

# Anemia aplásica en población pediátrica de Costa Rica: experiencia de 10 años

(Aplastic anemia in Costa Rican pediatric population: a 10 year experience)

Sebastián Rojas-Jiménez,<sup>1</sup> Kathia Valverde-Muñoz<sup>2</sup>

## Afiliación de los autores:

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Carlos Luis Valverde Vega.

<sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social.

## Nombre de la institución:

Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.

**Abreviaturas:** AA, anemia aplásica; AAA, anemia aplásica adquirida; AAMS, anemia aplásica muy severa; AANS, anemia aplásica no severa; AAS, anemia aplásica severa, TMO-DFC: trasplante de médula ósea de un donador familiar compatible; ATGe, globulina antitímocito equina; ATGc, globulina antitímocito de conejo.

**Fuentes de apoyo:** no existe financiamiento externo y no representó gastos adicionales para la Caja Costarricense de Seguro Social.

**Conflicto de intereses:** ninguno de los autores declara conflicto de interés.

✉ sebastianrojas274@gmail.com

## Resumen

**Objetivo:** la anemia aplásica es una enfermedad rara, potencialmente mortal sin diagnóstico y tratamiento temprano. El objetivo del estudio fue describir la epidemiología de la anemia aplásica en la población de 0 a 13 años a nivel nacional, atendida en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", de la Caja Costarricense de Seguro Social, único centro del país disponible para la atención en hematología pediátrica.

**Métodos:** se realizó un estudio observacional retrospectivo de los pacientes atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica, con diagnóstico de anemia aplásica adquirida y las diversas formas de aplasias congénitas, en el periodo de enero 2006 a junio de 2016. Se registró el tipo de tratamiento recibido, su respuesta y la mortalidad asociada con la enfermedad, así como algunos datos epidemiológicos.

**Resultados:** se analizó un total de 27 casos, 23 con anemia aplásica adquirida y 4 con diversos tipos de anemias congénitas. La edad media al momento del diagnóstico fue de 81,7 meses, con una relación hombre: mujer de 1.1:1. De los 23 pacientes con anemia aplásica adquirida, 10 recibieron tratamiento con globulina antitímocito y presentaron respuesta a la globulina equina 2/5 pacientes como primera línea de tratamiento y 1 como segunda línea; con la globulina de conejo se obtuvo respuesta en 1/5 pacientes como primera línea y en 2 como segunda línea. Tres pacientes recibieron tratamiento con trasplante de médula ósea y presentaron una respuesta completa, sin evidenciar datos de enfermedad de injerto versus huésped u otras complicaciones al finalizar el estudio. No se logró demostrar diferencia significativa respecto al sexo, edad de diagnóstico, valores del hemograma, frecuencia de requerimiento de plaquetas o glóbulos rojos, grado de severidad ni mortalidad.

**Conclusión:** se confirmó la baja prevalencia de la anemia aplásica; la muestra obtenida durante el periodo analizado es pequeña y limita la observación de características relevantes ante referentes internacionales.

**Descriptor:** pediatría, anemia aplásica, anemia aplásica adquirida, trasplante de médula ósea, globulina antitímocito

## Abstract

**Objective:** Aplastic anemia is a rare and life-threatening disease without diagnosis and early treatment. The objective of this study was to describe the epidemiological characters of patients with aplastic anemia and 0-13 years old in Costa Rica, to treat in the Hospital Nacional de Niños Dr.

Carlos Sáenz Herrera, Caja Costarricense de Seguro Social; only there offers Pediatric Hematology service.

**Methods:** We performed an observational retrospective study, there including the patients diagnosed with both acquired aplastic anemia and inherited bone marrow failure syndromes from January 2006 to June 2016, regardless of sex or ethnicity. We evaluated the treatment received, the response to each treatment, and mortality associated with the disease.

**Results:** An overall of 27 patients were included, 23 diagnosed with acquired aplastic anemia and, 4 with bone marrow failure syndrome. The mean age of diagnosis was 81.7 months, with a male to female ratio of 1.1:1. Of the 23 patients diagnosed with acquired aplastic anemia, 10 received immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin, with a response to horse globulin as a first line treatment in 2/5 patients, and 1 as a second line treatment. Patients with rabbit globulin showed to response in 1/5 cases when used as a first line treatment, and a response as a second line treatment after a no response treatment with horse globulin in 2/3 patients. Three patients treated with a matched related donor bone marrow transplant and showed complete response, without complications including graft versus host disease by the end of the study period. There was no statistical difference regarding sex, age of diagnosis, blood cell counts, frequency of blood product transfusions, degree of severity associated or, mortality.

**Conclusions:** Our results confirm the low incidence of aplastic anemia, it's a little study population and has limited results of relevant characteristics and can't compare with international studies.

**Keywords:** pediatrics, aplastic anemia, acquired aplastic anemia, bone marrow transplant, antithymocyte globulin

**Fecha recibido:** 02 de setiembre 2019

**Fecha aprobado:** 24 de junio 2020

La anemia aplásica (AA) es una enfermedad hematológica inusual, caracterizada por la presencia de pancitopenia asociada con una persistente médula ósea hipocelular, en ausencia de fibrosis medular o cambios displásicos mayores.<sup>1</sup> La anemia aplásica suele catalogarse como adquirida (AAA) o como asociada con síndromes de fallo medular congénito, entre los cuales se encuentran la anemia de Fanconi, la disqueratosis congénita y el síndrome de Schwachman-Diamond, entre otros.<sup>2,3</sup> La AAA se ha asociado con procesos virales (hepatitis A o seronegativa, parvovirus B19, Epstein Barr y citomegalovirus, entre otros)<sup>4</sup>, medicamentos, agroquímicos, factores ambientales, deficiencias nutricionales (vitamina B12, ácido fólico o cobre) e incluso el embarazo. Sin embargo, la mayoría de los casos son idiopáticos. Además, los síndromes de fallo medular congénito representan del 25 al 30 % de los casos de aplasia medular en la población pediátrica.<sup>5</sup>

Se describe que la AAA presenta dos picos de incidencia a nivel mundial: el primero, de los 10 a 25 años y el segundo, en mayores de 60 años, <sup>1</sup> sin evidenciar diferenciación respecto al sexo.<sup>5,6</sup> En regiones occidentales centroamericanas, la incidencia reportada de AAA es de 1 a 2 casos / 1 000 000 de habitantes,<sup>1,5</sup> con una incidencia mayor, hasta de 2 a 3 veces más en países asiáticos,<sup>5</sup> como en Corea, que reportó 5,8 / 1 000 000 de niños.<sup>6</sup>

El estándar de oro para el diagnóstico continúa siendo la biopsia de médula ósea, mediante la cual se debe evidenciar una médula con hipocelularidad (un porcentaje menor al 20 % de celularidad) y, en lugar del tejido hematopoyético, un

aumento en la proporción de células grasas. La ausencia de blastos y la ausencia de fibrosis son elementos muy importantes para los diagnósticos diferenciales, como lo son los síndromes mielodisplásicos, las leucemias agudas y los linfomas. <sup>6</sup>

La severidad de la AA está definida con criterios hematológicos basados en el recuento celular del hemograma y la densidad de la médula ósea; se usa la siguiente clasificación con sus respectivos criterios:

1. **Anemia aplásica no severa (AANS):** a. Médula ósea con celularidad hematopoyética < 30 %. b. Neutrófilos absolutos > 500 /  $\mu$ L pero < 1000 /  $\mu$ L. c. Ausencia de criterios para anemia aplásica severa o muy severa.
2. **Anemia aplásica severa (AAS):** <sup>7</sup> a. Médula ósea con celularidad hematopoyética < 30 % y al menos 2 de los siguientes criterios: neutrófilos absolutos < 500 /  $\mu$ L, plaquetas < 20000 /  $\mu$ L, reticulocitos < 20000/ $\mu$ L.
3. **Anemia aplásica muy severa (AAMS):** <sup>8</sup> neutrófilos absolutos < 200 /  $\mu$ L.

En los casos de AANS, la evolución es variable, la mayoría no representa un riesgo para la vida, por lo cual el manejo suele ser conservador o de soporte, con transfusiones de hemoderivados según requerimientos.<sup>3</sup> Por otra parte, el trasplante de médula ósea de un donador familiar compatible (TMO-DFC) constituye la primera línea de tratamiento para niños con AAS y AAMS o para pacientes con AANS dependientes de transfusiones y sin respuesta a la terapia inmunosupresora; sin embargo, un donador familiar compatible se logra en cerca de un 30 % de los casos.

En caso de no contar con un donador familiar compatible, la terapia inmunosupresora solía ser la primera línea de tratamiento, usualmente conformada por un régimen de globulina antitimocito (ATG) y ciclosporina.<sup>9,10</sup> En aquellos pacientes menores de 18 años que no presentaban respuesta a un primer ciclo de ATG, algunos estudios recomiendan el TMO de donador no familiar compatible, como una segunda línea terapéutica, y, en caso de no contar con un donador, la recomendación consiste en realizar un segundo ciclo de ATG.<sup>11</sup> Sin embargo, debido al aumento en la sobrevida general y la sobrevida libre de fallos del TMO de donador no relacionado versus ATG observada en las últimas 2 décadas, el TMO con donador no relacionado se ha convertido en la primera línea de tratamiento en caso de no poder realizar TMO DFC.<sup>12-14</sup>

La AAA es una patología poco frecuente, no obstante, adquiere relevancia al mostrar una morbimortalidad elevada. Todos los casos que ocurren en el país son referidos para la atención especializada en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (HNN), donde se dispone del único servicio de hematología pediátrica, a pesar de lo cual no se dispone de estudios publicados que describan la epidemiología de esta enfermedad en la población pediátrica costarricense. Por lo tanto, al contar con la población total atendida por dicha patología, se realizó este estudio con el objetivo de describir la epidemiología de la anemia aplásica en la población de 0 a 13 años a nivel nacional, atendida durante el periodo del 1 de enero de 2006 al 30 de junio de 2016, con el propósito de aportar información nacional relevante para la región latinoamericana.

---

### Métodos

---

Se efectuó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, para obtener información a partir de los registros médicos de todos los pacientes menores de 13 años diagnosticados con AAA y congénita, atendidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 30 de junio de 2016; para el registro de los datos se utilizó una hoja de recolección de datos. Se excluyó los casos de pacientes cuyos expedientes presentaran menos del 60 % de las variables de interés.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN, con el código CLOBI-HNN-003-2017.

Las variables del estudio son las siguientes: sexo, edad en meses al momento del diagnóstico, residencia, etnia, tipo de anemia diagnosticada, porcentaje de celularidad según resultado de la BMO, severidad (según criterios de Camitta, ya descritos), edad en meses al fallecer, causa de muerte, tratamiento recibido (esteroides, ATG equina, ATG de conejo, TMO), tipo de respuesta al tratamiento recibido, frecuencia del requerimiento de hemoderivados (GRE y plaquetas), historia clínica al momento del diagnóstico con: fiebre, sangrados, palidez o petequias, antecedentes de consanguinidad y de exposición a insecticidas o pesticidas, resultado del hemograma al diagnóstico: hemoglobina (en g/dL), reticulocitos (en % y

valor absoluto) y reporte de valor absoluto de leucocitos, neutrófilos absolutos, linfocitos, monocitos y plaquetas.

Para establecer la prevalencia, se registró el aporte de los habitantes menores de 14 años, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Costa Rica.

Se utilizó las siguientes definiciones para definir la respuesta al tratamiento:<sup>15</sup> **No respuesta (NR):** dependencia de transfusiones. **Respuesta parcial (RP):** independencia de transfusiones asociado con hemoglobina > 8g / dL, neutrófilos absolutos > 500 /  $\mu$ L y plaquetas > 30000 /  $\mu$ L. **Respuesta total o completa (RT):** independencia de transfusiones asociado con hemoglobina > 11g / dL, neutrófilos absolutos > 1500 /  $\mu$ L y plaquetas > 100 000 /  $\mu$ L.

Para el procesamiento y análisis de los datos, se preparó una base de datos con registro electrónico y se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial aplicando los programas de cómputo: Epi Data, Excel y EpiInfo v 7.2.2. Como pruebas estadísticas, se aplicó t-Student para las variables cuantitativas bajo un supuesto de distribución normal y chi cuadrado para las variables cualitativas, con un criterio para decisión alfa= 0,05. Además, para el análisis se separó la población en los pacientes con anemia congénita y anemia adquirida.

---

### Resultados

---

Según el registro disponible en el hospital, durante el periodo analizado se tenía una población total de 33 pacientes con diagnóstico de AA, y 6 fueron excluidos por información incompleta.

A partir del registro de un total de 27 pacientes, 23 fueron diagnosticados con AAA y 4 con aplasias congénitas: 2 pacientes con anemia de Fanconi, 1 paciente con anemia Blackfan Diamond y 1 paciente con síndrome de trombocitopenia con agenesia de radio.

#### Resultados de pacientes con AAA

La prevalencia de la enfermedad en la población del estudio estimó de 20 / 1 000 000 habitantes menores de 14 años y las características se muestran en el Cuadro 1. Según sexo, la distribución de los 23 pacientes fue de 12 varones y 11 mujeres. La edad media al momento del diagnóstico fue de 81,7 meses, con un rango de 0 a 150 meses. La distribución de los casos según etnia, evidenció que 20 / 23 pacientes (86,96 %) fueron clasificados como hispanos y 3 / 23 correspondieron a población indígena.

Con respecto a la presencia de signos y síntomas, se evidenció que la manifestación más frecuente fue la presencia de petequias en 14 pacientes (60,86 %), seguido por la identificación de palidez y fiebre en 12 pacientes (52,17 %), la cual se asoció con infecciones. Al momento del diagnóstico, 22 / 23 pacientes presentaron anemia según los valores para su edad; se registró 19 casos con plaquetas < 100 000 /  $\mu$ L (más

adelante, con registro de sangrados) y leucocitos < 5000 /  $\mu$ L, mientras que 21 / 23 tenían neutrófilos absolutos en menos de 1500 /  $\mu$ L.

Con los criterios de clasificación,<sup>7,8</sup> se tipificó 5 pacientes con AANS, 12 con AAS y 6 con AAMS. La sobrevida total, al final del periodo de estudio, fue de 14 de los 23 pacientes, para una mortalidad del 39,13 %. Como subgrupo, de los 9 pacientes que fallecieron, 8 eran mujeres y 1, hombre. Entre estas 8

mujeres que fallecieron, 3 estaban catalogadas como AAMS, 4 como AAS y 1, AANS; sin embargo, no se logró demostrar una diferencia estadística entre la clasificación y la mortalidad, al igual que en relación con la respuesta al tratamiento ( $p > 0,05$ ).

Por otra parte, 10 / 23 pacientes recibieron TIS con protocolo para ATG, usaron separadamente la globulina antitimocito equina (ATGe) y la globulina antitimocito de conejo (ATGc). Por una parte, 5 pacientes recibieron ATGe como

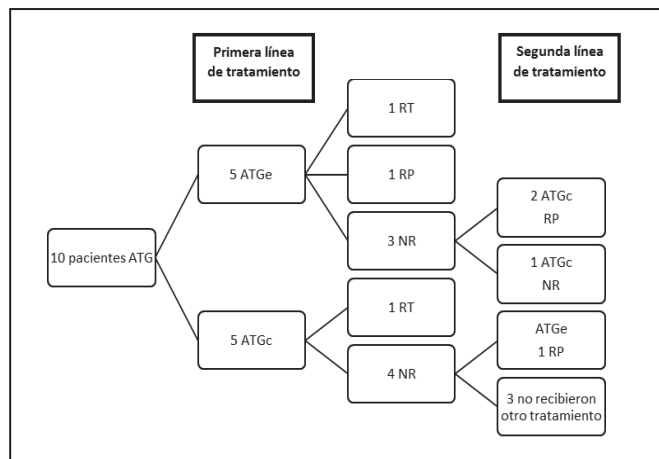
<b>Cuadro 1. Compilación de diversas características de los 23 pacientes menores de 13 años con diagnóstico de anemia aplásica adquirida, atendidos en Hematología Pediátrica durante un periodo de 10 años, Hospital Nacional de Niños, CCSS</b>	
<b>VARIABLE</b>	<b>RESULTADOS</b>
Sexo	Masculino: 12 Femenino: 11
Etnia	Hispano: 20 Indígena: 3
Edad media al diagnóstico (meses)	81.7 (Rango 0 - 150 meses)
Severidad de enfermedad	AANS: 5 AAS: 12 AAMS: 6
Conteo de hemoglobina al diagnóstico (media)	7,8g / dL
Conteo de leucocitos al diagnóstico (media)	3488 / $\mu$ L
Conteo de neutrófilos al diagnóstico (media)	514 / $\mu$ L
Conteo de linfocitos al diagnóstico (media)	2617 / $\mu$ L
Conteo de plaquetas al diagnóstico (media)	44043 / $\mu$ L
Conteo de recitulos al diagnóstico (media)	18789 / $\mu$ L
Historia de palidez al diagnóstico	12
Historia de sangrados al diagnóstico	7
Historia de fiebre al diagnóstico	12
Historia de petequias al diagnóstico	14
Tratamiento con ATGe	Primera línea: 5 Segunda línea: 1
Tratamiento con ATGc	Primera línea: 5 Segunda línea: 3
Tratamiento con TMO-DFC	3
Frecuencia de transfusión de GRE	Semanal: 4 Bisemanal: 3 Mensual: 10 Trimestral: 3 Cada 6 o más meses: 2
Promedio transfusión plaquetas	Semanal: 9 Bisemanal: 3 Mensual: 5 Trimestral: 1 Cada 6 o más meses: 1
Antecedente de consanguinidad	2

primera línea y presentaron respuesta en 2 / 5 casos (1 respuesta parcial y 1 respuesta total); los restantes 3 pacientes no mostraron respuesta y recibieron una segunda línea de tratamiento con ATGc, se registró una respuesta parcial en 2 casos y no respuesta en el otro paciente. Los otros 5 pacientes recibieron ATGc como primera línea de tratamiento, solo 1 presentó respuesta total y los 4 restantes no presentaron respuesta; de estos 4, un paciente recibió una segunda línea de tratamiento con ATGe y mostró respuesta parcial; no se informó tratamiento específico para los otros 3 casos (Figura 1).

Se documentó que a 3 pacientes se les realizó TMO-DFC; de estos, 2 fueron catalogados como AAAS desde el diagnóstico, mientras que el tercero fue tipificado como AANS; sin embargo, este caso se comportó desde el punto de vista clínico como uno severo, al haber requerido transfusiones semanales de hemoderivados y múltiples internamientos hospitalarios, por lo que justificó el realizar el TMO DFC. Los 3 pacientes presentaron respuesta total, sin que al final del presente estudio se hayan registrado complicaciones como enfermedad de injerto versus huésped o rechazo en ninguno de los casos.

Las medias estimadas a partir del reporte de las líneas celulares según hemograma al momento del diagnóstico de los 23 casos son: hemoglobina 7,8g / dL, leucocitos absolutos 3488 /  $\mu$ L, neutrófilos absolutos 514 /  $\mu$ L, linfocitos absolutos 2617 /  $\mu$ L, reticulocitos absolutos 18789 /  $\mu$ L y plaquetas 44043 /  $\mu$ L. Los resultados individualizados de cada valor del hemograma, para los 23 pacientes, no mostraron diferencia significativa con respecto a la mortalidad ni en cuanto a la respuesta al tratamiento.

En relación con la necesidad de transfusión de GRE para los pacientes con AAA, la mayoría (12 / 22 pacientes) mostró un requerimiento mensual, mientras que con 10 pacientes se registraron otros intervalos; se documentó que 1 caso no requirió transfusión de GRE.



**Figura 1. Distribución y respuesta del subgrupo de 10 pacientes con diagnóstico de anemia aplásica adquirida sometidos a terapia inmunosupresora con globulina antitimocito equina (ATGe) y de conejo (ATGc), atendidos en Hematología Pediátrica durante un periodo de 10 años, Hospital Nacional de Niños, CCSS**  
 NR: no respuesta, RP: respuesta parcial, RT: respuesta total  
 Fuente: recolección de datos de expedientes físicos

En cuanto a la administración de plaquetas, el requerimiento con frecuencia semanal se registró en 10 / 19 casos, mientras que 9 pacientes mostraron otros intervalos; además, se registró que 4 pacientes no requirieron transfusión de plaquetas.

### Resultados de pacientes con anemias congénitas

Durante el periodo se encontró que 4 pacientes tenían diagnóstico de patología caracterizada por fallo medular congénito. De estos, 2 fueron diagnosticados como anemia de Fanconi, con una distribución equitativa hombre: mujer 1:1 y con una edad media al diagnóstico de 32 meses. Ambos pacientes manifestaron anemia, neutropenia y trombocitopenia al diagnóstico. Los dos fallecieron, uno de ellos por *shock séptico*.

Los otros 2 pacientes tenían diagnósticos diferentes: uno con diagnóstico de anemia tipo Blackfan Diamond y el otro con síndrome de trombocitopenia con agenesia de radio, este segundo con tratamiento de soporte con transfusión de plaquetas a demanda. Ambos pacientes se encontraban vivos al finalizar el periodo de estudio. Se pudo documentar que al paciente con anemia de Blackfan Diamond se le realizó TMO de donador compatible no familiar en los Estados Unidos, con adecuada respuesta.

## Discusión

Con este estudio se logró documentar la caracterización de 23 pacientes menores de 13 años con AA atendidos en el servicio especializado de Hematología Pediátrica, en un periodo de poco más de 10 años, a nivel nacional. Sin embargo, dado que el HNN atiende población de hasta los 13 años, no es posible comparar la prevalencia del estudio con los datos de otros estudios de población infantojuvenil, los cuales incluyen población de hasta los 18 o 21 años inclusive.

En este estudio, se registró una edad media al diagnóstico menor que los referentes internacionales; en Costa Rica se diagnostican en promedio a los 81,7 meses, es decir, 6,8 años, edad que contrasta con una media de 9,3 años en otro estudio internacional;<sup>5</sup> sin embargo, ese estudio incluye población adolescente, lo cual influye en dicho resultado.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: petequias, palidez, fiebre, así como los sangrados (que requerían plaquetas) e infecciones a repetición (por la neutropenia), posicionamiento de signos que difiere de lo descrito por Hernández,<sup>16</sup> al evidenciar palidez en el 100 % de los pacientes, seguida por sangrado y fiebre con aparición en el 61 % y el 28 %, respectivamente.

Al comparar los datos del hemograma al diagnóstico con los estudios realizados en Corea,<sup>5</sup> se obtiene resultados muy similares, aunque los conteos de plaquetas se encontraron más bajos en los pacientes incluidos en este estudio, lo cual puede explicar que las petequias son la manifestación hallada con más frecuencia en nuestro estudio.

En relación con el TMO, específicamente el TMO-DFC, fue una intervención limitada a una minoría de 3 / 23 casos con AAA; estos tres pacientes presentaron respuesta total sin ninguna complicación observada al finalizar el estudio; esta experiencia sustenta los referentes de la bibliografía mundial que lo reconocen como el tratamiento de elección<sup>11-13,17,18</sup> y mantiene la sobrevida en el rango de 90 – 100 % atribuido a esta terapia. Sin embargo, se debe tener en consideración que el número de pacientes que recibieron dicho tratamiento es muy pequeño y por tanto, la experiencia en el país con esta intervención es limitada, lo cual cuestiona cualquier inferencia al respecto.

Por otra parte, como primera línea de tratamiento, la bibliografía internacional atribuye a la ATGe una respuesta hematológica del 68 % y una sobrevida del 96 %, así como un 37 % y un 76 % con ATGc, respectivamente.<sup>18</sup> Algunos estudios sugieren una mayor respuesta con el uso de ATGe versus el ATGc;<sup>19,20</sup> sin embargo, con mayor seguimiento se evidenció que la respuesta a ambos medicamentos era similar, sobre todo luego de los 6 meses.<sup>21</sup> En nuestro estudio, se observó que la respuesta a la terapia inmunosupresora resultó menor que la reportada a nivel internacional; pero, al compararla con referentes de otros países en vías de desarrollo, se obtiene valores similares con una respuesta en un rango entre el 34 – 70 %.<sup>22</sup>

La mortalidad en el estudio alcanzó un 39 % para los pacientes con AAA, mayor al reportado en estudios prospectivos internacionales realizados con pacientes que tenían características semejantes a la población evaluada y reportaban que varía del 10 al 20 %.<sup>1,9</sup> Además, la mortalidad en el presente estudio fue significativamente mayor en mujeres con AAA (p: 0,02), sin embargo, no se halló en la bibliografía este tipo de patrón en la población pediátrica. Por otra parte, no se evidenció una mayor mortalidad según la frecuencia de transfusión de GRE ni de plaquetas; aunque sí se observó una tendencia hacia la mayor mortalidad en aquellos pacientes que recibieron transfusiones de plaquetas de manera semanal.

La principal fortaleza que presenta el estudio es que el grupo de pacientes tomado en cuenta representa cerca del 100 % de la población con edad entre 0 y 13 años, todos atendidos de forma centralizada en el único Servicio de Hematología Pediátrica en el país, en el HNN, por lo que los resultados son representativos de dicha patología en Costa Rica.

Entre las limitaciones, primero se reconocen las inherentes a todo estudio con diseño retrospectivo, siendo particularmente afectado por las deficiencias en la información disponible en los expedientes médicos. En segundo lugar, al tratarse de una enfermedad con baja incidencia, el número de casos no es suficiente para emitir conclusiones o hacer comparaciones válidas ni referenciales con otros estudios. Adicionalmente, la población tratada en el centro médico del estudio tiene como edad límite los 13 años, mientras que en otros países la población pediátrica incluye el segmento infantojuvenil y, por tanto, se extiende hasta los 18 o 21 años, lo que genera una fuente de evidente sesgo ante cualquier comparación.

Para finalizar, con este estudio se aportan datos importantes para la región latinoamericana, por lo que constituye una contribución novedosa, dado que no se contaba con esta información hasta el momento. Además, con este estudio retrospectivo de las características de 23 casos pediátricos con AA, evaluables en el curso de 10 años, se concluye que en Costa Rica también se muestra como una enfermedad infrecuente y con relativa alta mortalidad, a pesar de las terapias disponibles.

---

## Referencias bibliográficas

---

- Miano M, DuFour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol.* 2015; 101:527–535.
- Young NS. Aplastic Anemia. *N Eng J Med.* 2018; 379: 1643-56.
- DeZern A, Brosky R. Clinical management of aplastic anemia. *Expert Rev Hematol.* 2011; 4: 221–230.
- Rauff B, Idrees M, Riaz Shah SH, Butt S, Butt AM, Ali L et al. Hepatitis Associated Aplastic Anemia: a review. *Virology Journal.* 2011; 8: 87.
- Chul D, Gyun Chung N, Jng Kang H, Hoe Koo H, Kook H, Ki Kim S 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: 172-178.
- Hartung H, Olson T, Bessler M. Acquired Aplastic Anemia in Children. *Pediatr Clin N Am.* 2013; 60: 1311–1336.
- Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, Nathan DG. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 1975; 45: 355-63.
- Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT et al. Bone Marrow Transplantation versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anemia: a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol* 1988; 70: 177-82.
- Korthof ET, Békássy AN; Hussein AA. Management of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation.* 2013; 48: 191-195.
- Hayakawa J, Kanda J, Akahoshi Y, Harada N, Kameda K, Ugai T et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. *Int J Hematol.* 2017; 105: 578-586.
- 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; 103:380-386.
- Yoshida N, Kojima S. Updated Guidelines for the treatment of acquired aplastic anemia in children. *Current Oncology Reports.* 2018; 20: 67.
- Williams D, Bennett C, Bertuch A, Bessler M, Coates T, Corey S et al. Diagnosis and treatment of pediatric acquired aplastic anemia (AAA): An initial survey of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium (NAPAAC). *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61: 869-874.
- Choi YB, Yi ES, Lee JW, Sung KW, Koo HH, Yoo KH. Immunosuppressive therapy versus alternative hematopoietic stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia who lack an HLA-matched familial donor. *Bone Marrow Transplantation.* 2017;52: 47-52.
- Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, DiBona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *BLOOD.* 2000; 95: 1931-1934.
- Hernández C. Anemia aplásica en los años 1996 – 2005 Hospital Nacional de Niños Carlos Sáenz Herrera: primer reporte a nivel centroamericano. Tesis UCR. CEC-HNN-004-2006.
- Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K et al. First line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica.* 2014; 99: 1784-1791.

## Anemia aplásica en pediatría en Costa Rica / Rojas-Jiménez y Valverde-Muñoz

18. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, Verzegnassi F, Bonanomi S, Cesaro S *et al*. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood cells, molecules and diseases*. 2015; 55: 40—47.
19. Afable M, Shaik M, Sugimoto Y, Elson P, Clemente M, Makishima H *et al*. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. *Haematologica*. 2011; 96: 1269–1275.
20. Vallejo C, Montesinos P, Polo M, Cuevas B, Morado M, Rosell A *et al*. Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2015; 94:947–954.
21. Yang N, Chen J, Zhang H, Dai Z, Yao H, Ma X *et al*. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naïve aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2017; 96:2031-2043.
22. Jain R, Trehan A, Bansal D, Varma N. Aplastic anemia in children: How good is immunosuppressive therapy? *Pediatric Hematology Oncology*. 2019; 36: 6:211-221.