

Anemias aplásticas en Costa Rica

DR. SAEED MEKBEL*
DR. JORGE ELIZONDO**
DR. WILLIAM MENA***
DR. MOISÉS ZOMER**

El problema siempre grande de las anemias aplásticas, ha adquirido últimamente una importancia mayor desde dos puntos distintos; uno, dado por el vislumbre de nuevos horizontes terapéuticos, al encontrar en sustancias anabólicas de alta potencia medicamentos de gran utilidad; y otro, condicionado por la situación cada vez más común y más grave del uso indiscriminado de sustancias mielotóxicas.

Es de etodos conocido que actualmente la industria farmacéutica, elabora nuevos productos químicos a un ritmo cada vez mayor y de que en muchos de estos productos, se establecen posteriormente relaciones estrechas con el desencadenamiento de las anemias aplásticas. Sabemos que el uso de sustancias químicas en pinturas, solventes, agentes de limpieza, insecticidas, etc. expone al hombre que está en contacto con ellas y que es susceptible, a grandes riesgos por poder desencadenar en él aplasia medular. Tenemos conciencia de que los peligros de la radiación han aumentado últimamente, en esta era, por la contaminación atmosférica de las explosiones atómicas y por el uso, cada vez más generalizado de procedimientos diagnósticos, indispensables en la medicina del presente, en los que se usa Rayos X e isótopos radioactivos.

En nuestro medio, la impresión de un aumento progresivo del problema, nos ha llevado a estudiar el material de autopsias con aplasias medulares, visto a través de los años 1957 a 1967 en los hospitales mayores de nuestra ciudad capital, a donde acuden todos los problemas médicos más graves del país. El material se estudió orientando el abordaje hacia la relación existente entre el uso de agentes potencialmente tóxicos y el desencadenamiento de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS:

Se analizaron 44 casos de pacientes autopsiados en el Laboratorio de Patología provenientes de la Caja Costarricense de Seguro Social, del Hospital San Juan de Dios y del Hospital Nacional de Niños, durante la década de 1957 a

* Servicio de Anatomía Patológica, Hospitales San Juan de Dios y Central del Seguro Social.
** Sección de Medicina, Hospitales San Juan de Dios y Central del Seguro Social.
*** Sección de Medicina, Hospital Central del Seguro Social.

1967: período durante el cual se practicó un total de 8.300 autopsias. Se revisaron cuidadosamente las historias clínicas y se recogieron sólo aquellos casos de aplasias no secundarias a otras enfermedades primarias.

En la Tabla N° 1 se observa la distribución por edades y sexos. En las Tablas 2, 3 y 4 se objetivizan los parámetros analizados en relación al cuadro de la citología hemática y de la médula ósea. En la Tabla N° 5 se esquematizan los factores etiológicos.

En la Tabla N° 6 se anotan los diferentes agentes etiológicos que produjeron problemas en los distintos hospitales.

Se analizaron los protocolos de autopsia, tomando el peso del hígado y del bazo, así como los caracteres microscópicos de estos órganos, en busca de hemosiderina, metaplasia mieloide y de otras lesiones. También se revisaron los cortes microscópicos de médula ósea y de órganos en que se describen lesiones macroscópicas.

El peso del bazo en niños y adultos se muestra en la Tabla N° 7. Nótese que 16 de los 35 bazos estaban aumentados de peso, es decir, por encima de 150 gramos, y de ellos la mitad por encima de 250 grs. El peso del hígado era superior a 1.500 gramos en el 50% de los casos (Tabla N° 8).

En 20 hígados y en 18 bazos se pudo descubrir la hemosiderina en el examen microscópico, es decir en el 45.4 y en el 41.9% respectivamente. En un caso la hemosiderosis fue de severidad extrema, acompañándose de diabetes mellitus y cirrosis hepática, representando un ejemplo de hemocromatosis de origen transfusional (Tabla N° 9).

Las causas de muerte se muestran en la Tabla N° 10. Obsérvese que la hemorragia en diversos territorios fue la responsable en 36 casos (81.8%), siendo predominante intracraneana en 13 casos, digestiva en 10 y en múltiples territorios en 12 casos. En 6 casos apareció la infección como causa fundamental de muerte (13.6%). En un caso se achacó la muerte a hemocromatosis y en uno a insuficiencia cardíaca producida por la anemia.

T A B L A N° 1
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXOS:

AÑOS	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
1 — 9	1	—	1
10 — 19	4	9	13
20 — 29	2	5	7
30 — 39	4	4	8
40 — 49	4	2	6
50 — 59	3	2	5
60 — 69	2	2	4
TOTAL	20	24	44

T A B L A N° 2

HEMOGLOBINAS		HEMATOCRITO		RETICULOCITOS	
Gr. %	N° casos	%	N° casos	%	N° casos
0 — 4.9	13	0 — 10	10	0 — 0.9	25
5 — 9.9	23	11 — 16	16	1 — 1.9	2
10 — 15.9	3	21 — 30	11	+ 1.9	6
no consi- gnados	5	31 — 40 no consi- gnados	5 2	no consi- gnados	11
TOTAL	44	TOTAL	44	TOTAL	44

T A B L A N° 3

LEUCOCITOS		NEUTROFILOS		PLAQUETAS	
mm ³	N° casos	%	N° casos	mm ³	N° casos
0 — 1000	5	0 — 10	19	0 — 25000	29
1001 — 2000	8	11 — 20	11	25001 — 50000	7
2001 — 3000	10	+ 20	14	50001 — 75000	3
3001 — 4000	6			75001 — 100000	2
4001 — 5000	12			+ 100000	1
+ 5000	12			no consignados	2
TOTAL	44	TOTAL	44	TOTAL	44

T A B L A N° 4
M E D U L A S O S E A S

No consignadas	7
Acelulares	17
Diferenciales	20

	Normal	Disminuida	Aumentada
Celularidad	0	20	0
Megacariocitos	1	19	0

LINFOCITOS		NORMOBLASTOS	
%	N° casos	%	N° casos
0 — 9	8	— 9	2
10 — 19	3	20 — 29	0
20 — 29	5	30 — 39	2
30 — 39	3	40 — 49	3
40 — 49	0	50 — 59	4
+ de 49	1	60 — 69	2
		70 — 79	1
		80 — 89	4
		90 — 99	2
TOTAL	20	TOTAL	

T A B L A N° 5

FACTORES ETIOLOGICOS:

- 1.—Grupo: Casos con contacto de sustancias consideradas como posibles factores etiológicos:
 - A.—Agentes químicos no medicamentosos 6
 - B.—Agentes medicamentosos 16
- 2.—Grupo: Casos en los que no se pudo precisar datos de contacto con tóxicos 22.

T A B L A N° 6

AGENTES ETIOLOGICOS	C.C.S.S.	H.Nal.N.	H.S.J.D.	TOTAL
Insecticidas	—	1	1	2
Yerbicidas	—	—	1	1
Pinturas	1	—	1	2
Kerosene	—	—	1	1
Cloranfenicol	2	1	2	5
Fenilbutazona con aminopirina (Irgapirina)	2	—	1	3
Aminopirina (piramidón)	—	—	1	1
Oxifen butazona (dipirone)	—	—	1	1
Cloranfenicol más fenacetina aspirina y codeína	1	—	—	1
Cloranfenicol más aminofenazona y cloroquina	1	—	—	1
Cloranfenicol más aminofenazona fenil butazona, clorotiazida	1	—	—	1
Cloranfenicol más sulfaizoxol	2	—	—	2
Fenilbutazona más aminopirina	1	—	—	1
IDIOPATICOS	6	2	14	22
T O T A L E S	17	4	23	44

T A B L A N° 7
P E S O D E L B A Z O*

	ADULTOS	NIÑOS
Menos de 50 gramos	—	3
50 a 99 gramos	9	4
100 a 149 gramos	10	—
150 a 199 gramos	5	1
200 a 250 gramos	3	—
Más de 250 gramos	8	—
T O T A L	35	8

* Un adulto había sido esplenectomizado.

T A B L A N° 8
P E S O D E L H I G A D O

	ADULTOS	NIÑOS
500 a 1.000 gramos	3	4
1.001 a 1.200 gramos	3	3
1.201 a 1.500 gramos	12	-
Más de 1.500 gramos	18	1
T O T A L	36	8

T A B L A N° 9

	HIGADO	BAZO
Hemosiderosis	20	18
Metaplasia mieloide	-	5

T A B L A N° 10

C A U S A D E M U E R T E

Hemorragia cerebral predominante	13
Hemorragias múltiples	12
Hemorragia digestiva predominante	10
Infección aguda con o sin hemorragia	6
Insuficiencia cardíaca	1
Hemocromatosis	1
Hemorragia pulmonar predominante	1
T O T A L	44 CASOS

COMENTARIO:

La serie presentada es de gran importancia por su volumen si se tienen presentes otras series de la literatura extranjera. En el Hospital de las Enfermedades de la Nutrición de México en un período de 14 años el Dr. Báez Villaseñor revisó 60 casos de este padecimiento en enfermos internados en esa Institución (1). Scott, Cartwright y Wintrobe informaron en una serie de 39 casos seguida por ellos en la década de 1947 a 1957 (3) Mohler y Leavell en su revisión ana-

lizaron 50 casos (2). Los casos nuestros son un análisis de únicamente los pacientes a quienes se les practicó autopsia. No se cuentan aquí los casos de remisión, los que actualmente están vivos, ni los que han muerto sin examen anatomopatológico.

De los agentes medicamentosos empleados, el que tuvo mayor relación con aplasias medulares fue sin duda alguna el cloranfenicol sólo o asociado a otras drogas, medicamento que se empleó en 10 de los 16 pacientes que recibieron medicamentos "tóxicos", o sea en el 62.5% de estos casos. En orden decreciente de importancia se encontró a la Fenilbutazona con Aminopirina (Irgapirina) y a otros pirazolónicos.

Las consideraciones anteriores le dan interés y valor a esta revisión y plantean el interrogante de la presencia o no de un factor ambiental, tóxico o circunstancial que influye en nuestro medio en el desencadenamiento de las anemias aplásticas.

Es nuestra impresión que en nuestro país se usan indiscriminadamente productos medicamentosos y agentes químicos no medicamentosos. Esta posición la apoya el hecho de haber encontrado relación con estos productos en el 50% de los casos analizados y la observación de que en la población de asegurados, que por su condición socioeconómica y ambiental, disponen de mayor uso de drogas, la relación de aplasia es fundamentalmente con cloranfenicol y pirazolónicos, productos que se usan ampliamente en este tipo de pacientes; mientras que en la población de enfermos de los hospitales asistenciales la mayor parte de las aplasias fueron idiopáticas o relacionadas con agentes no medicamentosos, en una población económicamente menos capaz de adquirir medicamentos caros y de asistir a consultas médicas, y más dedicadas a labores agrícolas, en donde la exposición a productos tóxicos no medicamentosos es más amplia.

A pesar de que la evidencia de la implicación etiológica de las drogas no es absolutamente concluyente, la colección de casos de anemias aplásticas con relación inmediata de causa efecto con drogas es cada vez más grande. Actualmente se publican tabulaciones especiales semestrales por el "Council on Drugs of the American Medical Association" en donde se anotan todo tipo de drogas relacionadas con el desencadenamiento de discrasias sanguíneas. En 1960 el registro recibió 500 reportes de discrasias condicionadas por drogas, 100 de las cuales fueron pancitopenias: una proporción de alrededor del 50% fue causada por cloranfenicol y en orden decreciente por mesantoinas, butazolidina e insecticidas (4).

La toxicidad que se ha estudiado mejor entre las causadas por drogas es la condicionada por el cloranfenicol. Dos tipos de comportamiento se han observado: 1.—Depresión eritroide temporal, con anemia, que puede ocasionalmente asociarse con trombocitopenia y leucopenia. 2.—Pancitopenia severa, con médula ósea aplástica y un alto grado de mortalidad.

El grupo primero se observa en sujetos que reciben grandes dosis de cloranfenicol, de cuatro a doce gramos diarios por diez a treinta y cinco días. En el grupo segundo la aplasia es gradual y progresiva, frecuentemente irreversible y se puede observar con dosis convencionales de cloranfenicol por períodos de tiempo tan pequeños como de dos días (5).

Nuestra experiencia nos permite señalar la magnitud del problema en nuestro medio y enfatizar enérgicamente la condenatoria al uso indiscriminado de productos tóxicos y medicamentosos, debiendo señalarse enfáticamente, que el uso del cloranfenicol debe dejarse sólo para aquellos casos con una indicación precisa, indiscutible y de ningún modo usarlo como antibiótico de espectro amplio. En el mismo sentido, de acuerdo a lo demostrado a ustedes en nuestro material, los derivados pirazolónicos deben manejarse con extrema cautela y desecharlos de la terapia habitual a menudo injustificada.

B I B L I O G R A F I A

- 1.—BAEZ VILLASEÑOR J., DERVEZ R. GANC J.
El tratamiento de las anemias aplásticas. Una evaluación. Rev. Inv. Clin. XIV: 67, 1962.
- 2.—MOHLER D. N. AND LEAVELL B. S.
Aplastic Anemia: An Analysis of 50 cases. Ann. Int. Med. 49:326, 1958.
- 3.—SCOTT J. L. CARTWRIGHT, C. E., AND WINTROBE M. M.
Acquired aplastic anemia: An analysis of thirty nine cases and review of the pertinent literature. Medicine 8:119, 1959.
- 4.—HUGULEY, C. M., JR., ERSLER, A. J., AND BERGSAGEL
Council n drugs. Drug-related Blood Discrasias J.A.M.A. 177:23, 1961.
- 5.—CLEMENT DAVID H.
Aplastic anemia. Ped. Clin. North Am., 9:703, 1962.