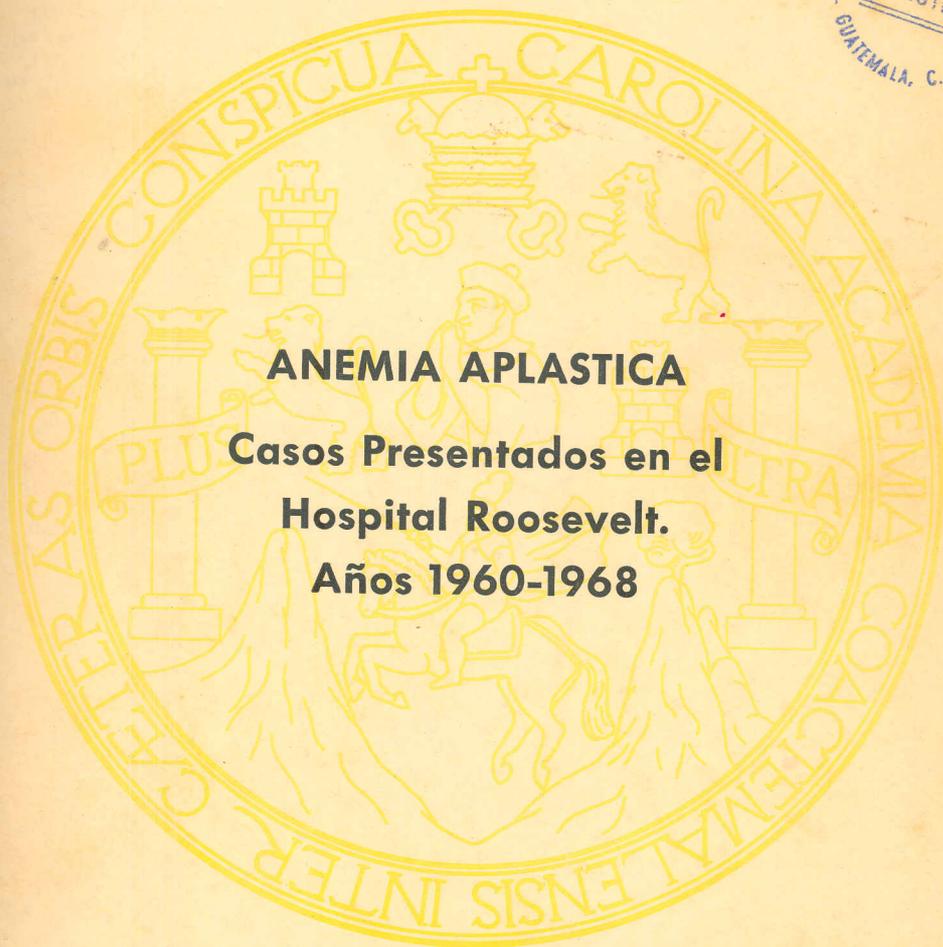


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

1970

CJ



ANEMIA APLASTICA
Casos Presentados en el
Hospital Roosevelt.
Años 1960-1968

VICTOR ANTONIO MOTA FLORES

1970

PLAN DE TESIS

I. INTRODUCCION

II. ANTECEDENTES

III. OBJETIVOS

IV. MATERIAL Y METODOS

V. DISCUSION

VI. PRESENTACION DE CASOS

VII. RESUMEN

VIII. RECOMENDACIONES

IX. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Con el siguiente trabajo no se pretende trazar nuevos conceptos clínico-terapéuticos en el tratamiento o diagnóstico de la entidad conocida como Anemia Aplástica; es en sí, una modesta revisión de los casos clínicos observados en el Hospital Roosevelt comprendidos entre los años de 1960 a 1968 inclusive.

Una de las finalidades de este trabajo, es la de recordar el peligro creciente que implica el uso de medicamentos y productos comerciales e industriales que potencialmente son causantes de Anemias Aplásticas y para los cuales no se tienen los cuidados inherentes a su administración, o no se efectúan controles de las personas que están en constante contacto con ellos.

Si tomamos en cuenta que en todos los casos de anemias aplásticas el 40 o/o o más, son producidos por agentes externos, (20) una identificación temprana de los agentes causales puede ser determinante para el pronóstico de la enfermedad; pues si bien es cierto que las remisiones son raras, se presentan algunas veces al quitar el agente etiológico y evitando contactos ulteriores con él. (6) En los años de 1949 al 1952 fueron reportados el mayor número de casos de anemias aplásticas en pacientes tratados con cloramfenicol; después de 1952 el número de casos disminuyó debido al cuidado ejercido en la aplicación de este medicamento. (24, 22).



ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

En el año de 1888, Ehrlich describió una entidad rápidamente mortal que se presentaba más en adultos jóvenes, comprendidos entre las edades de 15 a 30 años, asociándose a fiebre, hemorragia de membranas, y lesiones en faringe y boca, indicando como causa una disminución de todas las células hematopoyéticas.

El término Anemia Aplástica fue usado primeramente por Ehrlich y es en su memoria que se continúa usando, ya que en realidad en gran número de casos, el cuadro anatomo-patológico no corresponde a una aplasia medular en el verdadero sentido de

la palabra. La morfología y la fisiología de la médula ósea, no guardan siempre una relación directa, pues se sabe que algunas anemias consideradas como "aplásticas", presentan médulas normocelulares y aún hiperplásticas. Muchas de estas anemias son diferentes en varios aspectos: posiblemente etiología, morfología, historia natural, respuesta al tratamiento, etc. (8)

Considerando el cuadro hematológico, puede tratarse de una pancitopenia, presentar únicamente leucopenia o trombocitopenia, hiper celularidad, hipocelularidad, o celularidad normal en la médula ósea. Ante las variedades que se pueden presentar se les ha designado con variadas denominaciones: "Anemia Hipoplástica", "Anemia Refractaria", "Anemia Arregenerativa", "Hipocitemia Progresiva", Anemia Tóxica Parálítica", etc. Dado los diversos nombres el término que más se adapta en la realidad es la de insuficiencia medular ósea. (6)

Analizando la variedad de cuadros hematológicos, el diagnóstico de Anemia Aplástica Adquirida (la no congénita) debe ser hecho, aunando el cuadro clínico y hematológico. Para tener una visión del lugar que las Anemias Aplásticas Adquiridas ocupan en las Pancitopenias, damos a continuación una clasificación, aunque no satisfactoria, útil.

Clasificación de las insuficiencias de médula ósea: (12)

I Hereditarias (Congénitas)

- A) Anemia Congénita Hipoplástica de serie Eritrocítica (Blackman-Diamond).
- B) Pancitopenia
 - a) Con deformidades congénitas (Fanconi)
 - b) Sin deformidades Congénitas (Estren y Dameshek)

II Adquiridas (Químicas o Idiopáticas)

- A) Hipoplasia Eritrocítica.
- B) Pancitopenia
 - a) Con médula hipocelular

- b) Con médula celular, que puede ser:

Con Eritropoyesis inactiva

Con Eritropoyesis activa

Etiología

En la etiología de las Anemias Aplásticas Adquiridas, la mitad de los casos o ligeramente más se encuentran clasificados como idiopáticos. Encontramos en una encuesta de los años de 1952 al 1954 que en 607 casos el 49.2 o/o correspondía a un inciso que se denominaba: Anemias Aplásticas idiopáticas y miscelánea, comprendiendo entre ellas las enfermedades crónicas e infecciones agudas. En otra revisión se menciona el 57.2 o/o como de origen idiopático. (20) En el resto de pacientes que presentan Anemias Aplásticas adquiridas, se ha encontrado como agente etiológico: radiaciones ionizantes, derivados del petróleo, insecticidas, antimetabolitos, medicamentos, etc. (Ver cuadro No. 1).

Se han dado varias hipótesis tratando de explicar el mecanismo que determina las anemias aplásticas consideradas como idiopáticas, entre ellas tenemos:

- a) Se sugiere que la eritropoyesis puede perturbarse por incapacidad del hígado de volver inactivas hormonas y otros productos tóxicos para la médula ósea. (2).
- b) Se ha hablado de la posibilidad de que la lesión medular sea un proceso autoinmune, relacionándola con la comprobación de anti-cuerpos que se han encontrado en procesos de anemias hemolíticas y púrpura trombocitopénica. (12)
- c) Otra posibilidad es la de un defecto hereditario o algún aspecto racial que hace a las personas susceptibles en mayor forma para determinados medicamentos. (19)

En lo que respecta al grupo idiopático, se ha pensado también en la relación de un tumor del timo, pero esto sólo explicaría en una pequeña parte de los casos. Se ha relacionado también con un estado preleucémico por la participación de un pequeño grupo de casos, que han presentado insuficiencia medular y que tardíamente presentaron cambios de Leucemia

Monocítica o Mielocítica Aguda. (6) Se le han atribuido también aspectos hemolíticos. (12)

En el año de 1969 Emanuel Rubin, Chesler Gottlieb y Peter Vogel (Monte Sinaí N.Y.) reportaron 10 casos comprendidos en un síndrome presentado por Hepatitis y Anemia Aplástica; creyendo que la lesión medular puede ser consecuencia de las alteraciones que producen los virus en los cromosomas. (7)

En general se han reportado casos con todas las causas enumeradas anteriormente, pero no se tiene nada exactamente en claro sobre el mecanismo que produce la aplasia medular.

Agentes Asociados con la Producción de Pancitopenias: (Cuadro 1 (25))

- A) Agentes que regularmente producen aplasia o hipoplasia de médula ósea cuando son dados a dosis determinadas:
- Radiaciones ionizantes (rayo Roentgen, fósforo radioactivo, oro, etc.)
 - Benceno y derivados (Tolueno, Trinitrotolueno)
 - Agentes citostáticos (Como las mostazas nitrogenadas, sulfuradas y congéneres)
 - Antimetabolitos (Compuestos anti-fólicos 6-mercaptopurina, etc.)
 - Otros agentes tóxicos (arsénico inorgánico, etc.)
- B) Agentes ocasionalmente asociados con aplasia o hipoplasia medular:

<i>Clases de Compuestos</i>	<i>20 a 100 o más Casos Reportados</i>	<i>Pocos casos Reportados</i>
-----------------------------	--	-------------------------------

Agentes Antimicrobianos Cloramfenicol

Estreptomicina, Penicilina, Anfotericín B, Meticilina, Oxitetramicina, Clorotetraciclina, Sulfonamidas, Sulfisoxazole (Gantrisin), Sulfametoxipiridacina, Tiosemicarbazone.

(Continúa en la siguiente página)

(Viene pág. anterior)

Clases de Compuestos

20 a 100 o más Casos Reportados

Pocos casos Reportados

Anticonvulsivantes

Metilfeniletilhidantoína (Mesantoína) Trimetadione (Tridione)

Metilfeniletilhidantoína (Nuvarone), Difenilhidantoinado de sodio (Epamín, Dilantín)

Drogas anti-tiroideas

Propiltiouracilo, Carbetoxiometilgioxaline (Carbimazole) Metilmercaptoimidazol (Tapazole) Perclorato de potasio.

Agentes anti-diabéticos

Tolbutamida, Clorpropamida, Carbutamida.

Anti-histamínicos

Tripelenamine (Piribenzamine)

Analgésicos

Fenilbutazona

Acido Acetil Salicílico.

Sedantes

Meprobamato

Fenotiacinas

Clorpromacina, Promacina, Mepacina, Clordiazepóxido (Librium)

Insecticidas

Clorofenotano (DDT), Parathion, Clordano, Pentaclorofenol

Miscelánea

Sales de oro

Quinacrína, Colchicina, Acetazolamida (Diamox), Tintes para cabello, Dinitrofenol, Tiocianatos, Bismuto, Mercurio, Plata Coloidal, Tetracloruro de Carbono y solventes.

Entre los medicamentos y agentes enumerados anteriormente, se encuentran algunos en los cuales sí está comprobada plenamente la producción de aplasia medular; tal como el cloramfenicol. (9) (13) (18) (19) (21). También se pudo comprobar plenamente la acción de las radiaciones sobre la médula ósea, en los profundos estragos que produjeron las explosiones atómicas en el Japón. (6).

6

Casi todos los medicamentos o productos químicos pueden producir anemias o pancitopenias en pacientes susceptibles; pero algunos lo hacen mucho más que otros. Para un total de 567 pacientes con anemia aplásica y pancitopenia reunidos en el Registro de Discrasias Sanguíneas de la Asociación Médica Norteamericana, los diez productos más frecuentemente incriminados como causa etiológica fueron: (12)

1. Cloramfenicol
2. Fenilbutazona
3. Solventes (incluyendo benceno)
4. Insecticidas (Hexacloruro Gamma de Benceno, Clordane)
5. Sulfamídicos
6. Metilfeniletilhidatoína
7. Oro
8. Mepacina
9. Cloropromacina
10. Agentes hipoglucemiantes por vía oral

El amplio uso de medicamentos y el contacto con agentes tóxicos, debería darnos una mayor incidencia de anemias aplásicas, afortunadamente no es así; debido a que su producción está determinada al uso prolongado, a la dosis y a la idiosincracia. Rosenthal y Blackman, citan un caso de anemia aplásica producida por gotas oftálmicas de Cloramfenicol al 0.5 o/o en un paciente que las usaba sin prescripción, para combatir la "irritación", el uso fue de aproximadamente por espacio de 23 meses con irregularidad, usándolo más o menos cada tres días. Las reacciones locales fueron nulas, hasta tres meses antes de su ingreso al hospital que presentó epistaxis y hemorragia de las encías. Entre los antecedentes del paciente, se encontró: Un hermano y un sobrino que murieron de anemia aplásica consecutiva a la ingestión de Cloramfenicol (18)

Con la aparición de nuevos medicamentos y agentes industriales de uso común, crece el peligro de contraer la enfermedad tratada; así tenemos que en los últimos años se han

7

reportado entre otros, los medicamentos siguientes como productores de Anemia Aplásica:

Sulfato de Quinidina: Ha sido estudiado como productor de anemia hemolítica y leucopenia. Se reportó un caso en el cual causó anemia aplásica característica, con plaquetas y megacariocitos normales. (3)

Indometacina: Fue reportado el caso de una paciente de 42 años que diez días antes de su ingreso al hospital, principió a tomar 75 a 100 mgrs. diarios de Indometacina por osteoartritis. Tres días después presentó petequias diseminadas en todo el cuerpo, presentando en el estudio efectuado un caso típico de Anemia Aplásica. La paciente falleció tres semanas después de su ingreso al hospital. (5)

Acetazolamida: Aunque ya se reportaron casos en la literatura, últimamente fue reportado un nuevo caso mortal, por el uso prolongado de acetazolamida. (10) (17) (23)

Debido a lo anterior, y al creciente número de medicamentos, se debe mantener alerta para guardar las precauciones debidas.

Anatomía Patológica y Patogenia

En los casos de Anemia Aplásica, la médula ósea, puede ser normocelular, hipocelular, o hipercelular. En una serie de casos, el 74 o/o presentaron médula ósea hipocelular, 16 o/o normocelular, 10 o/o hipercelular. (12)

En un caso determinado, no todos los elementos celulares están afectados por igual; puede descubrirse falta de madurez, sobre todo de la serie granulocítica, de manera que suele a veces ser difícil la diferenciación con las Leucemias Mielocíticas sub-leucémicas; los granulocitos tienden a ser pobres en granulaciones. En la mayoría de los casos no hay esplenomegalia y en pocas ocasiones se encuentra hepatomegalia. Se encuentra esplenomegalia, principalmente en pacientes que han sido tratados previamente con transfusiones, en los cuales se acompaña algunas veces de hemosiderosis en hígado y bazo. En hígado y bazo, pueden aparecer raramente zonas de hematopoyesis. Por lo general los cambios que se presentan son consecutivos a la anemia, infecciones y hemorragias secundarias a la enfermedad en sí.

El mecanismo por el cual ciertos agentes químicos lesionan los tejidos, sigue siendo obscuro, pudiendo darse explicación en

pocos casos. Así explican el efecto de las radiaciones ionizantes, en las cuales inhiben las mitosis celulares. Se atribuye a la difenilhidantoína (Dilantín) la producción de aplasia medular, debido a su papel como agente inhibidor de la síntesis de DNA, RNA, glicina, adenina, ácido orótico y uridina; para llegar a estas conclusiones se efectuaron estudios in vitro, encontrando los mencionados efectos para una concentración de 20 microgramas por milímetro cúbico. (27) En general en la mayoría de los medicamentos que producen aplasias medulares ocasionales, la explicación se hace difícil, atribuyéndola a idiosincrasia, o a dificultad de los organismos para desembarazarse de algunos productos tóxicos. Actualmente no hay datos de laboratorio que nos aseguren dichos mecanismos.

En un estudio sobre las variaciones de los valores hematológicos efectuado en un Hospital de Virginia E.U.A. (12) encontraron los siguientes valores, para un total de 50 pacientes con diagnóstico de anemia aplásica:

Pancitopenia en 37 pacientes
 Anemia sola en 7 pacientes
 Anemia y leucopenia en 4 pacientes
 Anemia y trombocitopenia en 2 pacientes

Los tipos de anemias presentados, fueron: Anemia Macroscítica en 60 o/o y Anemia Normocítica en 40 o/o de los casos. En los casos estudiados, raramente se encontraron valores normales de reticulocitos; encontrando en el 2 o/o al 5 o/o de los casos valores que oscilaron en 0.1 o/o o menos.

Las variaciones en cuanto a los valores de leucocitos fueron: Leucopenia se presentó en 41 pacientes, Linfocitosis absoluta (más de 3000 células por mm^3) en 6 pacientes y una disminución absoluta de linfocitos (abajo de 3000 células por mm^3) se presentó en 5 pacientes.

Plaquetas: los valores encontrados relacionados con el número de plaquetas, variaban prácticamente entre 0 y normales pero en general en todos estaban disminuídos.

Médula Osea: El recuento algunas veces reveló aumento entre células plasmáticas y células reticulares.

Bilirrubinas: se encuentran prácticamente normales en la mayoría de los casos.

Hierro: La cantidad de hierro sérico puede estar aumentada y la capacidad latente de fijación puede estar saturada, incluso antes de recibir transfusiones. (12) (6)

Manifestaciones Clínicas

La sintomatología puede aparecer en forma repentina, tal es el caso de la aplasia medular producida por radiaciones ionizantes o antimetabolitos; sin embargo en la mayoría de los casos el inicio es lento, condicionado a la anemia, infecciones y hemorragia que son producidas por la baja producción de elementos sanguíneos. Se ha encontrado que cuando los valores de hemoglobina bajan de 7-8 gramos se presenta disnea, cefalea, taquicardia, etc. pudiendo sin embargo mantenerse buen estado nutricional. La leucopenia grave aumenta el número de infecciones: piodermias, neumonías, infecciones de las vías urinarias, abscesos, úlceras etc. En igual forma cuando la trombocitopenia se hace manifiesta se presentan hemorragias principalmente en la piel y mucosas, hemorragias en capas a nivel de encías, nariz, vagina, recto, cuando no en zonas vitales.

Los pacientes afectados por esta enfermedad, dan el aspecto de palidez cérea, muchas veces no afectando el estado nutricional del paciente, cambiando el color de la piel a "bronceado", después de haber recibido tratamiento prolongado con transfusiones. Pueden presentarse también petequias, equimosis, pústulas cutáneas (las cuales se cubren de un color gris sucio, pudiendo no haber material purulento por la leucopenia), hemorragias en el fondo del ojo de las llamadas en "llama". Suele no haber adenopatía ni hepato-esplenomegalia; encontrándose cuando se presenta hepatomegalia, en ligero grado. (6) (12)

Diagnóstico

Como dijimos anteriormente, por las variaciones de la entidad que tratamos en su diagnóstico es necesario un análisis hematológico minucioso por personas experimentadas, aunando a la historia, antecedentes de contacto anterior con algún agente productor de este tipo de anemia. El examen de sangre debe ser lo más completo posible incluyendo recuento de plaquetas, reticulocitos, recuento de eritrocitos, diferencial de leucocitos, frote periférico, complementado con un examen de médula ósea y si la punción no fuera suficiente efectuar biopsia ósea ya sea quirúrgica o con aguja de Vim-Silverman. El diagnóstico diferencial se debe hacer entre varias entidades, pero las que más comúnmente dan lugar a confusiones son: Leucemia, Anemia Perniciosa, Carcinomatosis diseminada, etc.

Tratamiento

En cuanto al tratamiento de las Anemias Aplásticas Adquiridas, indudablemente el mejor es la profilaxis; la cual se logra considerando y tomando en cuenta el peligro que conllevan algunos medicamentos y conociéndolo, hacer controles hemáticos periódicos. Si no es posible usar otro medicamento que tenga menos riesgos.

Se han tratado de dar normas para control de la administración del cloramfenicol (por ser el medicamento que más se ha reportado como productor de anemias aplásticas). McCurdey recomienda para los tratamientos con Cloramfenicol, el control de reticulocitos, si éstos bajan de 0.5 o/o se considera necesario efectuar médula ósea y si se observaran vacuolas en los normoblastos suspender inmediatamente el tratamiento. (13) Otros autores considerando el peligro potencial que encierra la droga, han considerado el uso del cloramfenicol únicamente en casos de fiebre tifoidea o en septicemias en las que se pueda correr el riesgo de su administración. (9)

En general si se produce anemia después de iniciado un tratamiento y comprueban alteraciones hematológicas lo inmediato e indicado, es suspender inmediatamente la administración del medicamento, pues no sabemos como ha de evolucionar el cuadro una vez iniciado. Martello Q. J. cita en el año 1967 un caso típico de Anemia Aplástica producida por Propil Thiouracilo, el cual al suprimir la administración evolucionó satisfactoriamente; no así Aksoy y Erdem quienes 6 meses después reportaron otro caso típico de Anemia Aplástica producida por el mismo medicamento, que en corto tiempo evolucionó desfavorablemente. (1) (14)

En General el Tratamiento de las Anemias Aplásticas Adquiridas consiste básicamente en:

- A) Descubrir la causa y prohibir la exposición actual y futura con el agente tóxico. (Algunos autores consideran que puede existir una "inmunización" previa producida por la administración anterior del medicamento. (13)
- B) Medidas generales de mantenimiento: Transfusiones sanguíneas, preferible de sangre fresca. Dieta balanceada
- C) Manejar adecuadamente las complicaciones como son principalmente: Hemorragia e Infección.

- D) Considerar las medidas designadas para el estímulo de la hematopoyesis Nasrollah y Diamond en 1959, presentaron 5 casos en los cuales usaron como estimulante de la hematopoyesis, la testosterona, basados en experiencias previas en metaplasia mieloide y el poder eritropoyético observado en estudios efectuados en animales. Rogers Muschenheim, Castle y colaboradores en "El Libro de Medicina del Año" de Chicago, 1969 efectúan un estudio en donde ponen de manifiesto la ventaja que tiene un derivado de la testosterona llamado Oximetolona, sobre el propionato de testosterona. Hacen ver que tiene mejores efectos anabólicos, menores efectos masculinizantes y que ha dado efecto en menos tiempo que el propionato de testosterona.

La dosis diaria recomendada actualmente es de 4 a 6 mg. x kg. de peso). Loeb de la Universidad de Washington San Luis Missouri, recomienda también la oximetolona como el tratamiento indicado, recordando que la respuesta es gradual y debe mantenerse por un período no menor de 6 meses, tomando en cuenta también sus efectos hepatotóxicos.

- E) El autor citado anteriormente, también recomienda el uso de esteroides, para evitar las hemorragias, recomendando utilizar dosis moderadas como son 50 miligramos de prednisona en días alternos considerando que así se evita los efectos colaterales de los esteroides y se guardan a la vez sus efectos antihemorrágicos. Estando condicionado desde luego a la respuesta obtenida.
- F) Esplenectomía; es recomendada únicamente cuando han fallado los tratamientos anteriores y existe esplenomegalia. Teniendo cuidado por el gran peligro que es la cirugía cuando hay deficiencia medular.
- G) Trasplante de Médula Osea: En la actualidad los trasplantes de médula ósea sólo se consideran factibles cuando se dispone de un gemelo uniovular como donador. Deberá emprenderse únicamente cuando se disponga de más experiencia en ello.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización del presente trabajo, se revisaron todos los casos clasificados como "Anemias Aplásticas" observados en el Hospital Roosevelt, en el tiempo comprendido entre los años de 1960 a 1968 inclusive. El número de estos casos ascendió a 29; de éstos se pudo obtener confirmación del diagnóstico por médula ósea, únicamente en 10. Los nueve casos restantes aunque la médula ósea no fue concluyente, las manifestaciones clínicas y los exámenes de laboratorio complementarios, guiaron a clasificarlos como Anemias Aplásticas. En los otros 10 casos no se encontró suficiente información para poder incluirlos en esta revisión.

De los registros médicos revisados se sacaron protocolos en los que anotaron los siguientes datos; edad, sexo, lugar de origen, motivo de consulta, sintomatología, antecedentes, examen físico, impresión clínica de ingreso, datos de laboratorio que incluyeron, valores de hemoglobina, hematocrito, sedimentación, recuento de glóbulos blancos, diferencial de glóbulos blancos, recuento de reticulocitos, recuento de eritrocitos, estudios de coagulación, recuento de plaquetas, bilirrubinas, grupo y factor Rh, frote periférico, datos sobre el tratamiento y por último evolución y diagnóstico final.

Resultados

Para ordenar el análisis de los casos estudiados, arbitrariamente se dividieron en dos grupos a los que se les llamó grupo A y B. El grupo A corresponde a los 10 casos en que fue comprobada la aplasia medular por médula ósea y el grupo B corresponde a los 9 casos restantes en los que por diversos motivos no fue posible comprobar el diagnóstico por médula ósea, sin embargo el cuadro clínico, hematológico, guiaron a la clasificación como tales.

Edad

En lo que respecta a la edad desde un punto de vista global e incluyendo ambos sexos se encontró lo siguiente:

Grupo A: El paciente más joven fue de 13 años y el de mayor edad fue de 37 años, siendo la edad promedio de 22.4 años.

Grupo B: En este grupo, el paciente más joven fue de 14 años y el de mayor edad fue de 64 años, siendo el promedio global de 33.3 años.

Sexo:

En el grupo A se encontraron únicamente dos pacientes del sexo femenino, correspondiendo así 80 o/o masculino y 20 o/o femenino.

En el grupo B fue encontrado únicamente 1 caso femenino, correspondiendo así al 11.1 o/o femenino y el 88.9 o/o masculino. Estos valores, posiblemente estén relacionados a la conducta de admisión del hospital, en que inicialmente estaba restringida a la población masculina.

Raza:

No se encontró ningún paciente de raza indígena.

Ocupaciones:

Al analizar las ocupaciones, encontramos lo siguiente:

Estudiantes	3	Estudiantes	1
Obreros	3	Comerciantes	2
Empleados de tiendas ...	2	Obreros	4
Oficios domésticos	2	Oficinistas	2

Contacto Previo con Agentes Capaces de Producir Aplasia Medular:

En la lista siguiente, vemos que en muy pocos casos pudimos determinar el posible agente etiológico, clasificando para este trabajo, únicamente los agentes que han estado en mayor contacto con los pacientes.

Grupo A:

Un caso: Paciente vendedor en una tienda de pinturas (productos derivados del benceno) fue comprobada la importancia del benceno en la aplasia medular, ya que la proximidad con dichos productos producía recaídas de la enfermedad.

Un caso: Paciente con historia de dos años de tomar Mesantoína (Metilfeniletilhidantoína).

Un caso: Paciente que a los 15 días de la ingesta de Cloramfenicol presentó manifestaciones clínicas de Aplasia Medular

Por los datos obtenidos en el grupo anterior, podemos darnos cuenta que únicamente en un 30 o/o de los casos se pudo determinar el agente etiológico, siendo el 70 o/o de los casos clasificados como "idiopáticos".

Grupo B:

Un caso: Fumigador de algodón (contacto con DDT) durante 11 meses, tres años antes de ingresar al hospital.

Dos casos: Pacientes mecánicos que se mantuvieron en contacto con "thiner", durante largo tiempo, uno durante 18 años y el otro durante 6 años.

Un caso: Envasador de insecticidas, cuatro años antes de su ingreso.

Un caso: Contacto indirecto con DDT, durante un año, 3 meses previos a su ingreso.

En la lista anterior, vemos que únicamente 5 de los casos han tenido contacto indirecto con productos que se pueden considerar como productos de aplasia medular.

Tiempos de Iniciados los Síntomas:

El tiempo en que se iniciaron los síntomas antes de su ingreso al hospital, fue el siguiente:

Grupo A: El tiempo en que se iniciaron los síntomas antes de el ingreso al hospital, fue de 3 días, y el tiempo máximo fue de 180 días, siendo un promedio de 80.9 días.

Grupo B: En este grupo el menor tiempo en que se presentaron los síntomas fue de 15 días; el mayor tiempo fue de 270 días, dando un promedio de 80 días.

Signos y Síntomas que Motivaron la Consulta:

El cuadro siguiente nos enseña la sintomatología que presentaron los pacientes a su ingreso a este hospital.

	Grupo A	Grupo B	Porcentaje Global
Palidez marcada	7 pacientes 70 o/o	8 pacientes 88.8 o/o	78.9 o/o
Adinamia	7 pacientes 70 o/o	8 pacientes 88.8 o/o	78.9 o/o
Debilidad General	7 pacientes 70 o/o	7 pacientes 77.7 o/o	73.6 o/o
Equimosis	7 pacientes 70 o/o	3 pacientes 33.3 o/o	52.6 o/o
Anorexia	4 pacientes 40 o/o	4 pacientes 44.4 o/o	42.1 o/o
Fiebre	3 pacientes 30 o/o	5 pacientes 55.5 o/o	42.1 o/o
Petequias	4 pacientes 40 o/o	4 pacientes 44.4 o/o	42.1 o/o
Gingivorragias	3 pacientes 30 o/o	5 pacientes 55.5 o/o	42.1 o/o
Disnea	4 pacientes 40 o/o	3 pacientes 33.3 o/o	36.8 o/o
Lipotimias	4 pacientes 40 o/o	1 paciente 11.1 o/o	26.3 o/o
Cefalea	2 pacientes 20 o/o	3 pacientes 33.3 o/o	26.3 o/o
Epistaxis	3 pacientes 30 o/o	1 paciente 11.1 o/o	21.6 o/o
Pérdida de peso	2 pacientes 20 o/o	1 paciente 11.1 o/o	15.7 o/o
Vómitos	3 pacientes 30 o/o	0 pacientes 00.0 o/o	15.7 o/o
Náuseas	3 pacientes 30 o/o	0 pacientes 00.0 o/o	15.7 o/o
Hemorragia vaginal	2 pacientes 20 o/o	0 pacientes 00.0 o/o	10.5 o/o

Exámenes de Laboratorio:

A continuación se hace un esquema de los principales valores de laboratorio encontrados:

Grupo A:	Menor Valor Encontrado	Mayor Valor Encontrado	Promedio General
Hemoglobina	2 grs.	11 grs.	4.3 grs.
Hematocrito	5 o/o	37 o/o	15.8 o/o
Sedimentación	54 mm/h	90 mm/h	72 mm/h
Glóbulos Blancos	1,400 x mm ³	6,350 x mm ³	2,870 x mm ³
Segmentados	6 o/o	76 o/o	42.4 o/o
Linfocitos	21 o/o	94 o/o	55.9 o/o
Plaquetas	2,540 x mm ³	78,000 x mm ³	38,040 x mm ³

<i>Grupo B:</i>	Menor Valor Encontrado	Mayor Valor Encontrado	Promedio General
Hemoglobina	2 grs.	8.4 grs.	4.2 grs.
Hematocrito	8 o/o	23 o/o	12.2 o/o
Sedimentación	40 mm/h.	87 mm/h	68.8 mm/h
Glóbulos Blancos	100 x mm ³	5,100 x mm ³	2,405 x mm ³
Segmentados	23 o/o	68 o/o	37 o/o
Linfocitos	28 o/o	75 o/o	37 o/o
Plaquetas	19,690 x mm ³	151,430 x mm ³	52,424 x mm ³

El estudio de grupo y factor Rh dio los siguientes resultados:

Grupo A:

O Rh positivo 75 o/o B Rh positivo 12.5 o/o A Rh positivo 12.5 o/o

Grupo B:

O Rh positivo 77 o/o A Rh positivo 22.2 o/o

EVOLUCION Y TRATAMIENTO

Grupo "A"

Caso No.	SEXO	EDAD	EVOLUCION	TRATAMIENTO	PROBABLE AGENTE ETIOLOGICO
Caso No. 1	M	18 años	Falleció a los 30 días de ingresado	Esteroides Testosterona	Refiere contacto previo con "Gamexán"
Caso No. 2	M	14 años	Evolución satisfactoria. Curación completa	Transfusiones Esteroides Testosterona	Ningún dato de contacto previo con agentes productores de aplasia medular.
Caso No. 3	M	27 años	Evolución satisfactoria. Curación completa	Evitar contacto con derivados de benceno. Dieta Reposo. Dieta Esteroides Testosterona Transfusiones Supresión Mesantoina.	Contacto prolongado con derivados del benceno, presentando mejoría al alejarse de ellos. Paciente con historia de 2 años de tomar mesantoina.
Caso No. 4	M	27 años	Evolución satisfactoria. Curación completa	Esteroides Testosterona Transfusiones	Ningún dato de contacto previo con agentes productores de aplasia medular.
Caso No. 5	F	36 años	Falleció a los 240 días después de su ingreso	Esteroides Testosterona Transfusiones	Ningún dato de contacto previo con agentes productores de aplasia medular
Caso No. 6	M	37 años	Falleció 90 días después de su ingreso.	Esteroides Testosterona Transfusiones	Ningún dato de contacto previo con agentes productores de aplasia medular
Caso No. 7	M	13 años	Falleció a los 156 días después de su ingreso.	Esteroides Testosterona Vit. K	Ningún dato de contacto previo con agentes productores de aplasia medular.
Caso No. 8	M	14 años	Egresó en estado agónico a los 105 días de hospitalización.	Esteroides Testosterona	Ningún dato de contacto previo con agentes productores de aplasia medular

(CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA)

Grupo "A"

PROBABLE AGENTE ETIOLOGICO	SEXO	EDAD	EVOLUCION	TRATAMIENTO	EVOLUCION Y TRATAMIENTO
	M	15 años	Evolución satisfactoria, egresó curado	Esteroides Testosterona Supresión Cloramfenicol	
	F	23 años	Falleció 15 meses después de su primera hospitalización	Esteroides Testosterona	Ningún dato de contacto previo con agentes productores de aplasia medular

EVOLUCION Y TRATAMIENTO

Grupo "B"

PROBABLE AGENTE ETIOLOGICO	SEXO	EDAD	EVOLUCION	TRATAMIENTO	EVOLUCION Y TRATAMIENTO
Dos años antes de su ingreso envasador de insecticidas.	M	48 años	Evolución desfavorable, egresó a los dos meses de hospitalizado en malas condiciones.	Esteroides Testosterona Transfusiones	
Oficio mecánico, se mantenía en constante contacto con "Thiner".	M	19 años	Falleció a los 53 días de hospitalización.	Esteroides Testosterona Transfusiones	
Ningún dato de contacto previo con agentes productores de aplasia medular	M	43 años	Falleció 7 días después de su ingreso.	Esteroides Testosterona Transfusiones	
Ningún dato de contacto previo con agentes productores de aplasia medular	M	64 años	Evolución satisfactoria egresó con cuadro clínico y hematológico mejorado.	Esteroides Testosterona Transfusiones	
Tres años antes trabajó en algodonera como fumigador.	M	33 años	Falleció a los 46 días de hospitalización.	Esteroides Testosterona Transfusiones	
Ningún dato de contacto previo de agentes productores de aplasia medular.	F	23 años	Falleció a los 46 días de hospitalización	Esteroides Testosterona Transfusiones	
Ningún dato de contacto previo de agentes productores de aplasia medular	M	22 años	Evolución insatisfactoria, egresó en malas condiciones	Esteroides Testosterona	
Ningún dato de contacto previo con agentes productores de aplasia medular	M	14 años	Falleció a los 14 días de su ingreso	Esteroides Transfusiones	
Contacto con derivados del benceno desde aproximadamente 18 años.	M	32 años	Falleció a los 44 días de hospitalización	Esteroides Testosterona	

EVOLUCION Y TRATAMIENTO

PRESENTACION DE CASOS

En la siguiente sección se resumen los casos de Anemias Aplásticas, en los cuales se logró confirmar el diagnóstico por médula ósea.

Caso No. 1 (Historia clínica 74208)

Paciente masculino de 18 años que ingresó el 5 de octubre de 1960, por manifestaciones purpúricas. Tres meses antes de su ingreso, había notado equimosis en miembros inferiores y disnea de medianos esfuerzos; las equimosis se generalizaron 2 semanas antes de su ingreso, acompañándose de debilidad generalizada. Antecedentes: Paludismo un mes antes y refiere haber estado en contacto con "gamexán" pocas semanas antes. Al examen físico: Paciente consciente, orientado en tiempo y espacio, en mal estado general, petequias y equimosis generalizadas a diferentes partes del cuerpo. Estafiloma en ojo derecho, encías hemorrágicas, mucosas orales pálidas, con pequeñas hemorragias, presentando marcada leucopenia, anemia y trombocitopenia.

	Glóbulos rojos	Hb.	Ht.	Leucocitos	Plaq.	Seg.	Linf.
6/10/60	1740,000	2.4	9 o/o	2,050	2,900	66 o/o	30 o/o
16/12/60	-----	13.0	42 o/o	200	39,000	52 o/o	44 o/o

(Todos los valores dados en la siguiente exposición, son tomados al ingreso del paciente y a su egreso o los más próximos a su defunción).

El paciente continuó sangrando a pesar de haber subido sus valores de hemoglobina. La médula ósea y el frote periférico descartaron un proceso leucémico agudo encontrando un proceso hipercelular a expensas de la serie roja. Se le indicó tratamiento con esteroides, con los cuales hubo mejoría temporal, para luego persistir las manifestaciones anteriores. Se le dio tratamiento anti-tuberculoso, por presentar cavidad en placa de tórax. Debido a que la severidad del cuadro se acentuó, se pensó en esplenectomía. Al día siguiente de la operación, los niveles de plaquetas subieron para bajar luego, acentuándose la trombocitopenia, y la leucopenia. El paciente falleció dos meses después de su ingreso. La médula ósea post-mortem presentó aplasia medular severa.

Caso No. 2 (Historia clínica 78141)

Paciente de sexo masculino, edad 12 años, que ingresó el 17 de diciembre de 1960, por disnea, mareos, mal estado general y manifestaciones purpúricas. Un mes antes de su

ingreso había venido presentando aparición de moretes en distintas partes del cuerpo, así como "manchitas rojas", principiando a notar palidez y mal estado general. Antecedentes: Sin importancia. Examen físico: Buen estado nutricional, palidez marcada, petequias y equimosis distribuidas en tronco y extremidades. En los exámenes de laboratorio se encontró, una anemia severa, asociada a leucopenia y trombocitopenia:

	Eritrocitos	Leucoc.	Plaquetas	Hb.	Ht.	Sg.	Linf.
19/12/60	2160,000	3,750	78,000	6 grs.	19 o/o	47 o/o	49 o/o
19/10/61	-----	3,900	65,000	12 grs.	38 o/o	65 o/o	27 o/o

El frote periférico mostró glóbulos rojos ligeramente macrocíticos, hipocrómicos, no células inmaduras. La médula ósea era hipercelular a expensas de la serie roja. Había abundantes megacariocitos. Se le trató con transfusiones, siendo egresado por los familiares. Cuatro semanas más tarde volvió a ingresar con pancitopenia y un cuadro similar al primer ingreso; aunque sus manifestaciones purpúricas eran más acentuadas, se transfundió y no encontrando etiología que explicara la pérdida de sangre, se le dio tratamiento en forma sucesiva con hierro, piridoxina, vitamina B₆, ácido ascórbico, hígado, etc. sin obtener resultados satisfactorios. Se decidió entonces iniciar tratamiento con esteroides (Triancinolona 12 mgrs. diarios) asociados a andrógenos (Durabolín) y fue dado de alta notablemente mejorado. A las 6 semanas fue hospitalizado por síntomas similares a los anteriores, se le dieron entonces esteroides y testosterona de depósito en inyección semanal y mejoró notablemente no necesitando ya más transfusiones. Siete años después el paciente presentó cuadro hematológico satisfactorio.

Caso No. 3 (Historia Clínica 100625)

Paciente masculino de 27 años, oficinista que ingresó el 20 de diciembre de 1961 por náuseas, vómitos, epistaxis, fiebre y gingivorragias de 3 días de evolución. Entre sus antecedentes el paciente refería epistaxis frecuentes desde los 12 años. Estuvo hospitalizado antes en El Salvador durante varias oportunidades por fiebre de etiología indeterminada y leucopenia persistente; habiendo estado hospitalizado la última vez en marzo de 1961, en esa oportunidad fue efectuada médula ósea esternal encontrando leve hiperplasia celular fue clasificada como Púrpura Trombocitopénica esencial la cual fue tratada con esteroides respondiendo favorablemente. El paciente era trabajador de un almacén de pinturas, refiriendo contacto con derivados del

benceno cuatro años antes hasta la fecha. Al examen físico: Paciente orientado en tiempo y espacio, febril, gingivorragias, equimosis, hemorragias sub-conjuntivales, orofaringe congestionada, esplenomegalia, cuatro centímetros abajo del reborde costal. Desde su ingreso el paciente fue tratado sintomáticamente con vitamina "C" y se efectuaron estudios, encontrando los siguientes valores de laboratorio:

	Hb.	Ht.	Sed.	Leucoc.	Segment.	Linf.
12/12/61	11 grs.	37 o/o	57 mm/h	1,550	70 o/o	30 o/o
5/ 2/62	9.3 grs.	30 o/o	68 mm/h	2,750	72 o/o	28 o/o

A los 10 días de su ingreso, se efectuó médula ósea, encontrando en ella espículas óseas y tejido mieloide muy poco celular sin lesión focal ni neoplasma, siendo el cuadro histológico compatible con Anemia Hipoplástica; el cuadro fue mejorando paulatinamente y fue dado de egreso a petición suya, encontrando los valores hematológicos anteriores con fecha 5/2/62. El paciente fue perdido del control hospitalario, ingresando cuatro años después al hospital con diagnóstico de a) Coma hepático, secundario a cirrosis hepático o hepatitis, b) Púrpura trombocitopénica, c) Desequilibrio hidroelectrolítico severo. El paciente falleció el día de su ingreso proviniendo nuevamente de El Salvador. Los exámenes de laboratorio previos a su fallecimiento fueron: Glóbulos blancos 3,340, hemoglobina 8.7 gramos, hematocrito 29 o/o Segmentados 89 o/o Linfocitos 11 o/o.

Comentario: El paciente refirió que desde el año de 1957 se habían iniciado sus molestias, año también en que principió a trabajar en la tienda donde manejaba derivados del benceno; notando que al alejarse de ellos desaparecía la sintomatología. En su último egreso, probablemente ya estaba mejorando su problema de aplasia medular. (Difícil afirmación ya que persistía con leucopenia y anemia. Lo más que se puede decir es que había mejorado).

Caso No. 4 (Historia Clínica 107790)

Paciente masculino, piloto automovilista, de 27 años de edad, que ingresó el 24 de abril de 1962 por anorexia, adinamia, palidez generalizada manchas petequiales en miembros superiores y muslos, visión borrosa de 6 meses de evolución. Antecedentes: Paludismo 4 años antes. Accesos convulsivos cada seis meses por lo que venía tomando Mesantoína desde hacía aproximadamente 2

años a dosis de 250 miligramos 2 veces al día.

Al examen físico: Paciente tranquilo, orientado en tiempo y espacio, conjuntivas pálidas, palidez generalizada, presentando en brazos y muslos petequias y equimosis. El paciente venía presentando adinamia, debilidad generalizada desde hacía más o menos 6 meses, pero se exacerbó 15 días antes de su ingreso, acompañándose de cefaleas, gingivorragias, y 24 horas antes de su ingreso visión borrosa; el cuadro hematológico encontrado fue el siguiente:

	Hb.	Ht.	Sedimentación	Leucoc.	Seg.	Linf.	Plaq.
26/4/62	4 grs.	8 o/o	86 mm/h	3,100	38 o/o	60 o/o	10,000
8/6/62	10.2 grs.	29 o/o	42 mm/h	5,600	55 o/o	39 o/o	60,000

A su ingreso se transfundió el paciente, para elevar sus valores hematológicos así como se inició tratamiento con esteroides y testosterona.

La médula ósea efectuada dio el siguiente informe: Médula Osea que presenta hipoplasia severa con ausencia completa de células de la serie blanca y persistencia de escasos elementos eritroides. Hay sideroblastosis abundantes y depósitos de hemosiderina extracelulares. Hipoplasia medular severa. Se efectuó asimismo biopsia de médula ósea confirmando el diagnóstico. El tratamiento instituido hizo mejorar al paciente, habiendo encontrado el siguiente cuadro hematológico cuatro meses después de su egreso:

Hb 13.7 grs. Ht. 40 Leuc. 7,150 Seg. 55 o/o Linf. 39 o/o

Caso No. 5 (Historia Clínica 109222)

Paciente femenino, oficios domésticos, de 36 años de edad, que ingresó el 17/5/62, por hemorragia vaginal, vómitos, anorexia, debilidad generalizada, pérdida de peso, cefalea occipital, palpitations, disnea y lipotímias de 8 días de evolución. Así como traumatismo frontal izquierdo el cual fue producido al caerse. Antecedentes sin importancia. Al examen físico; paciente orientada en tiempo y espacio, signos vitales dentro de límites normales. Piel con palidez generalizada, edema y contusión en región nasogeniana y frontal derecha, sepsis oral, halitosis, secreción vaginal sanguinolenta en regular cantidad. La sintomatología se ha

venido presentando en forma leve, desde hace más o menos 1 mes, pero se exacerbó hace 8 días al iniciarse la hemorragia vaginal. Antecedentes: Sin importancia. La paciente estando hospitalizada, inició epistaxis fuerte, la cual obligó a efectuar transfusiones para reponer la cantidad de sangre perdida. La hemorragia vaginal continuó, siendo necesario darle dietil estil bestrol. Le fue practicada biopsia de médula ósea, la cual fue concluyente diagnosticando un caso típico de Anemia Aplástica. Con el informe de la médula ósea se inició terapéutica dirigida a base de transfusiones y esteroides (Medrol 4 mgrs. PO tres veces al día). La paciente se logró controlar subiendo sus valores hematológicos, se le dio egreso el 2/10/62 con los siguientes valores hematológicos: Hb. 10 grs. Leucocitos; 10,900 Ht. 24 Segmentados 52 o/o Linfocitos 48 o/o; egresó así para ser controlada por consulta externa.

La paciente volvió a ingresar nuevamente el 16 de octubre de 1962, por cuadro similar al anterior, excepto que entonces no presentó la hemorragia. Estando en el hospital, volvió a presentar gingivorragias, epistaxis, hemorragias vaginales, y algunas petequias. Se inició en esta ocasión tratamiento con testosterona (primotestón 200 mgrs. semanales), logrando mejorar su estado general, egresó el 2/2/63. Vuelve a ingresar la paciente un mes después con cuadro similar a los anteriores, no cediendo en esta oportunidad el cuadro hemorrágico, falleció el 7/3/63. El informe de anatomía patológica fue: Síndrome hemorrágico generalizado, hematoma subdural. Neumonía Lobar. El cuadro hematológico presentado fue el siguiente:

	Hb.	Ht.	Ret.	Sediment.	Leucoc.	Seg.	Linf.	Plaq.
21/5/62	2.5 g.	8 o/o	5 o/o	90 mm/h.	6,350	76 o/o	21 o/o	26,000
2/3/63	2.5 g.	9 o/o	0 o/o	86 mm/h.	3,000	41 o/o	59 o/o	—

Caso No. 6 (Historia clínica 60829)

Paciente masculino, oficio tractorista, de 37 años que ingresó el 28 de abril de 1964. Habiendo consultado por mareos, anorexia, disnea de pequeños esfuerzos, fiebre no controlada de tres meses de evolución. Al examen físico: paciente orientado en tiempo y espacio, colaborador, afebril, lengua saburral, soplo sistólico grado III, audible en todos los focos; piel con palidez generalizada, con hiperpigmentación en tórax y muslos, conjuntivas pálidas. Antecedentes: Tuberculosis pulmonar un año y medio antes, la

cual fue tratada en el Hospital San Vicente. Tromboflebitis izquierda hace 3 años, con infarto pulmonar y anemia microcítica hipocrómica no específica. A su ingreso se tuvo la impresión clínica de anemia severa de etiología no determinada. En el hospital, el paciente se encontró sumamente anémico habiendo presentado a los 7 días de su ingreso cuadro neurológico de trombosis cerebral con cuadro hemorrágico; siendo la evolución fugaz.

Los exámenes de laboratorio encontrados a su ingreso fueron:

	Hb.	Ht.	Sediment.	Leucoc.	Seg.	Linf.	Plaq.
29/4/64	2 g.	8 o/o	90 mm/h	3,700	28 o/o	70 o/o	-----
3/8/64	3.7 g.	11 o/o	-----	3,756	---	-	-----

El informe de médula ósea efectuada fue: "Médula ósea hiper celular, relación mieloides grasa aproximadamente 20:1 Pseudodegeneración mucoide. Las células hematopoyéticas presentes en su mayor parte inmaduras y linfocitosis. Cuadro compatible con Anemia Aplástica.

Se inició tratamiento con testosterona y Medrol. Se encontró en la radiografía de tórax una probable reactivación de un proceso tuberculoso, por lo que se inició tratamiento con INH y Estreptomina a dosis terapéuticas. Se administraron además varias transfusiones sanguíneas para mejorar su estado general. El paciente fue desmejorando paulatinamente, presentando abscesos dentales y fiebres. A los 97 días de hospitalización falleció siendo el diagnóstico anatomopatológico: 1) Anemia Aplástica de etiología desconocida. 2) Hemosiderosis de Hígado y piel. 3) Síndrome Hemorrágico secundario. 4) Pielonefritis Crónica.

Caso No. 7 (Historia Clínica 164549)

Paciente masculino de 13 años, que ingresó el 24/10/64, por epistaxis, petequias, equimosis, debilidad generalizada de 8 días de evolución.

Antecedentes: Cefalea universal desde hace más o menos 2 años, infecciones respiratorias frecuentes. Examen físico: Paciente consciente, orientado en tiempo y espacio, colaborador, palidez generalizada, hipertrofia amigdalina, microadenopatía supraclavicular, bazo e hígado no percutibles ni palpables. Los exámenes hematológicos:

	Hb.	Ht.	Sediment.	Leucoc.	Seg.	Linf.	Plaq.
26/10/64	6.3 g.	15 o/o	14 mm/h	1,400	6 o/o	94 o/o	-- -----
23/ 3/65	4.3 g.	14 o/o	81 mm/h	3,750	29 o/o	71 o/o	44,000

Se le efectuó médula ósea, en la cual se encontró: "Marcada hipoplasia de la médula ósea (Tejido eritropoyético), con relación grasa 1:20. No se observa tejido hematopoyético. El cuadro es compatible con Anemia Aplástica.

El paciente desde su ingreso, continuó con epistaxis continuas, petequias equimosis, así como alzas febriles. Se le transfundió en varias ocasiones y una vez establecido el diagnóstico, se inició tratamiento con esteroides (Hidrocortizona 100 mgrs. de entrada y dosis de mantenimiento de 10 miligramos de prednisona cada 8 horas). Una vez iniciado el tratamiento con esteroides, el paciente fue mejorando egresando al mes de hospitalización. Volvió a ingresar a los dos días con igual sintomatología, se iniciaron dosis altas de esteroides, aunadas a testosterona; sin responder al tratamiento continuó con hemorragias generalizadas, falleciendo a los 156 días después de su primer ingreso. El diagnóstico anatomopatológico fue: 1) Anemia Aplástica. 2) Síndrome Hemorragiparo generalizado a pulmones, riñones, mesenterio. 3) Enteritis aguda y crónica, con ulceraciones en ileón medio y linfadenopatía meséptica. 4) Bronconeumonía focal bilateral.

Caso No. 8 (Historia clínica 235695)

Paciente masculino, de 14 años, que ingresó el 23 de mayo de 1967, por debilidad y palidez generalizada de dos meses de evolución. Al examen físico: Paciente orientado en tiempo y espacio, colaborador, con manchas despigmentadas en piel de más o menos 2 centímetros, zonas de gingivorragias, linfadenopatía inguinal y axilar, hígado a dos centímetros abajo del reborde costal, bazo percutible. Antecedentes: El paciente fue referido de un hospital departamental con la impresión clínica de anemia de etiología desconocida. Los exámenes de laboratorio:

	Hb.	Ht.	Seg.	Linf.	Leuc.	Plaquetas	Sed.
23/5/67	2.8	10 o/o	14 o/o	86 o/o	2,400	Disminuidas	86 mm./h
28/8/67	5.4	17 o/o	9 o/o	91 o/o	3,450	-----	81 mm./h

A su ingreso, se le mejoró su estado general, habiendo permanecido en buenas condiciones durante 5 días iniciando nuevamente palidez, disnea, así como hemorragias entéricas, gingivales y genitourinarias. Se instituyó tratamiento con esteroides y testosterona a los 15 días de su hospitalización, no mejorando su cuadro clínico, se le dió egreso a los tres meses y medio de estar hospitalizado, en muy mal estado general y a petición de los familiares. El diagnóstico de egreso, fue: Anemia Aplástica y Síndrome de Cushing iatrogénico.

Caso No. 9 (Historia clínica 235002)

Paciente masculino de 15 años, dependiente de una farmacia, que ingresó el 19 de mayo de 1967, por mareos, epistaxis, vómitos y debilidad generalizada de 1 mes de evolución. Un mes antes de su ingreso presentó epistaxis durante una semana y que cedió espontáneamente; quedando desde entonces en mal estado general que fue progresando hasta el momento de su ingreso.

Examen Físico: paciente orientado en tiempo y espacio, en regulares condiciones generales, taquicárdico, palidez marcada. Antecedentes, Ingesta de cloramfenicol mes y medio antes de su ingreso, la cantidad fue de 6 cápsulas de 250 mgs. cada una.

Los valores hematológicos fueron:

	Hb.	Ht.	Sed.	Leuc.	Linf.	Sed.	Plaquetas
18/5/67	6.3	21 o/o	60	3,450	65	35	Ocasionales
4/12/67	16.9	50 o/o	---	7,700	49	51	-----

Se efectuó médula ósea al ingreso, encontrando: "Material formado por linfocitos y otros elementos de sangre periférica, pocos mielocitos y casi no se vieron normoblastos, tampoco se observan megacariocitos. Conclusión: Médula hipocelular, hipoplástica o aplástica". El paciente recibió tratamiento con Betametazona durante 5 días, así como 5 dosis de testosterona, evolucionando satisfactoriamente. Los últimos exámenes hematológicos nos dan idea de una médula ósea perfectamente normal en cuanto a su función.

Caso No. 10 (Historia clínica 222084)

Paciente femenino de 23 años, oficios domésticos, quién ingresó el 9 de enero de 1967, con equimosis y petequias diseminadas en todo el cuerpo. Antecedentes: La paciente 7 meses antes de su ingreso, principió a notar anemia severa, por tal motivo fue transfundida en varias oportunidades. Diez días antes de su ingreso, principió a notar exacerbación de los síntomas, recibiendo tratamiento con transfusiones le fue diagnosticada Anemia Aplástica.

Examen físico: Paciente consciente, orientada en tiempo y espacio, colaboradora, equimosis y petequias en miembro superior y ambos muslos, piel y mucosas ligeramente pálidas, soplo sistólico grado I en foco aórtico, abdomen aumentado de tamaño.

Los exámenes de laboratorio fueron:

4/1/67 6 g. 16 o/o --- 1,950 44 o/o 54 o/o dismin. 0.4 o/o
8/4/68 4.3 g. 15 o/o --- 1,050 32 o/o 63 o/o ----- ---

El examen de la médula ósea, nos dió: "Médula ósea aparentemente normal en cuanto a células (normocelular), con alteraciones cualitativas y cuantitativas que la hacen compatible con un proceso hipoplástico y cuadro hematológico de Anemia Aplástica". Dado el estado de gravidez de la paciente, la conducta a seguir fue conservadora, manteniendo únicamente control dietético, higiénico, y controlando su embarazo. Mientras éste llegaba a término, tuvo 3 ingresos motivados por la baja de sus valores de hemoglobina. En su cuarto ingreso y con un embarazo ya a término (39 semanas por altura uterina y 40 semanas por última regla) se decidió inducir el parto previo mejoramiento de sus condiciones generales; así, se obtuvo el 24/4/67 un niño en buenas condiciones generales con un peso de 6 libras y 7 onzas (no obstante que sus valores de hemoglobina llegaron a bajar hasta 3 gramos). El alumbramiento fue normal, presentando hasta los 5 días infección urinaria acompañada de salida de coágulos sanguíneos por vagina. Se le efectuó legrado instrumental extrayendo restos placentarios, sin embargo continuó con hemorragia en regular cantidad durante más o menos 50 días. Egresó del Hospital, a los 76 días de hospitalización. Posteriormente tuvo nuevamente 2 ingresos por cuadros de anemia y hemorragias generalizadas, falleciendo el 14 de abril de 1968.

El diagnóstico anatomopatológico fue: 1) Anemia Aplástica de etiología indeterminada. 2) Síndrome hemorrágico generalizado con hemorragias en peritoneo, mucosas, pleura, corazón y mucosas gastrointestinal. 3) Hemorragia renal masiva, con taponamiento de la pelvis, uréteres, y vejiga. 4) Pielonefritis aguda.

R E S U M E N

- 1.—Se revisaron los casos de Anemias Aplásticas observadas en el Hospital Roosevelt, durante los años comprendidos entre 1960 a 1968 inclusive.
- 2.—Se encontraron 19 casos de los cuales en 10 fue confirmado el diagnóstico con médula ósea. En los 9 casos restantes se efectuó el diagnóstico por el cuadro clínico y exámenes hematológicos complementarios.
- 3.—Agentes etiológicos fueron identificados únicamente en 3 casos, encontrando como responsables: derivados del benceno, cloramfenicol, y difenilhidantoína.
- 4.—La mayoría de pacientes ingresaron al hospital, con sintomatología producida directamente por la disminución marcada en la cantidad de elementos hematológicos.
- 5.—Se observó un promedio de 80 días entre el tiempo de iniciados los síntomas y su ingreso al hospital.
- 6.—La incidencia de anemia aplástica en el grupo estudiado, se encontró que fue mayor en personas jóvenes; teniendo un promedio de edad de 27.8 años.
- 7.—De los 19 pacientes estudiados, 11 fallecieron, 3 egresaron en estado agónico y 5 pacientes tuvieron curación total de la enfermedad.
- 8.—En los tres casos en que fue determinado el agente etiológico, la evolución fue favorable con la supresión de los agentes mencionados.

- 9.— De los casos mortales observados, pertenecían en su mayoría al grupo clasificado como anemia aplástica idiopática.
- 10.— En la mayoría de los casos, la terapéutica estuvo dirigida principalmente a evitar el agente etiológico, medidas de mantenimiento general (transfusiones, dieta y evitar infecciones). Los medicamentos usados, fueron básicamente: Esteroides y testosterona.
- 11.— Hemorragias y/o infecciones generalizadas fueron las causas de muerte en la mayoría de los casos.

RECOMENDACIONES

- 1.— Considerar y tomar en cuenta el creciente número de medicamentos, agentes industriales, radiaciones, insecticidas, etc. señalados actualmente como agentes productores de Anemia Aplástica. Para así tomar las medidas pertinentes para su uso.
- 2.— Tomar periódicamente controles hematológicos de pacientes que sean sometidos a tratamientos con medicamentos reportados como causa potencial de anemia aplástica como productores de Anemia Aplástica, en especial recuento de reticulocitos.
- 3.— Al encontrar en los controles hematológicos alteraciones que nos guíen a una disfunción medular, omitir inmediatamente los medicamentos o agentes considerados como productores de aplasia medular. Tomando en cuenta el pronóstico variable en cada paciente.
- 4.— En cualquier proceso de Anemia Aplástica, es necesario identificar urgentemente el agente etiológico, ya que la supresión de él es determinante en el pronóstico de la enfermedad.
- 5.— Circunscribir el uso de medicamentos productores de aplasia medular únicamente cuando no puedan usarse medicamentos más inocuos.
- 6.— Dado el gran número de reportes de aplasia medular producida por el cloramfenicol, se insiste en restringir su uso únicamente a casos de fiebre tifoidea y a septicemias en las cuales valga la pena correr el riesgo dada la severidad

del proceso.

- 7.— Reportar los casos de medicamentos o agentes nuevos que produzcan aplasia medular, para estar prevenidos y combatir esta enfermedad muchas veces mortal

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Aksoy, Mand Erdem S. *Aplastic Anemia After Prophiltiouracil. Lancet* 1:1379 June 22 1968 (1 case)
- 2.— Bomford, R. R. and Roads C.P. *Refractory Anemia Clinical and Pathological Aspects. Quart. J. Med.* 10:175 1941
- 3.— Borgel, U. S. *Quinidine Sulfate Induced Hypoplastic Anemia and Agranulocytosis J A M A* 201 (5): 325-327, Jul. 1967.
- 4.— Brandiss, M. W. et al *Anemia Induced by amphoterycin B (28 cases). J A M A* 189:663-666. Agosto 31 1964.
- 5.— Canada, A. T. Jr. and Burka, E. R. A. *Aplastic Anemia After Indomethacin (1 case) New England J. Med.* 278:743 Mar. 28, 1963
- 6.— Carl V. Moore, *Enfermedades de la sangre y Organos Hematopoyéticos. Anemias. EN: Cecil Loeb, Tratado de Medicina Interna. 11a. ed. México, Editorial Interamericana S. A. 1964. pp. 1053-1169.*
- 7.— Castle, William B. *The Blood and Blood Forming Organs IN Year Book of Medicine. David E. Rogers et al eds. Chicago, Year Book Medical Publishen. 1969 pp. 225-391*
- 8.— Cohen, Jaime. *Anemia Refractaria con Médula Osea hiperplástica Presentación de (5) Casos. Rev. Col. Med. Guatemala* 13 (3): 197-202, 1962
- 9.— Demesbeck, William. *Chloramphenicol Aplastic Anemia in Twins a Clue to Pathogenesis. New England J. Med.* 281: 42-43. 3 July 1969
- 10.— Englund, G. W. *Fatal Pancytopenia and Acetazolamide Therapy. J A M A* 210:2282, 22 Dic. 1969
- 11.— Goodman, S. B. and Block, M. H. A. *Case of red cell Aplasia Ocurring as a Resulting of Antituberculus Therapy (Isoniazid and Paraminosalicylic Acid) Blood* 24:616-623, November 1964
- 12.— Leavell, Thorup. *Hematología Clínica. 2a. ed. México, Editorial Interamericana. 1967 pp. 151-161*

- 13.— McCurdy, P. *Chloramphenicol Bone Marrow Toxicity* J A M A 176:588-593 1961
- 14.— Martello, O. J. Katius, R. B. and Yurius, A. A. *Bone Marrow Aplasia following Propylthiouracil Therapy. Report of a case with Complete Recovery.* Arch. Int. Med. 120:587, November 1967
- 15.— Murdoch, J. M. Speirs, C. F. and Moce, M. *Fatal Marrow Aplasia After Chlorpropamide and Methyldopa (1 case)* Lancet 1:207 Jan. 27, 1968
- 16.— Ortiz Antoncich, Rodolfo. *Importancia del Estudio de la Médula Osea — Tesis. Guatemala. Universidad de San Carlos, Fac. Ciencias Médicas, Sept. 1959.*
- 17.— Pearson, J. R. Binder, C. I. and Neber, J. *Agranulocytosis Following Diamox Therapy* J A M A 157:339-341 (Jan 22) 1955
- 18.— Rosenthal, R. L. and Blackman *Bone Marrow Hypoplasia Following Use of Chloramfenicol eye drops (1 case)* J A M A 191:136-7 Jan. 11 1965
- 19.— Sarastic Hernando. *Chloramfenicol in South América.* New England J. Med. 282:813-14, 2 April 1970
- 20.— Scott, James L. Cartwright and Wintrobe *Acquired Aplastic Anemia: An Analysis of thirty nine cases and review of the Pertinent Literature* Medicine 38 (2):119-167. 1959
- 21.— Sharp, A. A. *Chloramfenicol Induced Blood Dyscracias. Analysis of 40 cases.* Brit. M. J. 1:735-736. 1963
- 22.— Smiley, R. K. Cartwright and Wintrobe *Fatal Aplastic Anemia Following Chloramphenicol (Cblor mycetin) Administration.* J A M A 149:914-18, Jul. 15, 1952
- 23.— Underwood, L. C. *Fatal Bone Marrow Depression After Treatment with Acetazolamide (Diamox)* J A M A 161:1457:1458 Ag. 11 1956
- 24.— Wintrobe, Maxwel. *The Normocytic Anemias IN: Clinical Hematology. 5 th. ed. Philadelphia. Lea & Febriger, 1964. pp. 544-590*

- 25.— Wintrobe, Maxwel. *Anemias of Bone Marrow Inadequacy or Failure and Miscelaneous. Normocytic Anemias IN: Clinical Hematology 6 th ed. Philadelphia. Lea & Febriger, 1967 pp. 756-817*
- 26.— Wijna, L. Snijder J. A. and Nieweg H. O. *Acetylsalicylic from Bone Marrow Damage* Lancet 2:768 Oct. 1966
- 27.— Yunis, A. A. and Arinurs, G. K. Lutber, C. L. Blasquez, J. and Halloran M. *Biochemical Lesion in Dilantin-induced erytroid Aplasia.* Blood 30:587-600 1967

Vo. Bo.

Ruth R. de Amaya
Bibliotecaria

Br. Víctor Antonio Mota Flores

Dr. Jaime Cohen
Asesor

Dr. Federico Sánchez
Revisor

Dr. Julio de Leon
Director de la Fase

Dr. Carlos A. Bernhard
Secretario

Vo.Bo.

Dr. César Vargas
Decano