

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

“ANEMIA APLASTICA”

Estudio retrospectivo en el Hospital General San
Juan de Dios

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la Facultad de
Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de
Guatemala

Por

GREGORIO PABLO GARCIA NOBLE

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Abril de 1979.

INDICE

- I. TITULO
- II. INTRODUCCION
- III. OBJETIVOS
- IV. HIPOTESIS
- V. JUSTIFICACION
- VI. REVISION DE LITERATURA
- VII. MATERIAL Y METODOS
- VIII. RESULTADOS
- IX. DISCUSION
- X. CONCLUSIONES
- XI. RECOMENDACIONES
- XII. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El presente estudio consiste en un análisis retrospectivo de los casos de anemia aplásica que se han presentado en el Hospital General San Juan de Dios en los últimos diez años (1969-1978).

Se estudiaron las Historias Clínicas de 35 pacientes, niños y adultos tratando de conocer la eficacia de la metodología diagnóstica y el manejo de los casos. Además se estudian los factores etiológicos que se presentan en nuestro medio, con especial atención al papel que juegan los efectos colaterales de medicamentos a los que están expuestos los pacientes en general.

Se efectuó la revisión de literatura pertinente y se hizo una comparación entre esta información y los logros obtenidos en un medio limitado en recursos como el nuestro.

Se hace ver la necesidad de asegurar un seguimiento estricto de casos para lograr un manejo integral de los pacientes y de controlar la venta de drogas relacionadas con la aplasia medular.

OBJETIVOS

GENERALES

1. Efectuar un análisis crítico de la etiología , manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los casos de anemia aplástica presentados en los últimos diez años.
2. Conocer los adelantos logrados en las investigaciones realizadas en otros países.
3. Denunciar el existente peligro de causar anemia aplástica con el uso no controlado de ciertos medicamentos u otros agentes tóxicos.

ESPECIFICOS

1. Establecer factores etiológicos en nuestro medio en comparación con los encontrados en otros países.
2. Evaluar los factores involucrados con el pronóstico de los casos estudiados.
3. Evaluar la metodología diagnóstica y terapéutica en el hospital General.
4. Efectuar un estudio comparativo de dicha entidad

dad patológica en el Hospital General y otros centros hospitalarios nacionales y extranjeros.

5. Proponer nuevas conductas diagnósticas y terapéuticas.
6. Detectar el papel que juegan los efectos colaterales de medicamentos a los que son expuestos los pacientes.

HIPOTESIS

1. El diagnóstico de la anemia Aplástica en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala es ineficaz.
2. El manejo del paciente con anemia Aplástica en dicho Hospital no es integral.

JUSTIFICACION

En Guatemala se han reportado varios casos en Anemia Aplástica (15,51); sin embargo la cantidad de estudios llevados a cabo no reflejan la magnitud del problema de este proceso patológico. En nuestro país no se conoce concretamente la incidencia ni letalidad de esta enfermedad.

En estudios consultados la morbilidad es referida como poco frecuente (71), en cuanto a su mortalidad se ha referido que un 30 % de los pacientes con aplasia severa no sobreviven más de un año después de hecho el diagnóstico (6) y sobre los pacientes con aplasia medular moderada inducida por drogas, algunos autores (4) sostienen que a pesar de un tratamiento conservador no sobreviven más de cinco años después del diagnóstico. Se ha notado que la prevalencia va en aumento en distintas series de autopsias (desde 0.21 a 07 %) (16) y estos investigadores lo atribuyen al uso de las modernas drogas terapéuticas.

Es indudable que en Guatemala la venta indiscriminada de medicamentos potencialmente causales de la enfermedad tales como el cloranfenicol y los pirazolonicos, así como el indiscriminado uso de insecticidas especialmente en las costas del pacifico son factor etiológico importante que frecuentemente pasa desapercibido y en el caso de que se conozcan, existe una indiferencia hacia el problema.

En un centro Hospitalario de la calidad del Hospital General San Juan de Dios, que entre sus muchos atributos cuenta con el de ser un Hospital-Escuela, se necesitan numerosos y frecuentes estudios analíticos de sus logros sobre las entidades patológicas tratadas ahí para lograr mantener su nivel científico y poder ofrecer un óptimo servicio a sus pacientes.

REVISION DE LITERATURA

DEFINICION Y CLASIFICACION:

La anemia aplástica, enfermedad caracterizada por citopenia en la sangre periférica y la médula ósea fue descrita por primera vez en 1880 por Erlich, quien la describió como una enfermedad de adultos jóvenes, mortal y asociada a fiebres, hemorragia de mucosas y lesiones de faringe y boca (71).

Aunque el término APLASTICA implica hipocelularidad, en algunos casos a la biopsia medular se encuentra hiper o normo celularidad (16, 15). Se puede decir que el término no es el más afortunado puesto que la anemia aplástica no se halla siempre ligada a la morfología y fisiología medular.

La anemia aplástica, puede ocurrir a cualquier edad y puede ser congénita o adquirida, según este criterio Leavell (39) las clasifica de la siguiente manera:

- 1) Hereditarias (congénitas)
 - a) Anemia Congénita hipoplástica de serie (Blackfan-Diamond)
 - b) Pancitopenia:
 - b.1. Con deformidades congé-

nitias (Fanconi)

- b.2. Sin deformidades congénitas (Estren, Demeshek)

2. Adquiridas (Químicas o Idiopáticas)

a) Hipolasia eritrocítica

b) Pancitopenia:

b.1. Con médula hipocelular

b.2. Con médula celular:

b.2.1. Con eritropoyesis activa

b.2.2. Con eritropoyesis inactiva.

FISIOPATOLOGIA:

Los resultados obtenidos por hematólogos experimentales durante la última década dan luz en la patogénesis de la anemia aplástica. Se encuentra establecido de experimentos con ratas que las células madres hematopoyéticas MULTIPOTENTES existen. La característica distintiva de estas células madres en su habilidad para dar lugar a ambas células hijas diferenciadoras y a células madres nuevas. Las células diferenciadoras y en maduración, por otra par-

te, pierden probablemente en forma gradual la capacidad de reproducción. Estos miembros de las poblaciones transitorias están destinadas a morir cuando su período como células terminales funcionales termine. Es más, algunos linfocitos son potencialmente de muy larga vivencia, y esto explica por qué son las únicas células sanguíneas en número significativo en anemia aplástica crónica (27, 46).

La Hematopoyesis normal durante condiciones estables y continuas puede por lo menos en la rata y el ratón tomar lugar aunque la mayoría de las células madres no proliferen. Es suficiente que una minoría de ellas, quizá un 51% estén en ciclo regenerativo. La existencia de una población de reserva grande de células madres no dividiéndose podría explicar porque algunas condiciones aplásticas no se manifiestan hasta semanas o meses después de la acción de agente tóxico, especialmente cuando las células madres latentes han sido activadas para mantener la hematopoyesis normal (11).

Existen dudas acerca de la regulación de la eritropoyesis. La eritropoyetina permite que las células progenitoras unipotentes se maduren hacia las siguientes etapas de eritroplastos morfológicamente reconocibles. También probablemente incrementa el grado de proliferación de estas células progenitoras y sus descendientes inmediatos. Hay gran evidencia de la existencia de una trombopoyetina análoga, mientras que la existencia de una granulopoyetina específica no ha sido comprobada en forma concluyen

te. Sin embargo no ha sido posible asociar ninguna de las anemias aplásticas clínicamente importantes con un mecanismo defectuoso de las poyetinas, a pesar de los estudios in vitro de respuestas de células medulares a la eritropoyetina en la anemia aplástica por Hotta y Yamada (33) y que Hoffman (32) ha reportado la supresión in vitro de formación de colonias eritroideas por linfocitos de pacientes con Anemia Aplástica, que tienen la supuesta capacidad de interferir con la eritropoyetina.

Hay evidencia sugestiva de que el microambiente de las células madres podría influenciar a ambas la dirección de diferenciación y su grado de proliferación. Por ejemplo, las células madres trasplantadas reposando sobre el bazo de una rata irradiada a lugar a más eritropoyesis que granulopoyesis, mientras que la situación opuesta se encuentra en la médula ósea. (11).

Experimentos con ratas anémicas señalan dos mecanismos importantes potenciales en la aplasia medular:

1. Demasiados pocos o defectuosas células madres y por otra parte
2. Estroma hematopoyetico defectuoso, la cual retrasa el crecimiento celular. (1)

ETIOPATOGENIA:

En más o menos el 50% de los casos no existe causa identificable del insulto a la médula ósea (46).

Etiológicamente se pueden dividir en idiopáticas y secundarias según se identifique una causa o a gente incriminado con seguridad.

Las causas etiológicas de la anemia aplásica se pueden dividir de la siguiente manera (21. 25, 39, 71).

1) Idiopática:

- a. Familiar o constitucional (Fanconi etc.)
- b. Adquiridas.

2) Secundarias:

- a. Radiación Ionizante
- b. Drogas Citotóxicas.

b.1 directa, dosis depen
diente

b.2 por idiosincracia

b.3 inmunológico

3) Infección:

a. Viral

a.1. directa

a.2. inmunológico

b. Bacterias

b.1. tuberculosis miliar

b.2. otras

c. Hongos: (?) (26)

4) Metabólicos:

a. Páncreatitis

b. Embarazo

c. Otras

5) Autoinmune:

a. mediado por anticuerpo

b. Reacción injerto vrs. huésped

6) Neoplástico:

a. Mielophtísico

b. Hemoglobinuria paroxística nocturna (?)

7) Otras Teorías.

Idiopáticas:

Este tipo de anemias aplásticas han tratado de ser explicadas mediante diversos mecanismos, sean: perturbación de la eritropoyesis por tóxicos de la médula ósea, procesos sutoinmunes no reconocibles y la probabilidad de defectos hereditarios o aspectos raciales que dan susceptibilidad a ciertas personas para ciertos medicamentos no reconocibles o no recordados, y también de problemas genéticos en forma de enfermedad hereditaria recesiva (57). Ultimamente se ha postulado sobre las anomalías del DNA.(50)

La anemia de Fanconi es probablemente una enfermedad hereditaria recesiva; se manifiesta generalmente a más tardar alrededor de los ocho años(4), aunque se han reportado manifestaciones hasta en la edad adulta (19), una característica predominante es la variabilidad de hallazgos hematológicos y el tipo y grado de malformaciones (4, 17, 36, 58). Se ha sugerido que una tendencia al rompimiento cromosómico es el defecto hereditario (36). Una lesión citopática puede ocurrir posiblemente en las células madre, en uno o más tipos de células transitorias o en células del estroma. Se ha observado a tres niños

con defectos del cromosoma 1 y anomalías físicas similares (30). En pacientes con anemia tipo Blackfan-Diamond pueden ser encontrados un gran número de defectos cromosómicos en cultivos linfocíticos (30,69) y algunas veces en cultivos de fibroblastos (36).

La mayoría de los casos idiopáticos se presume son adquiridos y aunque podría no estar comprobado ningún agente etiológico, esta designación no excluye una exposición a algún agente ambiental o ingerido no reconocido o recordado.

Secundarios:

Los agentes que pueden causar anemia aplástica se pueden dividir en dos categorías:

- 1) Agentes que regularmente producen daños medulares si la magnitud o duración de la exposición es suficiente para producir esta toxicidad. eg. radiación ionizante, drogas citotóxicas.
- 2) Agentes que se reconoce están asociadas con anemia aplástica solamente en una pequeña parte de la población expuesta. Las drogas son el grupo más común en esta categoría.

El mecanismo por el cual la exposición a irradiación o agentes químicos induce el daño medular que resulta en la anemia aplástica no es completamente

comprendida. Se cree que las radiaciones ionizantes y las drogas radiomiméticas inhiben la mitosis, al probablemente causar disturbios de la replicación o síntesis de ADN (27, 12) o al probablemente inhibir el microambiente (38).

Los antimetabólicos intervienen en la formación de purinas o ácidos nucleicos o como en el caso de los alcaloides de la vinca inhibiendo la separación de cromatina.

Más de 150 agentes han sido descritos como causativas de anemia aplástica (34), entre los más comunes se encuentran el cloranfenicol, fenilbutazonas, cefalotoninas, sulfatrimetoprim, clorfeniramina, indometacina (41, 67, 50, 43, 11, 37, 9, 34, 47), existen otras largas listas incluyendo otros analgésicos, hipnóticos y antihistamínicos (51). Han sido reportados casos de anemia aplástica causados por algunos tintes para cabello conteniendo phenylenediamina (28, 66) pero considerando el amplio uso de estos agentes, parecerían representar un riesgo despreciable, no obstante siempre habrá que considerar su potencialidad especialmente ante la presencia de casos 'idiotipáticos'.

El Benzol y una gran variedad de hidrocarburos aromáticos que se incluyen en muchos solventes (desde lacas y thinners hasta pinturas de uñas) han sido frecuentemente reportadas con relación a esta enfermedad, su riesgo es grandioso por su alto uso.

Cloranfenicol:

Siendo la droga más frecuentemente relacionada con la anemia aplástica merece una mención especial. Se reconoce ahora que hay dos tipos independientes de toxicidad causado por este agente.

Está bien establecido que la droga induce una lesión medular reversible relacionada a dosis (27) caracterizado por un paro en la maduración y vacuolización en las células eritroides tempranas, reticulopenia y cambios ferrocinéticos indicativos de supresión de eritropoyesis, resultante de la inhibición de la unión ARN-m a los ribosomas de la membrana conduciendo a una síntesis de proteína defectuosa en la mitocondria y una consecuente lesión de la misma.

Existe al parecer, otro mecanismo involucrado en una forma más rara y peligrosa de anemia aplástica que no sería dependiente de dosis o aún en forma directa temporalmente relacionado a la exposición a la droga. Hay evidencia que la aplasia podría ocurrir en base a una predisposición bioquímica determinada genéticamente hacia la toxicidad comprometiendo la ruta sintética de ADN (57). La ocurrencia de una linfocitosis relativa y plasmacitosis, paro de la maduración, compromiso de solamente una línea celular y durante las etapas tempranas de hiperplasia celular hematopoyética es quizá compatible con un mecanismo autoinmune (27).

Infección:

Hepatitis Viral: Las anemias aplásticas con hepatitis viral ocurre frecuentemente cuando la hepatitis se encuentra en etapa de regresión o ha sido curada y cuando el ataque de hepatitis ha sido leve. Se ha sugerido que la médula ósea sea dañada por dosis anormales de sustancias metabolizadas en el hígado pero la acumulación de tales sustancias, es inverosímil ya que podría ser que al hígado no le sea detectado daño alguno al ser descubierto la aplasia. Se han demostrado auto-anticuerpos a tromboeritro y leucocitos, (72) es más, varios tipos de virus pueden infectar las células hematopoyéticas (57). Se han observado cariotipos que pudieron ser causados por un virus en la aplasia por hepatitis (57).

Hongos: Se ha descrito un interesante caso (26) en la cual la micotoxina del fusarium parece estar comprometida como agente causal, la patogenia no fue descrita.

Metabólico:

Embarazo: La anemia Aplástica es un trastorno raro durante el embarazo -sin embargo han sido reportados unos 32 casos de los cuales un 60 % han tenido resultado fatal (24). La aparente asociación entre aplasia medular y el embarazo sugiere que la patogenesis podría involucrar el microambiente medular en vez de la población de células madres. La anemia aplástica en estos casos podría ser diferente a

otras formas en que el defecto primario podría ser un no humoral relacionado con el estado de embarazo - mismo: -se han reportado remisiones espontáneas después del parto normal (24).

También se ha mencionado con relación a problemas metabólicos y anemia aplástica la pancreatitis y más raramente la insuficiencia pituitaria y mixe dema, los mecanismos no son totalmente comprendidos (6, 56a).

Autoinmune:

Timomas: Alrededor del 5 % de los pacientes con timoma tienen una enfermedad hematológica, ésta puede ser anemia aplástica pancitopénica aunque más frecuentemente una hipoplasia eritroidea aislada pura (6, 55). Es prevalente en personas de corta edad (± 2 años de edad) y hay relación con enfermedades consideradas de naturaleza inmunológica; ya que los tumores pueden ser de diferente tipos histológicos es probable que causen la aplasia medular indirectamente por su efecto en el tejido tímico restante. más aún la respuesta a la timectomía o tratamiento con esteroides o inmunosupresivos sugiere que el disturbio selectivo a la eritropoyesis es debido a un mecanismo inmunológico; recientemente algunos autores (13) se han referido más precisamente a un defecto en la inmunohomeostasis.

Enfermedades consideradas autoinmunes tales como lupus eritematoso también han sido implica

das con relación a anemia aplástica. Evidencias recientes (14) sugieren que mecanismos inmunes pueden lesionar células precursoras en proliferación en la médula ósea, comprometiendo mecanismos ya sea de anticuerpos o citotóxicos mediados celularmente - que puede estar restringido a una serie o a varias líneas hematopoyéticas.

Neoplásico:

Mielophtísico: Estas incluyen Carcinoma metastásico, leucemia, mieloma macroglobulinemia y probablemente otras por lesiones que ocupan espacio destruyendo médula ósea (56a).

Recientemente existe tendencia a incluir la H. paroxística nocturna en esta forma etiológica (6): -una asociación de interrelación entre anemia aplástica y HPN ha sido firmemente establecido y se encuentran bien documentados casos en los cuales la AA precedió a las manifestaciones de HPN o viceversa. Lewis y colaboradores (7) han demostrado que las células de pacientes con el síndrome AA-HPN tienen una lisis inmune aumentada debido a un incremento en sensibilidad al complemento que es característico del defecto HPN. Por otra parte, los eritrocitos de la mayor parte de pacientes con AA han tenido un incremento en lisis inmune debido principalmente al incremento de fijación con anticuerpo. El desarrollo de una clona anormal de células hematopoyéticas durante la regeneración en una médula previamente aplástica o alternativamente una mutación somática causada por

el insulto medular original se cree que son las explicaciones más lógicas para esta asociación (7, 71).

OTRAS TEORÍAS:

Entre los últimos avances sobre la etiopatogénesis de la anemia aplástica se encuentran los interesantes trabajos de Miale y Bloom en cuanto al significado de la linfocitosis en la anemia hipoplástica congénitas (48), aduciendo que los linfocitos podrían servir al propósito siendo precursores de eritrocitos; de ser así los mecanismos por los cuales está variante en la eritropoyesis se lleva a cabo habrían de ser descubiertas aún y vendría a explicar observaciones presentes como el efecto del suero antilinfocítico al disminuir la hematopoyesis de la médula ósea y estaría sustentado por hechos como la presencia de la proliferación de células linfoideas que precede a la formación de médula ósea roja rodeando arterias de paredes delgadas y venas grandes en el feto.

Hashimoto, Takaku y Kosaka han observado la presencia de ADN lesionado en linfocitos T en pacientes con Anemia aplástica de diferentes etiologías por lo cual se señala la posibilidad de algún papel de los linfocitos T en la insuficiencia medular. Es más aduciendo que las roturas de ADN en las células de mamarios ha sido considerado una consecuencia del proceso de envejecimiento, proponen que los linfocitos periféricos de pacientes con AA podrían ser células somáticas ya que los linfocitos se encuentran capaces todavía de reparar daños de ADN; el cloranfenicol ,

sin embargo, agente causativo de AA se ha reportado que inhibe la reparación de ADN, aunque esta teoría no es clara por el momento, podría estar relacionada con el hecho bien conocido de que algunos pacientes con AA terminan con leucemia Aguda. (29).

Otros investigadores (7) basados en hallazgos de Lewis sobre presencia de eritrocitos complemento-sensitivo en el síndrome HPN-AA han investigado la presencia de los mismos en pacientes con AA sin síntomas de HPN y demostraron en 5 de 6 pacientes estudiados, células complemento sensitivas que comprendían del 7 al 54 % de la fracción celular menos pesada (población celular más joven) la cual por sí misma comprendía más o menos el 5 % de la población total de eritrocitos; apoyando el trabajo de Lewis al demostrar que en la mayoría de pacientes con AA a pesar de su heterogeneidad en etiología y cuadro clínico, existe una población de células complemento-sensibles de corta vida, diserythropoyéticos. En una minoría de estos pacientes una clona HPN verdadero podría aparecer y dar lugar a un HPN manifiesto clínicamente. Que estas dos líneas celulares sean diferentes mutaciones o una transferencia desde una menos severa a un defecto más desordenado de membrana no está determinado.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y SUS COMPLICACIONES.

Los síntomas de los pacientes están relaciona

dos a la rapidez y al grado al cual las diferentes líneas de células hematopoyéticas se encuentran afectadas (6, 39, 65, 71). Una aplasia aguda inducida por radiación ionizante o por drogas citotóxicas se puede desarrollar rápidamente y en tales circunstancias los síntomas son predominantes debido a complicaciones infecciosas o hemorragias de una granulocitopenia o trombocitopenia respectivamente.

La anemia se desarrolla en forma insidiosa pero puede ser exacerbada por hemorragia gastrointestinal o incremento en pérdida de sangrado menstrual o hemorragias uterinas. Cuando los granulocitos y plaquetas se encuentran en niveles que producen alguna protección contra infecciones y hemorragia espontánea los síntomas presentes serán palidez, fatiga, disnea, taquicardia por esfuerzos y cefaleas.

La granulocitopenia se acompañará de infecciones de la piel y mucosas desarrollo de ulceraciones dolorosas en las mismas con dificultad para comer y defecar.

La trombocitopenia se asocia con hemorragias de mucosas espontáneas (encías, nariz, vagina, recto). Por lo general los pacientes parecen tolerar trombocitopenia severa sin hemorragia, con excepción de sitios sujetos a pequeñas lesiones. Puede ocurrir hemorragia intracerebral o subaracnoidea siendo éstas causas de muerte.

Las características predominantes al examen

físico son relacionados con los cambios que resultan de anemia o de los estados infecciosos o hemorrágicos. Al inicio pueden presentarse petequias, especialmente en sitios donde se ejerce presión y miembros inferiores. Grandes equimosis pueden estar presentes en sitios sujetos a trauma o canalización de vena. El fondo de ojo puede presentar hemorragias en llama o manchas de Roth. Es raro la esplenomegalia en el inicio de la enfermedad. La anemia severa se acompaña de taquicardia, engrandecimiento cardíaco, soplo sistólico y signos de insuficiencia cardíaca.

La hemosiderosis es frecuente después de múltiples transfusiones sanguíneas. Las complicaciones infecciosas por lo general dan lugar a fiebre especialmente hética.

Pueden haber signos neurológicos al existir complicaciones hemorrágicas o infecciosas comprometiendo al cerebro, médula espinal o nervios periféricos.

En encuentran reportados 4 casos complicados con necrosis hepática submasiva (70). También se le ha relacionado como directamente causante de vólvulus intestinal (56) a consecuencia de hemorragias gastrointestinales y una respuesta hipermotilidad y torsión debido a las diferencias de peso, caso raro, pero interesante puesto que nos da la idea del amplio margen en complicaciones que puede ofrecernos la AA.

El síndrome de Fanconi se asociará a una variedad de defectos congénitos como son anomalías de las óseas, en particular de antebrazo y dedos, microcefalia, hipogenitalismo, anomalías del aparato genitourinario y frecuentemente una pigmentación café-olivo de la piel (17, 36, 58, 4); Oski (54) recomienda una adecuada vigilancia por manifestación de AA en niños que presentan estas particularidades.

DIAGNOSTICO - D/DIFERENCIAL

La policitemia es una característica cardinal de la AA aunque el recuento puede variar.

La morfología de los eritrocitos en la sangre periférica es por lo general normal pero puede haber una ligera macrocitosis y anisocitosis.

Existe por lo general una reticulocitopenia absoluta, aunque debido al grado de anemia el porcentaje de reticulocitos podría estar aumentado y un recuento absoluto debe ser calculado porque es usualmente subnormal.

Un incremento del recuento de reticulocitos debe hacer pensar en el posible desarrollo de hemoglobinuria paroxística nocturna.

Es poco usual que se encuentren eritrocitos nucleados en la sangre periférica, al encontrarlos se debe pensar en otros trastornos de la hematopoyesis.

La severidad de la granulocitopenia es de importancia inmediata para el pronóstico, puesto que un recuento de menos de 2000 por ml. sugiere peligro de infección.

Los granulocitos neutrófilos pueden estar deficientes en gránulos.

Los metamielocitos, mielocitos y normoblastos son raramente encontrados, al estar presentes sugieren leucemia en vez de AA.

Los recuentos absolutos de monocitos y linfocitos están frecuentemente deprimidos en los casos severos.

La trombocitopenia está frecuentemente presente y puede ser severa; Plaquetas grandes y de forma bizarras pueden estar frecuentes en el frote sanguíneo.

Las pruebas de coagulación son normales a excepción de las dependientes de el número de plaquetas.

El nivel de hierro sérico es por lo general elevado. La capacidad de fijación del hierro total del suero está reducido. Estudios más sofisticados como el centelleo de hierro de la distribución del hierro en los órganos nos muestra que el hierro es fijado en su mayoría por el hígado en vez de la médula, estos estudios ferrocinéticos son de poco valor diagnóstico.

Los niveles de eritropoyetina son elevados.
Los niveles de hemoglobina fetal pueden estar aumentados.

A excepción de su asociación con HPN no existe evidencia de acortamiento en la sobrevivencia de los eritrocitos causada por hemólisis y es de poco valor en presencia de hemorragia franca u oculta.

El diagnóstico final se basa primordialmente en el estudio de la médula ósea la cual es obtenida por medio de aspiración bajo técnicas apropiadas. Los frotos de la aspiración de médula ósea generalmente revelan un predominio de células reticulares, células madres, células linfocitoideas y células plasmáticas. Las células de las series mieloides están frecuentemente gruesamente reducidos en números y los presentes están por lo general en las etapas promielocíticas y mielocíticas de maduración, los megacariocitos pueden estar ausentes o muy infrecuentes. Los precursores eritroideos pueden estar más numerosos que los de la serie mieloide y aunque por lo general mieloblásticas, pueden estar más numerosos que los de la serie mieloide y pueden demostrar maduración nuclear anormal con características megablásticas. En vista del compromiso selectivo de la médula ósea se podría obtener un especimen hipercelular en cuyo caso se recomienda una nueva aspiración en otro sitio y en este caso una biopsia por aguja podría ser de gran ayuda.

La mayor dificultad diagnóstica podría encontrarse.

trarse en diferenciar anemia hipoplástica y leucemia mielocítica subleucémica o subaguda. La presencia de blastos y precursores mielocíticos en la médula por lo general posibilitan la diferenciación, aunque ésta se hace más aparente durante el curso de la enfermedad cuando el cuadro sanguíneo leucémico obvio se desarrolla.

Los hallazgos de laboratorio difieren ligeramente, por lo general, en cada caso de Anemia Arteriales plásticas dependiendo de su etiología.

TRATAMIENTO:

Medidas de sostén:

Son determinadas por la severidad de la pancitopenia, las transfusiones sanguíneas están indicadas solamente cuando la anemia es por debajo de 8 grs/ml y cuando hemorragias o infecciones recurrentes resultan de una disminución de la concentración hemoglobina por abajo de este nivel. La sangre deberá ser dada en forma de células empacadas frescas y se debe tener cuidado al efectuar compatibilidad pues no es in común que los pacientes formen anticuerpos después de varias transfusiones. Las transfusiones de plaquetas se reservan para aquellos estados hemorrágicos cuando el recuento baja de 10,000 por ml. Deberán ser compatibles a grupo y de ser posible extraídos de un donador histocompatible. Un cuidado metódico se deberá ofrecer al paciente por medio de métodos asépticos de canalización de venas, higiene oral regular y protección de la piel especialmente en puntos de presión (6, 54). Inyecciones IM deberán ser omitidas. La administración profiláctica de antibióticos es de beneficio dudoso y podría predisponer a infección con organismos resistentes. Los esteroides podrían disminuir la hemorragia y en ciertos casos disminuir la fiebre en pacientes que no responden a tratamiento antimicrobiano. Remisiones transitorias han sido reportadas, pero podrían ser producto de la historia natural de la enfermedad. (65).

Tratamiento Medicamentoso:

Desde 1959 los andrógenos han sido utilizados con este fin, pero su uso es cuestión de debate ya que según algunos autores no existe evidencia de una influencia significativa en la curva de sobrevivencia en adultos (54). No obstante se han reportado casos donde se comprueba la respuesta medular al medicamento (41) y aún dependencia a ella (2). Francis (20) ha estudiado ampliamente los efectos del androstano sobre la granulopoyesis in vitro y vivo habiendo obtenido resultados satisfactorios. Se recomienda probar terapia androgénica de 3 a 6 meses: Oximetolona (2 a 4 mg. por kg/peso/día) por vía oral.

Ante la duda acerca de los beneficios de los esteroides se recomienda un período de prueba de prednisona o prednisolona en dosis de 20 mg., por uno o dos meses (algunos autores prefieren 40 mg., en días alternos para reducir los efectos indeseables).

Se han reportado tres casos (45) en los cuales los pacientes respondieron favorablemente a la ciclofosfamida y/o globulina antilinfocítica en la aplasia eritrocítica pura sin relación a timoma; otros casos han sido reportados con respuesta a únicamente ciclofosfamida (23). (3). Se ha recomendado iniciar terapia con agente alquilante a pacientes con anemia eritrocítica pura en los cuales no se puede llevar a cabo cirugía (casos asociados con timoma).

Se ha observado una exitosa restauración autó

loga en tres pacientes después de tratamiento de globulina antilinfocítica y transfusión de células de médula ósea HL-A semi-incompatible, con ventaja sobre el trasplante de médula, en que éstos solo han sido exitosos cuando han habido deonadores de médula HL-A idénticos con cultivos linfocíticos mezclados negativos (35). No se observó en estos casos una reacción injerto vrs., huésped a pesar de la diferencia en histocompatibilidad. Es de esperar que estos resultados serían mejor con transfusiones histocompatibles en base a estudios (49) que indican una mayor capacidad para estimular células alogénicas en cultivos leucocitarios mixtos de hermanos histocompatibles que en la de otros pacientes no histocompatibles.

Hotta y Yamada (33) han observado una respuesta in vitro de las células de médula ósea a la eritropoyetina en suspensiones de células medulares de 12 pacientes con anemia aplástica en los cuales probablemente el defecto funcional residía en el microambiente medular, no existen experimentos in vivo.

Quirúrgico:

La esplenectomía debiera tener valor en dos circunstancias: 1) si el bazo está aumentado de tamaño y destruye células a ritmo acelerado, ó 2) si un bazo que funciona mal esta inhibiendo la función medular. Hermanzky (31) basa sus criterios para efectuar el procedimiento en las siguientes características: 1) Fracaso de tratamiento conservador (androgénos-corticosteroides) 2) necesidad creciente de trans

fusiones 3) hemorragias severas y 4) infecciones severas repetidas. Varios casos de respuesta a esplenectomía bajo estas circunstancias han sido reportadas (31, 72).

En pacientes con evidencia radiológica de timoma, la excisión quirúrgica del tumor está indicada.

Trasplante de médula ósea:

El trasplante de médula ósea ofrece un instrumento nuevo importante en la terapia de la anemia aplástica. Sin embargo la técnica está llena de peligros y no debe ser aplicado a pacientes que se recuperarían con un tratamiento conservador (8). Ha sido utilizado exitosamente en un número de pacientes y con buenos índices de sobrevivencia según varios reportes (5, 22, 59, 52, 60, 61, 64, 68). Los requisitos para efectuarla son donador histocompatible, procuración de médula, técnicas de aislamiento y de inmunosupresión pretrasplante (usualmente radioterapia y ciclofosfamida), las combinaciones principales siguen siendo enfermedad trasplante vs. huésped e infecciones post-trasplante (59, 60).

La pregunta crucial de los trasplantes es en quienes se ha de llevar a cabo, la tendencia es de reservarla para los pacientes de peor pronóstico (22) y tratar de manera conservadora los demás casos. Algunos autores (64) creen que debe ser seriamente considerado en pacientes con recuento de reticulocitos inicial bajo. Un reciente análisis de 38 casos efectua-

da por el comité consejero del registro de trasplantes de médula ósea detectó una sobrevivencia a largo plazo en los pacientes que aparentemente llenaban cuatro requisitos (18):

- 1) Sólo injertos histocompatibles idénticos fueron utilizados.
- 2) Los injertos de médula fueron efectuados entre los tres meses de ser efectuado el diagnóstico.
- 3) Menos de 15 transfusiones sanguíneas administradas antes de efectuar el trasplante.
- 4) Los recipiendarios eran menores de 21 años.

Encontraron una probabilidad de sobrevivencia en este estudio con relación al factor etario de 58% para menores de 21 años y de 23% para los mayores.

Considerando que frecuentemente pacientes leves se vuelven severos para luego seguir un curso letal y tomando en consideración los beneficios de un trasplante temprano, estos investigadores sugieren efectuarlo cuanto antes de estar entre las posibilidades.

Cammita y col. han estudiado a fondo el problema de la selección de pacientes para trasplante (12) y estadísticamente basados en publicaciones de datos reportados establecen que los trasplantes HLA

tempranos producen un logro neto de sobrevivencia elevada al disminuir la mortalidad pretransplante y otras complicaciones no letales. Basados en su estudio elaboraron un plan de manejo del paciente recién diagnosticado que tiende al trasplante lo antes posible en todos los pacientes.

Profilaxis:

La profilaxis sigue siendo el mejor tratamiento. Se recomienda que al hacer uso de drogas relacionadas con AA se lleven a cabo estudios hematológicos frecuentes, al observar depresión celular en especial reticulocitopenia se deberá omitir tales drogas, por lo general se acepta para el cloranfenicol efectuar médula ósea si el recuento de reticulocitos baja de 0, 5%, si se observan vacuolas en normoblastos se omite (935).

PRONOSTICO:

El pronóstico de la enfermedad, como en cualquiera es importante especialmente para la decisión del tratamiento a seguir, un paciente con mal pronóstico sería por lo general candidato inmediato a un trasplante de médula ya que una terapia conservadora con andrógenos para producir sus beneficios tomaría unos tres meses, tiempo que quizá el paciente con mal pronóstico no llegue a sobrevivir. Lo inverso sucede con un paciente con un buen pronóstico que bien puede ser tratado de manera conservadora evitándole los riesgos que impone un trasplante.

El pronóstico inmediato se relaciona con la severidad de la pancitopenia y el grado de aplasia de la médula ósea. Algunos autores (12, 54) han tomado como referencia el recuento de reticulocitos (40), el de polimorfonucleares o porcentajes de células no hematopoyéticas en la médula ósea. Recientemente se ha introducido la scintigrafía (44) con Indium como un índice de severidad y pronóstico, la cual consiste en su captación por médula ósea: una mala captación señala un mal pronóstico.

Lynch y col. (10, 42) utilizando trabajos efectuados por Lewis y Williams han elaborado un índice por el cual es posible identificar los pacientes de corta sobrevivencia (menos de 4 meses) y de larga sobrevivencia (más de 4 meses) basados en los siguientes parámetros: Presencia o ausencia de hemorragias al inicio de los síntomas, sexo, intervalo entre el inicio de síntomas y la primera consulta clínica, recuento de reticulocitos, concentración de neutrofilos y plaquetas y el porcentaje de células no mielodeas en la aspiración medular inicial, con resultados satisfactorios en estudios analíticos retrospectivos.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio de carácter retrospectivo, se efectuó mediante la revisión de casos de anemia aplástica que se han presentado en el Hospital General San Juan de Dios durante el período de tiempo comprendido entre enero de 1968 a diciembre de 1978.

Para el efecto se revisaron las listas generales del departamento de estadística del hospital, logrando de esta manera obtener los registros clínicos que permitieron la identificación de las fichas clínicas en el archivo.

Las listas indicaron 53 casos de anemia aplástica durante el período de tiempo estudiado. De estas, ocho Fichas clínicas estaban extraviadas y trece no contenían historias con diagnóstico relacionado al problema estudiado, por lo que en el presente estudio se hace un análisis de 35 casos.

De cada ficha se obtuvo la siguiente información sobre los pacientes:

Características clínicas:

Edad, sexo, síntomas iniciales y tiempo de haberse iniciado los mismos, signos presentes al examen inicial, etiología de la enfermedad.

Exámenes de laboratorio: (Iniciales)

Hematocrito, eritrosedimentación, reticulocitos, recuento leucocitario y plaquetario, tiempo de protombina, hallazgos sobresalientes del frote periférico y médula ósea.

Tratamiento:

Medicamentos y número de transfusiones que han recibido los pacientes.

Evolución general:

Número de ingresos, tiempo de pérdida de contacto con el hospital, condición al último egreso y complicaciones más frecuentes que han presentado los pacientes.

Se efectuó una recopilación de datos para efectuar un análisis general de la serie de pacientes reportados.

El tiempo aproximado para el estudio fue de seis meses. Se contó con la colaboración del personal de los departamentos de estadística y medicina del hospital General San Juan De Dios.

RESULTADOS

CARACTERISTICAS CLINICAS

CLASIFICACION POR GRUPO ETARIO

Edad (años)	Casos	%
- de 1	2	5.7
1 - 5	6	17.1
5 - 10	6	17.1
10 - 20	7	20.1
20 - 30	7	20.1
30 - 40	4	11.4
40 - +	3	8.5
	<u>35</u>	<u>100.0</u>

$\bar{X} = 17.8$ años

TABLA No. 1

CLASIFICACION POR SEXO

Sexo	Casos	%
Femenino	16	45.7
Masculino	19	54.3
	<u>35</u>	<u>100.0</u>

TABLA No. 2

SINTOMATOLOGIA INICIAL DE LOS PACIENTES

Síntomas	Casos	%
Hemorrágicos	11	31
Anémicos	15	43
Musculares	5	14
Gastrointestinales	8	23
Infecciosos	5	14

TABLA No. 3

SIGNOS AL EXAMEN INICIAL DE LOS PACIENTES

Signos	Casos	%
Hemorrágicos	10	28
Anémicos	20	56
Gastrointestinales	10	28
Fiebre	8	23
Hepatoesplenomegalia	3	9
Desnutrición	3	9

TABLA No. 4

TIEMPO DE EVOLUCION DE LOS SINTOMAS

Tiempo	Casos	%
- de 1 semana	9	26.0
1 sem - 4 sem	10	28.5
4 sem - 26 sem	10	28.5
26 sem - 52 sem	3	8.5
+ de 52 sem.	3	8.5
	<u>35</u>	<u>100.0</u>

X = 10.5 semanas.

(*) : Intervalo de tiempo entre aparecimiento de síntomas y signos hasta primera consulta al hospital.

TABLA No. 5

ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD

Etiología	Casos	%
Idiopático adquirido	21	60.0
Congénito (fanconi y Blackfan-D)	2	5.7
Cloranfenicol	4	11.4
Pirazolónicos	2	5.7
Insecticidas	2	5.7
Abonos	1	2.9
Infecciosos (E.Coli)	1	2.9
Lupus Sistemico	1	2.9
Cirrosis Hepática	1	2.9
	<u>35</u>	<u>100.0</u>

TABLA No. 6

LABORATORIO DIAGNOSTICO

HEMATOCRITO:

Valor %	Casos	%
0 - 10	2	5.7
11 - 20	18	51.4
21 - 30	12	34.3
31 - 40	3	8.6
	<u>35</u>	<u>100.0</u>

ERITROSEDIMENTACION

mm/hora	Casos	%
0 - 20	1	2.85
21 - 40	4	11.41
41 - 60	3	8.6
61 - 80	1	2.8
81 - 100	5	14.2
101 - +	21	60.0
	<u>35</u>	<u>100.0</u>

TABLA No. 8

RETICULOOCITOS

Valor %	Casos	%
- de 0.5	8	23
+ de 0.5	16	45
No examen	<u>11</u>	<u>32</u>
	35	100

$\bar{X} = 1.0\%$ Reticulocitos.

TABLA No. 9

RECuento LEUCOCITARIO

Valor mm ³	Casos	%
0 - 1000	1	2.85
1001 - 2000	5	14.2
2001 - 3000	7	20.0
3001 - 4000	12	34.2
4001 - 5000	3	8.5
5001 - 10000	<u>4</u>	<u>11.4</u>
10001 - 20000	35	<u>8.5</u>
		100.0

$\bar{X} = 4,400/$ mm³

TABLA No. 10

RECuento PLAQUETARIO

Valor x 1000/ mm ³	Casos	%
0 - 50	18	51.5
51 - 100	5	14.5
101 - 150	2	5.5
151 - 200	2	5.5
201 - +	2	5.5
	<u>6</u>	<u>17.5</u>
	35	100.00

$\bar{X} : 66,500$ plaquetas/mm³

TABLA No. 11

TIEMPO DE PROTROMBINA

Valor %	Casos	%
0 - 24	0	0
25 - 49	2	5.5
50 - 74	2	5.5
75 - 99	6	17.5
100 - +	9	25.5
Sin examen	<u>16</u>	<u>46.0</u>
	35	100.0

$\bar{X} = 85 \%$

Normal = 100%

TABLA No. 12

HALLAZGOS SOBRESALIENTES DEL PROTE PE-
RIFERICO

Características	Casos	%
Pancitopenia	35	100.0
Hipocromía	3	8.5
Microcitos	3	8.5
Anisocitosis	4	11.5

TABLA No. 13

HALLAZGOS SOBRESALIENTES DE LA MEDULA
OSEA

Características	Casos	%
Compatible AA (Pancitopénico)	31	88.5
Aplasia serie Eritrocítica Pura	<u>4</u>	<u>11.5</u>
	35	100.0

TRATAMIENTO

TABLA No. 14

TRANSFUSIONES QUE HAN RECIBIDO LOS PACIENTE
A LA FECHA

No. de unidades	Casos	%
0 - 5	21	60
6 - 10	4	11.5
11 - 15	4	11.5
16 - 20	4	11.5
50 y +	<u>2</u>	<u>5.5</u>
	35	100.0

\bar{X} = 8 transfusiones/pacientes.

TABLA No. 15

MEDICAMENTOS QUE HAN RECIBIDO LOS PACIENTES

Medicamentos	Casos	%
Andrógenos	3	8.5
Androgeno+corticosteroide	24	68.5
Corticosteroide	3	8.5
Androgebo+corticosteroide+		
ciclosfamida	2	6.0
Ninguno	<u>3</u>	<u>8.5</u>
	35	100.0

EVOLUCION DE LOS PACIENTES:

TABLA No. 16

NUMERO DE INGRESOS HASTA ESTE TIEMPO DES
DE EL DIAGNOSTICO DE AA.

Número Ingresos	Casos	%
- 1	16	45.7
2 - 5	15	42.8
6 - 10	2	5.7
11 - 15	0	0
16 - 20	1	2.9
20 - +	1	2.9
	<u>35</u>	<u>100.0</u>

\bar{X} = 3 ingresos

TABLA No. 17

TIEMPO PERDIDA DE CONTACTO CON EL PACIEN
TE (*)

Años	Casos	%
- de 1	3	10
1	3	10
2	1	3.3
3	5	16.6
4	3	10
5	3	10
+ de 5	12	40
	<u>30</u>	<u>100.0</u>

\bar{X} = 4 años

(*) Tiempo transcurrido desde el último control -
de los pacientes hasta el presente momento -
(se excluyen los muertos y egresados en esta
do de agonía).

TABLA No. 18

CONDICION AL ULTIMO EGRESO

Diagnóstico de egreso	Casos	%
Remisión parcial	17	48
Remisión total	8	23
Egresó agónico	4	11
Egresó con AA activo	2	6
Fallecido	1	3
Desarrollo Leucemia mieloblástica	1	3
Desarrollo Leucemias Linfoblástica	1	3
Desarrollo Síndrome AA-HPN	1	3
	<u>35</u>	<u>100%</u>

TABLA No. 19

COMPLICACIONES

A) Secundarias al estado general inducido por la enfermedad:

Complicaciones	Casos
Síntomas sec. a Anemia	30
Síntomas Hemorrágicos recurrentes	11
Infecciones urinarias	7
Infecciones menores, varias	6
Desnutrición	3
Septicemias	2
Neumonía Estafilococcica	2
Tuberculosis pulmonar	2
Hemorragia retiniana	2
Leucemia	2
HPN	1
Hemorragia subaracnoidea + secuelas neurológicas	1
Síndrome Reiter	1
Cambios mineralización ósea (Fanconi)	1

B) Iatrogenicas, secundarias al tratamiento:

Complicaciones	Casos
Hepatitis post-transfusional	2
Lues post-transfusional	1
Síndrome Cushing	1
Reacciones alérgicas post-transfusión	6

C) Otras:

Complicaciones	Casos
Atonía colónica	1
Litiasis Renal	1

DISCUSION

CARACTERISTICAS CLINICAS:

El análisis de los resultados nos demuestra una muy ligera diferencia entre las características clínicas de nuestros pacientes y los que reportan otros autores (6, 39, 65, 71). No se ha reportado en la literatura revisada que exista una predominancia de casos de anemia aplásica en algún nivel etario específico o algún sexo en especial, pero es interesante mencionar que mientras un estudio efectuado en otro hospital de esta Ciudad (51), reporta la edad promedio de 23 años en 20 casos estudiados, en el presente trabajo la edad promedio es de 17.8 años; se encontraron pacientes de todas las edades siendo el menor de menos de 1 año y el mayor de 80 años. Para algunos autores (18) la edad constituye un factor de mejor pronóstico al efectuar el trasplante de médula ósea cuando el paciente es menor de 21 años, en ningún paciente de los estudiados actualmente se llevó a cabo. En la presente serie de pacientes ambos sexos fueron afectados en más o menos el mismo porcentaje, otro estudio ha indicado el sexo femenino más afectado (51).

Los síntomas correspondiendo a anemia y fenómenos hemorrágicos (epistaxis, petequias, equimosis, menstruación anormal) fueron los más frecuentes referidos por los pacientes en este estudio, esto concuerda con lo observado por otros autores (39, 71).

Los signos observados al examen físico del primer ingreso de los pacientes indicó que predominaban los problemas anémicos y hemorrágicos. Aunque se ha reportado que la hepatoesplenomegalia es bastante infrecuente al inicio de la enfermedad (6), encontramos que tres pacientes lo presentaban en este estudio, de los cuales uno, sin embargo, sufría cirrosis hepática.

El intervalo de tiempo entre apareamiento de síntomas y signos hasta la primera consulta al hospital viene siendo un importante factor para el pronóstico del paciente, ya que puede ser un indicador de la gravedad de la enfermedad (42). Es interesante que Lynch y Williams (10) hayan encontrado un promedio de 3.6 meses en un grupo de pacientes que sobrevivieron corto tiempo (menos de 4 meses) y un promedio de 14.7 meses en un grupo que sobrevivió más. Mota (51) refiere un promedio de 80 días en un grupo con más de 50 % de mortalidad a corto plazo. En el trabajo actual encontramos un promedio en el tiempo de evolución de los síntomas de 2.6 meses; no tenemos un índice real de sobrevivencia.

Generalmente el 50 % de los casos de anemia aplásica se puede establecer la causa del insulto a la médula ósea (46). En la presente serie estudiada se clasificaron 21 casos (60) como idiopáticos adquiridos, cabe advertir que existe la posibilidad que el factor etiológico no haya sido bien investigado o que haya pasado inadvertido por los pacientes. Del 40 % restante 9 casos fueron atribuidos a agentes químicos

cos (cloranfenicol 4, pirazolónicos 2, insecticidas 2 y abonos 1).

La incidencia etiológica de los insecticidas ya ha sido mencionada en Guatemala anteriormente (51).

Fueron observados casos interesantes de AA secundarias a septicemia por E. Coli que cedió semanas después de resuelta la infección, otro caso secundario a lupus eritematoso sistémico y otro relacionado con cirrosis hepática, probablemente por sustancias acumuladas ante la mala metabolización hepática.

LABORATORIO DIAGNOSTICO:

En un 90 % de los casos el hematocrito se hallaba extremadamente bajo, fenómeno que ocurre en la mayoría de los casos (6, 39). El valor promedio del grupo estudiado es de 20.3%. Esto puede estar íntimamente ligado con el hecho de que la mayor parte de nuestros pacientes consultaron por sintomatología anémica. El hematocrito se halla generalmente bajo por consecuencia de la pancitopenia existente pero hay que recordar que sin su asociación a otros factores diagnósticos no tiene valor para hacer pensar en una anemia aplásica. Todos los valores de eritrosedimentación a excepción de uno se hallaban elevados; el promedio general siendo de 98.5 mm/hr. El 60 % de los pacientes tenían un valor sobre de 100 mm/hr.. Esta anomalía se interpreta como un reflejo directo de la disminución de hematocrito que en

cualquier caso producirá el fenómeno, aunque es indudable que en aquellos pacientes con una enfermedad subyacente, éstas también aportaron al fenómeno.

El recuento de reticulocitos fue efectuado únicamente en 24 pacientes. 8 pacientes presentaban valores de menos del 0.5 % indicando aplasia severa según estudios sobre pronóstico (12, 54, 40, 18).

El recuento leucocitario se hallaba bajo de 4,000 x mm³ en el 70 % de los pacientes, pero únicamente 5 pacientes tenían un valor por debajo de 2.000 x mm³, límite considerado crucial por el inminente peligro de infecciones (18, 6, 71) y en realidad estos pacientes consultaron por primera vez debido a problemas infecciosos.

El recuento de plaquetas se hallaba por debajo de los límites normales en todos excepto dos casos. El 51.5% de los pacientes tenían recuentos por debajo de 50 mil x mm³, límite considerado peligroso por la mayoría de autores debido a la tendencia a hemorragias. El valor medio en esta serie fue de 66,500/mm³. La trombocitopenia es un punto cardinal en el diagnóstico de la anemia aplásica (6). No sorprende ante estos valores que gran parte de los pacientes hayan consultado por primera vez con problemas hemorrágicos.

En 19 pacientes fueron efectuados examen de tiempo de protombina. La mitad de estos pacientes lo tenía anormal habiendo valores tan bajos como el

45 %. A excepción de los casos con etiología de lupus sistémico y otro de cirrosis hepática no existe explicación para ésto, ya que teóricamente en la anemia aplástica estos deberían estar entre sus límites normales, pues todos los problemas hemorrágicos son exclusivos de trombocitopenia (65, 71). En los casos estudiados no se encontró explicación clínica - aunque no se efectuaron estudios a fondo en los pacientes.

Los mejores métodos del diagnóstico definitivo de la anemia aplástica son el estudio del frote periférico y médula ósea (39, 65, 71). En los 35 pacientes de este estudio se efectuó estudio de frote periférico que fue reportada como una pancitopenia en todos los casos, recomendando estudio de médula ósea. El aspirado de médula ósea en los 35 pacientes fueron informados como compatibles con anemia aplástica (pancitopenica) en 31 casos y como aplasia de serie eritrocítica pura en 4 de los cuales uno era anemia de Blackfan-Diamond y las demás idiopáticas.

TRATAMIENTO:

El tratamiento de los pacientes en el Hospital General San Juan de Dios ha seguido una línea conservadora: -En primer lugar la suspensión del agente causal al ser reconocido y el tratamiento apropiado de enfermedades subyacentes. En segundo lugar la administración de transfusiones, según el requerimiento de los pacientes, generalmente en forma de células empacadas. En tercer lugar el inicio de las

drogas llamadas conservadoras (andrógenos y corticosteroides) según el grado de aplasia medular.

En esta serie siete pacientes no necesitaron transfusiones, catorce recibieron menos de 5 y ocho pacientes recibieron entre 6 y 15 transfusiones. Diez pacientes han recibido más de quince, de éstos, dos más de 50. Algunos autores han tomado la alta frecuencia de necesidad por transfusiones como un índice de severidad y aún como un criterio para efectuar la esplenectomía (31). Otros (18) ha relacionado un número bajo de transfusiones (menos de 15) como un factor prometedor al realizarse el trasplante de médula ósea. Estos procedimientos no fueron efectuados en ninguno de los pacientes estudiados.

Tres pacientes no necesitaron tratamiento medicamentoso, remitiendo el problema al solo suspender los agentes causantes. 3 pacientes recibieron únicamente andrógenos, 3 recibieron corticosteroides y 24 una combinación de ambas. Dos pacientes recibieron un tratamiento combinado andrógenos-corticosteroides y al no responder favorablemente se les inició ciclofosfamida con lo cual mejoraron. Evaluar cuál de éstas variedades de tratamiento haya producido mayores beneficios, no es posible, ya que se ignora el estado actual de la mayoría de los pacientes.

EVOLUCION DE LOS PACIENTES.

La mayor parte de los pacientes ha tenido menos de 5 ingresos al Hospital desde su enfermedad.

16 pacientes tuvieron únicamente un ingreso. El promedio general de reingresos es de 3. El mayor número de reingresos lo ha tenido una paciente con 24.

El 40% de los pacientes tiene más de 5 años haber perdido contacto con el hospital. más que un índice de benignidad o quizá remisión de la enfermedad esto únicamente demuestra la idficacia en nuestro medio de poder mantenemos en contacto con el paciente y hacer un seguimiento clínico adecuado del caso.

A su último egreso 25 pacientes se fueron con su problema en remisión. Dos pacientes evolucionaron a leucemias, algunos autores refieren alrededor de un 8% evolucionan hacia este mal (29). Un paciente desarrolló un síndrome de Anemia Aplástica-H. paroxística nocturna, que ha sido reportado con una baja incidencia.

Las observaciones sobre sobrevivencia y mortalidad del grupo son incluyentes en el presente estudio ya que se ignora el estado actual de la mayoría de los pacientes. Algunos autores reportan una mortalidad de cerca del 30 % antes del primer año en los casos de aplasia severa (6) y cerca de los 5 años para aplasia moderada (41), inducida por drogas a pesar del tratamiento conservador.

Las complicaciones más frecuentes vistos en los pacientes en este estudio han sido síntomas hemorrágicos recurrentes, infecciones urinarias. En dos casos se desarrolló tuberculosis pulmonar y en otros dos ocurrió septicemia. Un paciente desarrolló he-

drogas llamadas conservadoras (andrógenos y corticosteroides) según el grado de aplasia medular.

En esta serie siete pacientes no necesitaron transfusiones, catorce recibieron menos de 5 y ocho pacientes recibieron entre 6 y 15 transfusiones. Diez pacientes han recibido más de quince, de éstos, dos más de 50. Algunos autores han tomado la alta frecuencia de necesidad por transfusiones como un índice de severidad y aún como un criterio para efectuar la esplenectomía (31). Otros (18) ha relacionado un número bajo de transfusiones (menos de 15) como un factor prometedor al realizarse el trasplante de médula ósea. Estos procedimientos no fueron efectuados en ninguno de los pacientes estudiados.

Tres pacientes no necesitaron tratamiento medicamentoso, remitiendo el problema al solo suspender los agentes causantes. 3 pacientes recibieron únicamente andrógenos, 3 recibieron corticosteroides y 24 una combinación de ambas. Dos pacientes recibieron un tratamiento combinado andrógenos-corticosteroides y al no responder favorablemente se les inició ciclofosfamida con lo cual mejoraron. Evaluar cuál de éstas variedades de tratamiento haya producido mayores beneficios, no es posible, ya que se ignora el estado actual de la mayoría de los pacientes.

EVOLUCION DE LOS PACIENTES.

La mayor parte de los pacientes ha tenido menos de 5 ingresos al Hospital desde su enfermedad.

16 pacientes tuvieron únicamente un ingreso. El promedio general de reingresos es de 3. El mayor número de reingresos lo ha tenido una paciente con 24.

El 40% de los pacientes tiene más de 5 años haber perdido contacto con el hospital. más que un índice de benignidad o quizá remisión de la enfermedad ésto únicamente demuestra la idficacia en nuestro medio de poder mantenernos en contacto con el paciente y hacer un seguimiento clínico adecuado del caso.

A su último egreso 25 pacientes se fueron con su problema en remisión. Dos pacientes evolucionaron a leucemias, algunos autores refieren alrededor de un 8% evolucionan hacia este mal (29). Un paciente desarrolló un síndrome de Anemia Aplástica-H. paroxística nocturna, que ha sido reportado con una baja incidencia.

Las observaciones sobre sobrevivencia y mortalidad del grupo son incluyentes en el presente estudio ya que se ignora el estado actual de la mayoría de los pacientes. Algunos autores reportan una mortalidad de cerca del 30 % antes del primer año en los casos de aplasia severa (6) y cerca de los 5 años para aplasia moderada (41), inducida por drogas a pesar del tratamiento conservador.

Las complicaciones más frecuentes vistos en los pacientes en este estudio han sido síntomas hemorrágicos recurrentes, infecciones urinarias. En dos casos se desarrolló tuberculosis pulmonar y en otros dos ocurrió septicemia. Un paciente desarrolló he

rragia sub-aracnoidea con secuelas neurológicas. Las complicaciones iatrogénicas más frecuentes han sido las reacciones alérgicas a transfusiones y hepatitis post-transfusional. (2 casos). Mota (51) reportó complicaciones principales como hemorrágicas e infecciosas. Todas estas complicaciones han sido descritas en la literatura revisada.

CONCLUSIONES

- 1) Los resultados de este estudio rechazan la primera hipótesis del trabajo respecto a la ineficacia del diagnóstico en el Hospital General San Juan de Dios. Los métodos diagnósticos definitivos de la anemia aplásica en este centro no dejan que desear con respecto a los métodos descritos en la literatura revisada.
- 2) Los resultados de este estudio confirman la segunda hipótesis del trabajo respecto al manejo no integral del paciente en el Hospital San Juan de Dios, cuanto que no existe un seguimiento estricto de los pacientes.
- 3) Los resultados sugieren que la mayor parte de pacientes estudiados en esta serie sufren una aplasia medular leve y con buen pronóstico.
- 4) En el 25 % de los casos fue detectado un agente causal químico o farmacológico involucrado (cloranfenicol, pirazolónicos, insecticidas).
- 5) Los estudios de médula ósea y frote sanguíneo siguen siendo los mejores métodos de diagnóstico de anemia aplásica.
- 6) El tratamiento conservador mediante la supresión del agente causal, la administración ra-

cionalizada de transfusiones sanguíneas y de andrógenos y/o corticosteroides es el generalmente utilizado en el Hospital General, sin poder medir su eficacia por la falta de seguimiento de casos.

- 7) En la medida que no se han seguido los casos en forma efectiva no se puede concluir sobre la evolución de los pacientes.
- 8) Las complicaciones más frecuentes observadas en los casos estudiados han sido las derivadas del estado anémico.

RECOMENDACIONES

- 1) Es necesario que las autoridades competentes ejerzan un control sobre la venta indiscriminada de drogas relacionadas con aplasia medular y sobre el indiscriminado uso de insecticidas en ciertas áreas del país.
- 2) Al utilizar drogas que potencialmente presenten efectos iatrogénicos de aplasia medular debe seguirse de cerca al paciente y al tener el menor inicio de insulto medular, suspenderla y efectuar métodos diagnósticos.
- 3) El diagnóstico definitivo de la anemia aplástica deberá ser efectuada en todo caso mediante el estudio de frote periférico y médula ósea por persona competente.
- 4) El tratamiento de la anemia aplástica deberá ser conservador en lo posible. El tratamiento quirúrgico y trasplante de médula ósea deberán ser motivo de gran estudio previo a llevarlos a cabo.
- 5) Es necesario tomar en cuenta la conducta seguida en otros países, en los casos críticos para no someter a estos pacientes a problemas colaterales de los prolongados tratamientos conservadores.

- 6) Para el manejo integral de estos pacientes el personal responsable debe asegurar un seguimiento estricto de cada caso obteniendo así el conocimiento sobre su evolución, pronóstico y eficacia del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Abdelsalam, Ragab; Ellen Gilkerson. "Granulopoiesis in childhood aplastic anemia" The journal of periatrics 88:5 may 1976. Págs. 790-794.
- 2) Azen, EA; Shahidi NT. "Androgen dependency in acquired aplastic anemia" . American - Journal of medicine, 63/2: 1977. pga. 320-324.
- 3) Baran D T; Griner P F; Klamperer M R. "Recovery from aplastic anemia after treatment with cyclophosphamide " . N Eng J Med 295/27: 1976 pp. 1522-1523.
- 4) Bargman G J; Shahidi N J et al. "Disappearance of spermatogenesis in Fanconi anemia - syndrome " . Eur J pediatr 1977: 125/3 pgs. 163-168.
- 5) Barret A J et al. "Successful bone marrow - transplant for Fanconi anemia" . Br Med Jor 160/58: 12 feb/77. pgs. 420-422.
- 6) Beeson, Paul; Walsh Mcdermott. Textbook of Medicine. W. B. Saunders company, Philadelphia USA, 14 th edition 1975. pgs. 1417-1423.
- 7) Ben-Bassat, Isaac; Frida Brock-Simoni, Bracha Ramat. "Complement sensitive red cells in Aplastic anemia" Blood 46 (3): september 1975. pgs. 357-361.
- 8) "Bone-marrow grafting for aplastic anemia" (Editorial). The Lancet (7897): 4th January 1975; pgs. 22-23.
- 9) Botteger L E. "Phenylbutazone, and aplastic anemia (letter)" . Br Med J 2 (6081) 23 July/77 pg. 265.
- 10) British Medical Journal. (Editorial) "Prognosis in aplastic anemia" . October 18th, 1975 4 (5989) pgs. 126-127.
- 11) British Journal of Hematology (Editorial) "Phenylbutazone and aplastic anemia" . 28 (1) September 1974. pgs. 142-143.
- 12) Camitta, Bruce; Joel M. Rapoport; Robert Parkman; David Nathan. "Selection of patients for bone-marrow transplantation in severe aplastic anemia." Blood, vol 45, no. 3 - March 1975 pgs. 355-363.
- 13) Charles, et al, "Aplastic anemia " . B J Haematol. 56 (1) May 1977. pgs. 5-13.
- 14) Cline M J; Golde A W. "Immunosuppression of haematopoiesis" . Am J Med. 64/2: 1978. pgs. 301-310.

- 15) Cohen, Jaime. "Anemia refractaria con médula ósea hiperplástica- presentación de 5 casos" *Rev. Col Med Guate* 13 (3) ogs. 197-202 1962.
- 16) Corrigan, Gilbert. "An autopsy survey of aplastic anemia" *American Journal of clinical pathology* 62 (4), Oct. 74 pgs. 488-90.
- 17) Del Principe, D.; L, capotori. "Alterazioni funzionali plastriniche in tre soggetti con anemia di Fanconi". *Minerva Pediatrica*, 27: 1975 pgs. 596-98.
- 18) "Early marrow transplants urged for aplastic-anemia (Editorial)" *Medical World news*, September 20th, 1976. pg. 40.
- 19) Farrel G C. "Fanconi's familial hipoplastic-anemia with some unusual features". *The Medical journal of Australia* 1 (5) January 31st 1976. pgs. 116-118.
- 20) Francis G E et al. "The effect of androstan on granulopoiesis in vitro and in vivo" *Br J Haematol.* 36 (4): August 1977 pgs 501-10.
- 21) Freedman, Melvin; Dominick Amato; Fred Saunders. "Erythroid colony growth in congenital hipoplastic anemia". *The journal of Clinical Investigation*, 57 (3) march 1976 pgs. 673-77.

- 22) Gale, R P; Cline M J; et al. "Bone-marrow transplantation in severe aplastic anemia". *Lancet* 2/7992 1976. pgs 921-923.
- 23) Gill P J; Amare M; Larsen W E; "Pure red cell aplasia; 3 cases responding to immunosuppression". *A J Med Sci* 1977 273/2 pgs 213-219.
- 24) Goldstein, M; Barr S. Collen. "Aplastic anemia in pregnancy: recovery after normal spontaneous delivery". *Annals of Internal Medicine* vol. 82 no. 4 April 1975. pgs. 537-38.
- 25) *Gradwhol's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*. Vol. 1 Sam Frankel; Stanley Rightman. The C. V Mosby Company, 1970 Saint Louis. USA pgs. 611-623.
- 26) Gutmann, ludwing; Robert Pore. "Fusasirosis, myasthenic syndrome and aplastic anemia" *Neurology*: 25 oct 1975. pgs. 922-926.
- 27) Haakon, Benestad. "Aplastic anemia: Considerations on the pathogenesis". *Acta Médica Scandinavia* 196/4 October 1974, pgs. 255 - 262.
- 28) Hamilton, S; J. Sheridan. "Aplastic anemia-and hair-dye". *Bri Med Jor*, 1 (6013) 3rd. April 1976 pg. 834.

- 29) Hashimoto, Yasuo; Fumimaro Takaku; Kinoti Kosaka. "Damaged DNA in lymphocytes of aplastic anemia." *Blood*, vol 46 no. 5 Nov 1975 pgs. 735-41.
- 30) Heyn, Ruth; Elizabeth Kurczynski; Roy Schmi^{ckel}. "The association of Blackfan-Diamond Syndrome, physical abnormalities and an abnormality of chromosome 1." *The Journal of Pediatrics* October 1974 vol 85 no. 4 pgs. 531-34.
- 31) Hermansky, F; Benesovo E; et al. "Significance of splenectomy in primary bone-marrow inhibition." *Rev Czech Med* 1977 23/2 pgs. 96-103.
- 32) Hoffman R; E D Zenzani. et al. "Suppression of erythroid colony formation by lymphocytes from patients with aplastic anemia." *New England Journal of Medicine* 1977 296/1. pgs 110-113.
- 33) Hotta, Tomomitsu; Hideo Yamada. "In vitro response of bone-marrow cells to erythropoietin in Aplastic Anemia." *Acta Haematologica*: 52 1974 pgs. 265-272.
- 34) Inman W H et al. "Study of fatal bone-marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenylbutazone." *British Medical Journal* 1 (6075) 11 June 1977 pgs. 1500-1505.
- 35) Jeannaet, M; B. Speck et al "Autologous ma

- nrow reconstitutions in severe aplastic anemia after pretreatment and HL-A semi-compatible bone marrow cell transfusion." *Acta Haematologica* 55 (3), 1976. pgs. 129-139.
- 36) Jones, Robert. "Fanconi anemia: simultaneous onset of symptoms in two siblings." *The Journal of Pediatrics*, January 1976 vol 88 no. 1 pg. 152.
- 37) Kanok et al. "Aplastic anemia after prolonged treatment with chlorpheniramine." *Lancet* 1 (8010): March 1977 pgs. 546-547.
- 38) Knosp, WH Crosby WH. "Microenvironment-destruction by focal irradiation." *Lancet* 1971 January 1st. pg. 20.
- 39) Leavell, Thorup. *Hematología Clínica*, 2a. ed. México. Editorial Interamericana 1976. pgs. 151-161.
- 40) Lohrmann, HP. Et al. "Identification of high risk patients with aplastic anemia in selection for transplant." *Lancet* 2/7987 pgs. 647-650.
- 41) Low-Beer, Thomas; Geoffrey Scott. "Polycythemia in androgen dependent aplastic anemia." *British Medical Journal*, 24th January 1976, 1 (6003) pgs. 197-198.
- 42) Lynch, E. Robert; Darryl Williams et al. "The prognosis in aplastic anemia." *Blood* Vol.

- 45 no. 4, april 1975. pgs. 517-528.
- 43) MacCulloch, D; JM Jackson; J. Venerys .
 *Drug induced red cell aplasia ". British Me-
 dical Journal. 19th October 1974 pgs. 517-28.
- 44) Mc Neil, B J; Pappapot JM et al. "Indium -
 Chloride scintigraphy: an indicator of severi-
 ty in patients with aplastic anemia ". Brit JHae-
 matol 196 34/4 december 1976. pgs. 599-604.
- 45) Marmot, A.; C. peschle; et al "pure red sell
 aplasia (PRCA): Response of three patients to
 cyclophosphamide and/or antilymphocyte glo-
 bulin (ALG) and demostration of two types of
 serum IgG inhibitors to erythro poiesis." Blood
 vol 45, No. 2 February 1975 pgs. 247-261.
- 46) *Mechanisms in Aplastic Anemia ". (Editorial).
 Lancet 2 (7996) 27 November 1976. pgs. 1179-
 81.
- 47) Menkes, G. et al. "Fatal aplastic anemia fo-
 llowing indomethacin Therapy ". Can. Med.
 Assoc. J. 117 (2): 23 july 1977. pgs. 118.
- 48) Miale, D. Thomas; Gerald E et al. "The signi-
 ficance of lymphocytosis in congenital hipoplas-
 tic anemia ". The journal of Pediatrics, vol.
 87 no. 4 October 1975. pgs. 550-552.
- 49) Mickleson, Eric; Alexander Fefer, Donald -

- Thomas. "Aplastic Anemia: Failure of patient
 leukocytes to stimulate allogeneic cells in mi-
 xed leukocute culture ". Blood, Vol 47 no. 5
 May 1976. pgs. 793-794.
- 50) Mosley, A. Les Hadsi. "Is aplastic anemia -
 due to abnormality of DNA?" Lancet, july 1st
 1978 pgs. 9-11.
- 51) Mota Flores, Victor Antonio. "Anemia Aplas-
 tica: Casos presentados en el Hospital Roose-
 velt años 1960-1968 ". Tesis de Graduación.
 Guatemala, Oct. 1970. 35 pgs.
- 52) Mulins, G M et al. "Bone marrow transplan-
 tation in apastic anemia." Ir J Med Sci 145 (5)
 May 1976. pgs. 156-162.
- 53) Nelson, Waldo; Victor Vaughn; James Mckay.
Tratado de Pediatría 6a. edición salvat edito-
 res madrid. 1971. pgs. 1071-1076.
- 54) Oski, Frank. "Anemias in Children ". Hospi-
 tal Practice. Vol 11 no. 12 December 1976.
 pgs. 63-72.
- 55) Pecker, R; Hym O. "drug-induced aplastic-
 anemia." Archives of internal medicine, 1969
 pgs. 123-4.
- 56) Petreshock, Edward; Marius Pessah. "Small
 bowel volvulus with aplastic anemia ". New -
 York State Journal of Medicine feb. 1976.

pgs. 294-296.

- 56a) Robbins, Stanley; Marcia Angell. Basic Pathology. 2nd ed. WB Saunders Philadelphia 1976. pgs. 338-339.
- 57) Sears, David; James George; Michael Gold. "Transient red blood cell aplasia in association with viral hepatitis". Arch Intern Med; vol 135/12 dec 1975 pgs. 1585.
- 58) Schiannelli, E. "Josephs-Diamond-Blackfan anemia: a description of a clinical case". Minerva pediatrica 29 (21): 16 jun 1977 pgs. 1362-71.
- 59) Storb, Thomas; E D Buckner. "Allogeneic grafting for treatment of aplastic anemias - a follow-up of long term survivors". Blood 1976 48/4 pgs 485-90.
- 60) Storb, Thomas; Prentice R L et al. "Treatment of aplastic anemia by marrow transplantation: a report of 49 cases from Seattle". Blood 1976 48/6 pgs. 817-841.
- 61) Storb, Thomas, Weiden P L et al. "Treatment of aplastic anemia by marrow transplants from HLA identical siblings". J. Clin. Invest. 1977 59/4 pgs. 625-632.
- 62) Sykes, Marguerite; Florence Chu et al. "Fo

Follow-up on the long term effects of therapeutic irradiation on bone marrow". Therapeutic Radiology vol 113 October 1974 pgs. 179-80.

- 63) Teoh, PC et al. "Red Cell aplasia: three cases". Medical Journal of Australia, 2nd - march 1973 pg. 373.
- 64) Territo, M. et al. "Autologous Bone marrow repopulation following high dose cyclophosphamide and allogeneic bone marrow transplantation in aplastic anemia". Br. J. Haematol. 30 (3) 305 12 July/72.
- 65) Thorn, George; Amos Adams. Harrison principles of Internal Medicine. 8th ed. McGraw Hill Book Co. USA, 1977 pgs. 1664-1669.
- 66) Toghiani, PJ; Wilcox PG. "Aplastic anemia and hair dye". ANN Intern Med 82 (4) 537- 9 April 1975.
- 67) Tulloch A.L.. "Pancytopenia in an infant associated with sulfamethoxazole-trimethoprim therapy". The Jor of Pedia. vol 88 no. 3 - mach 76, pgs. 499-500.
- 68) UCLA bone-marrow team. "Bone-marrow transplantation in severe aplastic anemia". Lancet 2 (7992) October 1976. pgs. 921-923.
- 69) Wang, Winfred, William Mentzer. "Differen-

tiation of transient erythroblastopenia of Pediatrics", 88/5 May 1976. pgs. 784-789.

- 70) Watananukul, P. et al. "Anemia Aplastica associated with submassive hepatic necrosis - 4 cases reported". Arch. Int. Med. 137 (7) July 1977 pgs. 898-901.
- 71) Wintrobe, Maxwell. Clinical Hematology. 6th ed.. Lea & Febriger USA 1967 pgs. 756-817.
- 72) Zaenzl, Donald; Sanford Krantz; David Sears. "Presence of preerythroblasts and response to splenectomy: A case report." Blood 64 (3), August 1975. pgs. 261-270.

Br. Gregorio Pablo Noble

Dr. Abel Benjamín Anzueto Maldonado
Asesor

Dr. Luis Rolando Torres Cassanova
Revisor

Dr. Julio de León
Director de Fase III

Dr. Raúl A. Castillo R.
Secretario General

Vo.Bo.

Dr. Rolando Castillo Montalvo
Decano