

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“Caracterización de los pacientes con Anemia Aplásica en el Hospital
Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera del 1 de enero del 2006 al 30 de
junio del 2016”**

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del
Posgrado en Pediatría para optar al grado académico de Especialista en Pediatría.

Dr. José Sebastián Rojas Jiménez

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

Investigadores

- Investigador principal:

- Dr. José Sebastián Rojas Jiménez
Residente Pediatría
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Correo electrónico: sebastianrojas274@gmail.com

- Subinvestigadores:

- Dra. Kathia Valverde Muñoz
Pediatra Hematóloga
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Correo electrónico: kathyvalverdem@gmail.com

DEDICATORIA

A mi madre, quien me enseñó a luchar por lo que quiero y creo que es justo, mi mayor pilar y mi razón de querer ser mejor cada día.

A mis hermanas, quienes me recuerdan con sus loqueras que la vida es demasiado bonita como para disfrutarla al máximo.

A Chris, que soportó todos mis enojos y frustraciones, supo qué decir, cuándo decirlo y cuándo callarlo durante estos 3 años.

A mis 3 enanos, que me enseñaron a ser mejor persona y médico con mis pacientes y sus padres.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Kathia Valverde Muñoz, por su apoyo infinito para poder realizar este estudio. Por lograr que lo imposible fuese posible

A la Dra. Lydiana Ávila de Benedictis, por embellecer y enriquecer el trabajo con su amplio conocimiento.

A los servicios de Archivo, Patología y Banco de Sangre del HNN, por toda la ayuda brindada con los datos.

03/01/2018

Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación "Caracterización de los pacientes con Anemia Aplásica en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera del 1 de enero del 2006 al 30 de junio del 2016", sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños. con el código CLOBI-HNN-004-2017.

Sin otro particular, se suscribe atentamente

Sebastián R.

Dr. José Sebastián Rojas Jiménez

Cédula: 1-1388-0502

Código Médico: 12419

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACION

**Caracterización de los pacientes con Anemia Aplásica en el Hospital
Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera del 1 de enero del 2006 al 30 de
junio del 2016**

Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Pediatría
para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría



Dra. Lydiana Ávila de Benedictis

Asistente Subespecialista en
Neumología Pediatría

Coordinadora Posgrado Pediatría



Dra. Kathia Valverde Muñoz

AsistenteSubespecialista en
Hematología Pediátrica

Tutora académica



Dr. José Sebastián Rojas Jiménez

Autor principal

TABLA DE CONTENIDOS

Investigadores	ii
Dedicatoria.....	iii
Agradecimientos.....	iv
Hoja de aprobación.....	v
Resumen.....	1
Lista de abreviaturas.....	3
Lista de cuadros y figuras.....	5
Introducción.....	7
Justificación.....	11
Objetivos.....	12
Pacientes y métodos.....	13
Aspectos éticos.....	16
Fuentes de financiamiento.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	21
Conclusiones.....	26
Limitaciones y sesgos del estudio.....	27
Recomendaciones	27
Anexos.....	38
Bibliografía.....	41

RESUMEN

Introducción

La anemia aplásica es una enfermedad rara, la cual se define como pancitopenia asociado a una médula ósea hipocelular de manera persistente, en ausencia de fibrosis medular o cambios displásicos mayores.

El cuadro se puede presentar de manera congénita o adquirida. La incidencia de la AAA es de 1 a 2 casos por 1.000.000 de habitantes en regiones occidentales centroamericanas, con incidencias de hasta 3 veces las anteriores reportadas en países asiáticos.

Para el diagnóstico de anemia aplásica, se deben cumplir varios criterios tanto en sangre periférica como en médula ósea. A nivel de sangre periférica deben presentarse por lo menos dos de los siguientes criterios: 1. hemoglobina ≤ 10 g/dL, o hematocrito $\leq 30\%$; 2. plaquetas ≤ 50.000 /uL; 3. leucocitos ≤ 3500 /uL, o neutrófilos absolutos ≤ 1500 /uL.

El estándar de oro para el diagnóstico continúa siendo la biopsia de médula ósea, en la cual se debe evidenciar una médula con hipocelularidad, con un aumento en la proporción de células grasas en lugar del tejido hematopoyético. La ausencia de blastos y la ausencia de fibrosis son muy importantes para establecer los diagnósticos diferenciales en relación con los SMD, las leucemias agudas y los linfomas.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes diagnosticados con anemia aplásica en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el periodo del 1 de enero del 2006 al 30 de junio del 2016. Se utilizó una hoja de recolección de datos y se realizó un análisis estadístico con los programas de cómputo: Epi Data, Excel 2011 y EpiInfo v 7.2. El estudio se realizó previa aprobación del CLOBI del centro médico.

Resultados

Un total de 27 pacientes fueron estudiados. Estos se dividieron en 23 pacientes con AAA y 4 pacientes con tipos de aplasias congénitas, incluyendo 2 paciente con AF, 1 paciente con anemia Blackfand Diamond y 1 paciente con TAR.

Dentro de los 23 pacientes con AAA, la distribución según sexo fue de 12 varones y 11 mujeres, para un 52% y 48% respectivamente. La edad media de diagnóstico fue de 81.7 meses, con un rango de edades de los 0 a los 150 meses. La provincia con mayor prevalencia durante el periodo de estudio fue Puntarenas, seguido de Cartago y San José.

La mortalidad fue de 39% en los pacientes con AAA. Se obtuvo causa de muerte en 6 de estos pacientes, evidenciándose en su totalidad un proceso infeccioso como causal.

El tratamiento recibido fue TMO en 3 pacientes, protocolo de ATG en 10 pacientes y esteroides en 3 pacientes.

El TMO presentó una respuesta del 100%, sin complicaciones asociadas

ABREVIATURAS

- HNN: Hospital Nacional de Niños
- CEC: Comité Ético Científico
- CLOBI: Comité Local de Bioética e Investigación
- AA: anemia aplásica
- AAA: anemia aplásica adquirida
- AF: anemia de Fanconi
- AANS: anemia aplásica no severa
- AAS: anemia aplásica severa
- AAMS: anemia aplásica muy severa
- AMO: aspirado de médula ósea
- BMO: biopsia de médula ósea
- GRE: glóbulos rojos empacados
- TIS: tratamiento inmunosupresor
- ATG: globulina antitimocítica
- ATGe: globulina antitimocítica equina
- ATGc: globulina antitimocítica de conejo
- TMO: trasplante de médula ósea
- DFHC: donador familiar HLA compatible
- VCM: volumen corpuscular medio
- HCM: hemoglobina corpuscular media
- NA: neutrófilos absolutos
- MA: monocitos absolutos
- LA: linfocitos absolutos

- RT: respuesta total
- RP: respuesta parcial
- EBV: Epstein Barr Virus
- CMV: Citomegalovirus
- PVB: Parvovirus B19
- VDRL: venereal disease research laboratory
- VIH: Virus de Inmunodeficiencia humana

Lista de tablas y gráficos

Tablas:	Página
Tabla 1: Distribución de pacientes con Anemia aplásica según tipo de anemia diagnosticada. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016	29
Tabla 2: Distribución de pacientes con AAA según sexo. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016	29
Tabla 3: Distribución de pacientes con AAA según etnia. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero 2006-Junio, 2016	30
Tabla 4: Distribución de pacientes con AAA según provincia de residencia. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016	30
Tabla 5: Distribución de la Prevalencia de pacientes con anemia aplásica adquirida según tasa de población por provincia (por millón). Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016	31
Tabla 6: Distribución de pacientes con anemia aplásica adquirida según signos y síntomas al momento del diagnóstico. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016	32
Tabla 7: Determinaciones de resultado de laboratorio al momento del diagnóstico en pacientes con anemia aplásica. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016	32
Tabla 8: Distribución de paciente con anemia aplásica adquirida según severidad. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016	33

Tabla 9: Distribución de paciente con anemia aplásica adquirida según frecuencia de uso de glóbulos rojos empacados. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016 33

Tabla 10: Distribución de paciente con anemia aplásica adquirida según frecuencia de transfusión de plaquetas. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016 34

Figuras

Página

Figura 1. Distribución según rango de edad en meses al momento del diagnóstico en pacientes con anemia aplásica adquirida. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016 35

Figura 2. Distribución de porcentaje de celularidad hematopoyética en biopsia de médula ósea en pacientes con anemia aplásica adquirida. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016. CH: celularidad hematopoyética..... 35

Figura 3. Respuesta a tratamiento con ATGe y ATGc como primera línea de tratamiento en pacientes con anemia aplásica adquirida. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016. 36

Figura 4. Respuesta a tratamiento con ATGe y ATGc como segunda línea de tratamiento en pacientes con anemia aplásica adquirida. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016. 37

INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica es una enfermedad rara, la cual se define como pancitopenia asociado a una médula ósea hipocelular de manera persistente, en ausencia de fibrosis medular o cambios displásicos mayores.¹

El cuadro se puede presentar de manera congénita o adquirida. Las formas congénitas incluyen la AF, la disqueratosis congénita y el Síndrome de Schwachman- Diamond los cuales han sido ampliamente estudiados y se ha logrado evidenciar alteraciones a nivel genético en estos casos.² Algunas revisiones incluyen la trombocitopenia agranulocítica y la anemia de Blackfan Diamond como parte de esta última clasificación.

La AAA presenta dos picos de incidencia a nivel mundial, el primero de los 10 a 25 años, el segundo en mayores de 60 años. ^{1,3}. No se ha evidenciado distinción respecto al sexo para esta enfermedad.

La incidencia de la AAA varía según el área geográfica y los estudios realizados, describiéndose una incidencia de 1 a 2 casos por 1.000.000 de habitantes en regiones occidentales centroamericanas ¹, con incidencias descritas de 2 a 4 casos por 1.000.000 de menores de 15 años en dichas regiones ⁴, e incidencias de hasta 3 veces las anteriores reportadas en países asiáticos, como en Korea, de 5.8 por 1.000.000 de niños.⁵

Dichos hallazgos en el aumento de la incidencia en estas regiones podrían deberse a causas ambientales más que genéticas, ya que, individuos de descendencia japonesa que habitan en Hawaii tienen la misma incidencia de anemia aplásica adquirida que nativos americanos; o bien, esto podría deberse a la mayor experiencia de estos cuadros en países desarrollados. ⁶

Durante años, se ha postulado que la AAA presenta una patogénesis mediada a inmunidad, debido a la respuesta que presenta ante TIS con ATG y a la presencia de linfocitos en la médula ósea de pacientes con AA que son capaces de suprimir médula ósea sana in vitro. ¹

Se ha demostrado en diversos estudios la asociación de esta enfermedad con la exposición a diversos químicos como el benceno, hidrocarburos, radiación

ionizante, agentes quimioterapéuticos u otras drogas que generen daño a nivel de médula ósea, así como enfermedades autoinmunes⁵. Además, se ha asociado a procesos infecciones principalmente virales como Hepatitis viral A, B, C, Citomegalovirus, Parvovirus B19, virus de Epstein Barr, entre otros ⁷. A pesar de existir estos agentes etiológicos, la mayoría de los cuadros de anemia aplásica son considerados idiopáticos. ⁸

La presentación clínica de la enfermedad depende del grado de severidad de la misma, así como de la línea celular más afectada. Debido a la trombocitopenia, los pacientes suelen presentarse con petequias, sangrados en mucosas u otros sitios sin historia de trauma, como epistaxis, gingivorragia, hipermenorrea, presencia de equimosis o hematomas. La anemia puede manifestarse con palidez, disnea, astenia, adinamia o fatiga. Por último, la afectación de los leucocitos, principalmente los neutrófilos conllevan a fiebre e infecciones a repetición. ⁹

Para el diagnóstico de anemia aplásica, se deben cumplir varios criterios tanto en sangre periférica como en médula ósea. A nivel de sangre periférica deben presentarse por lo menos dos de los siguientes criterios: 1. hemoglobina ≤ 10 g/dL, o hematocrito $\leq 30\%$; 2. plaquetas ≤ 50.000 /uL; 3. leucocitos ≤ 3500 /uL, o neutrófilos absolutos ≤ 1500 /uL.

El estándar de oro para el diagnóstico continúa siendo la biopsia de médula ósea, en la cual se debe evidenciar una médula con hipocelularidad, con un aumento en la proporción de células grasas en lugar del tejido hematopoyético. La ausencia de blastos y la ausencia de fibrosis son muy importantes para establecer los diagnósticos diferenciales en relación con los SMD, las leucemias agudas y los linfomas. ¹⁰

La severidad de la AA está definida con criterios hematológicos basados en el recuento celular y la densidad de médula ósea. Para considerar severidad, la biopsia de médula ósea debe tener una celularidad $< 30\%$. La AANS se cataloga en paciente con neutrófilos absolutos $< 500/\mu\text{L}$ y $< 1000//\text{MI}$. Se clasifica como severa si hay al menos dos de los siguientes recuentos: < 500 neutrófilos/ μL , < 20

000 plaquetas/ μ L, y reticulocitos $<20000/\mu$ L. La AAMS incluye los criterios de AAS con < 200 neutrófilos/ μ L) ¹¹

Además del grado de severidad, la dependencia o no de transfusiones de hemoderivados y las complicaciones asociadas a la enfermedad condicionan el tipo de manejo a seguir. En AANS, se suele manejar exclusivamente con transfusiones de plaquetas y GRE como tratamiento de soporte. Para los pacientes con AAS Y AAMS, el tratamiento de primera línea es el TMO DFHC, debido a la alta respuesta terapéutica observada con dicho tratamiento.¹²

En caso de no contar con un DFHC, el manejo de primera línea consiste en TIS con un protocolo de ATG, idealmente de caballo¹³, asociando usualmente ciclosporina, esteroides sistémicos y FECG, cuyas dosificaciones varían según cada centro hospitalario. En aquellos pacientes que no presenten respuesta a un primer ciclo de ATG, la segunda línea de tratamiento dependerá de la edad. En menores de 20 años, se recomienda TMO de donador no relacionado compatible en aquellos países donde se cuente con una base de datos de donadores; en mayores de 20 años, la recomendación es realizar un segundo ciclo de ATG. ¹⁴

Un estudio controlado aleatorizado del NIH demostró una franca superioridad en respuesta hematológica del ATGe versus el ATGc¹⁵, respaldado posteriormente por un estudio retrospectivo¹⁶. Sin embargo, dichos estudios fueron realizados en un periodo de 6 meses posterior al tratamiento, mientras que otros estudios que estudiaron pacientes con ambos protocolos más allá de 6 meses, evidenciaron que la ATGc presentaba un realce en el porcentaje de pacientes con respuesta terapéutica entre los 6 y 12 meses, llegando a presentar un porcentaje de respuesta similar comparado con ATGe. ¹⁷

Dentro del tratamiento de soporte, se encuentran las transfusiones de hemoderivados, la profilaxis antibiótica y antifúngica en diversos casos, así como el manejo de los episodios de neutropenia febril. El motivo para realizar transfusión de GRE o plaquetas depende del grado de anemia y trombocitopenia de cada paciente, asociado a la condición en que se encuentre. En la mayoría de centros se intenta mantener un conteo de plaquetas de $<10.000/\mu$ L como el valor

para transfundir plaquetas, aunque también se transfunden aquellos pacientes con conteos de $<20.000/\mu\text{L}$ que se encuentren con trombocitopenia que va empeorando o en aquellos recibiendo TIS.¹

El pronóstico asociado a la enfermedad va a variar según la literatura y el grado de severidad del cuadro, así como la terapia brindada. Con el uso de terapia inmunosupresora combinada con antitiroglobulina y ciclosporina se ha evidenciado una sobrevida del 75% a los 5 años ¹². En algunos estudios se evidenció que con solo brindar manejo de soporte (transfusiones de hemocomponentes y antibacterianos) del 25 al 30% de los pacientes con anemia aplásica adquirida severa (AAAS) sobreviven a los 2 años ⁶ mientras que otro estudio mostró que el porcentaje era de un 80% bajo los mismos criterios, siendo la principal causa de muerte en este grupo la sepsis bacteriana e infecciones invasivas por hongos. ²

La sobrevida actual en menores de 16 años que reciben un trasplante de médula ósea de un hermano HLA idéntico, luego de un régimen preparativo con Ciclosporina a 200mg/Kg es de 91%, significativamente mejor que la sobrevida de los pacientes mayores de 16 años de 74% ¹⁸, demostrando que, a pesar de la discrepancia entre estudios, la mortalidad sigue siendo alta en este grupo de pacientes.

A nivel de Costa Rica no se cuenta con estudios recientes publicados que describan la epidemiología de la anemia aplásica adquirida o congénita en la población pediátrica, ya que la mayoría de estudios fueron realizados en adultos o en adolescentes y adultos, como en el estudio de Mekbel de 1968 donde se evaluaron 44 autopsias de pacientes con diagnóstico de anemia aplásica secundaria o adquirida, de los cuales únicamente 4 pacientes eran menores de edad atendidos en Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. ¹⁹

Se cuenta con un estudio de graduación realizado en el mismo centro que abarca de 1996 al 2005 con la población de pacientes con anemia aplásica adquirida en el HNN, sin embargo, este no se encuentra publicado.

JUSTIFICACIÓN

La anemia aplásica es una enfermedad rara, potencialmente letal si se diagnostica de manera tardía o si no recibe tratamiento. En el país no se cuenta con ningún estudio publicado sobre dichos pacientes en la población pediátrica, por lo que se desea conocer las características epidemiológicas, las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad, el manejo brindado a la misma y la respuesta a dichos tratamientos en los pacientes diagnosticados con dicha patología en el Hospital Nacional de Niños durante un periodo de al menos 10 años, para compararlo con la literatura internacional y un estudio realizado en el mismo centro 10 años previo al establecido, el cual no se publicó, mas si cuenta con aprobación del CEC en el año 2006: CLOBI-HNN-004-2006.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Caracterizar a los pacientes diagnosticados con anemia aplásica en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera durante el periodo del 1 de enero del 2006 al 30 de junio del 2016 y el manejo brindado a los mismos en dicho centro durante el periodo descrito.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar las variables epidemiológicas de los pacientes con anemia aplásica en el periodo descrito
2. Describir la presentación clínica al momento del diagnóstico de los pacientes con anemia aplásica durante el periodo descrito.
3. Conocer la mortalidad asociada al diagnóstico de anemia aplásica en la población descrita durante el periodo establecido.
4. Describir el manejo terapéutico brindado a los pacientes con anemia aplásica en el periodo descrito y su respuesta.

PACIENTES Y METODOS

Diseño del estudio

El estudio es de tipo descriptivo observacional retrospectivo basado en hoja de recolección de datos de los registros médicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión que posteriormente se exponen

Población del estudio

Pacientes atendidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el periodo descrito con diagnóstico de anemia aplásica adquirida o congénita en el periodo descrito

Criterios de inclusión

1. Edad: menores de 13 años al momento del diagnóstico
2. Género: sin distinción de género
3. Etnia: sin distinción por etnia
4. Diagnóstico de anemia aplásica realizado del 1 de enero 2006 al 30 de junio del 2016 en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

Criterios de exclusión

1. Expedientes clínicos extraviados.
2. Expedientes con menos del 60% de las variables a estudiar
3. Expediente que no cuenten con variables claves para el estudio: resultado de biopsia de médula ósea y/o resultado de hemograma al diagnóstico.

Tamaño de la muestra

Se obtuvo una muestra inicial de 37 pacientes según los datos brindados por el servicio de Estadística del Hospital Nacional de Niños. Sin embargo, no se incluyeron 3 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión, ya que, al momento de la revisión del expediente presentaban un diagnóstico distinto al estudiado (2 con aplasia pura de serie roja adquirida, 1 con anemia aplásica transitoria) y 4 por haber sido diagnosticados en un periodo fuera del establecido para el estudio. De los 30 restantes, se excluyeron 3 expedientes por encontrarse extraviados, quedando con una muestra de 27 pacientes totales.

Análisis de los datos

Se utilizó una hoja de recolección de datos y se realizó un análisis estadístico con los programas de cómputo: Epi Data, Excel y EpiInfo v 7.2.2.

Los resultados se presentan en tablas y en cuadros y como pruebas estadísticas se utilizó t de Student para las variables cuantitativas y chi cuadrado para las variables cualitativas.

Para la comparación de variables cuantitativas y cualitativas se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas.

Se tomó un error alfa de 0,05 y se utilizaron intervalos de confianza del 95%.

Para efectos del análisis de esta población se dividieron los análisis en los pacientes con anemia congénita y anemia adquirida.

Para efectos de este estudio se utilizaron las siguientes definiciones:

1. Anemia aplásica no severa: ²¹

Médula ósea con celularidad hematopoyética <30%,

Neutrófilos absolutos >500/ μ L pero <1000/ μ Lm o: ausencia de criterios para anemia aplásica severa o muy severa.

2. Anemia aplásica severa: ²¹

Médula ósea con celularidad hematopoyética <30%

Al menos 2 de los siguientes:

- a) Neutrófilos absolutos <500/ μ L
- b) Plaquetas <20000/ μ L
- c) Reticulocitos <20000// μ L

3. Anemia aplásica muy severa: ²¹

Criterios para AAS con neutrófilos absolutos <200/ μ L

4. No respuesta: Dependencia de transfusiones¹¹

5. Respuesta parcial: Independencia de transfusiones asociado a Hemoglobina > 8g/dL, neutrófilos > 500/ μ L y plaquetas > 30000/MI¹¹

6. Respuesta total o completa: Independencia de transfusiones asociado a Hb <11g/dL, neutrófilos absolutos < 1500/ μ L y plaquetas < 100000/ MI¹¹

7. Recaída: Paciente que amerite transfusiones de GRE o plaquetas luego de haber sido independiente de transfusiones por al menos 3 meses.¹¹

ASPECTOS BIOÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN con el código CLOBI – HNN 004 - 2017.

Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont. El principio de autonomía y respeto a las personas se cumplió, ya que no se trabajó con individuos físicos, sólo se realizó la revisión de expedientes, no se tuvo contacto personal con ningún paciente.

El derecho de la confidencialidad se respetó mediante la implementación de medidas de seguridad y precaución en el manejo y almacenamiento de la información, mediante archivos con cerradura.

El estudio tiene un riesgo menor al mínimo y por lo tanto no se realizó consentimiento informado escrito. El principio de beneficencia no fue alterado.

El principio de justicia no tiene aplicación en este estudio, ya que no se trabajó con pacientes, únicamente con información de expedientes clínicos.

Al tratarse de un estudio retrospectivo no amerito consentimiento informado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consiste únicamente en una revisión de expedientes clínicos. Los gastos de papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

RESULTADOS

Un total de 27 pacientes fueron estudiados. Estos se dividieron en 23 pacientes con AAA y 4 pacientes con tipos de aplasias congénitas, incluyendo 2 paciente con AF, 1 paciente con anemia Blackfand Diamond y 1 paciente con TAR. (Tabla 1)

ANÁLISIS DE LA POBLACION CON ANEMIA APLASICA ADQUIRIDA

De los 23 pacientes con anemia aplásica adquirida, la distribución según sexo fue de 12 varones y 11 mujeres, para un 52% y 48% respectivamente. (Tabla 2)

De los 23 pacientes, 4 (17%) se diagnosticaron entre los 0 y 48 meses, 10 (44%) de los 49 a los 96 años y los 9 restantes (39%) entre los 97 y 156 meses.

La edad media de diagnóstico fue de 81.7 meses, con un rango de los 0 a los 150 meses. Se documentaron 2 pacientes (8.6%) que se diagnosticaron antes del año. Los rangos de edad en meses se encuentran en la figura 1.

La distribución de los casos según etnia evidenció que el 87% (20/23) fueron clasificados como hispanos y el restante 13% (3/23) correspondió a población indígena. (Tabla 3)

Con respecto a la provincia de residencia se observó que la provincia con mayor frecuencia de casos fue la provincia de San José en el 34.8%(8/23) seguido de la provincia de Cartago y Puntarenas. (Tabla 4)

Al evaluar la prevalencia por provincias, se evidenció que la provincia con mayor prevalencia durante el periodo de estudio fue Puntarenas, seguido de Cartago y San José. (Tabla 5)

Con respecto a la presencia de signos y síntomas en pacientes con AAA se evidenció que la manifestación más frecuente fue la presencia de petequias en el 60.8%, seguido de la palidez y fiebre en el 52.17%. (Tabla 6)

Al momento del diagnóstico, el 96% presentaban anemia según valores para su edad, el 82% presentaba leucocitos $<5000/\mu\text{L}$ y plaquetas <100000 , el 91% con neutrófilos absolutos menos de $1500/\mu\text{L}$. Las medias de los valores se muestran en la tabla 7.

A los 23 pacientes con AAA se les realizó biopsia de médula ósea, evidenciándose hipocelularidad en la totalidad de estos. (Figura 2)

Según los resultados del hemograma y BMO al momento del diagnóstico, se catalogó la anemia aplásica según severidad. De los 23 pacientes, 5 se catalogaron como no severa o moderada, 12 como severa y 6 como muy severa. (Tabla 8)

La sobrevida total de la población analizada fue de 14/23 pacientes al final del periodo de estudio, para una mortalidad de 39.13%. De estos 14, 3 fueron mujeres y 11 fueron hombres, para un 72% y 8% de mortalidad respectivamente según sexo (3/11 mujeres y 1/12 hombres).

Se obtuvo causa de muerte en 6 de los 9 pacientes fallecidos, presentando en su totalidad un proceso infeccioso como causal de este evento. De estos, 3 fallecieron por shock séptico, con agente aislado en dos casos (*Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*), 1 paciente con aspergilosis pulmonar, 1 con fungemia y otro con ectima gangrenoso y sepsis.

De los 23 pacientes con AAA, 15 recibieron tratamiento (65%), ya sea esteroide oral o IV, protocolo de ATGe o ATGc y/o TMO.

De los 3 pacientes que recibieron tratamiento con esteroides, 2 de estos lo hicieron como único tratamiento y 1 como segunda línea.

Un total de 10 pacientes (43%) recibieron protocolos de ATG. De estos 10, 4 (40%) recibieron exclusivamente ATGc, 2 (20%) exclusivamente ATGe y 4 (40%) recibieron ambos tipos por no mostrar respuesta terapéutica al primer ciclo.

De estos 4 pacientes que recibieron ambos protocolos de ATG, 3 recibieron la ATGe como primera línea y posteriormente un ciclo de ATGc. El otro paciente

recibió ATGc como primera línea y posteriormente ATGe por no mostrar respuesta terapéutica.

Los 3 pacientes a los cuales se les realizó TMO fue como primera y única línea de tratamiento.

Respecto a la respuesta terapéutica, sólo 10 de los 16 tratados presentaron una respuesta a algún tratamiento.

Los 3 pacientes tratados con TMO presentaron respuesta terapéutica, para una respuesta del 100%. No se evidenció enfermedad de injerto versus huésped ni rechazo en ninguno de los casos hasta el final del estudio.

De los 6 pacientes que recibieron ATGe, 5 lo hicieron como primera línea de tratamiento, de los cuales 2 (32%) presentaron respuesta (1 RP y 1 RT). De los 8 pacientes que recibieron protocolo de ATGc, 5 lo recibieron como terapia de primera línea y de estos 1 (20%) presentó respuesta, la cual fue total. (Figura 3)

De los 4 pacientes que recibieron ambos protocolos de ATG, 3 pacientes recibieron ATGc como segunda línea, con una RP en 2 de estos casos (66%), mientras que el otro paciente recibió ATGe como segunda línea, con respuesta parcial. (Figura 4)

Se evidenció consanguinidad en 2 pacientes de 22 (no se contaba con datos del padre en 1 paciente), para un 8.6%.

Se obtuvo información sobre exposición a insecticidas y/o pesticidas en 6 de los expedientes de los pacientes, presentando exposición a insecticidas sólo 1 de estos descritos.

Se le realizaron sobre serologías virales y/o bacterianas a 20 de 22 pacientes (no se encontró el dato en uno de los expedientes), para un 91% de los pacientes. De estos pacientes, se aislaron 4 resultados positivos (IgM +) en 3 pacientes, 1 con EBV + PVB y 2 con CMV.

Se obtuvieron 2 pacientes (8%) con antecedente heredofamiliar de anemia aplásica, de los cuales 1 fue una tía materna diagnosticada a los 2 meses de edad,

el cual otro con un hermano y una tía materna, sin indicar fecha de diagnóstico o tratamiento recibido.

La frecuencia de transfusión de GRE en los pacientes con AAA evidenció que la mayor frecuencia fue cada mes en la mitad de los casos (13/23), seguida de cada semana. (Tabla 9)

Con respecto a la frecuencia de uso de plaquetas se evidenció que cada el uso más frecuente fue cada semana, y seguido por cada mes. (Tabla 10)

De los 27 pacientes, 4 tenían diagnóstico de patologías caracterizadas por fallo medular congénito. De estos 4 pacientes, 2 se diagnosticaron con anemia de Fanconi, con una distribución de hombre: mujer de 1:1, una edad media al diagnóstico de 32 meses. Ambos pacientes se manifestaron con anemia, neutropenia y trombocitopenia al momento del diagnóstico. Los dos fallecieron, sin embargo, se conoce la causa de muerte de 1 de estos, la cual fue un proceso infeccioso (shock hipovolémico secundario a una diarrea por *Clostridium difficile*).

Los 2 pacientes restantes fueron 1 varón con anemia de Blackfan Diamond y 1 varón con síndrome de TAR (trombocitopenia con agenesia de radio), los cuales suelen presentar dentro de la evolución natural de su enfermedad, anemia aplásica; sin embargo, durante el periodo de estudio ninguno de estos pacientes llegó a manifestarse con pancitopenia, únicamente anemia y trombocitopenia respectivamente. Ambos pacientes se encuentran vivos.

El paciente con anemia de Blackfan Diamond recibió esteroides VO e IV sin respuesta, posteriormente se manejó con transfusiones de GRE y se le realizó TMO de donador compatible no familiar en Estados Unidos, con adecuada respuesta hasta el momento de finalización del estudio.

El paciente con el síndrome de TAR recibe tratamiento de soporte con transfusiones de plaquetas a demanda hasta el momento de finalización del estudio.

DISCUSIÓN

La incidencia reportada de la AA a nivel mundial es de 1-2 casos por millón de habitantes en el Occidente, hasta 3 veces más en países asiáticos, como en Korea, descrito 5.16 por millón de habitantes.⁵ Sin embargo, debido a que el presente estudio es retrospectivo e incluye únicamente los pacientes diagnosticados antes de los 13 años, no se pueden comparar estos datos con dichos estudios. La prevalencia descrita de la enfermedad en la población del estudio fue de 20/1.000.000 habitantes menores de 14 años según estadísticas de Costa Rica.

Se obtuvo que el 85% de los pacientes correspondieron a AAA, mientras que el restante 5% fueron casos congénitos, 2 de estos diagnosticados con AF, 1 con TAR y 1 con Anemia de Blackfan Diamond. Lo anterior es menor a lo reportado por la literatura internacional, que describe un 25-30% del total de casos como causa congénita.¹

En la población estudiada, se evidencia una relación de hombre: mujer de 1.2:1, lo cual es idéntica a la descrita en la literatura mundial⁵ y nacional.²⁰

La edad media de diagnóstico en la población estudiada fue de 77 ± 41 meses, es decir 6.4 ± 3.4 años, lo cual es menor a lo descrito en la literatura mundial, que describe un primer pico en la adolescencia. Sin embargo, el presente estudio no incluye adolescentes mayores de 13 años al diagnóstico, por lo que no es posible comparar estos datos. A pesar de ello, los resultados obtenidos son ligeramente menores que los descritos en Korea, con una edad media de 9.3 años.⁵ En el estudio nacional²⁰, se dividió la edad diagnóstica en rangos, presentándose un pico entre los 4 y los 8 años, al igual que en el presente estudio.

La mayoría de pacientes con anemia aplásica provenían de la provincia de San José, seguidos de las provincias de Cartago y Puntarenas. Sin embargo, a la hora de calcular la prevalencia por provincia, se evidencia una mayor prevalencia en la provincia de Puntarenas, seguido de Cartago y luego San José. Lo anterior no concuerda con los datos hallados en el estudio nacional²⁰, el cual no presentó

casos en las provincias de Puntarenas y Limón, con una mayor prevalencia en la provincia de Cartago (33%).

Se evidenció la presencia de consanguinidad únicamente en 2 pacientes, para un 8%. Lo anterior es similar a lo descrito en el estudio de Hernández (6%), lo cual no impresiona ser un factor causal importante relacionado con el desarrollo de anemia aplásica.

Se logró detectar la presencia de agentes infecciosos virales en 3 pacientes, siendo estos el Citomegalovirus en 2 pacientes y el Epstein Barr virus + Parvovirus B19 en 1 paciente. A pesar de que estos agentes infecciosos han demostrado ser causales de la enfermedad en diversos estudios^{3,7}, los pacientes con dichos resultados no presentaron otros signos o síntomas compatibles con enfermedades causadas por dichos agentes, por lo que no se les brindó tratamiento específico en el momento y no se catalogaron como anemia aplásica secundaria a dichos agentes en el expediente.

Del total de pacientes, a 15 (60%) se les realizaron pruebas serológicas contra Hepatitis A, B y C, siendo estas negativas en todos los pacientes, sin embargo, es importante que la AAA secundaria a Hepatitis A puede presentarse con serologías negativas posterior a unos 2-3 meses de un episodio de hepatitis⁷, lo cual no se encontró anotado en los expedientes de los pacientes a quienes se les realizó la prueba.

Se cuestionó sobre exposición a insecticidas o pesticidas en 6 de los 23 pacientes con AAA, de los cuales 1 caso presentó exposición sostenida a insecticidas cerca de su hogar, mas no se ahondó en esto último y no se catalogó el caso como AA secundaria a exposición a insecticidas.

Según la literatura internacional, un 70-80% de los casos de AAA se consideran idiopáticos, sin embargo, los pacientes con AAA del presente estudio fueron manejados como idiopáticos en el 100% de los casos, a pesar de los hallazgos descritos en las pruebas serológicas y la exposición a insecticidas, a diferencia del estudio de Hernández que evidenció un agente causal en un 44% de los casos,

siendo estos 22% infeccioso (2 con PVB y 2 con EBV) y 22% ambiental (3 con exposición a insecticidas/pesticidas agroquímicos y 1 a insecticidas caseros).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron petequias, palidez, fiebre, sangrados en otros sitios e infecciones a repetición en orden descendiente, lo cual difiere de lo descrito por el estudio de Hernández, donde se evidenció palidez en el 100% de los pacientes, seguido por sangrado y fiebre con 61% y 28% respectivamente. Considerando que el 96% de los pacientes cursó con niveles de hemoglobina en rango de anemia para su edad, se esperaría que el porcentaje de los pacientes que se manifestaron con palidez fuera mayor, o que este signo se describiera en el expediente del paciente al ingreso.

Comparando los datos del hemograma al momento de diagnóstico con los de estudios realizados en Korea⁵, se obtienen resultados muy similares, aunque con conteos de plaquetas aún más bajos en el presente estudio, lo que puede explicar que las petequias sean la manifestación más frecuentemente hallada en nuestro estudio.

Del total de pacientes con AAA, 35% no recibieron ningún tipo de tratamiento aparte del soporte con transfusión con hemoderivados. De estos, 1 fue catalogado como AAANS, 4 como AAAS, de los cuales 3 fallecieron. Los otros 3 pacientes se clasificaron como AAAMS, sin embargo 1 de estos pacientes se manifestó como una AAANS y no requirió más que manejo de soporte, mientras que los 2 restantes fallecieron, con una media de 15.5 meses luego del diagnóstico (rango de 1 a 28 meses)

De los 3 pacientes que recibieron esteroides como tratamiento, 2 lo recibieron por haberse diagnosticado como otra patología al inicio de los síntomas, siendo estas: púrpura trombocitopénica idiopática y aplasia pura de serie roja adquirida. Al tercer paciente se le indicó como una medida de rescate al no haber presentado respuesta inicial a ATGc y asociar Leucemia Mieloide Agudadurante el transcurso de su enfermedad.

A nivel mundial, el TMO de donador familiar HLA compatible sigue siendo la primera línea de manejo en los pacientes con AAAS Y AAAMS, con excelentes

resultados en la mayoría de estudios retrospectivos. En casos donde no se cuente con un hermano HLA compatible, la TIS con ATG se vuelve la primera línea de manejo.¹³

Los 3 pacientes a los cuales se les realizó TMO fueron aquellos pacientes que contaron con un hermano con HLA compatible como donador. De estos pacientes, 2 fueron catalogados como AAAS desde el diagnóstico, mientras que el tercero no cumplió criterios para AAAS o AAAMS en el presente estudio. Sin embargo, este paciente se comportó desde el punto de vista clínico como una AAAS, por lo que se procedió a realizar el TMO. Todos los pacientes presentaron una adecuada respuesta a dicho tratamiento y no presentaron complicaciones como rechazo injerto versus huésped hasta la fecha de finalización del estudio.

Los pacientes que recibieron el protocolo de ATG equina como primera línea presentaron una respuesta del 40% (2 pacientes, 1 respuesta parcial y 1 respuesta total), recibiendo una segunda línea de tratamiento de ATG de conejo en el restante 60%. En 1 caso se utilizó ATG equina luego de fallo terapéutico con ATG de conejo, presentando una respuesta parcial.

Los pacientes que recibieron el protocolo de ATG de conejo como primera línea presentaron una respuesta del 20% (1 respuesta total), recibiendo una segunda línea de tratamiento con ATG equina en 1 de los 4 casos fallidos. En 1 caso se utilizó ATG de conejo luego de fallo terapéutico con ATG equina, sin presentar respuesta.

Los datos descritos previamente no correlacionan con los de la literatura internacional, donde se evidencia una respuesta hematológica y sobrevida del 68% y 96% con ATG equina, así como un 37% y 76% respectivamente para el ATG de conejo cuando se utilizan como primera línea.²²

La mortalidad en el estudio fue de un 39 para los pacientes con AAA%, mayor al reportado en estudios internacionales para pacientes de la población evaluada, cercano al 25%.²³ Los pacientes con AF presentaron una mortalidad del 100%.

En el presente estudio, se comparó la relación entre mortalidad y diversas de las variables seleccionadas. Dentro de ellas, no se encontró una significancia

estadística en cuanto a los valores del hemograma al momento del diagnóstico (hemoglobina, reticulocitos, leucocitos, NA, LA, MA, plaquetas), ni de la edad al momento del diagnóstico. Sin embargo, estudios previos han demostrado que el conteo de neutrófilos absolutos es un predictor de sobrevivencia.²⁴

Se comparó además la frecuencia de transfusión de hemoderivados con la mortalidad, obteniendo una p de 0.06 en aquellos pacientes que recibieron transfusiones de plaquetas de manera semanal. Lo anterior podría deberse a la poca muestra del estudio, por lo que se debería comparar con una muestra mayor para evaluar si varía dicho resultado.

La mortalidad en el presente estudio fue mayor en mujeres que en hombres, con significancia estadística mediante prueba de chi cuadrado (p: 0.02).

No se evidenció una mayor mortalidad según la frecuencia de GRE ni de plaquetas. Según los estudios realizados a nivel internacional, se ha descrito un peor pronóstico a mayor número de transfusiones de hemoderivados, principalmente de plaquetas.

No se evidenció mayor mortalidad según el grado de severidad al diagnóstico, lo cual no está acorde a lo evidenciado por la literatura²³. Lo anterior podría deberse a la poca muestra del estudio.

No se evidenció un mayor riesgo de muerte según edad al momento del diagnóstico. Sin embargo, esto puede deberse a que la población del estudio incluye pacientes hasta los 13 años, ya que la literatura mundial si un peor pronóstico y mayor mortalidad en pacientes mayores de 16 años.

CONCLUSIONES

- Las mujeres presentan una mayor mortalidad a nivel nacional que los hombres dentro del rango de edad evaluado.
- La edad media de diagnóstico de AAA en el HNN es de 77 meses.
- La mortalidad de los pacientes con AA abordados en el HNN es de 39% en los pacientes con AAA.
- Las mujeres con AAA fallecen más que los hombres en nuestra población.
- EL TMO en la población descrita presentó 100% respuesta en los pacientes con AAA.
- La respuesta y sobrevida en los pacientes que recibieron algún protocolo de ATG a nivel nacional es menor que la descrita a nivel internacional.
- La principal causa de muerte en los pacientes que se obtuvo acta de defunción fueron procesos infecciosos y sangrado, concordando con la literatura mundial.
- La principal manifestación clínica en los pacientes al diagnóstico es la presencia de petequias, seguido por palidez y fiebre.

LIMITACIONES Y SEGOS

Limitaciones:

1. Las inherentes aun estudio retrospectivo: pérdida de expedientes o de datos, ausencia de variables a estudiar en el expediente, letra ilegible en expediente.
2. Enfermedad rara, con poca población para estudiar.
3. Población atendida en el HNN es hasta los 13 años (en caso de diagnósticos nuevos)

RECOMENDACIONES

- En paciente con AAS y/o AAMS, tratar de mantener el periodo de tiempo entre diagnóstico e inicio de tratamiento no mayor a un mes.
- En caso de AAS o AAMS que no cuenten con familiar HLA compatible, iniciar manejo con protocolo de ATGe.
- Valorar uso de ATGc sólo en casos de fallo o recaída luego de recibir protocolo de ATGe.
- Realizar porcentaje y conteo total de reticulocitos a todos los pacientes que ingresen con el diagnóstico de pancitopenia al servicio de Emergencias.
- Incluir dentro de los estudios de serologías virales Hepatitis A, B y C.
- Indagar sobre exposición a insecticidas o pesticidas, en particular exposición a benceno.

- Indagar sobre tratamientos farmacológicos y no farmacológicos recibidos recientemente.
- Hacer énfasis en antecedentes de infecciones heredofamiliares y consanguinidad.
- Una vez que se tenga el diagnóstico de anemia aplásica, desarrollar una hoja de recolección de datos y seguimiento en la consulta de Hematología HNN que incluya las variables evaluadas en este estudio e incluir:
 - Resultado de cariotipo y/o estudio de Fanconi en caso de realizarse
 - Desglose del hemograma inicial incluyendo VCM, HCM además de los ya descritos

TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1: Distribución de pacientes con anemia aplásica según tipo de anemia diagnosticada. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016 (n: 27)

Tipo de Anemia diagnosticada	N	%	IC95%
Adquirida	23	85.2	73,97%-99,02%
Congenita	4	14.8	0.98 - 26,03%
Total	27	100	

Tabla 2: Distribución de pacientes con anemia aplásica según sexo. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016 (n: 23)

Sexo	N	%	IC95%
Masculino	12	52	30.59-73.18
Femenino	11	48	26.82-69.41
Total	23	100	

Tabla 3: Distribución de pacientes con anemia aplásica adquirida según etnia. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016 (n: 23)

Etnia	N	%	IC95%
Hispano	20	87	66.41-97.22
Indígena	3	13	2.78-33.59
Total	23	100	

Tabla 4: Distribución de pacientes con anemia aplásica adquirida según provincia de residencia. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016 (n: 23)

Provincia de Residencia	N	%	IC95%
San José	8	34.78	13.03-48.51
Alajuela	2	8.70	1.07-28.04
Cartago	4	17.39	4.95-38.78
Heredia	2	8.70	1.07-28.04
Guanacaste	1	4.45	0.11-21.95
Puntarenas	5	21.74	7.46-43.70
Limón	1	4.35	0.11-21.95
Total	23	100	

Tabla 5: Distribución de la Prevalencia de pacientes con anemia aplásica adquirida según tasa de población por provincia (por millón). Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016 (n: 23)

Provincia de Residencia	N	Población por provincia (de 0-14 años*)	Prevalencia (por millón de personas de 0 a 14 años)
San José	8	343092	23.37
Alajuela	2	226568	8.82
Cartago	4	119106	33.58
Heredia	2	108244	18.47
Guanacaste	1	90149	11.09
Puntarenas	5	122365	40.86
Limón	1	119955	8.33
Total	23	1129479	20.36

*Fuente: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos Costa Rica, 2017.

Tabla 6: Distribución de pacientes con anemia aplásica adquirida según signos y síntomas al momento del diagnóstico. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016 (n: 23)

Signos y síntomas al diagnóstico	N	%	IC95%
Petequias	14	60.87	38.54-80.29
Palidez	12	52.17	30.59-73.18
Fiebre	12	52.17	30.59-73.18
Sangrado	7	30.43	13.21-52.92
Infecciones a repetición	0	0	-

Tabla 7: Determinaciones de resultado de laboratorio al momento del diagnóstico en pacientes con anemia aplásica. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016

Laboratorio	N	Media	IC95%
Hemoglobina (mg/dL)	23	7.8	6.86-8.63
Reticulocitos (%)	22	0.78	0.47-0.95
Reticulocitos absolutos	22	18789	12555.38-39081.42
Leucocitos absolutos	23	3488.52	1692.48-9840.67
Neutrófilos absolutos	23	514.47	358.3-755.54
Linfocitos absolutos	22	2617.33	2130.54-3414.74
Monocitos absolutos	22	194.25	113.03-310.33
Plaquetas	23	44043-47	18705.58-

Tabla 8: Distribución de paciente con anemia aplásica adquirida según severidad. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016 (n: 23)

Severidad	N	%	IC95%
No severa	5	21.74	7.46-43.70
Severa	12	52.17	30.59-73.18
Muy severa	6	26.09	10.23-48.41
Total	23	100	

Tabla 9: Distribución de paciente con anemia aplásica adquirida según frecuencia de uso de glóbulos rojos empacados. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016. (N: 22 pacientes que recibieron transfusiones)

Frecuencia	N	%	IC95%
Cada semana	4	18.18	5.19-40.28
Cada 2 semanas	3	13.64	2.91-34.91
Cada mes	10	45.45	24.39-67.79
Cada 3 meses	3	13.64	2.91-34.91
Cada 6 meses	1	4.55	0.12-22.84
Cada 12 meses	1	4.55	0.12-22.84
Total	22	100	

Tabla 10: Distribución de paciente con anemia aplásica adquirida según frecuencia de transfusión de plaquetas. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016. (N: 19 pacientes, que recibieron transfusiones de plaquetas)

Frecuencia	Casos	%	IC95%
Cada semana	9	47.37	24.45-71.14
Cada 2 semanas	3	15.79	3.38-39.58
Cada mes	5	26.32	9.15-51.20
Cada 3 meses	1	5.26	0.13-26.03
Cada 6 meses	0	0	0.00-0.00
Cada 12 meses	1	5.26	0.13-26.03
Total	19	100	

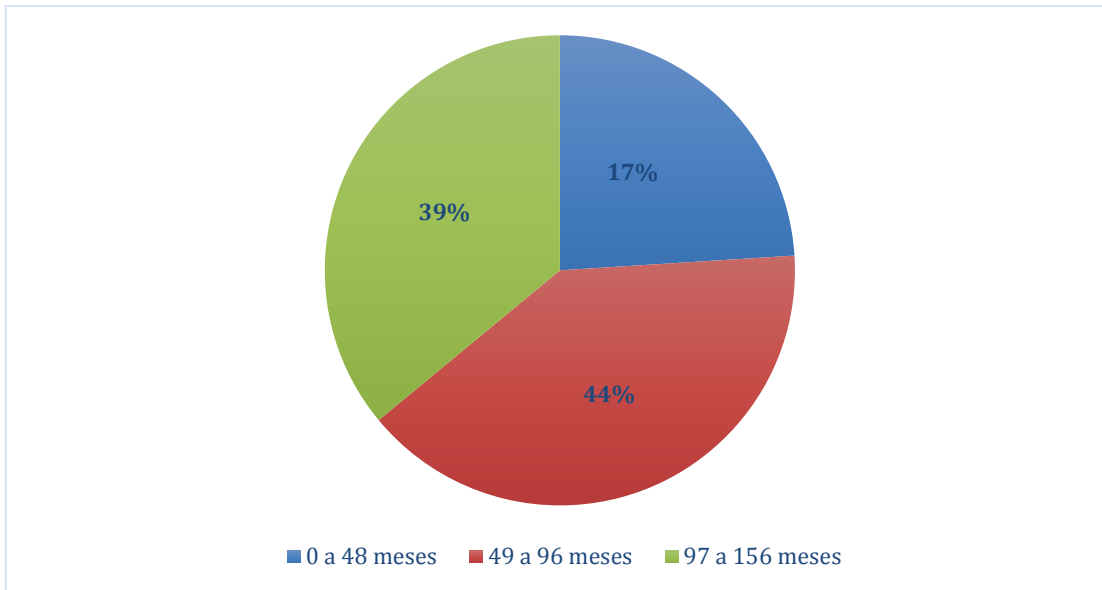


Figura 1. Distribución según rango de edad en meses al momento del diagnóstico en pacientes con anemia aplásica adquirida. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016 (n: 23)

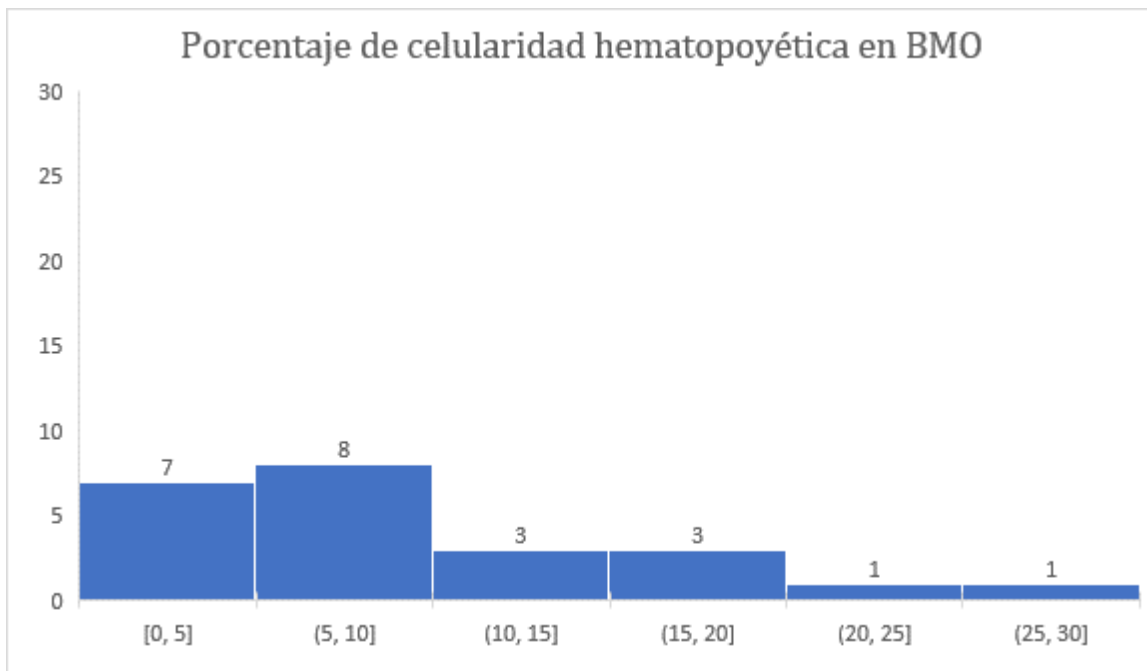


Figura 2. Distribución de porcentaje de celularidad hematopoyética en biopsia de médula ósea en pacientes con anemia aplásica adquirida. Hospital Nacional de

Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016. CH: celularidad hematopoyética (n:23)

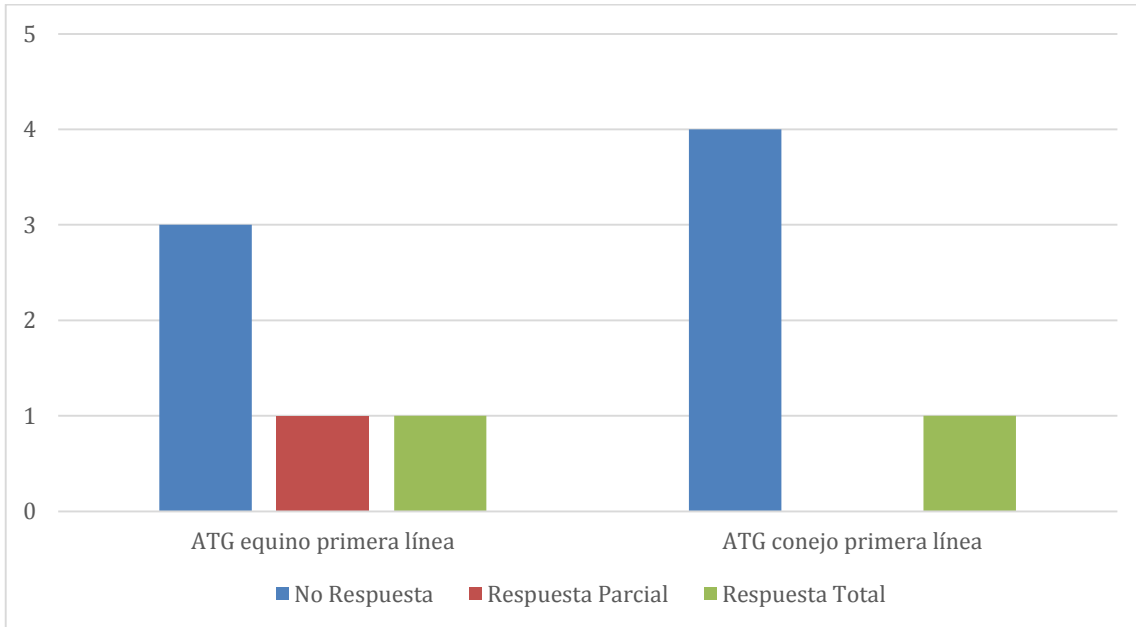


Figura 3. Respuesta a tratamiento con ATGe y ATGc como primera línea de tratamiento en pacientes con anemia aplásica adquirida. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016.

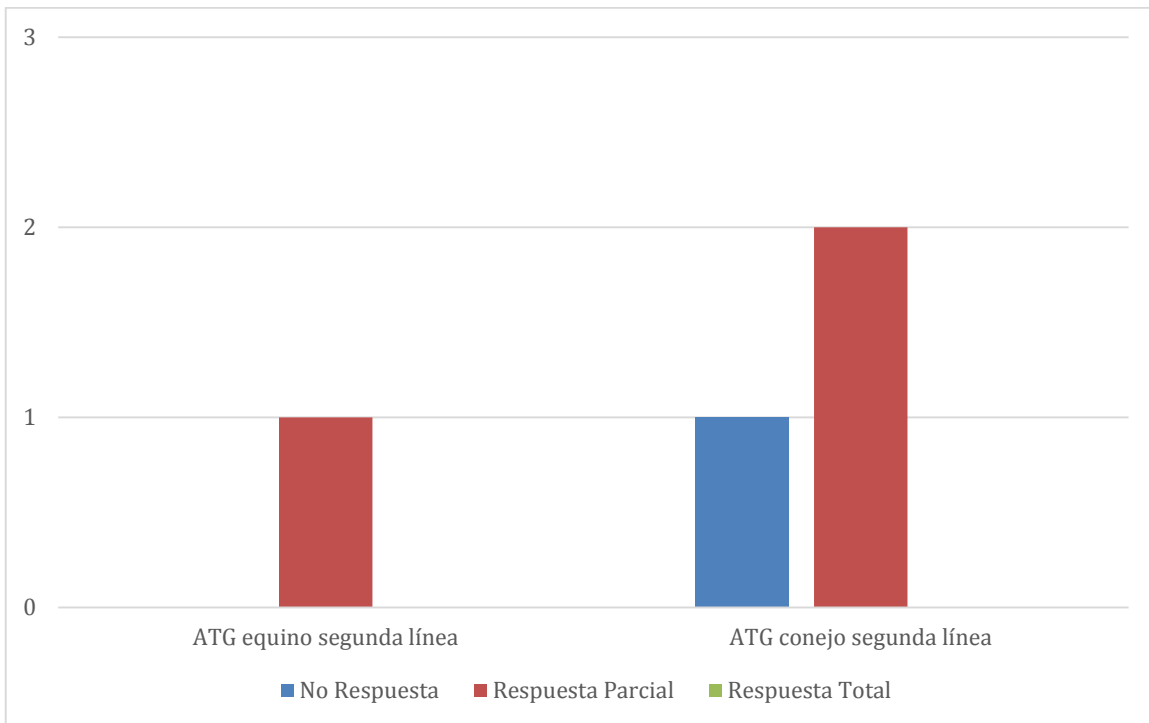


Figura 4. Respuesta a tratamiento con ATGe y ATGc como segunda línea de tratamiento en pacientes con anemia aplásica adquirida. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2006-Junio, 2016.

ANEXOS

**Anexo 1. Hoja de recolección de datos para el estudio observacional
retrospectivo:
Caracterización de los pacientes con Anemia Aplásica en el Hospital
Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera del 1 de enero del 2006 al 30 de
junio del 2016.**

1. Identificación: _____
2. Fecha de Nacimiento: _____ / _____ / _____
3. Sexo:
 - a. Hombre
 - b. Mujer
4. Edad en meses al momento del diagnóstico: _____
5. Etnia:
 - a. Indígena ()
 - b. Caucásico ()
 - c. Afroamericano ()
 - d. Asiático ()
6. Provincia de residencia:
 - a. San José
 - b. Alajuela
 - c. Cartago
 - d. Heredia
 - e. Guanacaste
 - f. Puntarenas
 - g. Limón
7. Tipo de anemia aplásica diagnosticada
 - a. Adquirida
 - b. Congénita
8. Hemograma al momento de diagnóstico
 - a. Hemoglobina: _____ g/dL
 - b. Porcentaje y conteo de reticulitos: _____ / _____
 - c. Leucocitos: _____ /uL
 - d. Neutrófilos absolutos: _____ /uL
 - e. Linfocitos absolutos: _____ /uL
 - f. Monocitos absolutos: _____ /uL
 - g. Plaquetas: _____ /uL

9. Resultado de aspirado o biopsia de médula ósea:

10. Severidad según AMO y demás estudios

- a. No severa
- b. Severa
- c. Muy severa

11. Condición del paciente al final del periodo de investigación

- a. Vivo
- b. Fallecido
 - i. Edad al fallecer: _____

12. Sígnos y síntomas al momento del diagnóstico

- a. Fiebre. Si (), No ()
- b. Petequias Si (), No ()
- c. Palidez Si (), No ()
- d. Sangrado Si (), No ()
- e. Infecciones a repetición Si (), No ()

13. Tratamiento recibido:

- a. Esteroides Si (), No ()
- b. Trasplante de médula ósea Si (), No ()
- c. Protocolo de Globulina Antitimocítica (ATG): Si (), No ()
 - i. Conejo: Si (), No ()
 - ii. Caballo: Si (), No ()
- d. Transfusiones de Hemoderivaods
 - i. Glóbulos rojos empacados. Frecuencia: _____
 - ii. Plaquetas. Frecuencia: _____

14. Respuesta terapéutica: Si () No ()

- a. ¿A cuál tratamiento? _____

15. Consanguinidad.

- a. Si
- b. No

16. Exposición a insecticidas

- a. Si
- b. No

17. Exposición a pesticidas

- a. Si
- b. No

18. Realización de serologías virales

- a. Si. Resultado: _____
- b. No

19. Antecedentes heredofamiliares de anemia aplásica u otra enfermedad hematológica.

Si, cual: _____ b. No

Persona que recolectó los datos _____

Fecha en que se recolectó: _____

BIBLIOGRAFIA

1. Miano M, DuFour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol*. 2015; 101:527–535
2. DeZern A, Brosky R. Clinical management of aplastic anemia. *Expert Rev. Hematol*. 2011; 4(2): 221–230
3. Maluf E, Hamerschlak M, Cavalcanti A, Avezum A, Neto J, Passetto R. Aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. *Haematologica*. 2009; 94(9)
4. Tordecilla J, Campbell M, Joannon P, Ávila R, Soto V, Rizzardini C. Anemia Aplástica. Experiencia con 7 casos. *Rev Chil Pediatr*. 2003; 74 (2): 179-185.
5. Chul J et al. Epidemiology and Clinical Long-term Outcome of Childhood Aplastic Anemia in Korea for 15 Years: Retrospective Study of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology (KSPHO). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33 (3); 172-178
6. Locasciulli A. Acquired Aplastic Anemia in Children Incidence, Prognosis and Treatment Options. *Pediatr Drugs*. 2002; 4 (11): 761-766
7. Rauf B, Idrees M, et al. Hepatitis Associated Aplastic Anemia: A review. *Virology Journal*. 2011; 87 (8)
8. Hartung H, Olson T, Bessler M. Acquired Aplastic Anemia in Children. *Pediatr Clin N Am*. 2013; 60: 1311–1336
9. Sánchez E, Vélez M, Benítez H, Díaz S, Gómez E, Ferrer V, et al. Estudio y tratamiento de la anemia aplásica en México: una perspectiva sobre el estado actual. *Revista de Hematología*. 2004; 5 (1)
10. Young S, Maciejewski J. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia. *NEJM*. 1997; 336 (19)
11. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating

- factor for severe aplastic anemia: an update of theGITMO/EBMT study on 100 patients. 2000. BLOOD; 95 (6): 1931-1934
12. Davies J, Guinan E. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *British Journal of Haematology*. 2007; 136: 549–564.
 13. Kook, H; Chung, N; Jin Kang, H; Joom In, H. Acquired aplastic anemia in Korean children: treatment guidelines from the Bone Marrow Failure Committee of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology. *Int J Hematol*. 2016.
 14. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and Treatment of Acquired Aplastic Anemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2009; 23: 159–170
 15. Afable MGI, Shaik M, Sugimoto Y et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. *Haematologica*. 2011); 96(9):1269–1275
 16. Vallejo C, Montesinos P, Polo M et al. Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2015; 94(6):947–954
 17. Yang N; Chen J; Dai Z et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naïve aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2017 Dec;96 (12):2031-2043
 18. Young N, Bacigalupo A, Marsh J. Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16: S119-S125.
 19. Mekbel S, Elizondo J, Mena W, Zomer M. Anemias aplásticas en Costa Rica. *Acta Médica Cost*. 1968; 11 (I): 87-94.
 20. Hernández C. Anemia aplásica en los años 1996 – 2005 Hospital Nacional de Niños Carlos Sáenz Herrera: primer reporte a nivel centroamericano. Tesis para Graduación. CEC-HNN-004-2006
 21. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure

Study Group of the PediatricHaemato-Oncology Italian Association (AIEOP).
2015; 55: 40-47

22. P. Scheinberg, O. Nunez, B. Weinstein, P. Scheinberg, A. Biancotto, C.O. Wu, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia, N. Engl. J. Med. 365 (2011) 430–438
23. Montané E, Ibáñez L, Vidal X et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. Haematologica. 2008; 93(4): 518-523
24. Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, et al. Treatment of aplastic anemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (MPred) with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working party. Br J Haematol. 1993;83:145-151