (Anemia de Fanconi, algunas formas de DKC, trombocitopenia amegacariocítica congénita, Anemia de Blasckfan-Diamond, Síndrome de Shwachman-Diamond). Con respecto a las mutaciones TERT o TERC a menudo son asintomáticas y con familiaridad negativa, la mutación TERT o TERC son consideradas más bien factores de riesgos más bien que factores genéticos de insuficiencia medular, es decir con mutaciones genéticas tienden a tener hipocelular medular, reducido número de las CD 34+ y de progenitores hematopoyéticos, pero la biometría hemática es normal o solo con leve anomalía como macrocitosis. Por tanto el estudio de la longitud de los telómeros será aplicable en todos los casos de insuficiencia medular. Por otro lado para el estudio del trasplante es importante a la hora de escoger al donador, a fin de evitar escoger un

donador con la misma mutación y que por ende tenga inadecuada reserva de células madres.¹⁰

Exámenes	Información
BHC	Diagnóstico y clasificación de la gravedad
Cuenta de Reticulocitos	Diagnóstico y clasificación de la gravedad
Extendido periférico	Diagnóstico diferencial
Pruebas de función hepática	Asociación con infección hepática
Estudio de virus hepáticos Serología y PCR (VHC, VHD, VHE, VHG), VEB, CMV, Parvovirus B 19	Asociación con hepatitis u otros virus
Aspirado de medula ósea para análisis morfológico, estudio citogenético con realización opcional de FISH (para monosomía 7, trisomía 8, delección del 5q, etc.) Análisis inmunofenotipo y coloración para el hierro.	Diagnóstico, diagnóstico diferencial, pronóstico.
Biopsia de medula ósea con inmunohistoquímica para antígenos CD 34 y CD 117	Diagnóstico, diagnóstico diferencial, pronóstico.
Búsqueda de clon de HPN mediante citofluorimetría multiparamétrica.	Asociación con clon NPH, diagnóstico, diagnóstico diferencial y pronóstico.
Análisis citofluorométrico del aspirado de medula ósea: buscar poblaciones monoclonales de células B o T, población de blastos, búsqueda de patrones anómalos de maduración o diferenciación como signos de displasia.	Diagnóstico diferencial con neoplasia mieloide. Asociación con linfoma.
Screening para anticuerpos (panel en función de la presentación clínica) Incluir pruebas para LES	Asociación con enfermedades autoinmunes
Dosaje de vitamina B 12 y ácido fólico	Excluir dosis de vitamina
Fibrinógeno, ferritina	Diagnóstico diferencial con síndrome hemofagocítico
Elastasa pancreática fecal, amilasa y lipasa sérica	Diagnóstico diferencial con síndrome de Shwachman
Bilirrubina sérica y LDH	Inespecífico. Puede incrementar en caso de eritropoyesis ineficaz de moderada identidad.
Rx Tórax	Excluir infección
Ecografía de abdomen y ecocardiograma	Diagnóstico diferencial 1. Aumento de

	volumen del bazo y/o ganglios linfáticos (enfermedad hematológica maligna). 2. Malformación o mal rotación de órganos (Anemia de Fanconi).
Exámenes auxiliares	
Búsqueda de micobacterias Sobretudo micobacterias atípicas, TBC	Mielocultivo. BAAR
Screening para la búsqueda de desórdenes hereditarios	
Test de DEB o MMC	Descartar Anemia de Fanconi

Tratamiento

La hematopoyesis puede ser restaurada en pacientes con AAG ya sea con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o terapia inmunosupresora. Mientras la supervivencia global a largo plazo es comparable con cualquier modalidad de tratamientos, se prefiere el trasplante, cuando sea posible, ya que es curativa y tiene una tasa de respuesta de 71% con una probabilidad de sobrevida a 4 años superior al 90%.¹³

El trasplante de médula ósea de donador familiar HLA compatible es el de primera elección, representa una posibilidad de cura definitiva y su uso está asociado a una tasa de sobrevida del 90%. El trasplante de médula ósea de donador compatible no familiar tiene una probabilidad de sobrevida a 4 años superior al 70% si se realiza dentro de los dos primeros años del diagnóstico antes de los 20 años.¹³ La dosis recomendada de infusión de células totales nucleadas (TNC) es de 5×10^8 .

Sin embargo, la mayoría de los pacientes no son candidatos adecuados para TPH óptima inicial debido a la falta de un donante compatible, por lo tanto la terapia inmunosupresora ha sido la más usada a nivel internacional.

Con respecto a la **terapia inmunosupresora** se encuentra disponible en el mercado la globulina antilinfocito de caballo y de conejo, asociada a ciclosporina con tasas de respuesta de 60% a 80% y supervivencia a 5 años alrededor del 75%.⁵ ATG de caballo en combinación con ciclosporina permanece como terapia inmunosupresora de primera línea, sobre la base de un estudio aleatorizado prospectivo en comparación con ATG de conejo y confirmado en varios estudios retrospectivos (68% vrs 37%) a 6 meses y (96% vrs 76%) a 3 años.¹² Las respuestas hematológicas a la independencia de transfusión se puede esperar en aproximadamente dos tercios de los pacientes, pero no pueden ser duradera

ya que 30% al 40% de los pacientes finalmente recaen o bien son dependientes de la administración de ciclosporina.

Ensayos aleatorios y otros intentos de mejorar el régimen estándar, han puesto de manifiesto diferencias en la comprensión del mecanismo de acción de ATG de caballo. La diferencia biológica más dramática detectada en los pacientes que fueron tratados con suero antilinfocito de fuentes del caballo y de conejo fue la depleción de linfocitos profunda más anticipada con timoglobulina (conejo ATG) en comparación con ATGAM (ATG de caballo), particularmente de las células T CD4 e incluyendo las células T reguladoras, pero esta diferencia representa una asociación, no una explicación de la superioridad caballo de ATG en este circunstancia clínica. De hecho, ATG conejo se había demostrado que ser eficaz en el rescate de una proporción de pacientes que habían fracasado a la terapia ATG de caballo. La ATG de conejo es un mayor potente inmunosupresor que ATG de caballo, pero no mejora la tasa de recuperación hematológica en la anemia aplásica.⁴ Otra hipótesis para explicar la diferencia ha sido un fuerte efecto inmunosupresor de ATG lo que deja una exposición más temprana a la infecciones en pacientes que reciben este producto.

La dosis utilizada en ATGAM® (Pfizer) es 40 mg/kg/día por 4 días, y para Thymoglobulin® (Genzyme/Sanofi France) es 2.5-5 mg/kg/día por 5 días.^{7,9}

Metilprednisolona 1-2 mg/Kg/día del día 1 al día 5, luego disminuir hasta el día +30.

Factor estimulante de colonia de granulocito G-CSF. No se recomienda su empleo rutinario. Se administra de 5-10 mcg/kg/dosis. Reiniciar cuando los neutrófilos totales sean menores a 200/mm³.

El tratamiento inmunosupresor se completa con la administración de ciclosporina que ejerce efecto inhibitorio sobre linfocitos T e inhibe la transcripción de interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma.

La dosis utilizada es de 5-10 mg/kg/día por 12 meses luego se valora continuar según respuesta.⁸ Se debe reducir de manera gradual y lenta la ciclosporina (5-10% de la dosis cada mes) hasta la suspensión no antes de los 24 meses posteriores de la respuesta máxima.

Los niveles de ciclosporina en sangre deben mantenerse entre 150-250 ng/ml; en países donde no se cuenta con niveles de ciclosporina el control se realiza con pruebas de función renal.

El tiempo medio de respuesta al tratamiento se considera aproximadamente al día +120, aunque la respuesta puede ser más tardía. El porcentaje de respuesta es aproximadamente del 25-75%, la mitad con respuestas parciales, las recaídas se pueden presentar hasta un 35% de los casos principalmente durante los primeros 2 años sobre todo relacionada a la disminución o supresión de la CSA. Aproximadamente el 50% de éstos pacientes responderá nuevamente a la CSA o a otro ciclo de timoglobulina. Existen

algunos pacientes que requieren de tratamiento mantenido con CSA (dependientes de CSA). La supervivencia a largo plazo se estima en 55-90%.

Complicaciones de la ciclosporina: los efectos adversos crónicos más frecuentes ligados a la CSA son hipertricosis (38%), hipertrofia gingival (15%), hipertensión arterial (8.5%) y hepatotoxicidad (4.8%). Por tanto en el 8.5% se ha observado incremento de los niveles de creatinina y en algunos casos es necesario suspender el fármaco por los efectos adversos. La hipertensión es persistente, por lo tanto en el 15% de los pacientes necesitarán tratamiento antihipertensivo prolongado. Es importante la vigilancia del riesgo vascular.

Concluyendo es necesario que los pacientes con AA tratados con inmunosupresores estén en un programa de seguimiento multidisciplinario que proporcione la valoración hematológica, la vigilancia oncológica, la prevención primaria del riesgo vascular y el monitoreo de los efectos tóxicos a distancia. Tal programa de seguimiento deberá ser para toda la vida.

Tabla 5. Ruta terapéutica

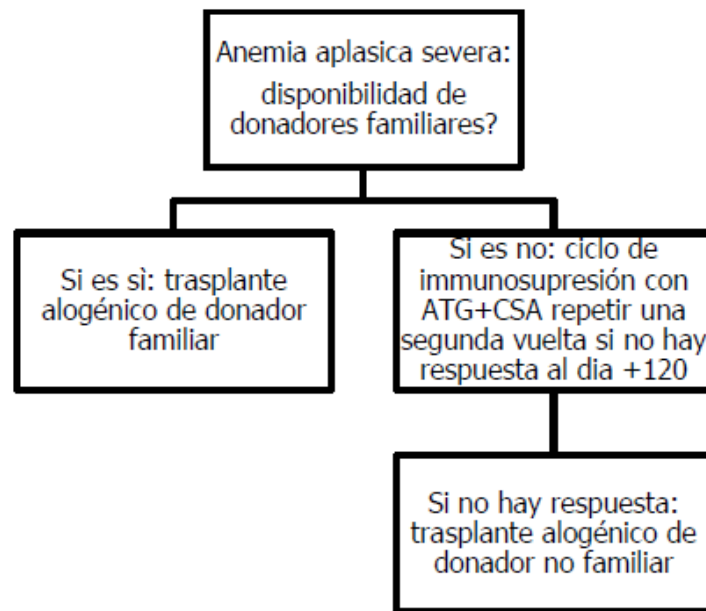
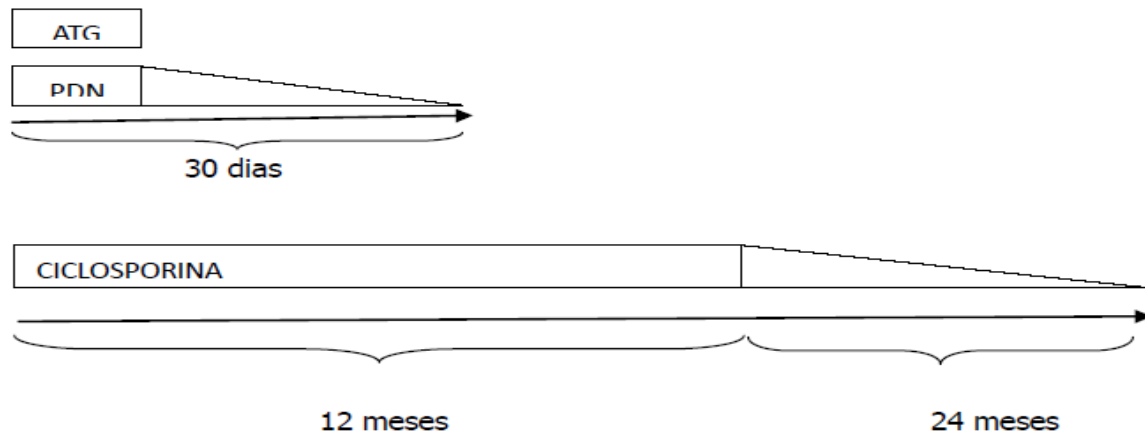


Tabla 5. Ciclo de inmunosupresión



Criterios de respuesta

Porque la respuesta hematológica a la terapia inmunosupresora no se manifiesta antes de 2 o 3 meses, la valoración de la respuesta al tratamiento será efectuada al día +120. Es necesario que la misma venga confirmada por 2 o 3 Biometrías hemáticas seguidas en un periodo al menos de cuatro semana, sin el uso concomitante de G-CSF. Día + 120: BHC con reticulocitos, aspirado de médula ósea, Biopsia de médula ósea.

Exámenes para la valoración de la respuesta: se recomienda en el paciente con AA la realización de biometría hemática completa cada mes durante la disminución de la CSA; cada uno a dos meses por los seis primeros meses después de terminada la CSA, cada 2 a 3 meses por los siguientes dos años y medios (en caso de respuesta estable, a 5 años del inicio y a 3 años de terminado el IST).

Definición de respuesta completa, parcial y sin respuesta:

	Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta
Hemoglobina	≥ 11.0 g/dL	≥ 8.0 g/dL independiente de transfusiones	< 8.0 g/dl
Plaquetas	≥ 100 x 10 ⁹ /L	≥ 20 x 10 ⁹ independiente de transfusiones	< 20 x 10 ⁹
Neutrófilos	≥ 1.5 x 10 ⁹ /L	≥ 0.5 x 10 ⁹	< 0.5 x 10 ⁹

Se requieren los tres parámetros para valorar la respuesta, se valora la respuesta a los 3, 6 y 12 meses posteriores.

Recaída

Se puede definir como la condición que se verifica cuando después de haber alcanzado una respuesta completa o parcial, es necesario reintroducir el tratamiento inmunosupresor, a causa de una reducción de los valores hematológicos solicitados, pero no siempre de la necesidad de soporte transfusional, naturalmente no es suficiente un único resultado de laboratorio, pero la persistencia tiende al empeoramiento de la condición hemática.

Esta descrita una mayor incidencia de recaídas en el paciente con respuesta precoz y en aquellos con mayor intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

La recaída puede ser secundaria a la disminución de la CSA, después de una infección viral y durante el embarazo, a causa de un trigger inmunogenico.

Tratamiento de la recaída

Si la recaída se manifiesta con una lenta disminución de los valores hematológicos será inicialmente tratada con la reintroducción o el aumento de la dosis de CSA a 5 mg/kg/día por 2-3 meses, en caso de respuesta se prosigue a la dosis terapéutica hasta la estabilización hematológica, seguir una lenta y gradual disminución, utilizando la dosis mínima eficaz, al fin de mantener un conteo hematológico adecuado.

En caso de recaída con pancitopenia grave, es necesario realizar el trasplante de médula de donador compatible no familiar.

En caso de recaída con pancitopenia grave o en el caso que no hay respuesta a la terapia inmunosupresora en ausencia de MUD 9/10 o 10/10 está recomendado proceder con un segundo ciclo de IST.

Soporte transfusional

Debe realizarse con concentrados plaquetarios y eritrocitarios filtrados, leucodepletados, irradiados con 25 Gy (si está disponible).

Las transfusiones deben evitarse en lo posible y de ser necesaria con cifras de Hb < 8 g/dl. Plaquetas <10,000/uL o < 20,000 u/L en paciente febril o séptico, manifestaciones hemorrágicas sin importar la cantidad de plaquetas.

Sin embargo debe evaluarse cada paciente.

Durante la infusión de suero antilinfocito se recomienda mantener cifras plaquetarias entre 20,000 – 30,000/uL.

Las transfusiones de plaquetas de un donador único, obtenido mediante aféresis, son preferidas a las obtenidas de donadores múltiples, limitando así el riesgo de exposición a enfermedades.

Es preferible transfundir concentrados plaquetarios del mismo tipo ABO para evitar hemolisis y refractariedad plaquetaria.

Terapia ferroquelante

En los pacientes con nivel de ferritina arriba de 1000 ng/ml existe la indicación de terapia ferroquelante.

El Deferasirox a dosis de 20-30 mg/kg/día es de considerarse el tratamiento de primera línea. La razón de esto, es porque Deferasirox es el único probado con larga escala en pacientes con AA. Dado que la reducción de la carga de hierro no es inmediata, es necesario iniciar la terapia de 2-3 meses antes del trasplante.¹²

Manejo de infecciones

Durante su hospitalización se recomienda el aislamiento de los pacientes con AA grave y muy grave.

La terapia empírica inicial de un paciente con AA y fiebre debe ser de amplio espectro y según los datos epidemiológicos del centro. La terapia debe modificarse 72 horas posteriores al inicio en caso de persistencia de fiebre, y debe ajustarse según resultados de cultivos. Se recomienda un anti fúngico si la fiebre persiste más de 96 horas o en casos de signos clínicos y de laboratorio sugerentes.

Profilaxis contra Pneumociti Jirovecii: Trimetropin sulfametoxazol a 5mg/kg/día lunes y jueves cuando linfocitos estén < 1000/mm³.

Cuando exista una infección sistémica grave, se puede utilizar un ciclo corto (una semana) de G-CSF a dosis de 10 mcg/kg/dosis

Enfermedad del suero

La enfermedad del suero puede aparecer entre el día +7 y +10 de la administración de globulina antilinfocito, se caracteriza por mialgias, exantema, fiebre, proteinuria y trombocitopenia, pueden haber derrame pleural o pericárdico. El tratamiento consiste en la administración de esteroides. La duración dependerá de la gravedad del cuadro y respuesta al tratamiento. El uso de metilprednisolona durante la administración de ATG y hasta 14 días posteriores evita la enfermedad del suero.

Seguimiento a largo plazo

Se recomienda en el paciente con AA la realización de biometría hemática completa cada mes durante la disminución de la CSA; cada uno a dos meses por los seis primeros meses después de terminada la CSA, cada 2 a 3 meses por los siguientes dos años y medios (en caso de respuesta estable, a 5 años del inicio y a 3 años de terminado el IST). Aspirado medular con toma de citogenética y Biopsia de medula ósea al día +120. Aspirado medular con citogenética a los 12 meses y al menos una vez al año por cinco años después de haber obtenido una respuesta estable, después de los primeros cinco años del intervalo puede ser prolongado si la biometría hemática controlada anualmente está estable.

DISEÑO METODOLOGICO

Área de estudio

El estudio se realizó en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”.

Tipo de estudio

Para el desarrollo de este trabajo se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, retrospectivo.

Universo y muestra

El universo está conformado por todos los pacientes con el diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida, que fueron 24.

Criterios inclusión:

Pacientes menores de 15 años con diagnóstico de Anemia Aplásica Grave y Muy Grave, no tratados previamente.

Criterios exclusión:

Anemia aplásica secundaria
Diagnóstico de Anemia aplásica genética/constitucional.
Pacientes con VIH positivo

Muestreo:

No probabilístico de casos consecutivos

Descripción del estudio:

Se revisarán los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y se registraran los datos en una hoja de recolección diseñada para este estudio.

Aspectos éticos:

Por ser un estudio retrospectivo con base a la revisión de expedientes clínicos, se considera sin riesgo, motivo por el cual no será necesario el consentimiento informado de participación de los padres.

Análisis estadístico:

La información recolectada se procesó en el programa SPSS versión 20.0 para obtener tablas y gráficos de frecuencia y porcentaje; luego se utilizó el programa Word de Microsoft Office 2010 para la elaboración del informe final

RESULTADOS

Posterior a la revisión de los expedientes y aplicación del instrumento a la muestra escogida de 24 pacientes con el diagnóstico de Anemia Aplásica grave y muy grave, a los cuales se les dio seguimiento en el servicio de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” durante el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019 pudimos obtener los siguientes resultados:

Con respecto al sexo, encontramos que los pacientes masculinos son 11 (45.8%) y 13 femeninos que corresponde al 54.2%.

Con respecto a la edad del diagnóstico se encontró que el mayor por número se encuentra en el intervalo de edad de mayores de 9 años correspondiendo a 11 (45.8 %) pacientes y luego en orden decreciente los grupos de 6 a 8 años con 6 pacientes 25 %, luego los pacientes de 2 a 5 años con 5 (20.8%) y los menores de 1 año solo con 2 pacientes que corresponde al 8.3%.

En lo que respecta al departamento de procedencia de los pacientes con anemia aplásica grave y muy grave encontramos que 10 (41.7%) son procedentes del departamento de Managua, Chinandega con 3 (12.5%), Masaya con 2 (8.4%) y Matagalpa con 2 (8.4%) y el resto de los departamentos entre los cuales citamos Nueva Segovia, Chontales, Granada, Jinotega, Madriz y Boaco con solo 1 (4.2%). Solo 1 paciente extranjero procedente de Honduras que corresponde al 4.2%.

Los casos diagnosticados con anemia aplásica en el periodo en estudio fueron clasificados en base a los resultados de laboratorio obtenidos durante su ingreso al realizar el diagnóstico, en base a las normas vigentes del departamento de Hemato-oncológica en: Anemia Aplásica grave 23 pacientes (95.8%) y siguen en menor frecuencia, los casos de Anemia Aplásica Muy grave, 1 paciente, que equivale al 4.2%.

Se encontró al momento de la recolección de los datos que solo 9 pacientes que equivale al 37% se les realizó biopsia de médula ósea para el diagnóstico y que el resto 15 (63%) no se le realizó.

Según el esquema de tratamiento inmunosupresor que se utilizó en los pacientes en estudio se encontró que 5 (21%) pacientes recibieron terapia combinada de prednisona con ciclosporina, solo 2 (8%) recibieron ATGAM, mas ciclosporina y prednisona. Solo 6 (25%) pacientes recibieron únicamente monoterapia con prednisona al igual que 6 (25%)

recibieron terapia con ciclosporina exclusivamente y un 21% que equivale a 5 pacientes no recibieron ningún tratamiento.

En relación a la respuesta al tratamiento recibido se encontró que 19 (79.2%) pacientes tuvieron una respuesta parcial al tratamiento y que 5 (20.8) pacientes no tuvieron respuesta alguna a la terapia. Cabe mencionar que el 100% de los pacientes que recibieron ATGAM tuvieron respuesta adecuada a la terapia.

Con respecto a la condición actual de los pacientes en estudio se encontró que 16 (66.7%) pacientes están vivos y que 6 (25%) de ellos están fallecidos. Los otros 2 fueron trasladados por ser mayores de edad.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

En el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera La Mascota, durante el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019 se observó una población total de 24 casos de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hemato-oncología.

Con respecto al sexo notamos una predilección del sexo femenino en una relación 1,1:1 con respecto al masculino lo cual varía según las referencias nacionales e internacionales. Cabe mencionar que en este estudio solo se valoró pacientes menores de 15 años ya que es población que se maneja en esta unidad hospitalaria y esta incidencia puede variar ya que hay un aumento de la incidencia de esta patología posterior a los 15 años de edad. Lo que se corrobora con el hallazgo que el mayor pico del momento de diagnóstico se realizó en los mayores de 9 años reflejados en los resultados de este estudio.

La mayoría de los pacientes diagnosticados con esta entidad provienen del departamento de Managua probablemente sea una consecuencia de la alta densidad poblacional que posea este último, luego los departamentos de Matagalpa, Chinandega y Masaya poseen un aumento con respecto a la incidencia de los demás departamentos, probablemente por la alta actividad agrícola que poseen. Se deberán realizar estudios para determinar si en Managua, Chinandega y Masaya existen factores ambientales, raciales o sociales que hagan más vulnerable a su población para este padecimiento

La mayoría de los pacientes en los cuales se diagnosticó anemia aplásica durante el periodo en estudio, fueron pacientes que fueron clasificados, teniendo en cuenta los hallazgos de laboratorio al momento del diagnóstico, como formas graves y muy graves de aplasia medular. Teniendo en cuenta los criterios de clasificación según la norma de Hematooncología y la literatura internacional, que se describió desde Camitta y colaboradores. Aquí mismo se encontró que no a todos los pacientes se les realizó biopsia de medula ósea que es según literatura internacional el estándar de oro para diagnosticar la aplasia medular en este tipo de pacientes en estudio. Al ser un hospital de tercer nivel de referencia nacional, donde acuden los pacientes con estos padecimientos no tan frecuentes, debemos realizar protocolos de investigación de forma continua para contribuir en el conocimiento de estas enfermedades y sus diagnóstico.

Con respecto al tratamiento recibido por los pacientes se encontró que no hay un esquema terapéutico definido a seguir, por la variantes entre el esquema de unos con otros. Lo que repercutió con la evolución de los mismos. Llama la atención que los pacientes que recibieron inmunoglobulina (ATGAM) tuvieron una mejor respuesta al

tratamiento en comparación a los demás pacientes incluidos en el estudio y que recibieron otra terapia. Esto nos habla de que el protocolo utilizado para la administración de globulina antilinfocito es adecuado, ya que la frecuencia de respuesta de similar al de otros países con más recursos de los que contamos en nuestro hospital.

CONCLUSIONES

1. Dentro de las características se encontró que predomina el sexo femenino sobre el masculino y que el grupo etario de mayor incidencia en la patología es de más de 9 años. La mayor procedencia es del departamento de Managua seguido de Chinandega y Masaya.
2. Los métodos diagnósticos más utilizados para la clasificación de esta entidad fueron la biometría hemática y aspirado medular. No se utilizó la biopsia en todos los pacientes.
3. La terapia más utilizada fue la combinación de ciclosporina con prednisona y las monoterapias de esta misma. En cuanto a la respuesta obtenida a la administración de globulina anti linfocito, tenemos similar porcentaje de respuesta que a nivel internacional; por lo tanto es necesario tener el medicamento disponible en todo momento, para evitar complicaciones y muerte.
4. La condición final de estos pacientes es predominantemente viva, sin embargo, no se pudo recolectar suficientes datos en 17 años por pérdida de seguimiento de pacientes y por no contar con una base de datos, lo que representa un sesgo para el estudio.

RECOMENDACIONES

A las autoridades del hospital agregar a la lista básica la terapia inmunosupresora combinada con globulina anti-linfocito y ciclosporina.

Realizar biopsia ósea a todo paciente en el cual se sospeche de anemia aplásica.

Al personal médico y de enfermería establecer una práctica clínica homogénea para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento a largo plazo de los pacientes con anemia aplásica.

Realizar análisis individuales de cada paciente, así como auditorias que permitan la retroalimentación a todos los involucrados con el fin de garantizar una mejor calidad de atención a los pacientes.

Crear una base de datos para futuras investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Solis N. Comportamiento de la Anemia aplásica en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”. Marzo, 2014.
2. Perez B, Morales J. características clinicas y de laboratorio de la anemias aplásicas en el periodo comprendido 1988-1991 en el hospital Manuel de Jesus Rivera. 1992.
3. Lopez A. Uso de ciclosporina A en pacientes con anemia aplásica severa en el servicio de hematología del hospital Manuel de Jesús Rivera del 1 de junio 2002 al 31 de diciembre de 2003. Junio 2004.
4. Howard S, Wilimas J, Flores A, Pacheco C, Reyes G, Machin s, Svarch E, Navarrete M, Nieves R, Rodriguez H y Masera G. Treatment for children with severe aplastic anemia and sickle cell disease in low income countries in latin america a report on the recent meetings of the Monza international school of pediatric Hematology/oncology (MISPHO) PART III. *Pediatr blood cáncer*. 2007
5. Scheinberg P, Young N. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood First Edition paper*, April 19, 2012.
6. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood*. 1976;48:63-70
7. Bacigalupo A. *Aplastic Anemia: Pathogenesis and Treatment*. American Society of Hematology, 2007.
8. Young N. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. American Society of Hematology. 2007.
9. Passweg JR, Marsh JCW. *Aplastic Anemia: First-line Treatment by Immunosuppression and Sibling Marrow Transplantation*. American Society of Hematology. 2010.
10. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Sheinberg P, et al. A randomized trial of horse versus rabbit antithymocyte globulin in severe acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011. 365:430-438

11. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2000; 96(6):2049-2054.
12. Afable II MG, Shaik M, Sugimoto Y, Elson P, Clemente M, Makishima H, Sekeres MA, Lichtin A, Advani A, Kalaycio M, Tiu RV, O'Keefe CL, and Maciejewski JPEfficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. *Haematologica* 2011; 96(9).
13. Jeong D, Chung NG, Cho B, Zou Y, Ruan M, Takahashi Y, H Ohara HM, Kosaka Y, Yang W, Kim H, Zhu X and Seiji Kojima S. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children. *Haematologica*.2014; 99(4)
14. Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, Kobayashi R, Ayukawa H, Kaneko T, Yabe H, Tsuchida M, Mugishima H, Ohara A, Morimoto A, Otsuka Y, Ohga S, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood*. 2008;111(3): 1054-1059
15. Samarasinghe S, Webb David K.H. How I manage aplastic anaemia in children. *British_Journal_of_Haematology.pdf*.2012; 157 (26-40)
16. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia.*Blood*.2017;129:1428-1436
17. Pierro F et al. Raccomandazioni diagnostico-terapeutiche sulle aplasie midollari acquisite in eta' pediatrica. *LG AIOP* 2014

ANEXO 1

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA O VALOR
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico de aplasia medular.	Años cumplidos	<p>≤1 año.</p> <p>2 a 5 años.</p> <p>6 a 8 años.</p> <p>≥ 9años.</p>
Sexo	Características fenotípicas y genotípicas evidentes	Fenotipo	<p>Femenino</p> <p>Masculino</p>
Procedencia	Lugar donde habita el paciente.	Región de Nicaragua donde es originario	Departamento
Clasificación de la anemia aplásica	Condición patológica caracterizada por citopenias en sangre periférica y reducida celularidad de la médula ósea	<p>Anemia aplásica grave</p> <p>Anemia aplásica muy grave</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia de médula ósea debe haber menos del 25% de la celularidad normal o menos del 30% de elementos hematopoyéticos. • Anemia aplásica grave debe tener cuenta de neutrófilos totales menor a 500/μL, cuenta de plaquetas menor a 20 000/μL y una cuenta de reticulocitos absoluta igual o menor a 20 x 10⁹/L.

			<ul style="list-style-type: none"> Anemia aplásica muy grave además de lo antes mencionado debe haber una cuenta de neutrófilos menor a 200/μL
Terapia inmunosupresora recibida durante la patología	Sustancia química que produce inmunosupresión del sistema inmunitario	Tratamiento recibido	Prednisona Ciclosporina ATGAM
Respuesta al tratamiento	Método estándar que se utiliza para medir el modo en que un paciente responde al tratamiento	Respuesta celular	<ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa Hemoglobina \geq 11.0 g/dL Plaquetas \geq 100 x 10⁹/L Neutrófilos \geq 1.5 x 10⁹/L Respuesta parcial Hemoglobina \geq 8.0 g/dL independiente de transfusiones Plaquetas \geq 20 x 10⁹/L independiente de transfusiones Neutrófilos \geq 0.5 x 10⁹/L Sin respuesta Hemoglobina < 8.0 g/dl Plaquetas < 20 x 10⁹ Neutrófilos < 0.5 x 10⁹
Biopsia médula ósea	Extracción de material medular	Registro en expediente	Si No

	óseo para su estudio	clínico	
Seguimiento	Período de tiempo en años en los que se le ha dado seguimiento al paciente.	Registro en expediente clínico	Años
Condición actual	Condición general en la que se encuentra el paciente al momento del estudio	Según la última condición de egreso registrada	Vivo Fallecido

ANEXO 2

Hoja de recolección de datos

Expediente:	Nombres:	Apellidos:
Fecha de nacimiento:	Sexo:	Edad al diagnóstico:
Fecha del diagnóstico:	Procedencia:	Diagnóstico:

Al diagnóstico				
Hb	Hto	Retis	GB	ANC
Pla	AMO	BMO	Citogenética	Fish

ATGAM 1r ciclo	Fecha				Respuesta
GB +30	GB +30	GB +30	GB +30	GB +30	GB +30
ANC	Hb	Retis	Pla	AMO	BMO
GB +120	GB +120	GB +120	GB +120	GB +120	GB +120
ANC	Hb	Retis	Pla	AMO	BMO

Otra terapia			
Prednisona	Micofenolato	Danazol	Ciclosporina

Seguimiento							Fecha
Estado Vivo Fallecido	Fecha	Causa de salida	Seguimiento en años	Respuesta	AMO	BMO	SMD/LMA

Sin respuesta							
---------------	--	--	--	--	--	--	--

Ultima transfusión	Ultima transfusión	Duración de CSA	Quelante de hierro	
PG	PQ		Deferasirox	

ANEXO 3 Tablas y gráficos

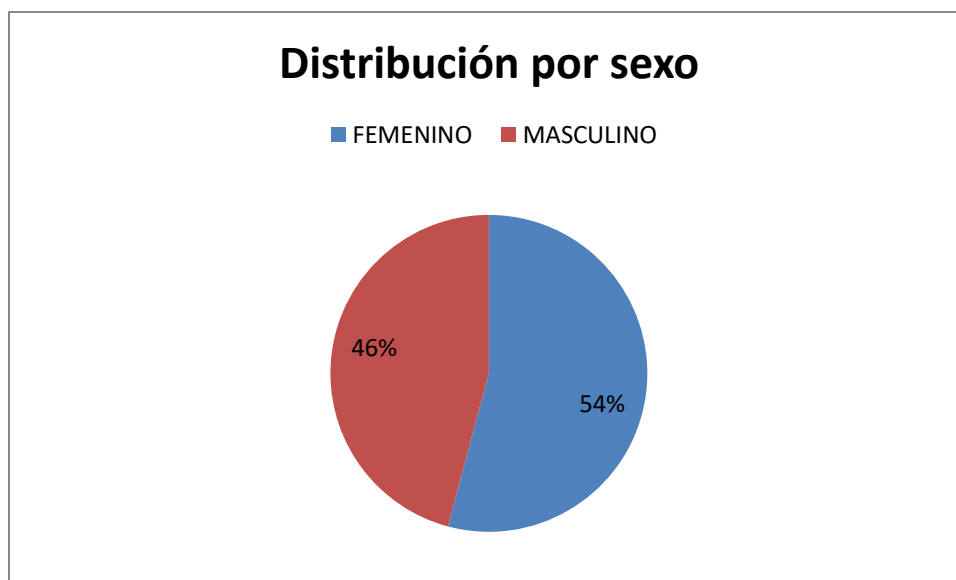
TABLA 1

Sexo de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Femenino	13	54.2
Masculino	11	45.8
Total	24	100.0

GRAFICO 1

Sexo de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.



Fuente: Expediente clínico

TABLA 2

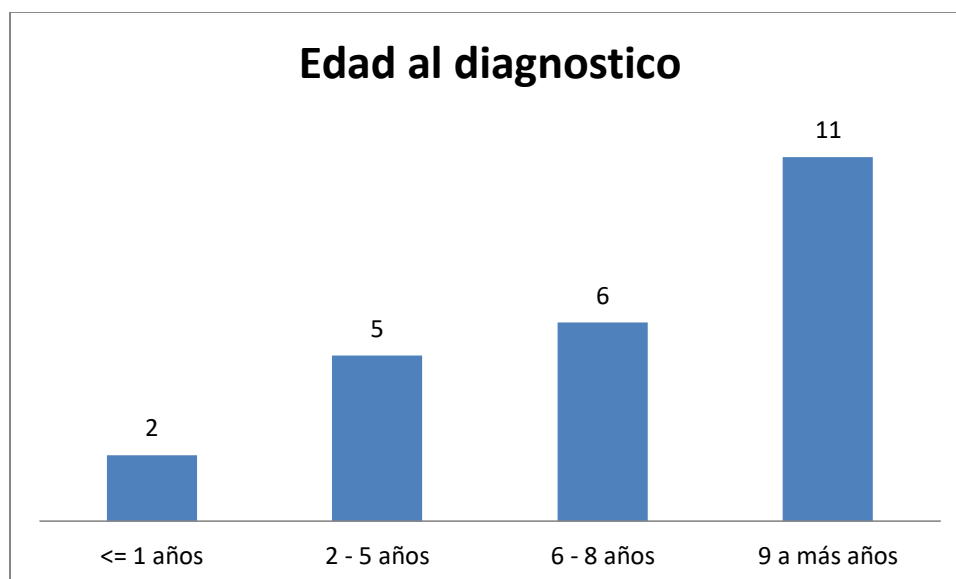
Edad al diagnóstico de los pacientes de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.

Edad al diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje (%)
<= 1 años	2	8.3
2 - 5 años	5	20.8
6 - 8 años	6	25.0
9 a más años	11	45.8
Total	24	100.0

Fuente: Expediente clínico

GRAFICO 2

Edad al diagnóstico de los pacientes con anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.



Fuente: expediente clínico

TABLA 3

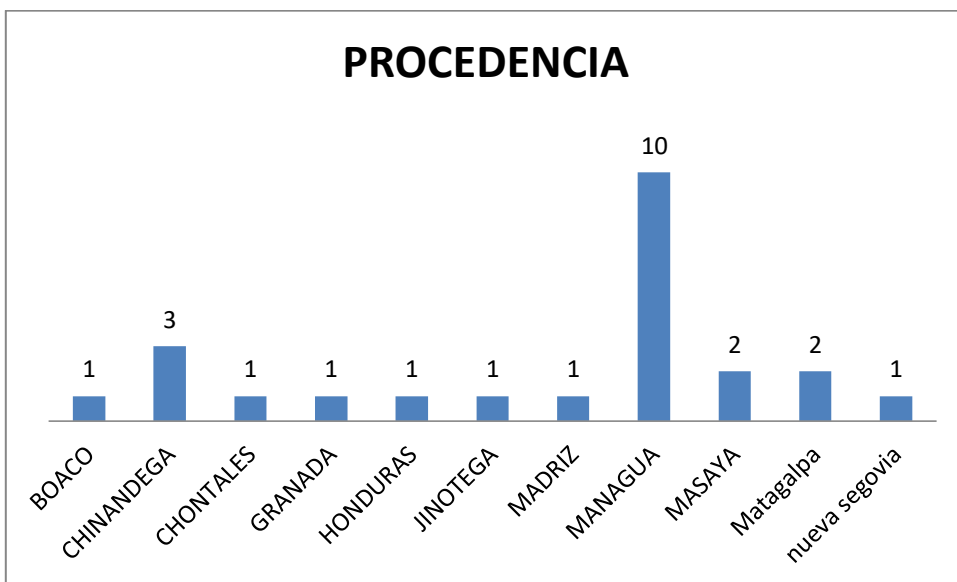
Procedencia de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje (%)
Boaco	1	4.2
Chinandega	3	12.5
Chontales	1	4.2
Granada	1	4.2
Honduras	1	4.2
Jinotega	1	4.2
Madriz	1	4.2
Managua	10	41.7
Masaya	2	8.4
Matagalpa	2	8.4
Nueva Segovia	1	4.2
Total	24	100.0

Fuente: Expediente clínico

GRAFICO 3

Procedencia de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.



Fuente: Expediente clínico

TABLA 4

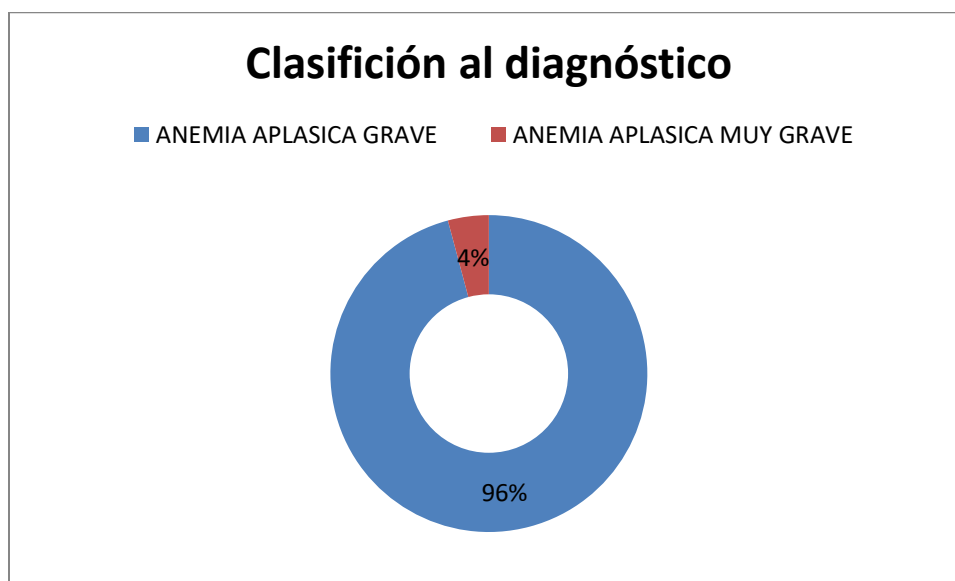
Clasificación de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.

Clasificación al diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Anemia aplásica grave	23	95.8
Anemia aplásica muy grave	1	4.2
Total	24	100.0

Fuente: expediente clínico

GRAFICO 4

Clasificación de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.



Fuente: Expediente clínico

TABLA 5

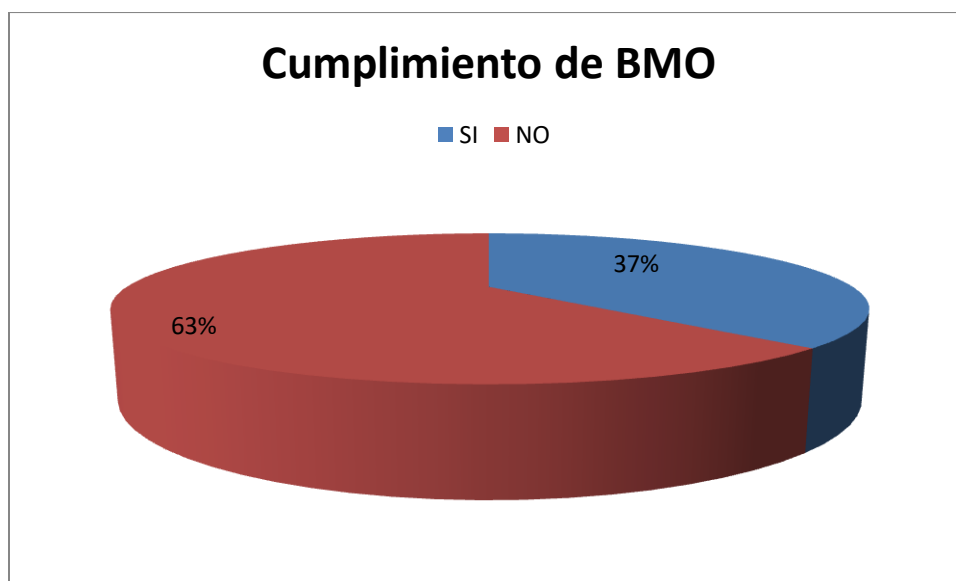
Cumplimiento de biopsia de medula ósea en los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.

Cumplimiento BMO	Frecuencia	Porcentaje
SI	9	37%
NO	15	63%

Fuente: Expediente clínico

GRAFICO 5

Cumplimiento de biopsia de medula ósea en los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.



Fuente: Expediente clínico

TABLA 6

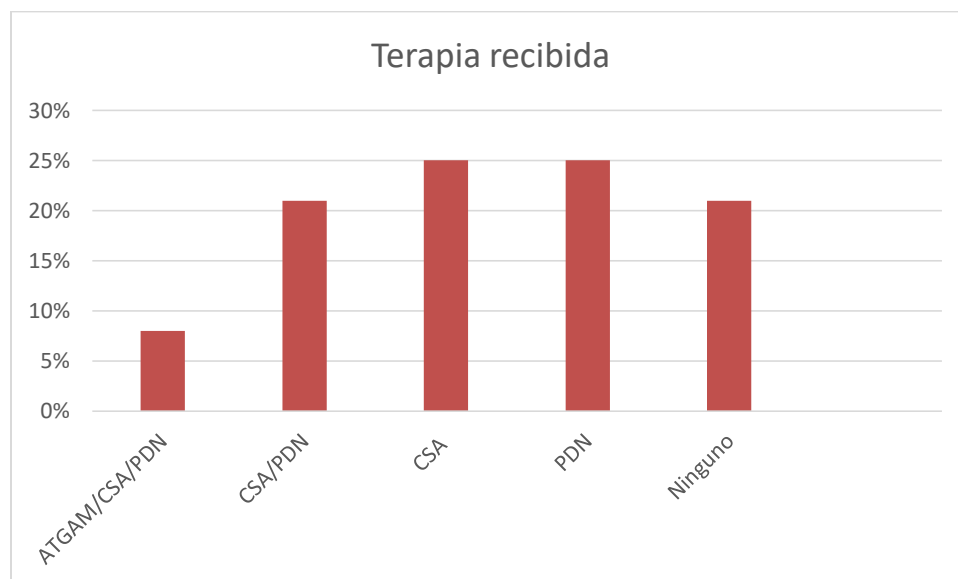
Terapia inmunosupresora recibida por pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.

Terapia recibida	Frecuencia	Porcentaje (%)
Ciclosporina	6	25
No recibieron	5	21
Prednisona	6	25
Prednisona/ciclosporina	5	21
ATGAM/CSA/PDN	2	8
Total	24	100.0

Fuente: expediente clínico

GRAFICO 6

Terapia inmunosupresora recibida por pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.



Fuente: expediente clínico

TABLA 7

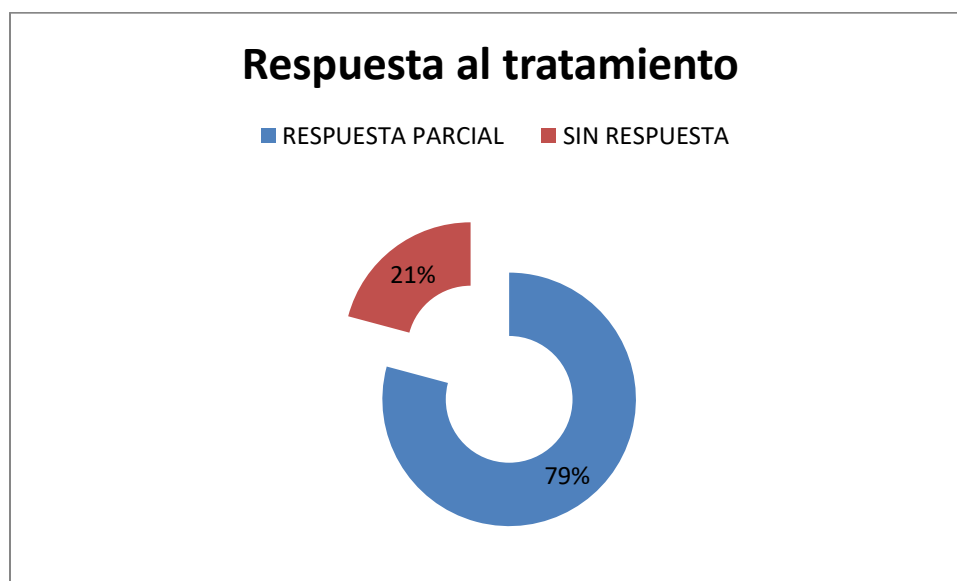
Respuesta al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.

Respuesta al tratamiento	Frecuencia	Porcentaje (%)
Respuesta parcial	19	79.2
Sin respuesta	5	20.8
Total	24	100.0

Fuente: expediente clínico

GRAFICO 7

Respuesta al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.



Fuente: expediente clínico

TABLA 8

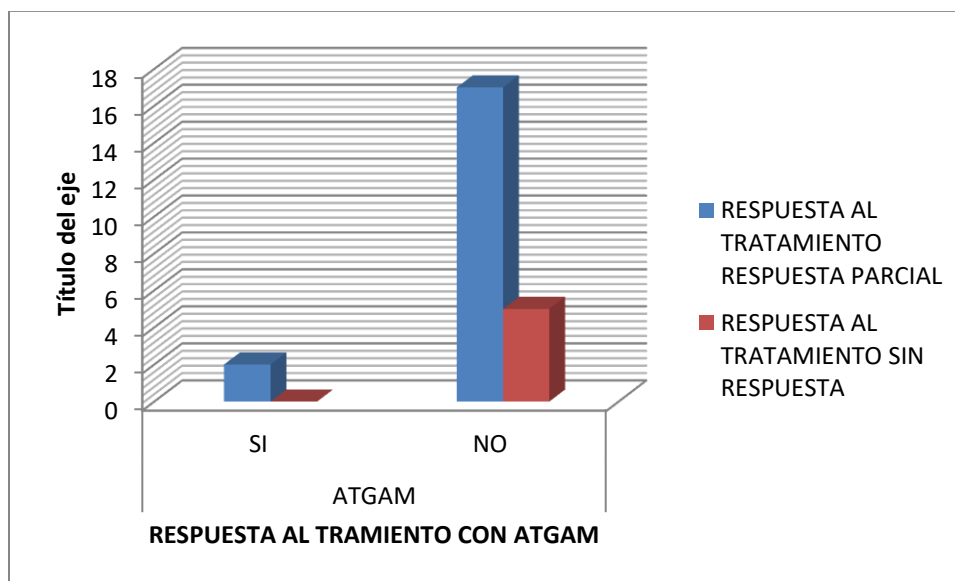
Respuesta al tratamiento con ATGAM de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.

Respuesta al tratamiento	ATGAM		Total
	Si	No	
Respuesta parcial	2 (8.2%)	17 (70.8%)	19 (79.1%)
Sin respuesta	0	5 (20.9%)	5 (20.9%)
Total	2 (8.2%)	22 (91.6%)	24 (100%)

Fuente: expediente clínico

GRAFICO 8

Respuesta al tratamiento con ATGAM de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.



Fuente: expediente clínico

TABLA 9

Condición actual de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.

Condición del paciente	Frecuencia	Porcentaje (%)
Fallecido	6	25.0
Traslado	2	8.3
Vivo	16	66.7
Total	24	100.0

Fuente: expediente clínico

GRAFICO 9

Condición actual de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica grave y muy grave en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de septiembre de 2002 a febrero de 2019.



Fuente: expediente clínico

