



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Perfil epidemiológico de las aplasias medulares en el
Hospital Nacional Dos de Mayo 1990-2011**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Hematología

AUTOR

Rommel Luis Yánac Avila

LIMA – PERÚ
2014

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	04
CAPÍTULO I: PLANEAMIENTO DEL ESTUDIO	05
1.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	05
1.2.- ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	07
1.3.- MARCO TEÓRICO.....	10
1.4.- HIPÓTESIS.....	23
1.5.- OBJETIVOS.....	23
1.5.1.- OBJETIVO GENERAL.....	23
1.5.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
CAPÍTULO II: MATERIAL Y MÉTODOS	25
2.1.- TIPO DE ESTUDIO.....	25
2.2.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	25
2.3.- UNIVERSO.....	25
2.4.- MUESTRA.....	25
2.5.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	25
2.6.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	25
2.7.- DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	25
2.7.1.- VARIABLE INDEPENDIENTE.....	25
2.7.2.- VARIABLE DEPENDIENTE.....	25
2.7.3.- VARIABLES INTERVINIENTES.....	25
2.8.- RECOLECCIÓN DE DATOS.....	26

2.8.1.- TÉCNICA.....	26
2.8.2.- INSTRUMENTO.....	26
2.9.- PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	27
CAPÍTULO III: RESULTADOS.....	28
3.1.- RESULTADOS.....	28
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN.....	35
4.1.- DISCUSIÓN Y COMENTARIOS.....	35
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	38
5.1.- CONCLUSIONES.....	38
5.2.- RECOMENDACIONES.....	38
CAPÍTULO VI: BIBLIOGRAFÍA.....	39
6.1.- BIBLIOGRAFÍA.....	39
CAPÍTULO VII: ANEXOS.....	45
7.1.- FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	47

RESUMEN

Objetivo: Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con Aplasia Medular atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo comprendido de Enero del 1990 a Diciembre del 2011.

Material y métodos: El estudio incluye 84 pacientes con Aplasia Medular tratados en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo, diagnosticados entre los años 1990 y 2011; para ello se realizó un estudio observacional analítico, no experimental, transversal. Los datos se procesaron según paquete estadístico SPSS v. 21.0 Se utilizará el Chi cuadrado para determinar la significancia estadística y los intervalos de confianza, de acuerdo al análisis bivalente de las variables consideradas (p menor de 0.05 se considera significativo).

Resultados: El 67.9% fueron varones y el 32.12% fueron mujeres. La media de la edad de los pacientes fue de 29.2 +/-13.5 años, siendo la mínima edad de 8 años y la máxima de 67 años. El 48.8% eran solteros, y el 82.1% tenían grado de instrucción secundario. El 66.7% no tuvo comorbilidades, y el dato clínico de mayor frecuencia fue la palidez, fiebre y hemorragias en el 82.1% de los casos. Hubo una mayor frecuencia de aplasia medular muy grave en el 71.4%. El 70.2% tuvo hemoglobina menor de 6gr%, el 71.4% tuvieron menos de 200 neutrófilos/mm³, el 95.2% tuvo menos de 2000 plaquetas/mm³. El 89.3% tuvo serología negativa para agentes virales. La terapia usada con mayor frecuencia fue la combinación de ciclosporina más prednisona en un 48.8% de los casos. La mayoría de los pacientes no tuvieron complicaciones (82.1%), y las complicaciones de mayor frecuencia fueron cefalea (4.8%), taquicardia (4.8%), y escalofríos (4.8%).

Conclusiones: Hubo una mayor frecuencia de pacientes del sexo masculino, solteros, con grado de instrucción secundaria. El dato clínico de mayor frecuencia fue la hemorragia, palidez y fiebre. La mayoría de los pacientes tuvieron anemia severa, neutropenia severa y plaquetopenia severa. Las complicaciones del tratamiento inmunosupresor fueron la taquicardia, cefalea y escalofríos.

Palabras Claves: Aplasia Medular, Epidemiología, Hospital Dos de Mayo.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

1.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Aplasia Medular es una condición mórbida caracterizada por la incapacidad de producción celular de la médula ósea, que afecta a todos los tipos de células sanguíneas. En concreto, con esta anemia se manifiesta un descenso de todos los tipos de células sanguíneas o pancitopenia: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas¹.

El origen de la Aplasia Medular adquirida puede ser entre otros: radiaciones, quimioterapia, terapia con medicamentos para suprimir el sistema inmunológico, toxinas como benceno o arsénico, drogas, trastornos congénitos, hepatitis infecciosa y lupus eritematoso sistémico. Si la causa es desconocida, entonces se denomina Aplasia Medular idiopática².

La anemia provoca fatiga y debilidad, la leucopenia incrementa el peligro de infecciones y la trombocitopenia condiciona sangrado a varios niveles, desde membranas mucosas, hasta órganos internos y piel. La enfermedad puede ser aguda o crónica e invariablemente es progresiva. Los factores de riesgo son desconocidos³.

Al ser generalmente anemias secundarias a otros procesos morbosos, se deben combatir eficazmente la enfermedad subyacente⁴.

Los casos leves de Aplasia Medular son tratados con terapia de

apoyo o pueden no requerir tratamiento. Las transfusiones de sangre y de plaquetas ayudan a corregir los conteos sanguíneos anormales y alivian algunos de los síntomas en casos moderados⁵.

La Aplasia Medular severa evidenciada por conteos muy bajos de células sanguíneas es una condición que puede causar la muerte. En los casos severos de la enfermedad se indica el trasplante de médula ósea para personas de 45 años o menores. Existe un tratamiento alternativo con Globulina Antitimocítica (GAT) para adultos mayores de 45 años o para aquéllos que no tienen un donante de médula ósea adecuado. La GAT es un suero de conejo que contiene anticuerpos contra células T humanas y es utilizado para suprimir el sistema inmune, permitiendo que la médula ósea recupere su función de generar células sanguíneas. Pueden usarse otros medicamentos para suprimir el sistema inmune como ciclosporina y ciclofosfamida. También se han utilizado corticoesteroides y andrógenos⁶.

Existen varias formas descritas de anemia con reticulocitopenia y escasos precursores de eritrocitos en la médula ósea. Son raras en los niños y su etiología dudosa. Se han señalado anticuerpos contra la eritropoyetina. Este tipo de anemias a veces responden bien con el uso de corticosteroides y está indicado usarlos en cualquier caso crónico. En algunos casos ha dado buen resultado el uso de inmunoglobulina intravenosa en dosis altas así como la globulina antilinfocitos⁷.

La Aplasia Medular no tratada es una enfermedad que conduce a la muerte súbita. El trasplante de médula ósea ha sido exitoso en personas jóvenes con una tasa de supervivencia a largo plazo de un 80%. Personas de más edad presentan una tasa de supervivencia del 40 al 70%⁸.

1.2.- ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Francisco Barriga et al¹ en Chile el 2007 publica un trabajo titulado: “Tratamiento de anemia aplásica severa adquirida en pacientes pediátricos con inmunosupresión y trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos”. Refiere en dicho trabajo que el manejo actual de la Aplasia Medular severa en el grupo pediátrico tiene dos aspectos: terapia de soporte y terapia específica. La terapia de soporte se realiza mediante transfusiones de productos sanguíneos, prevención y tratamiento de infecciones y uso de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas.

La terapia específica comprende:

- a) Trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogénico de un donante hermano compatible, considerado el tratamiento de elección de la Aplasia Medular severa en el paciente pediátrico y adulto joven. Más de 80% de los pacientes trasplantados tienen recuperación completa de función medular.
- b) Terapia inmunosupresora combinada con corticoides, globulina antitimocítica y un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina) por

un período de tres o más meses. Aproximadamente 60%-80% de los pacientes tratados así tienen mejoría de su función medular, la que puede ser completa o parcial.

c) TPH de donante no emparentado: se reserva para los pacientes que no tienen un donante HLA relacionado compatible y se mantienen dependientes de transfusiones o con infecciones oportunistas repetidas después de 6 meses de terapia inmunosupresora combinada. La mayoría de estos trasplantes se han hecho con donantes adultos voluntarios no emparentados obtenidos a través de registros de donantes y ocasionalmente con donantes familiares no idénticos.

Ulloa Pérez Víctor²; en el Perú el año 1999 publica un trabajo titulado: “Globulina antilinfocítica en el tratamiento de la anemia aplásica severa”. El objetivo del trabajo fue describir la experiencia en nuestro hospital en el tratamiento de anemia aplásica severa con globulina antilinfocítica. Se estudiaron 58 pacientes con Aplasia Medular severa diagnosticados entre 1988-1998 de los cuales 25 recibieron Globulina antilinfocítica (GAL), 56% de ellos eran menores a 20 años de edad, 19 de los pacientes tratados con GAL son del sexo masculino.

Resultados: Respondieron favorablemente 68% (17pacientes), la mayoría de ellos (64%) alcanzaron esta respuesta durante los primeros 6 meses. Un paciente evolucionó a Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), efectos adversos fueron leves y de

corta duración.

La terapia inmunosupresora que utiliza la combinación de GAT y ciclosporina da una respuesta entre 60% y 80% con una tasa actual de supervivencia a 5 años de alrededor de 75-85%. (Bacigalupo et al, 2006; Fuhrer et al, 1990; Locasciulli et al, 2007).

Un estudio reciente⁴ mostró que en un estudio multivariable de respuesta a 6 meses, solamente en la gente más joven, el recuento absoluto de reticulocitos (RAR) y el recuento absoluto de linfocitos (RAL) se correlacionaban bien con la respuesta a la Globulina antitimocítica (GAT). La tasa de respuesta de pacientes con RAR >20,000 cels/mm³ y RAL >1,000 cels/mm³ fue de 83% comparado con 41%, para aquellos cuyas cifras fueron inferiores.

Para la Aplasia Medular severa la sobrevida libre de evento y la tasa de respuesta al tratamiento es menor cuando se utiliza GAT como agente único y no en combinación con la ciclosporina (Bacigalupo et al, 2000)⁷ y para pacientes con Aplasia Medular no severa la terapia combinada resulto en una mejor respuesta que con la ciclosporina sola.

El inicio de la respuesta al tratamiento combinado es tardío, después de 3-4 meses. Esto significa que el paciente tendrá que seguir con la terapia transfusional regularmente y permanecerá neutropénico durante esta etapa. El relapso puede ocurrir después de la terapia inmunosupresora. Previamente se reportó un 30% de los pacientes, pero con el uso más prolongado y la disminución

más lenta de la Ciclosporina, la tasa a disminuido al 10% (Bacigalupo et al, 2000)⁷.

Los pacientes también están en riesgo de desarrollar posteriormente enfermedad clonal: Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA)8%, Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) 10%, tumores sólidos 11%^{8, 9}.

1.3.- MARCO TEÓRICO

La Aplasia Medular es una patología hematológica de aparición poco frecuente pero que compromete ampliamente el estado de salud del individuo y ante la cual las estrategias terapéuticas son muy exiguas, sobre todo si el paciente es de bajos recursos y no tiene acceso a la Seguridad Social.

La primera descripción sobre la enfermedad corresponde a Erlich en 1888, en la que comunica un caso de anemia, leucopenia, trombocitopenia y ausencia de regeneración medular, en una paciente joven embarazada, que fallece como consecuencia de la anemia y la neutropenia severa, encontrando en la necropsia médula ósea grasa y ausencia de hematopoyesis.

Este término, fue aplicado por muchos años, pero confundiéndose con otras patologías que cursan con pancitopenia. Blumer en 1905, objeta el término de anemia aplásica, porque muchos pacientes no mostraban hipocelularidad de la médula ósea, sino

mas bien asociación con incremento linfoide. Dos años después Luzatto, describe pacientes con pancitopenia, con médula ósea normo o hiper celular, denominándolos como, “anemia pseudoaplástica”. Rhoads y Baker, tratan de unificar los criterios anteriores en una revisión de cien casos, reuniendo las diversas manifestaciones hematológicas, e introducen el término de “anemia refractaria” y la dividen en primaria o idiopática y secundaria, pero considerando dentro de la segunda casos de tumores y leucemias. Bonford y Rhoads, en 1941, dan mayor certeza a la denominación de “anemia refractaria”, pero incluyendo dentro de ella casos de mielofibrosis.

Posteriormente, se han publicado en 1982 Camitta y Thomas 1984, revisiones muy completas, que han permitido establecer los criterios diagnósticos definitivos. Sin embargo, se observó que la mayoría de pacientes, fallecían a los seis meses de establecido el diagnóstico, estos datos llevaron a definir criterios ya no diagnósticos que habían sido clarificados, sino parámetros que pudieran evaluar, la evolución, los cuales fueron definidos por Camita y son lo que se usan internacionalmente hasta ahora.

Entonces el término Aplasia Medular, describe un síndrome clínico en el cual hay anemia, neutropenia, plaquetopenia, y la médula ósea muestra acentuada disminución de los precursores hematopoyéticos con reemplazo por tejido graso.

Desde la introducción de la Globulina Antitimocítica (GAT) y el

trasplante de médula ósea (TMO), se ha experimentado un cambio drástico en la supervivencia de los pacientes y además es posible obtener la curación en un determinado grupo los mismos.

FISIOPATOLOGÍA:

En la mayoría de los casos la Aplasia Medular es una enfermedad inmunológicamente mediada, en la que participan la célula T como efector y las células progenitoras hematopoyéticas como blanco. La respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor es una evidencia remarcable del mecanismo inmune subyacente.

La destrucción de la médula ósea mediada por la célula T fue inferida desde hace décadas a partir de la recuperación de la hematopoyesis en pacientes que lograron prendimiento del trasplante alogénico de células hematopoyéticas de médula ósea.

En los experimentos iniciales de laboratorio, la remoción de los linfocitos de médulas aplásicas mejoraron el número de colonias en el cultivo, y la adición de linfocitos a la médula normal inhibía la hematopoyesis in vitro.

Las células efectoras fueron identificadas por inmunofenotipaje como células T citotóxicas activadas, de perfil Th1, especialmente IFN γ .

El impacto del ataque de la célula T en la médula ósea puede ser modelado in vitro e in vivo. IFN- γ y el TNF- α en altas dosis reducen el número de progenitores hematopoyéticos humanos in

vitro. Las citokinas inducen eficientemente la apoptosis en células CD34+, al menos parcialmente a través de la vía de muerte celular dependiente del Fas.

El mecanismo postulado de destrucción inmune de la hematopoyesis es el siguiente: los antígenos son presentados a los linfocitos por las células presentadoras de antígenos que estimulan a las células T a activarse y proliferar, a la vez secretan citokinas como el IFN y el TNF que regulan a su vez la expresión de otros receptores celulares como el del Fas que induce la apoptosis de las células progenitoras hematopoyéticas a través de su unión con el Fas ligando. Algunos efectos del IFN son mediados por el factor regulador del IFN (IRF-1), el cual inhibe la transcripción de genes celulares y la entrada en el ciclo celular. El IFN- γ es un potente inductor de muchos genes celulares que incluyen la oxido nítrico sintetasa inducible y la producción de oxido nítrico tóxico, que puede adicionalmente difundir efectos tóxicos.

Sin embargo, no está aún claro por qué las células T están activadas en la Aplasia Medular. El HLA-DR 15 está sobreexpresado en estos pacientes, sugiriendo un rol para el reconocimiento antigénico y su presencia es predictiva de una mejor respuesta a ciclosporina. Los polimorfismos en los genes de las citokinas asociados con un incremento de la respuesta inmune también son muy prevalentes. Las alteraciones en la secuencia de nucleótidos y en la regulación génica sugieren una base genética

para la activación aberrante de la célula T. El análisis transcripcional en todo el genoma de las células T de los pacientes con Aplasia Medular involucra componentes de la inmunidad innata como los receptores Toll-like y las células Natural killer. El ataque inmune conduce a la falla medular. La “anhematopoyesis” fue inferida a partir de la apariencia vacía de la médula durante el estudio anátomo-patológico. Tanto la palidez de la biopsia de médula ósea o las espículas vacías en el aspirado, pocos o ningún CD34+ en la citometría de flujo y cantidades mínimas de colonias derivadas de los progenitores en medios semisólidos, reflejan la severa reducción en las células hematopoyéticas que define la enfermedad.

Una característica peculiar de los glóbulos blancos en la Aplasia Medular son los telómeros cortos. Este acortamiento fue inicialmente atribuido al desgaste de las células progenitoras hematopoyéticas. Sin embargo, análisis posteriores concluyeron que existía una base genética para la deficiencia de telómeros.

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

Las cuentas sanguíneas proveen una distinción entre las aplasias moderadas y severas, y consecuentemente la evaluación de la urgencia de la terapia. El aspirado de médula ósea y la biopsia son necesarios para la determinación de la celularidad y la exclusión de otras patologías. La presencia de blastos o abundantes

megacariocitos no es compatible con el diagnóstico. La elevación de las transaminasas puede apuntar hacia un síndrome Aplasia Medular/Hepatitis. La citometría de flujo debe ser usada para descartar síndromes linfoproliferativos tales como la Leucemia Linfocítica Granular de células T grandes o malignidades linfoides ocultas, especialmente la Leucemia de Células Peludas, las cuales pueden imitar la Aplasia Medular.

Se debe realizar citometría de flujo de los eritrocitos y granulocitos para establecer la presencia de la clona de HPN. La presencia de estas clonas está asociada a una buena respuesta a la terapia inmunosupresora.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE APLASIA MEDULAR.

1) Disminución de la celularidad hemopoyética en la médula ósea (<25% de la normalidad).

2) Ausencia de:

- Mielodisplasia (morfología y citogenética de médula ósea).
- Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (análisis por citometría de flujo).
- Enfermedad de Fanconi (ausencia de fragilidad cromosómica en muestra de sangre periférica).

CRITERIOS DE GRAVEDAD.

a) Grave: al menos dos de los siguientes criterios:

- Neutrófilos < 500 cels /mm³
- Plaquetas <20,000/mm³
- Reticulocitos corregidos por el hematocrito < 1 %

b) muy grave:

- Neutrófilos < 200 cels/mm³
- Resto de parámetros igual al anterior

c) moderada:

- Neutrófilos > 500 cels/mm³
-

TRATAMIENTO DE LA APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA: VALORACIÓN DE LA RESPUESTA.

La elección entre las dos líneas de tratamiento: trasplante o inmunosupresión, depende de la disponibilidad de donante HLA compatible, de la edad del paciente y de la gravedad de la aplasia. Al inicio del tratamiento se debe de tener constancia del resultado de las exploraciones diagnosticas obligatorias, fundamentalmente: la histología medular, pruebas de hemoglobinuria paroxística nocturna, cariotipo de médula óseas y análisis de fragilidad cromosómica en sangre periférica.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS (TPH):

Será la primera opción de tratamiento para los pacientes con

donante familiar histocompatible para HLA clase I y II, con edad < 45 años y con presentación grave o muy grave y para los pacientes con edad de hasta 50 años con formas de presentación muy graves. Como segunda opción para todos los pacientes que, independientemente de la edad y gravedad, no respondan al tratamiento inmunosupresor.

Tratamiento inmunosupresor se indica en los pacientes que no reúnan los criterios de trasplante como primera opción.

CRITERIOS DE RESPUESTA:

	Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta
Hemoglobina	≥ 12 g/dl	≥ 8 g/dl sin requerimientos trasfusionales	Resto.
Neutrófilos	$\geq 1.500 \times 10^6/l$	$\geq 500 \times 10^6/l$	Resto.
Plaquetas	$\geq 100.000 \times 10^6/l$	$\geq 20.000 \times 10^6/l$ sin requerimientos trasfusionales	Resto.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

PARA CANDIDATOS A TRASPLANTE: Conviene restringir las transfusiones pre-trasplante a las imprescindibles. En caso de ser necesarias, excluir como donante/s de la transfusión al futuro donante, evitando también a los padres y otros hermanos. En el período pre-trasplante, es

necesario irradiar los hemoderivados (> 25 Gy) y si no se pueden irradiar, deben ser desleucocitados para evitar al máximo la sensibilización y por tanto el riesgo de fracaso del implante. Los pacientes recibirán también productos CMV(-) o desleucocitados por filtración mientras no se conozca su serología para CMV. La serología CMV por fijación de complemento se considerará negativa si se confirma por ELISA . En el período pos-trasplante es obligatoria la irradiación de todos los hemoderivados.

En general, se administrarán las transfusiones de plaquetas sólo cuando el paciente presente síndrome hemorrágico, o cuando el número de plaquetas se encuentre menos de $10,000 \times 10^9/L$. En el caso de estar recibiendo tratamiento inmunosupresor, recibirán transfusiones profilácticas de plaquetas según el dintel que tenga establecido cada centro. Para los pacientes CMV (-), los concentrados de plaquetas y de hematíes deben de estar desleucocitados por filtración. Se recomienda utilizar plaquetas obtenidas por aféresis y el uso de productos previamente irradiados.

Los pacientes hospitalizados con aplasia medular grave y en fase de neutropenia y sometidos a tratamiento inmunosupresor, seguirán medidas de aislamiento y asepsia. Todo paciente con neutrófilos $< 500 \text{ cels/mm}^3$ y que presente fiebre $\geq 38 \text{ }^\circ\text{C}$ debe ser hospitalizado y tratado de acuerdo con el protocolo de infecciones en neutropenia febril vigentes en cada servicio.

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

Criterios de inclusión

A) Alogénico

Primera opción:

- 1.-Pacientes con donante familiar histocompatible en HLA clase I y II
- 2.-Pacientes con Aplasia Medular graves o muy graves con edad < 40 años.
- 3.- Pacientes muy graves con edad 41-50 años

Segunda opción:

Fracaso del tratamiento inmunosupresor.

TMO alogénico no relacionado: Se indica el inicio de la búsqueda en pacientes jóvenes, tras fracaso del primer tratamiento inmunosupresor. De proceder al trasplante, se requiere compatibilidad 6 de 6 a nivel molecular. La edad elegida para la indicación se deja a criterio de cada centro.

B) Singénico

Primera opción en todos los pacientes.

Fuente de progenitores hematopoyéticos

Se recomienda el empleo de células progenitoras hematopoyéticas de MÉDULA OSEA (con la excepción del SINGÉNICO), de lo contrario se usará células progenitoras hematopoyéticas de colectadas de sangre periférica.

Número de células nucleadas totales (CNT):

-- Mínimo: $> 3 \times 10^8$ /kg de peso del receptor.

-- Ideal: $> 4 \times 10^8$ /kg de peso del receptor.

Se recomienda cuantificar (aunque sea a posteriori), la cantidad de células CD34+, CD3+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD56+/CD3- y CD19 infundidas.

Condicionamiento

A) Alogénico

Gammaglobulina antitimocítica (GAT): 7.5 mg/kg/día (días -5, -4, -3) +

Ciclofosfamida: 50 mg/kg/día (días -5, -4, -3, -2).

B) Singénico

Ciclofosfamida (50 mg/kg/día) (días -5, -4, -3, -2).

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN APLASIAS GRAVES Y MUY GRAVES.

Criterios de inclusión

- No ser candidato a TPH.
 - No haber recibido tratamiento inmunosupresor con gammaglobulina antilinfocito o antitimocito o ciclosporina A.
- Aplasia no constitucionales.

Pauta de tratamiento

Gammaglobulina antitimocito de conejo (Timoglobulina):

Dosis recomendada es de 3,75 mg/ Kg/ día (día 1 a 5)

Si se decide utilizar *Gammaglobulina antitimocito de caballo (Linfoglobulina):*

Dosis: 15 mg/kg/día (día 1 a 5) en infusión de al menos 6 horas de duración por un catéter venoso central.

Metilprednisolona: 2 mg/kg/día (día 1 a 5) i.v. repartida en dos dosis: 1 mg/kg/día (día 6 a 11) i.v. u oral, en dos dosis. Disminución progresiva en 10 días (12 a 21) i.v. u oral en una dosis matutina.

Ciclosporina A: 8 mg /kg/día repartida en dos tomas (día 1 a 90) y ajustando las dosis para mantener niveles entre 150 y 250 ng/ml (monoclonal específico).

G-CSF (no glicosilado o glicosilado) 5 mcg/kg/día por vía subcutánea, días 1 a 21. A partir del día 22 solamente si la cifra de neutrófilos es inferior a 200 cels/mm³ y se haya comprobado, previamente, su eficacia. Como medida de soporte frente a infecciones recurrentes si se ha demostrado eficaz para ello.

Valoración en el día 90 de tratamiento y conducta posterior:

1.-**Respuesta completa**, hacer controles clínico-analíticos y disminuir la dosis de ciclosporina A a lo largo de los siguientes

nueve meses.

2.-Respuesta parcial, mantener la dosis de ciclosporina A hasta observar respuesta completa o mantenimiento de la respuesta parcial durante un período máximo de dos años. Disminuir la dosis de ciclosporina A a lo largo de los siguientes 9 meses. Si el paciente recae al suspender la dosis de ciclosporina A, ésta debe reiniciarse y comprobar la dependencia de la respuesta. Si existe dependencia, debe de mantenerse el tratamiento. Si fracaso de respuesta, seguir pauta según punto 3.

3.-Ausencia de respuesta:

A) TMO si se dispone de donante familiar histocompatible y la edad del paciente es < de 50 años.

B) En el resto de casos:

Mantener la dosis de Ciclosporina A e iniciar segundo curso de Gammaglobulina antitimocito de conejo (Timoglobulina) 3.75/mg/kg/día x 5 días (día 91 a 95) por un catéter central.

Metilprednisolona: 2 mg/kg/día (día 91 a 95) i.v. repartida en dos dosis: 1mg/kg/día (día 96 a 101) i.v. u oral, en dos dosis. Disminución progresiva hasta supresión en 10 días (día 102 a 111), vía oral, una dosis matutina.

G-CSF 5 mcg/kg/día por vía subcutánea, días 91 a 112. A partir del día 113 solamente si la cifra de neutrófilos es inferior a 200 cels/mm³ y se haya comprobado, previamente, su eficacia.

Valoración en el día 180 y conducta posterior:

1.-Respuesta completa, hacer controles clínico-analíticos. Disminuir la dosis de ciclosporina A a lo largo de los siguientes nueve meses.

2.-Respuesta parcial, mantener la dosis de ciclosporina A hasta observar respuesta completa o mantenimiento de la respuesta parcial durante un período máximo de dos años. Disminuir la dosis de ciclosporina A a lo largo de los siguientes nueve meses. Tanto en caso de respuesta completa como parcial, si el paciente recae al suspender la dosis de ciclosporina A, ésta debe reiniciarse y comprobar la dependencia de la respuesta. Si existe dependencia, debe de mantenerse el tratamiento. Si fracasara, debe considerarse como ausencia de respuesta en ese momento.

3.-Ausencia de respuesta: Valorar la administración de Micofenolato Mofetil.

1.4 HIPOTESIS

No aplicable para el tipo de estudio, por ser descriptivo.

1.5.- OBJETIVOS

1.5.1.- OBJETIVO GENERAL

Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con Aplasia Medular atendidos en el servicio de Hematología del Hospital

Nacional Dos de Mayo en el periodo comprendido de Enero del 1990 a Diciembre del 2011.

1.5.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características clínicas de los pacientes con Aplasia Medular atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo comprendido de Enero del 1990 a Diciembre del 2011.

Describir las características sociodemográficas de los pacientes con Aplasia Medular atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo comprendido de Enero del 1990 a Diciembre del 2011.

Describir las características laboratoriales de los pacientes con Aplasia Medular atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo comprendido de Enero del 1990 a Diciembre del 2011.

Describir las complicaciones de los pacientes con Aplasia Medular atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo comprendido de Enero del 1990 a Diciembre del 2011.

CAPÍTULO II

MATERIAL Y MÉTODOS

2.1.- TIPO DE ESTUDIO

- Según la intervención: Observacional
- Según el tiempo de estudio: Retrospectivo.
- Búsqueda causalidad: Transversal.

2.2.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Descriptivo.

2.3.- UNIVERSO

Pacientes con diagnóstico de Aplasia Medular del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo, diagnosticados entre los años 1990 y 2011.

2.4.- MUESTRA

La muestra será nuestra población.

2.5.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con Aplasia Medular, diagnosticados en el servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 1990 y 2011. Pacientes con datos completos en sus historias clínicas.

2.6.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con datos incompletos en sus historias clínicas.

2.7.- DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICOS: Sexo, edad, lugar de nacimiento.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Tipo de Aplasia Medular, terapia recibida, respuesta a la terapia, complicaciones de la terapia, tiempo de enfermedad, tipo de sangrado, aparición de fiebre, síntomas de anemia.

Antecedentes: Hipertensión arterial, nefropatía crónica, hepatopatía crónica, Diabetes Mellitus.

CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES: Hemograma, Aspirado de médula ósea, Biopsia de médula ósea, Bioquímica Hepática, Bioquímica Renal, Serología viral.

2.8.- RECOLECCIÓN DE DATOS

2.8.1.- TÉCNICA

Fuente primaria: Datos obtenidos del libro de registro de procedimientos de estudio de médula ósea (aspirado de médula ósea, biopsia ósea) e historias clínicas de los pacientes atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Técnica de recolección de información: Llenado de un formato de recolección de datos. En primer lugar se revisará el libro de registro de procedimientos de estudio de médula ósea del Hospital Nacional Dos de Mayo, posteriormente se revisará la historia clínica de los pacientes para el llenado de la ficha de recolección de datos.

2.8.2.- INSTRUMENTO

Toda la información obtenida en base a las variables planteadas fue recopilada en una Ficha de Recolección de Datos de elaboración propia (ver anexo).

2.9.- PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos durante la investigación, por medio de la ficha de recolección de datos, se ordenaron y procesaron en una computadora personal, valiéndonos de los programas Microsoft Excel v.2007, SPSS v.21.0 y Epidat v.3.1. Se observaron y analizaron los resultados y la posible aparición de relaciones entre ellos utilizando el método Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas y el test de Student para variables cuantitativas ($P < 0.05$).

CAPÍTULO III

RESULTADOS

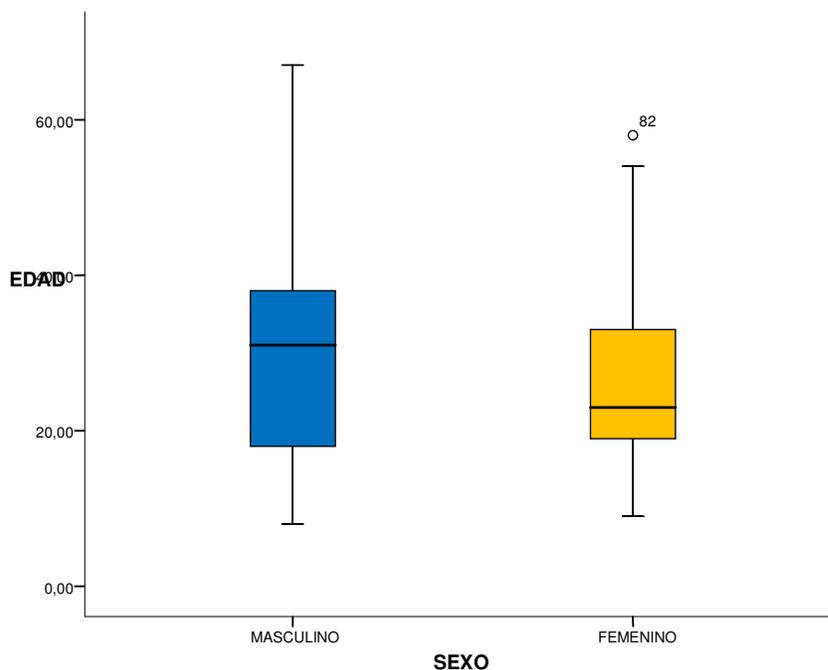
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Nuestro estudio estuvo conformado por 84 pacientes de los cuales el 67.9% fueron varones y el 32.12% fueron mujeres. La media de la edad de los pacientes fue de 29.2 +/-13.5 años, siendo la mínima edad de 8 años y la máxima de 67 años. La media de la edad de los varones fue de 30.3+/-13.7 años, y de las mujeres fue de 27+/-13 años.

SEXO	MEDIA	N	DESV. TÍP.	MÍNIMO	MÁXIMO	% DEL TOTAL
MASCULINO	30.3684	57	13.76672	8.00	67.00	67.9%
FEMENINO	27.0370	27	13.00734	9.00	58.00	32.1%
TOTAL	29.2976	84	13.53957	8.00	67.00	100.0%

Fuente: ficha de recolección de datos

GRÁFICO N°01
MEDIA DE LA EDAD SEGÚN SEXO DE LOS PACIENTES CON APLASIA
MEDULAR

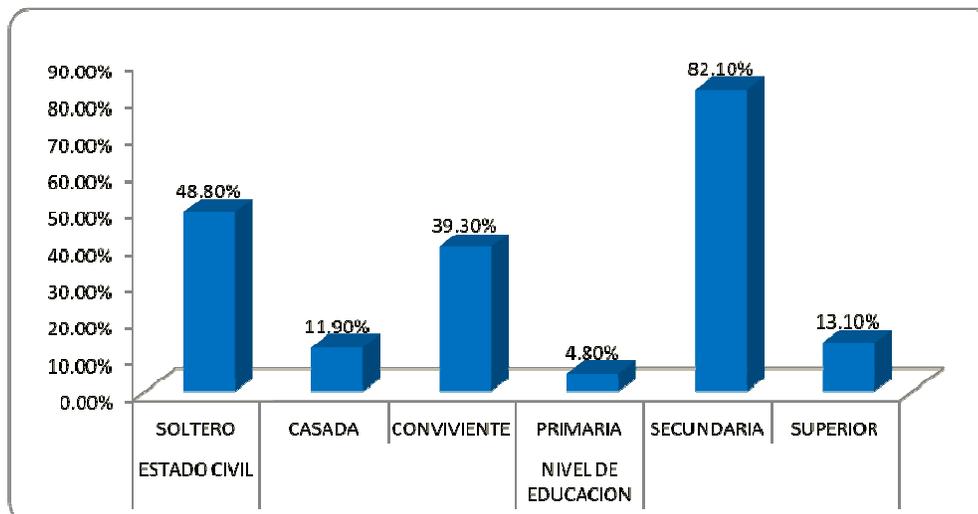


En cuanto a las **características sociodemográficas** de los pacientes con Aplasia Medular encontramos que el 48.8% eran solteros, y el 82.1% tenían grado de instrucción secundaria.

TABLA N°02			
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON APLASIA			
MEDULAR			
		N	%
ESTADO CIVIL	SOLTERO	41	48.8%
	CASADA	10	11.9%
	CONVIVIENTE	33	39.3%
NIVEL DE EDUCACIÓN	PRIMARIA	4	4.8%
	SECUNDARIA	69	82.1%
	SUPERIOR	11	13.1%

Fuente: ficha de recolección de datos

GRÁFICO N°02
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES
CON APLASIA MEDULAR



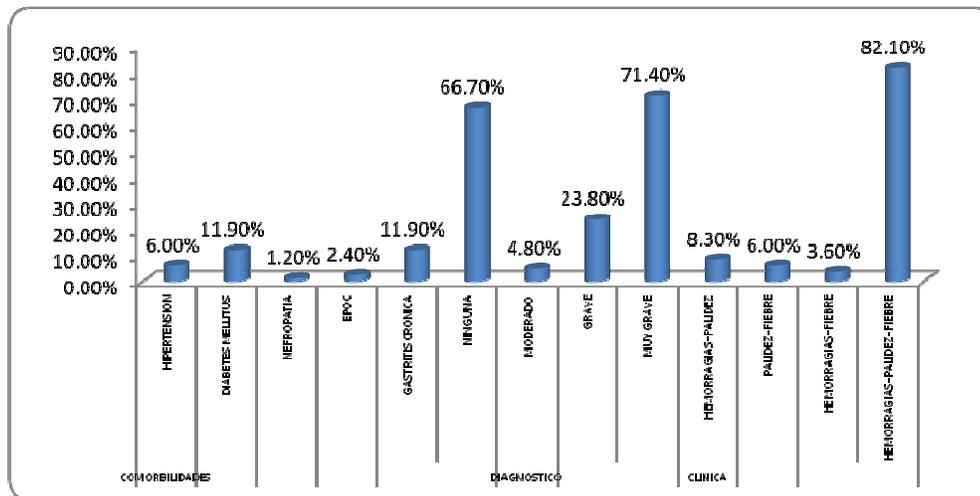
En cuanto a las **características clínicas** encontramos que el 66.7% no tuvo comorbilidades, y el dato clínico de mayor frecuencia fue la palidez, fiebre y hemorragias en el 82.1% de los casos. Hubo una mayor frecuencia de Aplasia Medular muy grave en el 71.4% de los casos.

TABLA N°03
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON APLASIA MEDULAR

		N	%
COMORBILIDADES	HIPERTENSION	5	6.0 %
	DIABETES MELLITUS	10	11.9 %
	NEFROPATIA	1	1.2 %
	EPOC	2	2.4 %
	GASTRITIS CRONICA	10	11.9 %
	NINGUNA	56	66.7 %
DIAGNÓSTICO	MODERADO	4	4.8 %
	GRAVE	20	23.8 %
	MUY GRAVE	60	71.4 %
CLÍNICA	HEMORRAGIAS+PALIDEZ	7	8.3 %
	PALIDEZ+FIEBRE	5	6.0 %
	HEMORRAGIAS+FIEBRE	3	3.6 %
	HEMORRAGIAS+PALIDEZ+FIEBRE	69	82.1 %

Fuente: ficha de recolección de datos

GRÁFICO N°03
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON APLASIA MEDULAR



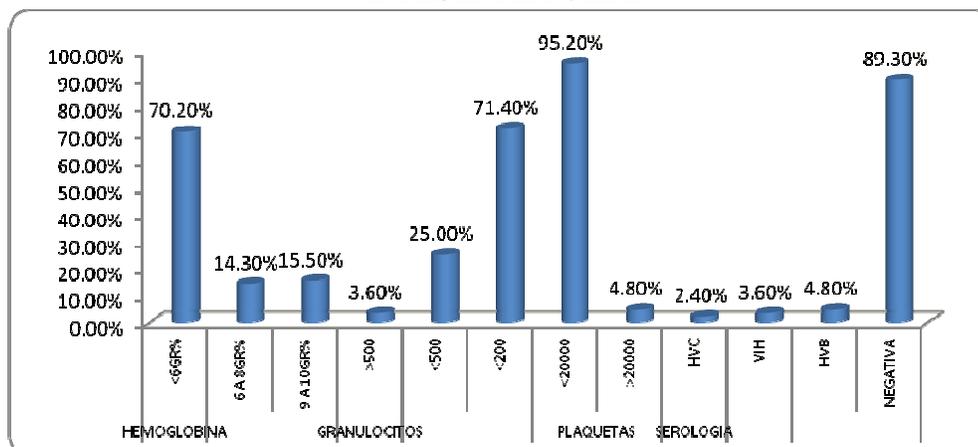
En cuanto a las **características laboratoriales** de los pacientes con Aplasia Medular encontramos que el 70.2% tuvo hemoglobina menor de 6gr%, el 71.4% tuvo recuento de neutrófilos menor de 200 células/mm³, el 95.2% tuvo recuento de plaquetas menor de 20,000. El 89.3% tuvo serología negativa, y de los que tuvieron serología positiva el 4.8% fue a HVB.

TABLA N°04
CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES DE LOS PACIENTES CON APLASIA MEDULAR

		N	%
HEMOGLOBINA	<6GR %	59	70.2%
	6 A 8GR %	12	14.3%
	9 A 10GR %	13	15.5%
GRANULOCITOS	>500	3	3.6%
	<500	21	25.0%
	<200	60	71.4%
PLAQUETAS	<20000	80	95.2%
	>20000	4	4.8%
SEROLOGIA	HVC	2	2.4%
	VIH	3	3.6%
	HVB	4	4.8%
	NEGATIVA	75	89.3%

Fuente: ficha de recolección de datos

GRÁFICO N°04
CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES DE LOS PACIENTES CON
APLASIA MEDULAR



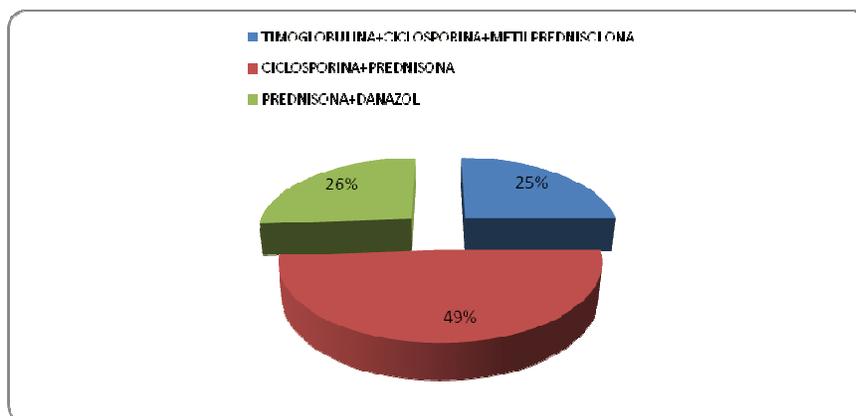
La **terapia usada** con mayor frecuencia fue la combinación de ciclosporina mas prednisona en un 48.8% de los casos.

TABLA N°05
CARACTERÍSTICAS TERAPÉUTICAS DE LOS PACIENTES CON APLASIA MEDULAR

		N	%
TERAPIA INMUNOSUPRESORA	TIMOGLOBULINA+CICLOSPORINA+METILPREDNISOLONA	21	25.0%
	CICLOSPORINA+PREDNISONA	41	48.8%
	PREDNISONA+DANAZOL	22	26.2%
VÁLIDOS		84	100.0%

Fuente: ficha de recolección de datos

GRÁFICO N°05
CARACTERÍSTICAS TERAPÉUTICAS DE LOS PACIENTES CON
APLASIA MEDULAR

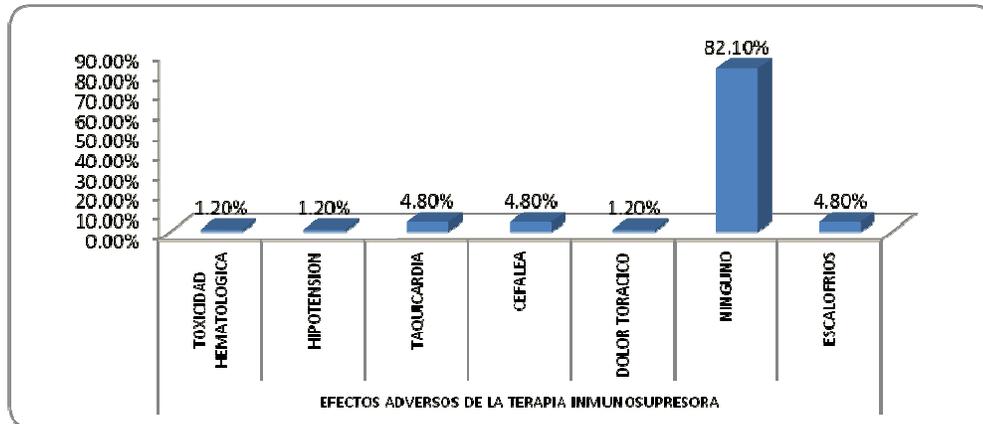


En cuanto a las **complicaciones** encontramos que la mayoría de los pacientes no tuvieron complicaciones (82.1%), y las complicaciones de mayor frecuencia fue la cefalea (4.8%), taquicardia (4.8%), y escalofríos (4.8%)

	N	%	
EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA	TOXICIDAD HEMATOLOGICA	1	1.2%
	HIPOTENSION	1	1.2%
	TAQUICARDIA	4	4.8%
	CEFALEA	4	4.8%
	DOLOR TORACICO	1	1.2%
	NINGUNO	69	82.1%
	ESCALOFRIOS	4	4.8%
TOTAL	84	100.0%	

Fuente: ficha de recolección de datos

GRÁFICO N°06
COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON APLASIA MEDULAR



Los pacientes con Aplasia Medular muy grave se caracterizaron por ser de sexo masculino (70%), solteros (46.7%), con grado de instrucción secundaria (78.3%), con diabetes (13.3%), que ingresaron por hemorragia-fiebre-palidez (80%), con hemoglobina menor de 6gr% (98.3%), con neutrófilos menor de 200 (100%), con serología positiva para virus de la hepatitis B (6.7%), que recibieron ciclosporina más prednisona (38.3%), cuyo efecto adverso mas frecuente fue la cefalea, taquicardia y escalofríos.

TABLA N°07
GRADO DE APLASIA MEDULAR SEGÚN VARIABLES ESTUDIADAS

		DIAGNOSTICO					
		MODERADO		GRAVE		MUY GRAVE	
		N	%	N	%	N	%
SEXO	MASCULINO	3	75.0%	12	60.0%	42	70.0%
	FEMENINO	1	25.0%	8	40.0%	18	30.0%
ESTADO CIVIL	SOLTERO	4	100.0%	9	45.0%	28	46.7%
	CASADA	0	.0%	1	5.0%	9	15.0%
	CONVIVIENTE	0	.0%	10	50.0%	23	38.3%
NIVEL DE EDUCACIÓN	PRIMARIA	2	50.0%	0	.0%	2	3.3%
	SECUNDARIA	2	50.0%	20	100.0%	47	78.3%
	SUPERIOR	0	.0%	0	.0%	11	18.3%
COMORBILIDADES	HIPERTENSION	0	.0%	2	10.0%	3	5.0%
	DIABETES MELLITUS	0	.0%	2	10.0%	8	13.3%
	NEFROPATIA	0	.0%	0	.0%	1	1.7%
	EPOC	0	.0%	0	.0%	2	3.3%
	GASTRITIS CRONICA	0	.0%	4	20.0%	6	10.0%
	NINGUNA	4	100.0%	12	60.0%	40	66.7%
CLÍNICA	HEMORRAGIAS+PALIDEZ	0	.0%	2	10.0%	5	8.3%
	PALIDEZ+FIEBRE	1	25.0%	0	.0%	4	6.7%
	HEMORRAGIAS+FIEBRE	0	.0%	0	.0%	3	5.0%
	HEMORRAGIAS+PALIDEZ+FIEBRE	3	75.0%	18	90.0%	48	80.0%
HEMOGLOBINA	<6GR%	0	.0%	0	.0%	59	98.3%
	6 A 8GR%	1	25.0%	10	50.0%	1	1.7%
	9 A 10GR%	3	75.0%	10	50.0%	0	.0%
GRANULOCITOS	>500	3	75.0%	0	.0%	0	.0%
	<500	1	25.0%	20	100.0%	0	.0%
	<200	0	.0%	0	.0%	60	100.0%
SEROLOGÍA	HVC	0	.0%	2	10.0%	0	.0%
	VIH	0	.0%	0	.0%	3	5.0%
	HVB	0	.0%	0	.0%	4	6.7%
	NEGATIVA	4	100.0%	18	90.0%	53	88.3%
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	TIMOGLOBULINA+CICLOSPORINA +METILPREDNISOLONA	2	50.0%	2	10.0%	17	28.3%
	CICLOSPORINA+PREDNISONA	1	25.0%	17	85.0%	23	38.3%
	PREDNISONA+DANAZOL	1	25.0%	1	5.0%	20	33.3%
EFECTOS ADVERSOS TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	TOXICIDAD HEMATOLOGICA	0	.0%	0	.0%	1	1.7%
	HIPOTENSION	1	25.0%	0	.0%	0	.0%
	TAQUICARDIA	1	25.0%	0	.0%	3	5.0%
	CEFALEA	0	.0%	1	5.0%	3	5.0%
	DISNEA	0	.0%	0	.0%	0	.0%
	DOLOR TORACICO	0	.0%	0	.0%	1	1.7%
	NINGUNO	2	50.0%	18	90.0%	49	81.7%
	ESCALOFRIOS	0	.0%	1	5.0%	3	5.0%

Fuente: ficha de recolección de datos

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

Se reporta un predominio del sexo masculino en los casos evaluados, lo cual difiere de estudios previos realizados que reportan una incidencia homogénea.

El grupo pediátrico estuvo conformado por 12 pacientes menores de 15 años, tratados en su mayoría con terapia inmunosupresora combinada coincidiendo con lo reportado por Francisco Barriga et al¹ quien refiere que el manejo actual de la Aplasias Medulares en el grupo pediátrico tiene dos aspectos: terapia de soporte y terapia específica.

La terapia de soporte se realiza mediante transfusiones de productos sanguíneos, prevención y tratamiento de infecciones y uso de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas.

Encontramos que la terapia usada con mayor frecuencia fue la combinación de ciclosporina más prednisona en un 48.8% de los casos, debido a la disponibilidad de los medicamentos en el Hospital Dos de Mayo y a la cobertura dada por el Seguro Integral de Salud (SIS), dato que es disímil a lo reportado por Ulloa Pérez Víctor² quien reporta la experiencia en el tratamiento de Aplasia

Medular severa con Globulina Antitimocítica, mostrando respuestas favorables en el 68% (17pacientes), la mayoría de ellos (64%) alcanzaron esta respuesta durante los primeros 6 meses. Un paciente evolucionó a Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), efectos adversos fueron leves y de corta duración.

Encontramos en nuestro estudio que el que el 70.2% tuvo hemoglobina menor de 6gr%, el 71.4% tuvo recuento de neutrófilos menor de 200 células/mm³, el 95.2% tuvo recuento de plaquetas menor de 20,000, datos que se asemejan al estudio de Alter et al⁴ donde se informa que la mayoría de pacientes debuta con un cuadro de pancitopenia severa con clínica de anemia sintomática y sangrado cutáneo y/o de mucosas.

Encontramos que la terapia usada para la Aplasia Medular es la terapia combinada , siendo la de mayor frecuencia la combinación de ciclosporina y prednisona (48.8%), por lo que coincidimos con lo reportado por Bacigalupo et al⁷ quien refiere que para la Anemia Aplásica severa la sobrevida libre de evento y la tasa de respuesta al tratamiento es mayor cuando se utiliza la terapia combinada con Timoglobulina y ciclosporina y es menor cuando se utiliza Timoglobulina como agente único.

Asimismo en la Aplasia Medular no severa la terapia combinada resultó en una mejor respuesta que con la ciclosporina sola.

En vista que la respuesta al tratamiento aún se evidencia a partir del tercer mes de tratamiento se requiere contar con el soporte trasfusional compensatorio y manejar las interurrencias infecciosas que se presenten.

Aunque algunos trabajos ^{27,31,33} reportan la posibilidad de evolución de clonas anormales hacia neoplasias hematológicas secundarias no se observó ningún caso en el presente estudio.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1.- CONCLUSIONES

Hubo una mayor frecuencia de pacientes del sexo masculino, solteros, con grado de instrucción secundaria.

El dato clínico de mayor frecuencia fue la hemorragia, palidez y fiebre.

La mayoría de los pacientes debutaron con pancitopenia severa: anemia, neutropenia y plaquetopenia severa.

Las complicaciones del tratamiento inmunosupresor fueron la taquicardia, cefalea y escalofríos.

5.2.- RECOMENDACIONES

Desarrollar un estudio multicéntrico, randomizado, longitudinal con una mayor cantidad de variables en relación al paciente con Aplasia Medular.

CAPÍTULO VI

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Francisco Barriga et al. Tratamiento de anemia aplásica severa adquirida en pacientes pediátricos con inmunosupresión y trasplante alogénico de precursores hematopoyético. Rev. Med Chile 2007; 135: 1421-1428.
2. Ulloa Pérez Víctor .Globulina antilinfocítica en el tratamiento de la anemia aplásica severa Rev. Med Hered 1999;10 (4):13-19.
3. Ades, L., et al (2004) Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. Blood, 103, 2490–2497.
4. Alter, B.P. (2007) Diagnosis, genetics and management of inherited bone marrow failure syndromes. American Society of Hematology. Education Program, 2007, 29–39.
5. Bacigalupo, A., et al (1988) Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working Party. British Journal of Hematology, 70, 177–82.
6. Bacigalupo, A., et al (1993) Treatment of aplastic anaemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (Mpred) with or without androgens: a randomised trial from the EBMT SAA Working Party. British

Journal of Hematology, 83, 145–51.

7. Bacigalupo, A., et al (2000) Treatment of acquired severe aplastic anaemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy – The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Seminars in Hematology*, 37, 69–80.
8. Bacigalupo, A. et al (2000)., for the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO) (2000) Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone and granulocyte colony stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *Blood*, 95, 1931–4.
9. Bacigalupo, A., et al (1990) Fludarabine, cyclophosphamide and ATG for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anaemia – a report of the EBMT SAA Working Party. *Bone Marrow Transplantation*, 41, 45–50.
10. Bacigalupo, A., et al (2009) Fludarabine, cyclophosphamide with or without low dose TBI for alternative donor transplants in Acquired Aplastic Anemia (SAA): a report from the EBMT-SAA Working Party. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15, 5.
11. BCSH Clinical Haematology Task Force (2000) Guidelines on the provision of facilities for the care of adult patients with

haematological malignancies (including leukaemia and lymphoma and severe bone marrow failure). In: Standard Hematology Practice/3 (ed. by K. Wood), pp. 241–252. Blackwell Publishing, Oxford.

12. Bennett, J.M. & Orazi, A. (2009) Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. *Hematological*, 94, 264–8.
13. Camitta, B.M. (2000) What is the definition of cure for aplastic anemia? *Acta Haematologica*, 103, 16–18.
14. Davies, J.K. & Guinan, E.C. (2007) An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *British Journal of Haematology*, 136, 549–564.
15. Frickhofen, N., et al (2003) Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomised trial comparing treatments of aplastic anaemia. *Blood*, 101, 1236–42.
16. Fuhrer, M., et al (1990) Immunosuppressive therapy for aplastic anaemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood*, 106, 2102–4.
17. Garg, R., et al (2009) Phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia*.

18. Gluckman, E., et al (2002) Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *British Journal of Hematology*, 119, 1075–82.
19. Gupta, V., et al (2006) Clinical relevance of cytogenetics abnormalities in adult patients with acquired aplastic anaemia. *British Journal of Hematology*, 134, 95–99.
20. Heimpel, H. (2000) Epidemiology and Aetiology of aplastic anaemia. In: *Aplastic Anaemia: Pathophysiology and Treatment* (ed. by H. Schrezenmeier & A. Bacigalupo), pp. 97–116. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
21. Hendry, C.L., Marsh, J.C.W., Gordon-Smith, E.C. & Sivakumaran, M. (2002) Relapse of severe aplastic anaemia after influenza immunisation. *British Journal of Hematology*, 119, 283–4.
22. Ishiyama, K., et al (2002) Aplastic anaemia with 13q-: a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy. *British Journal of Hematology*, 117, 747–50.
23. Issaragrisil, S., et al (2006) The epidemiology of aplastic anaemia in Thailand. *Blood* 107, 1299–307.
24. Kao, S.Y., et al (2008) Outcomes of older patients (≥ 60 years) with acquired aplastic anaemia treated with immunosuppressive

- therapy. *British Journal of Hematology*, 143, 738–43.
25. Kobayashi, R., et al (2006) Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *British Journal of Hematology*, 135, 693–6.
 26. Kosaka, Y., et al (2008) 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*, 111, 1054–9.
 27. Leleu, X., et al (2006) Long-term outcome in acquired aplastic anemia treated with an intensified dose schedule of horse antilymphocyte globulin in combination with androgens. *Annals of Hematology*, 85, 711–6.
 28. Ljungman, P. (2000) Supportive treatment of patients with severe aplastic anaemia. In: *Aplastic Anaemia, Pathophysiology and Treatment* (ed. by H. Schrezenmeier & A. Bacigalupo), pp. 137–153. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
 29. Locasciulli, A., et al (2007) Outcome of patients with acquired aplastic anaemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppression treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation

- (EBMT). *Haematologica*, 91, 11–8.
30. Locascuilli, A., et al (2001). Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. *Lancet*, 357, 43–4.
 31. Maciejewski, J.P., et al (2002) Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anaemia. *Blood*, 99, 3129–35.
 32. Maggio, A. (2007) Light and shadows in the iron chelation treatment of haematological diseases. *British Journal of Haematology*, 138, 407–21.
 33. Marin, P. (2000) Clinical presentation, natural course and prognostic factors. In: *Aplastic Anaemia: Pathophysiology and Treatment* (ed. by H. Schrezenmeier & A. Bacigalupo), pp. 117–136. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
 34. Marsh, J.C.W. (2000) Hematopoietic growth factors in the pathogenesis and for the treatment of aplastic anemia. *Seminars in Hematology*, 37, 81–90.

CAPÍTULO VII

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Aplasia Medular :

Aplasia Medular se define como pancitopenia en ausencia de infiltración anormal, sin incremento de fibrosis de reticulina, en la médula ósea. Existe una presentación de distribución bifásica con picos entre los 10 y 25 años; y en mayores de 60 años. No existe diferencia en la incidencia entre hombres y mujeres. La severidad de la enfermedad está basada en el recuento de neutrófilos en sangre periférica y de los hallazgos en médula ósea.

Para definir Aplasia Medular se deben tener por lo menos dos criterios de los siguientes:

- (1) Hemoglobina menor de 10gr/dl
- (2) Recuento plaquetario menor a 50,000/mm³
- (3) Recuento de neutrófilos menor a 1,500/mm³

Aplasia Medular Severa (AMS):

Criterios de Camitta:

- *Celularidad de la médula ósea < 25% o entre 25%-50% con < del 30% de células hematopoyéticas residuales y:
- *Dos de los 3 criterios siguientes:

Neutrófilos <500 cels/mm³,

Plaquetas < 20,000/mm³,

Reticulocitos < 20,000/mm³

Aplasia Medular Muy Severa (AMMS) (Bacigalupo):

Igual que los criterios de AA severa pero la cifra de neutrófilos es < 200 cel/mm³.

Terapia Inmunosupresora: La terapia inmunosupresora consiste en:

- Globulina Antitimocítica: 3.75 mg/kg/d EV día 1 a 5
- Ciclosporina A: 8mg/kg/d VO, a partir del día 1 hasta 1 año. Se ajustará dosis según dosaje de ciclosporina para mantener un nivel sanguíneo entre 150ug/l y 250ug/l en adultos y entre 100-150ug/l en niños.
- Metilprednisolona 2mg/kg/día por 5 días, luego pasar a Metilprednisolona 1mg/kg/día del día 6 al día 10, posteriormente disminuir la dosis y discontinuar el día 30.

Criterios de Respuesta a la terapia Inmunosupresora

AMS y AMMS:

• **No Respuesta:**

Se mantiene la Aplasia Medular Severa o Muy Severa

- **Respuesta Parcial:**

Independencia transfusional

No cumple con criterios de enfermedad severa

- **Respuesta Completa:**

Hemoglobina > 10 g%

Recuento de neutrófilos > 1,500/mm³

Recuento Plaquetario > 100,000/mm³

Efectos Adversos:

Aparición de signos y síntomas atribuibles a la aplicación de globulina antitimocítica, ciclosporina o corticoide.

6.1 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

ID: _____ FECHA: ____/____/____
HORA: ____/____

I. CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS

1. **Edad** _____ (años)
2. **Sexo:**
3. **Lugar de nacimiento:**
4. **Ocupación:**
5. **Estado civil:** (1) Casada/conviviente (2) Soltera
6. **Nivel de educación:**
(0) Sin instrucción. (1) Primaria. (2) Secundaria.
(3) Sup. Técnico. (4) Sup. Universitaria.

II. ANTECEDENTES

- a. Exposición a sustancias tóxicas: SI.....NO.....Falta datos.....
- b. Si Rpta.es si, especificar cuál ¿.....? Tiempo de exposición.....
- c. Comorbilidades:
 - ✓ Diabetes Mellitus.....
 - ✓ HTA.....
 - ✓ Nefropatía.....
 - ✓ Hepatopatía.....
 - ✓ Arritmias.....
 - ✓ Falla Cardíaca.....
 - ✓ Otras, especificar.....

III. CARACTERÍSTICAS CLINICAS

Dx.....

a. cuadro clínico:

- ✓ Astenia.....
 - ✓ Debilidad.....
 - ✓ Sangrado.....
 - ✓ Fiebre.....
 - ✓ Cefalea.....
 - ✓ Vértigos.....
 - ✓ Palidez.....
 - ✓ Petequias.....
 - ✓ Equimosis.....
 - ✓ Gingivorragia...
 - ✓ Epistaxis.....
 - ✓ Adenopatías.....
 - ✓ Hepatomegalia...
 - ✓ Esplenomegalia
 - ✓ Neutropenia Febril SI.....NO.....
- Foco.....

IV. CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES

a. Hemograma:

- ✓ Leucocitos.....
- ✓ Linfocitos.....
- ✓ Recuento Absoluto de Neutrófilos.....
- ✓ Hb.....g/dl..
- ✓ Plaquetas.....
- ✓ Reticulocitos.....

b. Aspirado de médula ósea:

- ✓ Celularidad.....

- ✓ Serie eritroide.....
- ✓ Serie mieloide.....
- ✓ Serie megacariocítica.....
- ✓ CONCLUSION.....
- c. Biopsia de médula ósea:
 - ✓ Celularidad.....
 - ✓ Conclusión.....
- d. Bioquímica Hepática: TGO/TGP.....BT/BI.....
- e. Renal: Creatinina..... Urea.....
- f. Serología viral:
 - ✓ Hepatitis: A: .B...C...
 - ✓ TORCH.....
 - ✓ VEB.....
 - ✓ VIH.....

V. TRATAMIENTO

V.1 TERAPIA INMUNOSUPRESORA

- a. Globulina Antitimocítica SI.....NO.....
Dosis.....
- b. Ciclosporina, dosis.....Fecha Inicio..... Fecha término.....
- c. Metilprednisolona, dosis.....Días tto.....
- d. Prednisona, dosis.....Fecha de inicio.....Fecha de término.....
- e. Otros tratamientos:.....

V.2 TRATAMIENTO DE SOPORTE....SI.....NO.....

VI EFECTOS ADVERSOS A LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA

- a. Cefalea.....
- b. Nauseas/Vómitos.....
- c. Edema.....
- d. Fiebre.....
- e. Escalofríos.....
- f. Hipotensión.....
- g. HTA.....
- h. Taquicardia.....
- i. Disnea.....
- j. Arritmia.....
- k. Dolor torácico.....
- l. Diarrea.....
- m. Sangrado, especifique.....
- n. Otros:.....
- o. Toxicidad Hematológica:
 - ✓ Leucopenia/neutropenia.....
 - ✓ Anemia: Hemoglobina:.....
 - ✓ Plaquetopenia.....