GOBIERNO FEDERAL

SALUD

SEDENA

SEMAR

Guía de Referencia Rápida

Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Falla Medular : Anemia Aplásica Adquirida en Edad Pediátrica en Tercer Nivel de Atención

GPC

Guía de Práctica Clínica

Número de Registro ESPACIO PARA SER LLENADO POR CENETEC

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL

IMSS

ISSTE

PEMEX

DIF SISTEMA NACIONAL PARA EL DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA

Vivir Mejor

Guía de Referencia Rápida

D60 Aplasia Adquirida, Exclusiva de la Serie Roja [Eritroblastopenia]
D64 Otras Anemias

GPC

Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Falla Medular: Anemia Aplásica Adquirida en Edad Pediátrica en Tercer Nivel de Atención

ISBN en trámite

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El síndrome de falla medular está constituido por un conjunto de enfermedades hematológicas caracterizadas por la alteración en el número y/ó función de las células pluri potenciales hematopoyéticas o del micro ambiente medular; que pueden ser hereditarias o adquiridas. El síndrome de falla medular se caracteriza por una reducción efectiva de la producción de:

- Eritrocitos
- Neutrófilos
- Plaquetas

Con la consecuente pancitopenia en sangre periférica e hipocelularidad de la médula ósea.
En el Distrito Federal, se estimó la incidencia promedio 4.8 casos nuevos por millón por año en < de 15 años y de 4.1 en > de 15 años en la población derechohabiente del IMSS. En una cohorte prospectiva de 55 niños hindúes con síndrome de falla medular se encontró:

- 11.3% correspondió a anemia de Fanconi
- Una mediana para la edad de 7.8 años
- Relación de género masculino/femenino 5:1.

Sin embargo este porcentaje vario de acuerdo a otro estudio, se reportó una frecuencia de 24.1%.
Diferentes estudios son consistentes en describir a la anemia aplásica adquirida con una frecuencia de presentación del 85%. Correspondiendo entre el 3.7-4.4%. para el síndrome mielo displásico
En una cohorte prospectiva de 55 niños hindúes se identifico los principales motivos de consulta, previo al diagnóstico el síndrome de falla medular los cuales fueron:

- Anemia grave
- Leucopenia con neutropenia moderada
- Plaquetopenia grave.

La Anemia de Fanconi ó pancitopenia constitucional se caracteriza por:

- Determinarse genéticamente "autosómica recesiva"
- Presente desde el nacimiento, con alteraciones anatómicas estructurales
- A diferencia de las manifestaciones hematológicas que pueden ser tardías.

En pacientes con síndrome de falla medular, sospechar de Anemia de Fanconi, si presentan los siguientes estigmas :

- talla baja
- Pigmentación de la piel
- Malformaciones de extremidades superiores como:
  1. Ausencia o hipoplasia de radio
  2. Ausencia de pulgar

- Malformación renal: en forma y localización

En algunas series se reportan ausencia de estigmas en un 25%, considerar que la ausencia de estos no descarta esta posibilidad.
En los pacientes pediátricos con anemia aplásica se recomienda la realización de: cariotipo en sangre periférica para la exclusión de anemia de Fanconi ó pancitopenia constitucional.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

El interrogatorio debe dirigirse en la búsqueda de la probable etiología del síndrome de falla medular, incluir:

- Antecedentes familiares de malformaciones constitucionales
- Antecedente de infecciones virales
- Antecedentes de infección de vías urinarias
- Historial de inmunizaciones
- Exposición a toxinas medicamentos y transfusiones.

En la exploración física se investigará dirigidamente la presencia de:

- Adenomegalias.
- Hepatomegalia.
- Esplenomegalia.

Diversos estudios son consistentes en sugerir que aproximadamente entre el 10% al 15% de pacientes con anemia aplásica adquirida presentan:

- Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, sugestivas de hepatitis.
- Sin embargo, la mayoría de estos pacientes permanece negativo a serología viral.

Gupta, reporto de su estudio realizado en la India, un paciente con asociación al virus de la hepatitis B (2%).
En la evaluación clínica y orientación diagnóstica de la anemia aplásica se recomienda solicitar:

- Biometría hemática con cuenta de plaquetas, reticulocitos y pruebas de funcionamiento hepático. Grupo sanguíneo y Rh. Examen general de orina, serología para hepatitis A, B y C, VIH, Epstein Bar, parvo virus, virus herpes 6 y CMV. Hemoglobina F. Aspirado de médula ósea y biopsia de hueso. Buscar intencionadamente anormalidades en la morfología celular en sangre periférica ó en médula ósea y/ó datos de malignidad.
- En caso de presencia de estigmas de anemia de Fanconi realizar: radiografía simple de huesos largos y de manos así como ultrasonido abdominal en busca de alteraciones en la morfología ó topografía renal.

Los pacientes con anemia aplásica se clasifican de acuerdo a los criterios de gravedad propuestos por Camitta.

La evaluación de la gravedad de la enfermedad permite la toma de decisiones terapéuticas y da la pauta para el pronósticos

PREVENCION SECUNDARIA

Diagnóstico Diferencial. (Cuadro II)
En el abordaje diagnóstico del síndrome de falla medular se recomienda hacer diagnóstico diferencial:

- Anemia aplásica congénita (AAC)
- Anemia aplásica adquirida (AAA)
- Síndrome mielo displásico hipoplásica
- Leucemia aguda
- HPN

En los pacientes con pancitopenia en sangre periférica e hipocelularidad de la médula ósea se debe excluir otros diagnósticos diferenciales como:

- Infecciones por mico bacterias atípicas
- Anorexia nervosa
- Diversos síndrome genéticos:
  1) VACTER
  2) Plaquetopenia ó Trombocitopenia asociada a ausencia de radio
  3) Neurofibromatosis

Considerar que las Anemias Aplásicas Adquiridas se puede asociar con:

- Infecciones virales
- Pancitopenias de carácter autoinmune
- Deficiencias de vitamina b12 y folatos,
- Toxicidad por fármacos
- Agentes químicos
- Radiación.

De las Anemias Aplásicas Congénitas, la más frecuente es la Anemia de Fanconi, otras entidades son:

- Disqueratosis congénita
- Síndrome de Shwachman-Diamond o anemia de Diamond-Blackfan.(cuadro III)

La Anemia de Fanconi es autosómica recesiva y en el 75% de los pacientes presentan un fenotipo característico.

En un estudio prospectivo realizado en la India, se estudiaron 53 niños con síndrome de falla medular, con los siguientes resultados:

- 6 casos (11.3%) con diagnosticó de Anemia de Fanconi
- 2 casos (3.7%) con diagnóstico de síndrome mielo displásico,
- 2 casos con diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)
- en los restantes 45 casos (85%) se corroboró el diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida (AAA).

En los pacientes con pancitopenia en sangre periférica e hipocelularidad de la médula ósea se debe excluir diagnósticos de neoplasia:

- Leucemia mielode aguda
- Síndromes mielodisplasicos hipocelulares,
- Leucemia linfoblástica aguda hipocelular
- Leucemia de células peludas
- Linfomas.

Se reconoce la predisposición de los pacientes con Anemia de Fanconi a desarrollar cáncer. Dentro de las neoplasias más frecuentes que estos presentan se reportan:

- Leucemia mielo blástica aguda
- Tumores de hígado.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El manejo de la anemia aplásica adquirida severa en la edad pediátrica 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

Este se inicia al momento del diagnóstico de acuerdo a las condiciones clínicas del paciente y su pancitopenia. Se ha observado que los resultados del trasplante son mejores, cuando se realiza temprana y oportunamente durante el primer año posterior al diagnóstico.

La terapia especifica en la anemia aplásica severa en el grupo pediátrico comprende:

- Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de donador HLA compatible se considera el tratamiento de elección. Más del 80% de los pacientes trasplantados tienen recuperación completa de la función medular.
- Terapia inmunosupresora combinada con corticoides, Globulina antitimocito y ciclosporina, con o sin factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G). Con esta modalidad se reportan entre 60-80% de respuesta.
- Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos no relacionado.

El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de donador HLA compatible es el tratamiento de elección para los pacientes con AA severa o muy severa, de reciente diagnóstico

La sobrevida en pacientes post-trasplantados, es mayor en aquellos que reciben el régimen de condicionamiento intensificado con globulina antitimocito, ciclosporina y esteroide en el periodo peri y postrasplante.

Se ha demostrado que la inmunosupresión es una elección en el manejo de niños con anemia aplásica sin donador histocompatible.

Así mismo el uso de globulina antitimocito y su asociación a agentes como la ciclosporina, factor estimulante de colonia y esteroide mejoran sus resultados

Consistentemente múltiples estudios prospectivos que han evaluado la terapia combinada: globulina antitimocito, ciclosporina y esteroide han mostrado:

- superioridad en la respuesta hematológica comparado con la terapia con un solo inmunosupresor
- menor número de recaídas
- mayor riesgo de infección con la terapia combinada

Para aquellos pacientes que no cuenten con un donador relacionado (hermano compatible), el tratamiento de elección es la inmunosupresión combinada, la cual se realiza a base de globulina antitimocito, ciclosporina y esteroides.

La falla del injerto y la enfermedad Injerto contra Huésped tienen mayor incidencia en aquellos pacientes que reciben múltiples transfusiones.

En múltiples estudios se determina que todos los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica y que no cuenten con donador HLA compatible y que no respondan al tratamiento inmunosupresor combinado, deben mantenerse con terapia de soporte:

- apoyo transfusional
- prevención y/ó tratamiento de infecciones.

Identificar como de alto riesgo la presencia de infección ó hemorragia incontrolable al administrar la terapia inmunosupresora. La presencia de infección se considera como mal pronóstico en el resultado al transplante de MO.

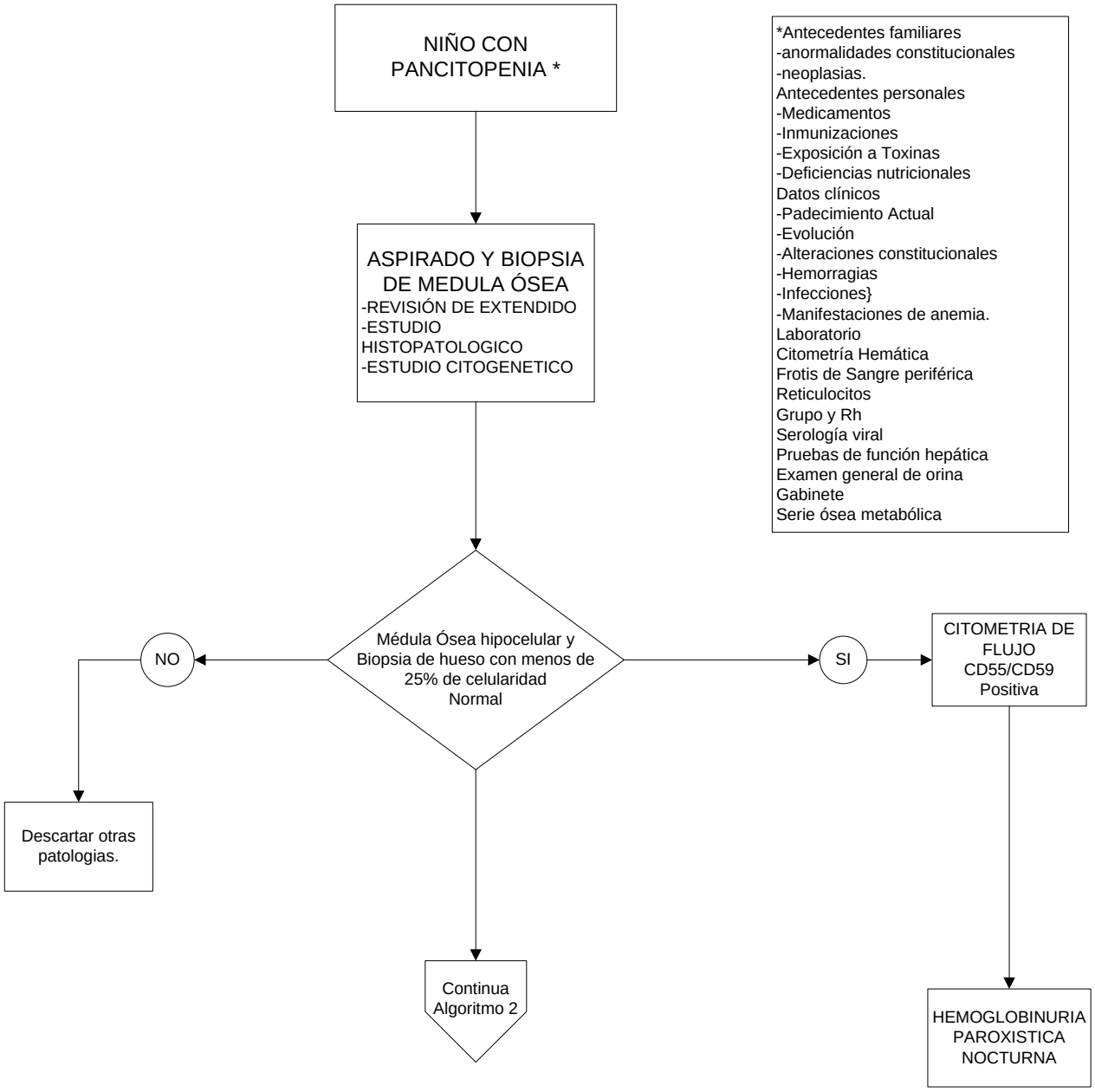
CRITERIOS DE REFERENCIA al Tercer Nivel

Se recomienda referir al tercer nivel de atención los siguientes casos:

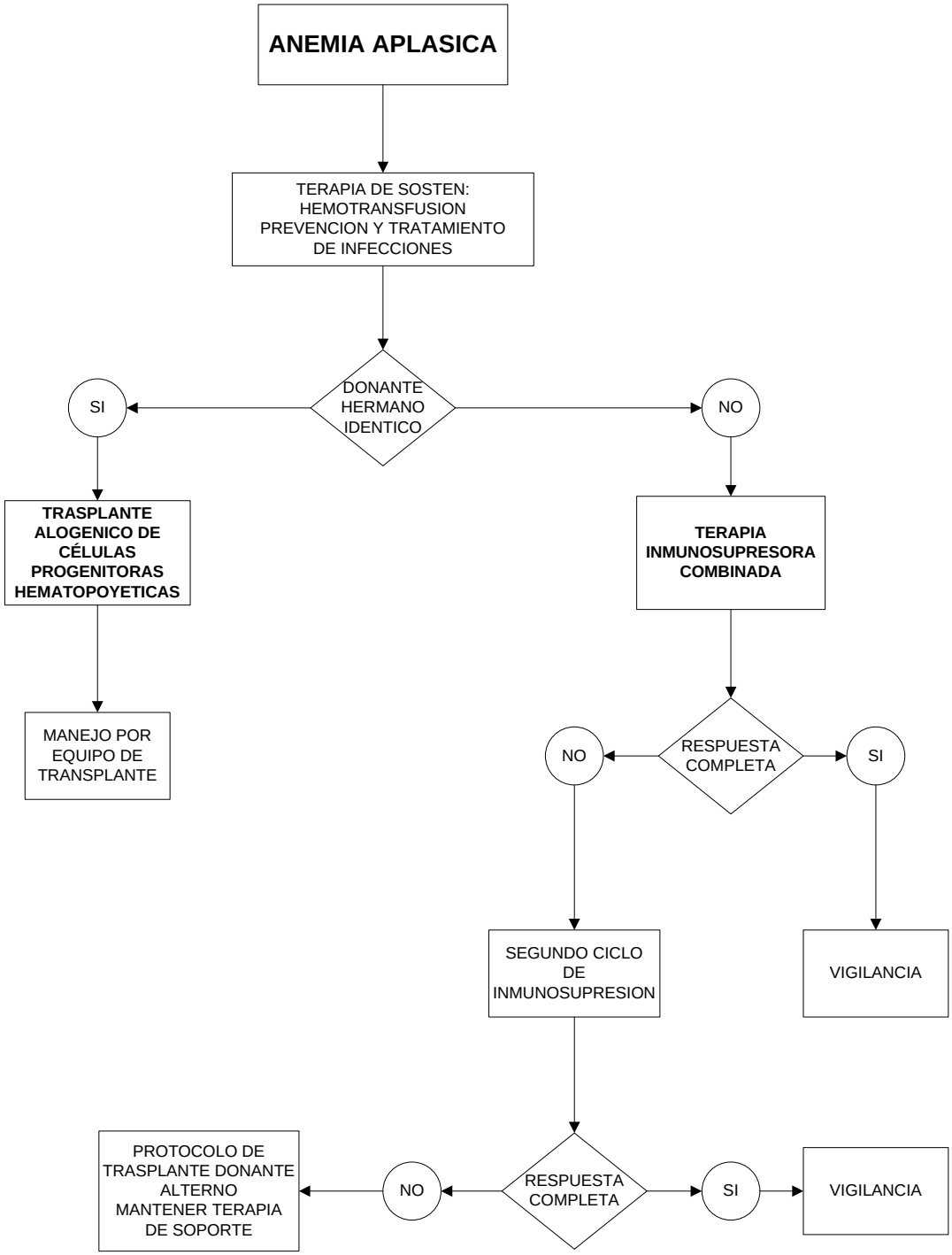
- Pacientes de primera vez y conocidos portadores
- Pacientes con manifestaciones clínicas relacionadas a falla medular (anemia, infección o hemorragia) recibirán atención de urgencia en su unidad correspondiente y se trasladaran al estar estables a su unidad médica de tercer nivel. .

Algoritmos

Algoritmo 1. Abordaje Diagnóstico del niño con Pancitopenia



ALGORITMO 3. TRATAMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON ANEMIA APLASICA



Cuadro I. Criterios Diagnósticos para la Clasificación de Anemia Aplásica

	Sangre Periférica	Celularidad en médula ósea
Grave	Presenta por lo menos dos de los siguientes: -Neutrófilos menores de 500/mm3 -Plaquetas menos de 20,000/mm3 -Reticulocitos < 1%	< 25% o 25 al 50% con menos del 30% de elementos hematopoyéticos
Muy Grave	Mismos criterios anteriores más neutrófilos menores de 200/mm3	
No Grave	Pancitopenia periférica sin cumplir los criterios arriba mencionados.	

Tomado de: Camitta, B. Severe aplastic anaemia: A Prospective Study of the Effect of Early Marrow Transplantation on Acute Mortality. Blood 1976; 48:63-69.

Cuadro II. Diagnóstico diferencial de Pancitopenia en Niños

DIAGNÓSTICOS	
Síndromes de Falla Medular	Síndrome de Schwachman-Diamond Disqueratosis Congénita Anemia de Fanconi Síndrome de Pearson Plaquetopenia Amegacariocítica
Enfermedades Neoplásicas o Desórdenes clónales	Leucemia Aguda Mielo displasia/ mielo fibrosis Hemoglobinuria paroxística nocturna Síndromes Histiociticos
Infecciones	Epstein Bar Citomegalovirus Herpes Simple Hepatitis Virus de la Inmunodeficiencia Humana Parvovirus
Exposición Ambiental	Drogas Toxinas Radiación
Idiopática	Anemia aplásica adquirida
Otros	Deficiencia de folatos y vitamina B12 Osteopetrosis Embarazo

Tomado de: Kurre, P. Diagnosis and Treatment of Children with Aplastic Anemia. Pediatr Blood Cancer 2005; 45: 770-80.