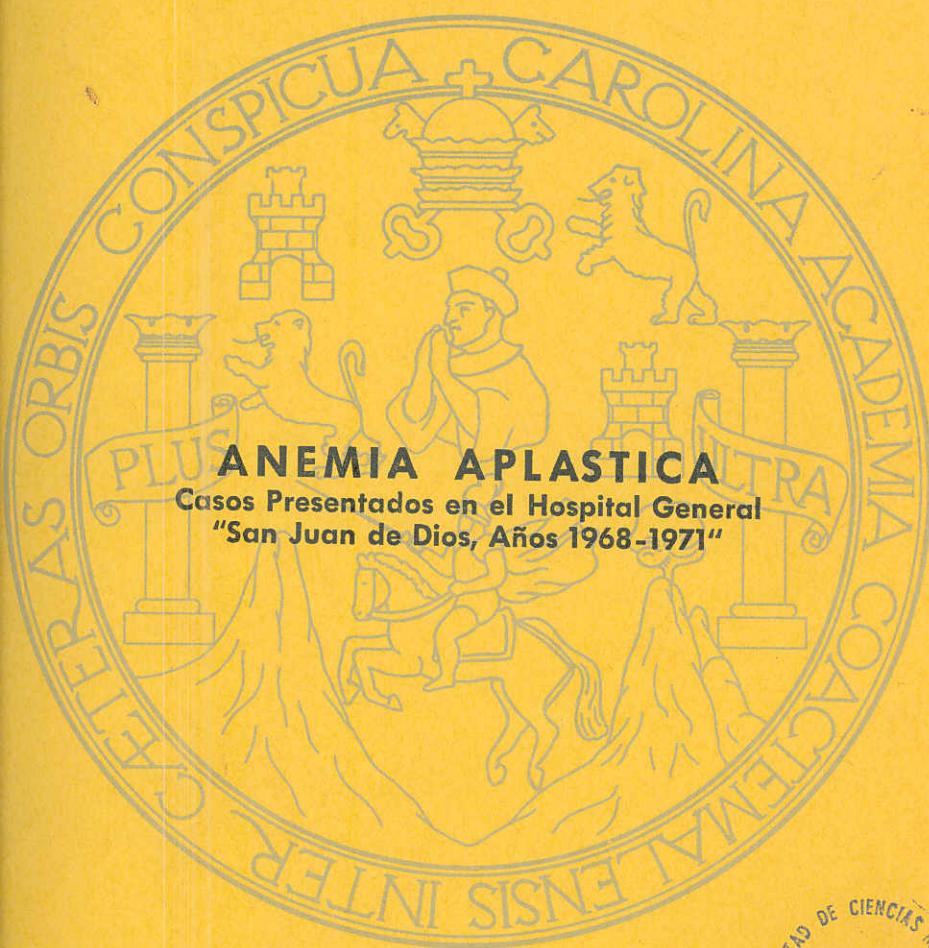


1972

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

C-1



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
BIBLIOTECA
GUATEMALA, C.A.

WALDEMAR ALVARADO BONILLA

1972

PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION, ANTECEDENTES Y OBJETIVOS
- II. GENERALIDADES:
 - Historia
 - Definición
 - Clasificación
 - Etiología
 - Diagnóstico
 - Diagnóstico diferencial
 - Tratamiento
 - Complicaciones
 - Pronóstico
- III. MATERIAL Y METODOS
- IV. RESULTADOS Y DISCUSION
- V. CONCLUSIONES
- VI. RECOMENDACIONES
- VII. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION, ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

La Anemia Aplásica es una enfermedad que puede presentarse en forma aguda o crónica, caracterizada por la depresión simultánea de los tres elementos celulares principales de la médula ósea, dando como resultado un cuadro sanguíneo periférico de anemia profunda, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia (19).

Hace 84 años fue reportado por primera vez la forma aguda, sin embargo, en la mayoría de los casos sigue curso crónico (19).

Frecuentemente esta enfermedad se relaciona con medicamentos agresores. La lista de nuevos agentes responsables, ha aumentado enormemente, no obstante, en cerca del 50 o/o de los casos no se encuentra agente etiológico (7, 14).

Lo más importante de esta enfermedad es la prevención, ya que una vez establecida, su pronóstico es incierto. Cerca de la mitad de los pacientes mueren de su enfermedad en un tiempo que varía de 1 mes a varios años, de acuerdo con los diversos factores que complican la enfermedad (hemorragia, infección, etc.) Recuperaciones completas después de iniciado el tratamiento, pueden presentarse (7, 6, 19), por lo que los esfuerzos terapéuticos deben mantenerse.

El presente trabajo analiza los casos encontrados durante tres años de trabajo en el Departamento de Hematología de nuestro Hospital, y complementa los realizados anteriormente en nuestro medio.

El Dr. Víctor A. Motta (12) expone casos encontrados en adultos y considera en su trabajo los medicamentos potencialmente agresores.

El Dr. Jaime Cohen (2) estudia el aspecto hiperplásico de la médula ósea en algunos casos.

El fin perseguido en este trabajo, fuera de aumentar la casuística en adultos sobre esta entidad clínica, es el de ampliar y enfatizar ciertos aspectos clínicos, reportando a la vez casos observados en niños.

GENERALIDADES

Historia:

El concepto de Anemia Aplásica fue introducido en 1888 por Ehrlich, reportando el caso de una paciente de 21 años de edad con

metrorragias y anemia. El curso de la enfermedad fue progresivo y rápido asociándose a pancitopenia severa. Se presentó fiebre elevada, palidez progresiva, debilidad, hemorragia cutánea, sangramiento con ulceraciones de las membranas mucosas y ausencia de esplenomegalia y adenopatía (19,24).

Enrich sugirió que el proceso primario era la disminución de la producción celular de la médula ósea.

Con el transcurso del tiempo el concepto de Anemia Aplásica ha sido ampliado y el nombre original se mantiene en honor a su descubridor (19) después que Chaufford en 1904 introdujo el nombre de Anemia Aplásica Perniciosa (2, 7). Ha sido señalado que el caso de Enrich fue raro y de curso muy rápido. Además que pancitopenias similares con aplasia medular sin organomegalia o linfadenopatía tienen un curso más crónico y son vistos con más frecuencia. (23).

A medida que han venido apareciendo casos de esta entidad relacionados con agentes sospechosos, la lista de causas físicas, químicas y medicamentosas, ha venido ampliándose constantemente, hasta considerar potencialmente responsables a medicamentos de uso corriente en la práctica médica.

Clásicamente se reconoce que la pancitopenia existe asociada a médula ósea acelular substituida por grasa (2, 10, 19, 24). Sin embargo, ha sido frecuente reportado que podría encontrarse con médula normal (Mohler 1959) o hiperplásica (Vilter 1960) y no únicamente hipoplásica o aplásica (19).

El aspecto terapéutico continúa siendo investigado constantemente. Han sido ensayados múltiples medicamentos sin éxito estadísticamente significativo, a excepción de la asociación corticosteroides-andrógenos, reportada por Shahibi y Diamond (13, 24).

Definición:

El término Anemia Aplásica no es completamente satisfactorio en vista de que agrupa variantes clínicas como: Anemia Hinoplásica, Anemia Refractaria, Anemia Arregenerativa, Fallo medular, absoluto o relativo, Pancitopenia, Anemia Tóxica, etc. (3, 19, 20). El término se refiere usualmente a aquellas condiciones caracterizadas por pancitopenia periférica que resulta de producción disminuida de los elementos celulares de la Médula ósea (3, 17).

Si la médula ósea fuese celular, un término preferible sería "Fallo crónico medular o Anemia Crónica Refractaria". (2,3), (12). Se reconocen casos severos de depresión y otros intermedios con depresión moderada o

leve. Estos últimos guardan relación con sus alteraciones hematológicas y corresponden a los casos del grupo Hipoplásico (16, 19). Condiciones similares pueden empezar en la niñez, encontrándose con frecuencia asociación de tipo familiar, con o sin anomalías congénitas (12).

Existen casos donde solo se afecta el tejido eritropoyético, estando normales los leucocitos y las plaquetas (16, 19, 24).

CLASIFICACION:

CAUSAS DE PANCITOPENIA (24)

1) Anemia Aplásica:

- a) Adquirida:
 - I) Agentes físicos — Radiaciones ionizantes
 - II) Agentes químicos (ver tabla)

- b) Idiopática: Tipo aislada y Familiar (fanconi).

2) Otros trastornos que envuelven la médula ósea:

- a) Aleucemia o Leucemia Leucopénica.
- b) Mielosis Crónica no Leucémica, Mielofibrosis, Mieloesclerosis, Metaplasia Mieloide Agnogénica.
- c) Carcinomatosis Metástatica.
- d) Mieloma Múltiple.
- e) Enfermedad Marmórea Osea, (Osteopetrosis).

3) Trastornos con participación del Bazo:

- a) Esplenomegalia Congestiva
- b) Trastornos Médulo-Linfáticos: Linfosarcoma, Sarcoma Células Reticulares, Enf. Hodgkin, Linfoma Folicular Gigante.
- c) Trastornos Infiltrativos. Enf. Gaucher, Nieman-Pick, Letterer Siwe.
- d) Enfermedades Infecciosas: Kala Azar, T.B.C. Miliar, Sarcoidosis, Sífilis.
- e) Panhemopenia Espiénica Primaria.

4) Anemias Deficitarias:

Anemia Perniciosa y otras anemias Marocíticas Medialobásicas.

5) Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (Raramente).

El cuadro anterior se incluye para determinar el lugar que ocupa la Anemia Aplásica en las Pancitopenias. En seguida se presentan dos formas de clasificación de Anemia Aplásica:

Clasificación en base a insuficiencia Médula Osea:(12)

1) Hereditaria (Congénita)

a) Anemia Congénita Hipoplástica de la Serie Eritrocítica (Blockfan-Diamond).

b) Pancitopenia:

- I) Con deformidades congénitas (Síndrome de Fanconi)
- II) Sin deformidades congénitas (Síndrome de Estren y Dameshek).

2) Adquirida (Químicas e idiopática)

a) Hipoplásia Eritrocítica.

b) Pancitopenia.

I) Con médula hipocelular

II) Con médula celular:

- I) Con eritropeyesis inactiva
- II) Con eritropeyesis activa.

Clasificación de Anemia Hipoplástica y Aplásica: (19)

I) Anemia Aplásica (Pancitopenia Severa)

a) Idiopática o Primaria:

- 1) Anemia Aplásica Congénita:
 - a) Con anomalías congénitas múltiples (Síndrome de Fanconi).
 - b) Sin anomalías asociadas.

- 2) Anemia no familiar sin anomalías asociadas.

b) Adquirida o Secundaria:

- 1) Anemia debida a agentes antimicrobianos y otros agentes terapéuticos.
- 2) Anemia debida a agentes químicos industriales y hogareños.
- 3) Anemia miscelánea (Debida a infección, factores endocrinos, invasión medular o reemplazamiento mielopítisca) o hiperesplenismo.

II) Anemia Hipoplástica (Efecto mayor sobre la eritropoyesis)

a) Idiopática-Hipoplasia confinada a la eritropoyesis.

- I) Congénita. Anemia Pura Células Rojas (Anemia Congénita Crónica).

b) Adquirida: Con grados variables de hipoplasia eritrocítica:

- 1) Anemia debida a infecciones, drogas, químicos, toxinas y estados alérgicos autoinmunes.
- 2) Crisis aplásicas en el curso de síndromes hemolíticos como en la Esferocitosis Hereditaria y Anemia de Células Falciformes.
- 3) Anemia resultante de efecto eritropoyético supresivo por transfusiones múltiples.
- 4) Miscelánea: Anemia moderada con o sin menor envolvimiento de plaquetas y granulocitos.

La tabla anterior ayuda a esclarecer aquellas condiciones en la cual se encuentra afectada la síntesis de los eritrocitos.

Se han agrupado las entidades clínicas en 2 categorías: Anemia Hipoplástica y Anemia Aplásica para propósitos de simplificación (19). En el grupo de las Anemias Hipoplásicas se incluyen las entidades que no tienen alterados otros elementos celulares, sino únicamente los eritrocitos y en el grupo de Anemia Aplásica, a los que presentan las Pancitopenias.

Cada grupo se ha subdividido en base a si su causa es adquirida o secundaria, congénita o idiopática.

Etiología:

En cerca de la mitad de los casos, no se encuentra agente etiológico demostrable o una causa congénita específica. (7)

Refiriéndose a los niños, se agrupa así:

- 1) Pancitopenia Congénita o de Fanconi
- 2) Anemia Aplásica Idiopática.
- 3) Anemia Aplásica Adquirida

Agentes Asociados con la Producción de Pancitopenia: (24)

- a) Agentes que regularmente producen aplasia o hipoplasia de médula ósea en determinadas condiciones.
 - a) Radiaciones ionizantes (rayos Roentgen, fósforo radioactivo, oro etc.)
 - b) Benceno y derivados (tolueno, trinitrotolueno).
 - c) Agentes citotóxicos (mostazas nitrogenadas, sulfurados, etc.)
 - d) Antimetabolitos (compuestos antifólicos, mercaptopurina, etc.)
 - e) Agentes ocasionalmente asociados con aplasia o Hipoplasia medular:

CLASE COMUESTO	20-100 O MAS CASOS REPORTADOS	POCOS CASOS REPORTADOS
Agentes antimicrobianos	Cloramfenicol	Estreptomicina, Penicilina, Anfotericina B, Meticilina, Oxitetraciclina, Clortetraciclina Sulfonamidas, sulfisoxasole, sulfametoxipiridacina, tiosemicarbasona.

CLASE COMUESTO	20-100 MAS CASOS REPORTADOS	POCOS CASOS REPORTADOS
Anticonvulsivantes	Metilfenilhidantoina (Mesantoin) Trimeta-dione (Tridione)	Nuvarone, Epamin, Dilantin.
Drogas antitiroideas		Propiltiouracilo, Carboxitiometil-gioxaline (Car-biomazole), Metil-mercaptopimidazol (Tapazole), per-clorato de potasio.
Agentes Antidiabé-ticos		Tolbutamida, clor-propamida, carbuta-mida.
Antihistamínicos		Triptelenamine (Pi-ribenzamine)
Analgésicos	Fenilbutazona	Acido Acetil - Salí-cílico.
Sedantes		Meprobamato
Fenotiacinas		Cloropromacina, promacina, mepacina, clorodiazcpoxido (Librium).
Insecticidas		Clorofenotano (DDT) Parathion, clorda-no, Pentaclorofenol.
Miscelánea	Sales de Oro	Quinacrina, Colchi-cina, Acetazolamida (Diamox), Tintes para cabello, Dini-trofenol, Tiocina-tos, Bismuto, Mer-curio, Plata, Tetra-cloruro de Carbono y solventes.

El mecanismo de producción de las Anemias Aplásicas no se conoce totalmente, se supone que pueda ocurrir por:

- 1) En el caso de las adquiridas, se consideran los agentes citados como depresores de la formación celular medular.
- 2) En el caso de la idiopática, podría deberse a incapacidad hepática de inactivar hormonas u otras substancias tóxicas medulares, a un proceso autoinmune, déficit hereditario o susceptibilidad racial a ciertos medicamentos o noxas no determinadas, se menciona la relación con tumores del timo, que sea un estado pre-leucémico y se establece la insuficiencia medular y evolucionan hacia Leucemia, estados hemolíticos, posthepatitis con recuperación y anomalidad en la síntesis del compuesto HEME comprobado por dosificación de protoporfirina (6, 12, 14, 16, 18, 24).
- 3) Debida a noxa intrauterina, anomalías congénitas hematológicas con defectos somáticas por mal desarrollo embrionario o fetal, por su asociación con riñón poliquístico, anomalías esqueléticas, etc.; también puede ser defecto congénito del factor estimulante eritropoyético y/o deficiencias de factores como Riboflavina, etc. (7, 9, 16).

Diagnóstico:

La triada diagnóstica de anemia, trombocitopenia y Leucopenia sin organomegalia es característica (8, 10, 19 y 23).

Hallazgos Clínicos:

En la historia se descubre generalmente que el principio es insidioso, raramente abrupto, con anemia y hemorragia en la piel como los hallazgos más frecuentes. (14, 16 y 17).

Los síntomas y signos dependen de los valores hematológicos y son anorexia, fatiga fácil, debilidad, disnea y palidez debidos a la anemia (7, 8, 23, 12).

La hemorragia cutánea y la epistaxis severa son debidas a la trombocitopenia. En estados tardíos se agrega hemorragia gastrointestinal, renal, retiniana y al sistema nervioso central (7).

A causa de la leucopenia son presa fácil de infecciones localizadas o sistémicas, siendo ésto una causa de muerte (5, 6)

Laboratorio:

Los eritrocitos son normocíticos normocrómicos, variando entre 1.5-3 millones por mm^3 y los valores de hemoglobina están bajos dentro de 3 a 9 gramos o/o.

Los reticulocitos están por debajo del 2 o/o o totalmente ausentes. Los leucocitos oscilan entre 1,500 a 4,000 por mm^3 . Usualmente se encuentran abajo de 2,000 con neutropenia.

Las plaquetas usualmente bajas, menos de 50,000 y es frecuente verlas en 10,000 o menos.

La médula ósea es aplástica en el mayor número de casos, substituida por grasas y linfocitos (2, 18). En ciertos casos se encuentra asociada a déficit de ácido fólico o cambios megaloblásticos o ferropénicos. Esto último debido a entidades clínicas asociadas al cuadro típico, ejemplo: Como anemia dílmórfica, desnutrición, etc. Puede encontrarse de tipo normal o hiperplásica (2, 12) la médula ósea. La hemoglobina fetal está elevada en la anemia aplástica tipo Fanconi, estando ausente en el resto de entidades (7).

En el Síndrome de Fanconi, a la Anemia Aplástica se agregan anomalías congénitas, con pigmentación de piel, deformidades esqueléticas, del oído, riñones y retardo mental, la anemia empieza en la niñez, mueren dentro de 2 años siguientes. Ciertos casos empiezan después de 15 años. Mueren generalmente de leucemia aguda u otras enfermedades neoplásicas (crónica). (9, 14, 21).

Diagnóstico Diferencial:

Partiendo de la triada diagnóstica deben descartarse una por una las causas de Pancitopenia (ver tabla). (7).

En vista de las numerosas entidades clínicas variantes de la Anemia Aplástica, debe considerarse la edad del paciente e investigar sus antecedentes cuidadosamente.

En el recién nacido es obligado descartar la Esferocitosis Hereditaria y las incompatibilidades de grupo sanguíneo (7).

A medida que crece el niño debe diferenciarse de la leucemia, de las anemias secundarias a infecciones y otras enfermedades sistémicas (12).

En el adulto es necesario establecer las causas de anemia secundaria, de Anemia Perniciosa y de la Leucemia. (18, 23).

La Anemia Aplásica Idiopática con médula ósea acelular y el típico cuadro de Pancitopenia, ocurre raramente en los niños y en la primera infancia (7).

En general: En el diagnóstico diferencial, la entidad que obligadamente hay que descartar es la Leucemia, sin embargo, en ciertos casos es difícil de hacerlo, en vista de que la Leucemia presenta un estado preleucémico similar a la Anemia Aplásica y después se establece el cuadro leucémico típico (4, 15, 19, 22).

Ha sido reportada Anemia Aplásica adquirida por uso de cloranfenicol que luego evoluciona a Leucemia Aguda Mieloblástica, sin darse la explicación adecuada. (4).

Aquellas entidades que infiltran la médula ósea como los linfomas malignos y carcinomas metastáticos, deben diferenciarse por los hallazgos clínicos y los exámenes de laboratorio (6, 15).

En caso de hemorragia sin causa aparente, debe pensarse siempre en trombocitopenia y aplasia medular. El examen de la médula ósea hará el diagnóstico.

Tratamiento:

El tratamiento debe basarse en los siguientes pasos:

1) Profilaxis:

En el caso de prescribir medicamentos potencialmente tóxicos, deberá escogerse el de menor riesgo; darlos en dosis adecuadas y por el tiempo necesario. Vigilar cualquier anomalía, mediante exámenes de laboratorio, para suspenderlos oportunamente.

2) Reconocimiento y Remoción de la causa:

Una cuidadosa historia de exposición a químicos o drogas debe obtenerse siempre. La casa del paciente y su lugar de trabajo deben investigarse cuidadosamente por posibles agentes ofensivos. El paciente debe ser instruido para evitar todos los tóxicos químicos potenciales y drogas peligrosas, como sea posible.

3) Transfusiones:

Estas deben administrarse sólo cuando sean necesarias, para evitar Hepatitis, Hemosiderosis y disminuir al mínimo las isoimunizaciones (20).

La anemia crónica generalmente la toleran bien los pacientes, siendo necesario transfundirlos cuando la hemoglobina baje a menos de 6-7 gramos, o si el paciente manifiesta síntomas secundarios, como síndrome anginoide o insuficiencia cardíaca.

Debe practicarse la compatibilidad cruzada, incluyendo test de Coombs directo con sumo cuidado, en vista que las transfusiones repetidas producen efectos sensibilizantes hasta en los grupos sanguíneos menores (Sub-Grupos). Las células empacadas de eritrocitos son de valor para disminuir los trastornos de reacción inmune a los leucocitos, plaquetas o antígenos séricos protéicos en la sangre donadora.

4) Tratamiento de la Infección y la Hemorragia:

Las infecciones deben tratarse vigorosamente con los antibióticos apropiados y no deben emplearse profilácticamente.

Las manifestaciones hemorrágicas usualmente debidas a la Trombocitopenia, son con frecuencia difíciles de tratar. Se controlan con transfusiones de concentrados plaquetarios y ocasionalmente con la administración de corticosteroides. El taponamiento nasal ayuda bastante en los casos de epistaxis severa. En caso de existir anemia franca y hemorragia se debe usar la sangre completa y más fresca que se obtenga.

5) Estimulación de la Hemopoiesis:

Se han utilizado numerosos medicamentos sin resultado estadístico significativos; en ciertos casos ha existido respuesta en forma aislada, ejemplos: Cobalto, riboflavina, compuestos del complejo B, ácido fólico, compuestos ferrosos, etc. Estos deberán cuando prescribirse cuando existe componente deficitario de los mismos. Lo que si ha mostrado beneficio, es la asociación de Andrógenos-Corticosteroides, introducidos por primera vez por Shahibi & Diamond (13). Las primeras observaciones demostraron que las hormonas androgénicas incrementan la eritropoyesis, fueron hechas en pacientes con cáncer mamario avanzado, en quienes se alcanzaron valores normales o policitómicos; la demostración de que son estimulantes específicos de la actividad eritroide condujo a su utilización en la Anemia Aplásica (19).

Los corticosteroides se utilizan como estimulantes de la formación de plaquetas, evitando la hemorragia al aumentar la resistencia capilar (7, 18, 20).

Antes del uso de la asociación citada, las probabilidades de

recuperación oscilaban entre 0-10 o/o. En 1961 los autores reportaron valores cercanos al 63 o/o y en la reevaluación, se encontraron entre 20-53 o/o. Siendo el cloranfenicol el responsable en el 41o/o de los casos y es de importancia recordar el valor de la prevención, para reducir la incidencia (13,21)

6) Esplenectomía:

No existe criterio preciso para seleccionar los casos que necesitan este procedimiento. Ha sido usado en caso de fallo con las medidas anteriores y si al efectuar estudios con radioisótopos se encuentra que los eritrocitos viven menos tiempo. (5, 19). En los casos clásicos de Anemia Aplástica no existe evidencia de buenas respuestas, Smith (19) reporta 2 casos propios con reducción temporal del uso de transfusiones y al final siempre fueron fatales.

7) TRASPLANTE DE MEDULA OSEA:

Continúa en estudio y aún no se ha perfeccionado (3). Ha tenido éxito en casos de gemelos uniovulares como donadores (12, 18, 21, 24).

8) MEDIDAS GENERALES (20)

Deben tomarse para evitar la hemorragia y la infección en los pacientes como pancitopenia.

El lavado dental será suave y cuidadoso. Las heces se mantendrán blandas y el papel a usar será suave para la limpieza perineal. De preferencia utilizar medicamentos orales y si fuera muy necesario puncionar al paciente, utilizar buenas antisepsia. El aislamiento profiláctico debe ser considerado en los pacientes hospitalizados.

COMPLICACIONES:

- 1) Superinfecciones y hemorragias severas.
- 2) Complicaciones por transfusiones seriadas, como Hemosiderosis, sensibilización de los elementos eritrocíticos y leucoglobulinas.
- 3) Complicaciones a los medicamentos dados (6):

- A) **Testosterona:** Desarrollo de características sexuales secundarias de tipo masculino.
- B) **En el varón:** Agrandamiento del pene, vello pubiano precoz y abundante, desarrollo muscular, agravamiento de la voz y cambios de personalidad.

C) **En la hembra:** Masculización e hirsutismo, Detención del crecimiento de los dos sexos por lo que deberá chequearse radiológicamente la madurez epifisiaria, para regular las dosis o suspenderla (7, 16, 17).

D) **Corticosteroides:** Fascies cushingoides y retención de líquidos, etc.

PRONOSTICO:

La predicción del curso de la Anemia Aplástica es difícil. En la forma adquirida la terapia probablemente no tiene más efecto que el paliativo; pero no hay que olvidar que pueden ocurrir remisiones espontáneas.

Cerca de una cuarta parte de los pacientes se recuperan totalmente y el resto en algún grado (7, 15).

Encontrar en la médula ósea áreas de maduración celular, es signo de mejor pronóstico (4, 13).

Más de la mitad de los pacientes mueren de su enfermedad, algunos viven varios años. En la mayoría el curso es crónico y progresivo (18, 19, 23).

Han sido reportados casos de recuperaciones completas después de meses de tratamiento, ejemplo: Caso de 21 meses (7, 16).

Siempre que se pueda, debe mantenerse al paciente con transfusiones y otras medidas de sostén con la idea de que la recuperación puede producirse.

El pronóstico de la Anemia Aplástica Congénita es pobre sin tratamiento.

Cerca de la mitad de los niños con Aplasia Eritroide Congénita, responden a los esteroides y en algunas de las cosas en que no hay respuesta, la remisión espontánea puede venir posteriormente.

MATERIAL Y METODOS

El material estudiado consistió en los sobres clínicos de pacientes con la entidad estudiada comprobada durante el período descrito.

El primer paso consistió en la revisión de las copias de los informes de médula ósea practicadas en el archivo del laboratorio de Hematología del Hospital General "San Juan de Dios".

Los casos encontrados con el diagnóstico de Anemia Aplásica en la médula ósea o con la sospecha, fueron requeridos al archivo de papeletas de pacientes hospitalizados, para extraer los siguientes datos:

1. Sexo
2. Edad
3. Raza
4. Ocupación
5. Tiempo de evolución al consultar
6. Etiología
7. Signos y síntomas
8. Exámenes de Laboratorio
9. Tratamiento
10. Respuesta al tratamiento
11. Tiempo de tratamiento
12. Complicaciones
13. Fallecimientos

Los resultados se presentan en forma de tablas, gráficas, enunciados, etc. relacionando los datos obtenidos con los de la revisión bibliográfica.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la revisión de los informes de médula ósea practicadas durante el período del 1o. de Junio 1958 al 31 de Mayo de 1971, es decir 3 años revisados, de 449 médulas efectuadas, se habían reunido 41 casos con el diagnóstico de Anemia Aplásica comprobados o sospechados. De éstos, 6 casos, al egresar el paciente no fue comprobado el diagnóstico citado. La sospecha diagnóstica no se verificó, debido a que los casos no fueron estudiados completamente: Casos de hiperesplenismo, uso de citostático en enf. de Hodgkin, un caso sospechado de Síndrome de Fanconi no

comprobado, et.

Se pidieron 35 papeletas de las cuales 5 casos, el diagnóstico de egreso no fue el sospechado. De las 30 historias se obtuvieron únicamente 25 casos, los 5 faltantes no fueron encontrados en el archivo.

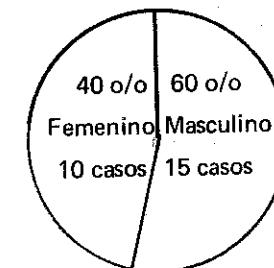
ANALIZANDO LOS 25 PACIENTES

Año 1968 (2o. semestre)	3 casos de 67 médulas óseas estudiadas.
Año 1969	12 casos de 186 médulas óseas estudiadas.
Año 1970	7 casos de 125 médulas óseas.
Año 1971 (1er. semestre)	3 casos de 71 médulas óseas.

INFORMADOS:

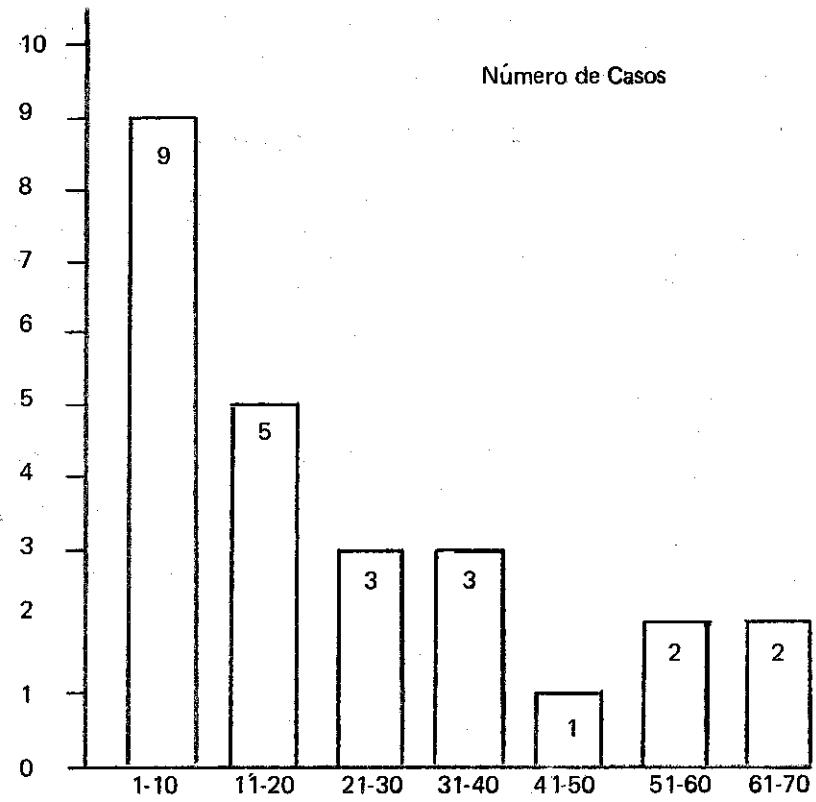
Anemia Aplásica	10 casos
Anemia Refractaria	7 casos
Anemia Aplásica con Eritropoyesis Inefectiva	4 casos
No diagnóstica	2 casos (Clínicamente Dxas)
Agranulocitosis y anemia	1 caso (Clínicamente Dxas)

SEXO

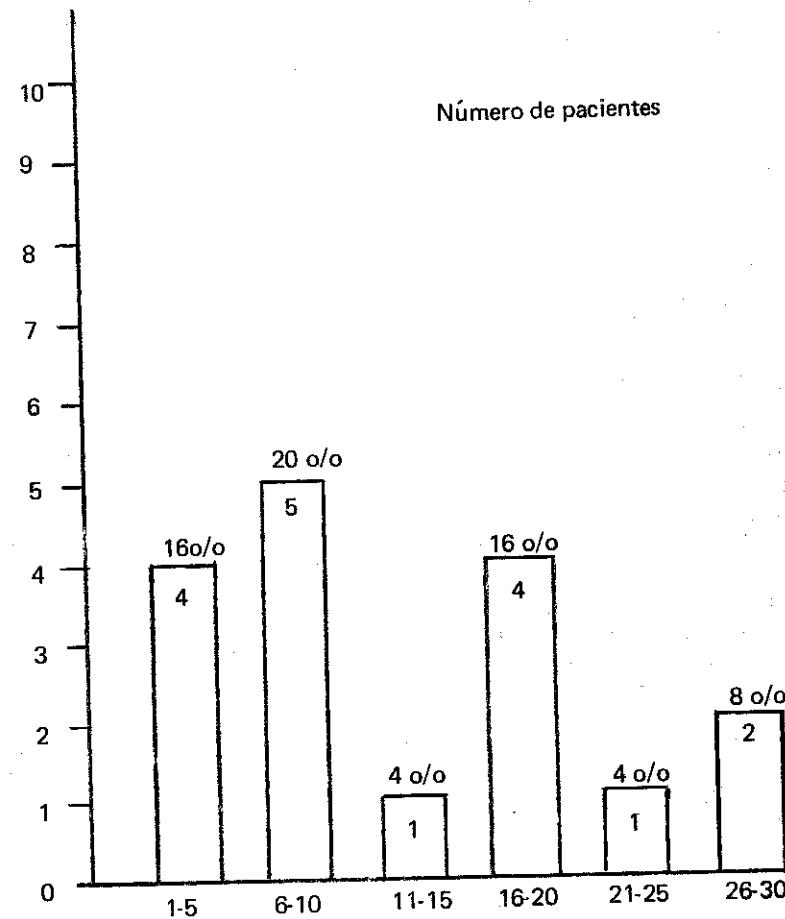


Existió predominio del sexo femenino, coincidiendo con los resultados de (8, 12, 19). Otros autores reportan lo inverso (13, 21) con aumento del sexo femenino y sin predominio de sexo (11). Indicando que en general la Anemia Aplásica no presenta predilección por sexo; las variaciones posiblemente sean explicadas por la exposición a diferentes situaciones, etc.

EDAD



Número de pacientes



En pacientes pediátricos se encontró en el 40 o/o (10 casos menores de 15 años). Siendo el de menor edad, de 6 meses y predominaron los niños menores de 10 años.

RAZA

Ladina	92 o/o
Indígena	8 o/o

Únicamente fueron encontrados 2 pacientes de raza indígena, los 2 sexo masculino.

OCCUPACION:

Oficios domésticos	9 casos
Sin oficio (menores de 6 años)	8 casos
Estudiantes	3 casos
Sin trabajo	1 caso
Albañil	1 caso
Herrero	1 caso
Agricultor	1 caso
Sastre	1 caso
Ayudante de camión	1 caso

TIEMPO DE EVOLUCION AL CONSULTAR:

0-15 días	10 casos
16-30 días	9 días
32-60 días	3 casos
6 meses	1 caso
1 año	1 caso
Sin saberse	1 caso

Ingreso para estudio pre-operatorio

El 40 o/o de los pacientes tuvieron principio agudo de su enfermedad, es decir menor de 15 días. El resto, la mayoría presentaron evolución de más de 1 mes. El tiempo mas largo de evolucion de la enfermedad, fue de 1 año.

ETIOLOGIA:

Investigando los antecedentes se encontró lo siguiente:

Negativo	17 casos
Cloramfenicol	2 casos
Butazolidina	1 caso
Fósforo Inorgánico	1 caso
Pulmotron®	1 caso
Sicosoma®	1 caso
Penicilina Precaina, Hierro y supositorios	1 caso
Aborto Previo	1 caso

En el 68 o/o de los casos no se encontró agente etiológico, estando cercano a los valores dados por los autores (6, 12, 14, 15, 18, 23) con valores pasados del 50 o/o. En ciertos casos no es posible asegurar la relación directa del agente causal, pero la sospecha se mantiene como probable.

Signos y Síntomas

Palidez	18 casos (72 o/o)
Debilidad	8 casos (32 o/o)
Epistaxis	7 casos (28 o/o)
Vómitos-diarréa	7 casos (28 o/o)
Desnutrición	6 casos (24 o/o)
Equimosis	4 casos (16 o/o)
Petequias	2 casos (8 o/o)
Anorexia	2 casos (8 o/o)

Las manifestaciones por anemia pasaron del 80 o/o (palidez y debilidad) y las hemorragias, mas del 50 o/o (Epistaxis, equimosis y petequias).

Los demás motivos de consulta o hallazgos físicos son explicados por las enfermedades asociadas, eje: Desnutrición, Gastroenterocolitis, Bronconeumonía, etc.

EXAMEN DE LABORATORIO**Hemoglobina:**

1 a 3 gramos	10 casos (40 o/o)
4 a 6 gramos	9 casos (36 o/o)
7 a 9 gramos	4 casos (16 o/o)
9 a 10 gramos	2 casos (8 o/o)

El 76 o/o de los casos presentaron anemia abajo de 7 gramos, como la mayoría de los reportes.

Leucocitos:

1 a 1000 por mm	1 caso
1001 a 2000 por mm	2 casos
2001 a 3000 por mm	10 casos
3001 a 4000 por mm	8 casos
4001 a 5000 por mm	2 casos
5001 a 6000 por mm	0 casos
más de 6000 por mm	2 casos

En el 84 o/o de los pacientes los leucocitos se observaron abajo de 4000 por mm. Como lo reportan la mayoría de textos y reportes (5, 13, 21, 24) etc.)

Plaquetas:

No fue localizado el informe de recuento de plaquetas en 15 pacientes.

En los restantes, no se encontró algún enfermo con valor menor de 10,000 por mm. En el 50 o/o de los casos se observó abajo de 50,000 plaquetas por mm. Normal en 2 casos (arriba de 150,000 plaq./mm) Coincidiendo con lo clásico de encontrarse bajas las plaquetas.

FROTE PERIFERICO:

Pancitopenia	13 casos (76 o/o)
Leucopenia y Anemia	1 caso
Leve Trombocitopenia-anemia	3 casos
..... No se encontró el informe en 8 casos	

Médula Osea:

Hipoplásica	17 casos (68 o/o)
Hiperplásica.....	5 casos (20 o/o)
Normal	3 casos (12 o/o)

Los resultados con respecto a la celularidad de la médula ósea son semejantes a lo reportado previamente por otros autores.

TRATAMIENTO:

Transfusiones: Fueron utilizadas en el 60 o/o de los pacientes. El promedio de unidades transfundidas fue de 3.1/ pte. El menor número de unidades fue 1 y el mayor fue de 10 unidades (1 paciente).

Hierro: en 4 pacientes.

Acido Fólico-vitamina B-12: 3 casos.

Acido Fólico-Hierro: 1 caso

Complejo B: 2 pacientes.

Vitamina B-12 — Hierro: 1 caso

Prednisona-Testosterona: 9 pacientes.

Metilprednisolona—Testosterona: 5 pacientes

Metilprednisolona: 4 casos

Prednisona: 3 casos

Prednisona—Fluoximesterona (Halotestin): 2 pacientes

En dos enfermos no se utilizó la asociación corticosteroide-andrógeno. Las dosis de Testosterona fueron de 100 mg 2 o 3 veces por semana. Es decir 4-6 mg/kg/Día. La Prednisona varió desde 10 mg, 20 mg, 30 y 60 mg al día dependiendo de la edad del paciente. La metilprednisolona en dosis equivalente. La Fluoximesterona (Halotestin) en dosis 2-6 mg/día.

Respuesta al tratamiento:

Buen resultado	15 pacientes (60 o/o)
Fallecimientos	7 pacientes (28 o/o)
Mejoría	1 caso (4 o/o)
No mejoría	2 pacientes (8 o/o)

	Adequa-dada	No ade-cuada	Mejoría	Falle-cidos
Prednisona-Testosterona	5	1	1	2
Metil-prednisolona-Tesona	5	0	0	0
Prednisona	1	1	0	1
Metilprednisolona	1	0	0	3
Prednisona-Fluoxi-mesterona	1	0	0	1
Sin andrógeno y/o corticost.	2	0	0	0

De los resultados obtenidos se desprende que la asociación corticosteroide-andrógeno, fue favorable en 11 de 16 pacientes tratados en esta serie, dando el 69.4 o/o del 60 o/o, es decir los pacientes con buena respuesta; contribuyó con el 44 o/o, lo que da valores similares a los reportados por Sánchez-Medal (17). Ellos obtuvieron el 48 o/o en el grupo tratado y después de dos meses de tratamiento continuo lograron el 70 o/o de respuesta favorable. En este trabajo se obtuvo el 69.4 o/o.

El 44 o/o de respuesta favorable con la asociación corticosteroide-andrógeno es mayor que otras series, ej: Nora A.H. et al (13) reporta el 22 o/o de respuesta favorable y cita que con la introducción de esta asociación, el pronóstico ha mejorado de 0-10 o/o que

era hasta el 53 o/o; Unitario, S.(23) en la serie de 12 pacientes fallecieron 10 aún con tratamiento. En la literatura nacional, Motta (12) cita 5 respuestas favorables de la serie de 19 pacientes, lo que representa el 26.2 o/o.

Tiempo de Tratamiento:

El tiempo mínimo de tratamiento dado fué de 3 días en un paciente que falleció después de reingresar. Había suspendido el tratamiento.

El máximo tiempo de tratamiento hospitalario fue de 13 meses en un paciente de 6 años de edad, que respondió favorablemente.

El tiempo promedio en días fue de 72.4 días de tratamiento hospitalario.

Complicaciones:

Cambios secundarios a los medicamentos, no están descritos, salvo en pocos pacientes, siendo fascies cushingoide e hirsutismo en la mayoría. En los niños de sexo masculino no se describieron cambios por la Testosterona.

La mayoría de complicaciones debida a la enfermedad misma, fueron: Hemorrágicas (Epistaxis, equimosis y petequias) e infecciosas (Bronconeumonía).

Fallecimientos:

Ocuparon el 28 o/o en el grupo estudiado, así: 7 de 25 pacientes.

Niños:

1) El menor de 5 años de edad con 1 mes de hospitalización egresando con mejoría.

Reingresó por epistaxis severa y dolor abdominal con distensión. Falleció al tercer día por hemorragia intra-abdominal. Tratamiento: Prednisona-Testosterona.

2) Niño de 8 años con 7 meses de tratamiento y varios ingresos por epistaxis. Mejoría parcial y recaída. Falleció por hemorragia intra-abdominal. Tratamiento: Prednisona-Testosterona.

3) Niña de 8 años, con 1 mes 15 días de tratamiento con mejoría parcial y recaída. Falleció por hemorragia retiniana e intracraneana.

Tratamiento: Prednisona-Fluoximesterona (Halotestin).

Jóvenes:

4) Paciente sexo femenino, 18 años de edad con Metil-Prednisolona únicamente. Falleció en forma inesperada. No se determinó la causa de muerte, ni se efectuó autopsia.

Adultos:

5) Sexo masculino 60 años con Prednisona, falleció por Bronconeumonía 3 días después de ingresar.

6) Sexo femenino de 60 años con Metil-Prednisolona, falleció por Hemorragia generalizada 13 días después de ingresar. No autopsia.

7) Sexo femenino de 67 años de edad con Metil-prednisolona de tratamiento. Falleció 1 mes 15 días después por cuadro Bronconeumónico.

Las médulas óseas:

6 aplásicas y 1 hipercelular con eritropoyesis inefectiva (Falleció por Bronconeumonía).

Promedio de Hospitalización: 61.8 días.

Causas de muerte:

Cuadro hemorragíparo en 4 pacientes.

Cuadro Bronconeumónico en 2 casos

1 paciente sin saberse la causa.

Número de Muestra Sosa del Paciente	Celularidad	Serie Eritrocítica	Serie Granulocítica	Serie Megacario- cítica	Substitución células extrañas	Diagnóstico
69-34	NORMAL	Disminuida. Cambios megalobásticos	Disminución moderada.	Disminuida.	Linfocitos y células plásticas escasas.	ANEMIA APLASTICA
71-44	Disminuida. (Concentración)	Disminuida con normoblastos	Disminuida. Defecto maduración.	Disminuida.	Linfocitos y células plás- máticas.	ANEMIA APLASTICA
71-6	Disminuida. (Concentra- ción)	Disminuida.	Disminuida.	Disminuida	Linfocitos y prolínfocitos.	ANEMIA REFRACTARIA
69-61	Disminuida.	Disminuida	Normal. Defecto Maduración	Ausentes	No	ANEMIA REFRACTARIA
71-16	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	No	NORMAL NO DIAGNOSTICA.
70-35	Disminuida. Concentración	Disminuida.	NORMAL	Ausentes	Linfocitos.	ANEMIA APLASTICA
69-13	Disminuida	Disminuida. Normoblastos	Disminuida	Ausentes	Linfocitos	ANEMIA APLASTICA
70-124	Disminuida	Disminuida	Disminuida	Disminuida	Linfocitos Plasmáticas basófilos	ANEMIA APLASTICA
69-64	Disminuida Concentración	Disminuida	Normal	Disminuida	Células Plasmáticas	ANEMIA APLASTICA
69-188	Aumentada	Hiperplasia defecto maduración	Hiperplásica Mieloblastos aumentado	Disminuida	Células Plasmáticas	AGRANULACI- TOSIS
68-54	Aumentada	Hiperplasia Cambios Megalobásticos	Disminuida	Disminuida	Células	ANEMIA REFRACTARIA ERITROPOYE- CIS INEFECTIVA
70-8	Disminuida.	Disminuida	Disminuida	Ausente	Infocitos Plasmáticas	ANEMIA APLASTICA
70-125	Normal	Aumentada	Normal	Disminuida	No	ANEMIA APLASTICA

Número de Muestra Sosa del Paciente	Celularidad	Serie Eritrocítica	Serie Granulocítica	Serie Megacario- cítica	Substitución células extrañas	Diagnóstico
70-119	Disminuida	Disminuida Cambios Megalobásticos	Disminuida Defecto maduración	Ausente	Células Plasmáticas	ANEMIA REFRACTARIA ERITROPOYESIS INEFECTIVA
69-44	Disminuida Concentración	Disminuida	Normal	Ligeramente disminuida	No	ANEMIA APLASTICA
69-93	Aumentado	Hiperplasia	Normal	Ausente	Célula Plasmática	ANEMIA REFRACTARIA ERITROPOYESIS INEFECTIVA
69-114	Disminuida	Disminuida	Disminuida	Ausente	No	ANEMIA APLASTICA
69-1	Disminuida	Disminuida Normoblastos Aumentado	Disminuida	Ausente	No	ANEMIA REFRACTARIA ERITROPOYESIS INEFECTIVA
69-130	Disminuida	Disminuida Cambios Megalobásticos	Disminuida	Ausente	Linfocitos Células LEG	ANEMIA REFRACTARIA LEG
70-54	Aumentada	Hiperplasia	Normal Cambios Megalobásticos	Disminuida	Hisquicitos	ANEMIA REFRACTARIA
69-150	Disminuida	Ausente	Ausente	Ausente	Linfocitos Plasmática	ANEMIA APLASTICA
69-163	Disminuida Ligeramente	Disminuida	Normal	Ausente	Células Plasmáticas escasas	ANEMIA REFRACTARIA
69-57	Disminuida	Disminuida Normoblastos Aumentados	Normal	Ausentes	Células Plasmáticas y Cebadas	ANEMIA REFRACTARIA
70-31	Aumentada	Hiperplasia cambios megalobásti- cos.	Normal defecto maduración	Disminuida	No	ANEMIA APLASTICA
68-72	Disminuida	Disminuida	Disminuida	Ausente	Grasa	ANEMIA APLASTICA

CONCLUSIONES

A) Generales:

1. La Anemia Aplásica, es predominantemente, una enfermedad de curso crónico y progresivo. Sin embargo se observan casos agudos en su aparecimiento y evolucionan hacia la muerte o recuperación.
2. La etiología es difícil de explicar, los agentes se sospechan y raramente se comprueban. En la mayoría de los casos no se encuentra agente causal y la entidad se clasifica dentro del grupo idiopático.
3. No tiene predilección por sexo, afecta a uno u otro en los diferentes grupos de estudio.
4. Las personas afectadas, generalmente son jóvenes; sin embargo, en la edad adulta se ve frecuentemente y declina la incidencia en las personas ancianas.
5. En el período neonatal los casos son raros. Predominan las causas idiopáticas o congénitas, en relación a las adquiridas.
6. Es más frecuente observar el cuadro clásico de Pancitopenia con médula ósea aplásica, que las otras variantes medulares.
7. La celularidad en la médula ósea es signo de mejor pronóstico que la aplasia total.
8. Los esfuerzos terapéuticos medicamentosos y de sostén deben mantenerse por largo tiempo, hasta esperar respuesta o recuperación.
9. Con el advenimiento de la asociación coticosteroide-andrógenos el pronóstico ha mejorado enormemente.
10. La profilaxis para evitar las formas adquiridas es de mayor importancia que el tratamiento. Al prescribir medicamentos potenciales agresores reconocidos, debe razonarse y vigilar estrictamente al paciente para descubrir a tiempo cualquier depresión, en vista de que el pronóstico mejora cuanto antes se suprime el agente causal y se inicie el tratamiento lo más pronto posible.

B) Particulares:

1. Fueron revisadas las médulas óseas con el diagnóstico de Anemia Aplásica y sus variantes en los 3 años descritos.
2. Partiendo del diagnóstico comprobado en la papeleta (de los Pacientes) se reunieron 25 casos.
3. Los casos de Anemia Aplásica clásica encontrados fueron 21 y de la variedad Hipoplásica (efecto mayor sobre la eritropoyesis) se encontraron 4 pacientes.
4. La médula ósea se presentó con aplasia en el 68 o/o, normal el 12 o/o e Hiperplásica en el 20 o/o.
5. Las personas jóvenes (menores de 30 años) fueron los más afectados, ocupando el 68 o/o. Los niños ocuparon el 40 o/o y entre el período de edad de 1 a 5 años, se observó el 16 o/o. Ningún recién nacido fue encontrado.
6. La sintomatología que predominó fue causada por la anemia: Palidez en el 72 o/o y la hemoglobina menor de 7 gramos con el 76 o/o. Las manifestaciones hemorragíparas ocuparon el 52 o/o de los casos.
7. La leucopenia abajo de 4000 leucocitos por mm³ se encontró en el 84 o/o y la trombocitopenia en el 50 o/o de los casos.
8. El agente etiológico o sospechoso no fue observado en el 68 o/o, únicamente en 2 casos se encontró antecedentes de uso de Cloramfenicol, un caso por Butazolidina y otro a Fósforo inorgánico (saltapericos). En los 4 pacientes restantes no se puede estar seguro del agente causal.
9. La respuesta al tratamiento fué satisfactoria en el 60 o/o (15 casos), mejoría en 1 paciente, insatisfactoria en 2 y fallecieron 7 pacientes (ocupando el 28 o/o los casos faltantes). La asociación corticosteroide-andrógeno fue favorable en 11 pacientes de los 16 tratados con estos medicamentos, ocuparon el 69 o/o y contribuyó con el 44 o/o en los 15 pacientes con evolución satisfactoria.

10. Unicamente se encontraron cambios secundarios al uso de esteroideos en pocos pacientes y debidos a Tetosterona no fueron reportadas alteraciones en las papeletas. Las causas de muerte fueron: 3 pacientes por Bronconeumonía, 2 por Hemorragia Gastrointestinal, 1 por Hemorragia Intracraaneana y el último sin saberse la causa.

RECOMENDACIONES

1. La Anemia Aplásica es potencialmente mortal en los pacientes afectados y lo más importante es prevenirla. No debe abandonarse nunca el tratamiento de estos pacientes, porque en ocasiones responden después de mucho tiempo.
2. Las medidas de sostén pertinentes y la Administración de Ácido Fólico, vitamina B-12, hierro, etc., cuando haya déficit de éstos, contribuyen a la recuperación de los pacientes.
3. La asociación corticosteroide-andrógeno debe emplearse siempre en vista de los resultados obtenidos, por un tiempo lo suficientemente prolongado esperando respuesta o remisión. Que no debe ser menor de 12 semanas.
4. Al utilizar medicamentos potencialmente tóxicos, vigilar cuidadosamente al paciente por signos de apresión medular para suprimirlos inmediatamente, e iniciar el tratamiento lo antes posible.
5. Cada vez que aparezcan casos nuevos, documentarlos adecuadamente, manteniendo actitud vigilante y alto espíritu de observación, al acecho de posibles agentes agresores.

BIBLIOGRAFIA

1. Cobo, A. et. al. Cytogenetic findings in acquired aplastic anemia. Acta Hematol (Basel) 44:32-4, 1970.
2. Cohen, Jaime. Anemia refractaria con médula ósea hiperplásica. Presentación de (5) casos. Rev. Col. Med. Guatemala 13 (3):197-202, 1962.
3. Clinicopathologic conference. Constitutional aplastic anemia. Amer J Med. 47:421-432, Sept 69.
4. Edwards, L.D. Association between chloramfenicol, hypoplastic anemia and acute myeloblastic leukemia: acase report. Milit Med 134:1447-9, Nov. 69.
5. Fattorusso, V. et al. Vademecum clínico del médico a la receta. 3a. ed. Buenos Aires. "El Ateneo", 1968, pp. 1332-1336.
6. Hall, Charles A. The blood in disease. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1968, pp. 17-27, 276-279.
7. Hathaway, William et al. Aplastic anemia IN: Kempe, Henry C. et al. Current pediatric diagnosis and treatment. California. Lange Medical Publications, 1970, pp. 243-245.
8. Killander, Andreas et al. Idiopathic aplastic anemia in children, results of androgen treatment. Acta Paediat. Scand. 58:10-14, Jan 69.
9. Mc Donough, E.R. Fanconi anemia syndrome. Arch Otolaryng 92:284-5, Sep. 70.
10. Mc Millan, C.W. What kind of anemia? Clin Pediat. 9:688-9, Nov. 70.
11. Mat, M.G. et al. Congenital hypoplastic anemia: Modified expresión in male. Arch Dis Child 44:757-760, Dec. 69.
12. Motta Flores, Víctor Antonio. Anemia Aplásica, casos presentados en el Hospital Roosevelt años 1960-1968. Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, Oct. 1970, 31 p.

13. Nora, A.H. et al. Acquired aplastic anemia in children. Texas Med 65:38-43, Feb. 69.
14. Palma, Carlos A.G. et al. Changes in heme synthesis in aplastic anemia. Sangre (España) 15:81-88, 1970.
15. Pisciotta, Anthony V. Anemia aplásica EN: Cohn, Howard F. Terapéutica, 1968. Barcelona, Salvat Editores, 1968, pp. 243-246.
16. Revol, Nuñez R. et al. Aplastic anemia. Arch Argent Pediat 68:171-6, Jul 70.
17. Sánchez-Medal, L. et al. Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia. Blood 34:283-300, Sep. 69.
18. Schiller, M. et al. Pancytopenia with hipercellular hemopoietic tissue. Israel J Med Sci 5:69-80, Jan- Feb 69.
19. Smith, Carl H. Deficient synthesis of erythrocytes IN: cooke, Robert H. The biologic basis of pediatric practice. New York, Mc. Graw-Hill Book Company, 1968. pp. 426-436.
20. Smith, Joy W., ed. Manual of medical therapeutic. 9th. ed. Boston, Little Brown and Company, 1969. pp. 258-259.
21. Suros, J. Examen de la sangre. EN SU: Semiología médica y técnica exploradora. 2a. ed. Barcelona, Salvat Editores, 1966. pp. 915-936.
22. Toledo Godoy, Julio Augusto. Leucemia Infantil, estudio realizado en el departamento de pediatría del Hospital General "San Juan de Dios". Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Marzo 1971, pp. 31-33.
23. Untario, S. et al. Aplastic anemia, Pediatric Indonesia 10:7-17, Feb. 70.
24. Wintrobe, Maxwel. Clinical hematology. 6th ed. Philadelphia, Lea & Febriger, 1967. pp. 782-877.

Br. Waldemar Alvarado Bonilla

Dr. Federico Sánchez G.
Asesor

Dr. Víctor Mejía
Revisor

Dr. José Quiñónez Amado
Director de Fase III.

Dr. Carlos Alberto Bernhard
Secretario

Vo.Bo.

Dr. César Augusto Vargas M.
Decano.

Vo.Bo.

Ruth R. de Amaya
Bibliotecaria