

# ANEMIAS APLASTICAS

(Revisión de 50 casos)

DR. CORDERO, R. \*

DR. MONTERO, C. \*\*\*

DR. BARRANTES, A. \*\*

## RESUMEN

Se hace una revisión de 50 pacientes con Anemia Aplástica, destacando un ligero predominio del sexo masculino sobre el femenino, con edades que fluctuaron entre 14 meses y 88 años, sobresaliendo la mayor frecuencia entre la 2a. y 3a. década de la vida, al igual que entre la 6a. y 7a. En el 48% de los casos fue posible obtener datos de contacto con productos mielotóxicos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la palidez, la púrpura y el sangrado, que guardan relación con los bajos niveles de hemoglobina hematocrito y plaquetas encontrados. Como tratamiento en los últimos 14 casos se ha estado usando la oximetazona de 50 mg., lo que ha dado resultados halagadores, aunque algo prematuros, pues 12 de los 14 pacientes así tratados se encuentran vivos y de ellos 10 en remisión completa.

El concepto de esta entidad hematológica ha sufrido importantes cambios desde la magistral descripción del padecimiento hecha por Erlich en 1888, (1, 2), cuando describió a un paciente joven que se presentó en la clínica con manifestaciones hemorrágicas y anémicas y que falleció de severa infección, mostrando el hemograma Pancitopenia importante y encontrándose en la autopsia una médula ósea "desierta".

En las décadas siguientes se presentaron nuevos casos de Pancitopenia en que los estudios de médula ósea no mostraron aplasia, sino que más bien eran médulas óseas de aspecto normal o hiperplástico, sin que existiera maduración megaloblástica y sin

que tuviera el bazo ningún papel en la etiopatogenia de la pancitopenia. Como estos últimos casos no respondieron a tratamientos hematínicos múltiples ni a córticoterapia, se les denominó anemias refractarias, que tienen las mismas características de las anemias aplásticas, pero con la diferencia de poseer médulas óseas hipercelulares con exceso de elementos jóvenes y considerándose como insuficiencia medular en la liberación de elementos celulares maduros a la sangre periférica (3).

En general se acepta que la anemia aplástica es consecuencia de lesión grave de las células madres hematopoyéticas de la médula ósea y al parecer también de las células madres hematopoyéticas del hígado, bazo y ganglios linfáticos, pues no se observa hematopoyesis extramedular compensatoria por parte de estos órganos. (4).

Aunque un porcentaje importante de las anemias aplásticas y refractarias no tiene una causa aparente, y por lo tanto se denominan idiopáticas, cada día se describe un mayor número de agentes etiológicos inculcados de ser la causa de la insuficiencia medular. (5)

En general se acepta que la mayoría de los medicamentos y de los tóxicos capaces de producir mielodepresión, tienen en su constitución química un núcleo bencénico con un radical amino en posición 6. Entre éstos se destacan los pirazolados, el cloranfenicol, y los insecticidas, que tienen en el clordano su principal representante. En algunas ocasiones, hemogramas periódicos permiten reconocer tempranamente la mielotoxicidad de determinado medicamento, con lo que la suspensión del mismo puede prevenir la mielodepresión. En muchos casos desgraciadamente se presenta en forma brusca el cuadro clínico de anemia aplástica, bajo la forma de fiebre, palidez, púrpura, hemorragias, úlceras de boca, etc.; encontrándose

\* Jefe Clínica, Servicio Hematología.

\*\* Jefe Laboratorio de Hematología.

\*\*\* Asistente del Servicio de Hematología  
Caja Costarricense de Seguro Social,  
Hospital México.

en sangre periférica una pancitopenia y cuando la causa probable es un medicamento o un tóxico, la mortalidad es generalmente alta y la recuperación completa baja, siendo la infección y los sangrados las causas más comunes de fallecimiento de los pacientes con anemia aplásica.

Los derivados de la pirazolona como la dipirona, la fenilbutazona y la oxifenilbutazona, frecuentemente producen intensa depresión medular. Para agravar más la situación, la automedicación de estos medicamentos es frecuente.

Ocasionalmente se produce agranulocitosis o aplasia medular por la administración de algunos medicamentos antitiroideos, fenotiazínicos, sulfas, anticonvulsivos, antidepressivos, o por el contacto de colorantes de pelo, solventes (benceno y tetracloruro de carbono) o insecticidas o yerbicidas (clordano, Aldrín, DDT, parathion, malathion, metilparathion, piretrino, paraquat, DDVP, Propoxino, etc.), que también producen ocasionalmente depresión de la médula ósea (7).

Creemos que se ha especulado con el cloranfenicol como agente causante de aplasia medular en nuestro medio, pues es bien conocido la enorme cantidad de pacientes que lo ingieren por automedicación o por inadecuada indicación médica, y fueron pocos los casos en que la relación causa-efecto fue inobjetable. Las estadísticas de los países anglosajones sí corresponden a la idiosincrasia que tienen sus habitantes para producir problemas hematológicos con este medicamento (8), pero ello no se cumple en nuestro medio.

Se ha demostrado la disminución de la ferroquelatasa eritroblástica en algunos pacientes bajo medicación con cloranfenicol (19).

El efecto tóxico del cloranfenicol se presenta cuando la droga ha sido ingerida por un adecuado período de tiempo y sus niveles sanguíneos sean altos. Probablemente la más frecuente evidencia clínica de su mielotoxicidad es la neutropenia, la reticulocitopenia y la hiperferremia, así como la vacuolización nuclear y citoplasmática de los elementos jóvenes medulares, en especial de los eritroblastos (10).

En relación a su etiología, se sabe que existen drogas conocidas por tener severo efecto mielodepresor, como son los citostáticos usados en la quimioterapia antineoplásica y en hemopatías malignas.

Es importante siempre tener en mente los conceptos de idiosincrasia y de hipersensibilidad en la patogenia de la mielotoxicidad de drogas o de insecticidas. No existe desgraciadamente un método biológico que asegure con certeza el papel mielodepresor de determinada droga o tóxico. Si el efecto principal del tóxico se efectúa sobre la eritropoyesis, el pronóstico es mejor que si se afecta la leucopoyesis o trombocitopoyesis. (5).

Son conocidos también los raros casos de anemias aplásicas congénitas, como el Síndrome de Blackfan-Diamond y la Anemia de Fanconi y otros de aplasias puras de series rojas con y sin timomas asociados.

El objetivo de la presente comunicación es reportar el tipo de comportamiento clínico de un grupo de pacientes portadores de Anemia Aplásica, en quienes la terapia con anabolizantes y con hemoderivados, nos permitió obtener una sobrevida halagadora con un 56% de curación.

#### Material y métodos

- 1) Se analizaron los expedientes clínicos de 50 pacientes con:
  - A) Signos y síntomas de anemia y trombocitopenia.
  - B) Presencia de pancitopenia con los siguientes valores:
    - 1) Hematocrito, menor de 40 ml.% en varones y de 36 en mujeres.
    - 2) Hemoglobina, menor de 12 gms.% en varones y de 11 en mujeres.
    - 3) Leucocitos, menos de 5.000/mm<sup>3</sup>
    - 4) Granulocitos, menos de 2.500/mm<sup>3</sup>.
    - 5) Plaquetas menos de 150.000/mm<sup>3</sup>.
  - C) Médulas óseas diagnosticadas de aplasia (31 casos), o hipoplasia medular (12 casos). Incluimos también 7 casos de anemia refractaria con el siguiente criterio:
    - 1) Aplasia de serie megacariocítica.
    - 2) Hiperplasia normoblastica con reacción megaloblastoide.
    - 3) Hiperplasia granulocítica con franco predominio de elementos jóvenes sobre adultos.

Se estudiaron en el Servicio de Hematología del Hospital México de setiembre de 1969 a setiembre de 1975. En casos dudosos se efectuó biopsia quirúrgica de cresta ilíaca).

Se descartaron las anemias aplásticas secundarias a radioterapia y/o quimioterapia antineoplásica, lo mismo que algunos pocos casos de anemia aplástica transitoria secundaria a hemoglobinuria paroxística nocturna y de leucemias linfoblásticas que presentaron su primera manifestación clínica como una aplasia medular.

2) Se analizan los aspectos sobresalientes de la clínica, contacto con tóxicos y los resultados y complicaciones del tratamiento transfusional y anabolizante.

### Resultados

- Sexo: se demostró una ligera predominancia del sexo masculino sobre el femenino. (Cuadro N° 1).
- Edad: fluctuó entre 14 meses y 88 años, sobresaliendo por mayor frecuencia la segunda y tercera década al igual que la sexta y la séptima, lo que coincide con algunos reportes similares (14) sin existir explicación para ello. (Cuadro N° 1).
- Antecedentes: en el 52% de los casos no fue posible recabar ningún antecedente de contactos con productos quí-

CUADRO N° 1  
ANEMIA APLASTICA  
SEXO Y EDADES

Edades	Casos	Sexo	
		Masculino	Femenino
0 - 10	3		
11 - 20	13		
21 - 30	6		
31 - 40	5	28	22
41 - 50	4	(56%)	(44%)
51 - 60	9		
61 - 70	8		
71 - 80	1		
81 - 90	1		

CUADRO N° 2  
ANTECEDENTES

Producto químico	N° casos	%
Ninguno	26	52
Tóxicos	16	32
Drogas	6	12
Mixto	2	4

\* Incluye yerbicidas-insecticidas-raticidas.

micos, lo que sí se obtuvo en el 48% restantes, con predominancia de mayor contacto con tóxicos que con drogas. (Cuadro N° 2).

d) Tipo de producto: en el cuadro N° 3 se anotan las drogas o tóxicos que potencialmente podrían haber desencade-

CUADRO N° 3  
TIPO DE MIELODEPRESOR

Tóxico	N°	Droga	N°
Clordano	5	Fenilbutazona	3
Malathion	4	Cloranfenicol	2
Aldrin	3	Benzodiazepina	1
DDT	2	Pirimidina	1
DDVP-Naled		Clofibrato	1
(Dibron)	2		
Clordano +		Indometacina	1
Piretrino (Topo)	1		
Metilparathion (Folidol)	1	Primidona	1
Paraquat (Gramoxone)	1	Hidantoína	1
Parathion	1	Sulfas	1
Propoxino (Baygon)	1		
Otros*	3		

\* Pesticidas, yerbicidas e insecticidas no identificados por los pacientes.

nado la lesión medular, aclarando que varios pacientes relataron contacto con varios productos en forma simultánea.

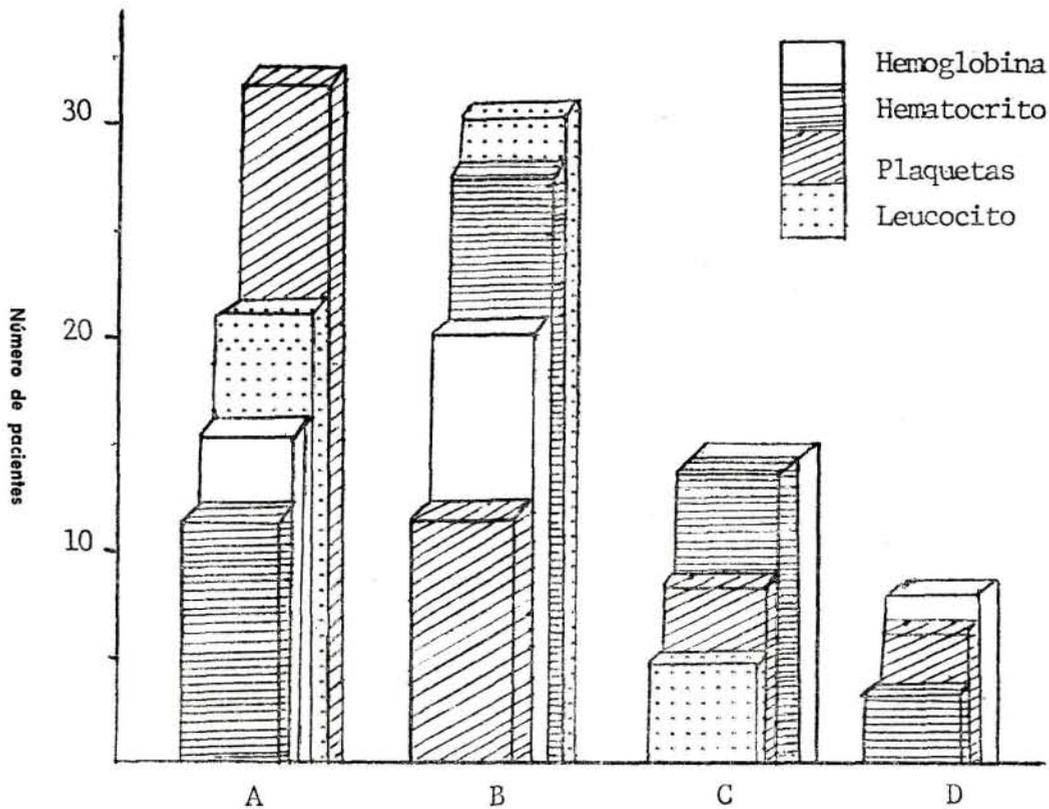
e) Las manifestaciones clínicas más frecuentes de palidez, púrpura y sangrado consignadas en el cuadro N° 4, guardan íntima relación con los bajos niveles de hemoglobina, hematocrito y plaquetas que se encontró en el hemograma inicial (Gráfico N° 1), que además demostró un porcentaje importante (92%) de leucopenia.

f) En el estudio de la médula ósea, siete casos la mostraron hiperplástica y fueron etiquetados de anemias refractarias, siendo de gran interés y sujeta a una publicación ulterior, la existencia en dos pares de hermanos de anemia refractaria constitucional y en dos de ellos se presentaron cambios anatómicos y cromosómicos compatibles con anemia de Fanconi (Cuadro N° 5).

g) Tratamiento: en el cuadro N° 6 se consigna el tipo de droga usada como mie-

GRAFICO N° 1

HEMOGRAMA INICIAL



	A	B	C	D
(Hb) Hemoglobina	- 5 g.	5-8 g.	8.1- 11 g.	11.1 - 14 g.
(Ht) Hematocrito	-15%	15-25	26 - 35	36 - 45
(GB) Leucocitos	-2.500	2.500-5.000	5.000- 10.000	.....
(Pl) Plaquetas	-25.000	25.000-50.000	51.000-100.000	101-000-150.000

CUADRO N° 4  
MANIFESTACIONES CLINICAS  
INICIALES

Signos	N° casos	%
Palidez	46	92
Púrpura	36	72
Sangrado	28	56
Otros	12	24

loestimulante. Cuando no disponíamos de Oximetolona de 50 mg., debimos de recurrir al uso de metenolona parenteral, con la lógica consecuencia de formación de hematomas. Posteriormente acudimos al uso de estanosolol oral de 2 mg., con el inconveniente de que, para alcanzar realmente dosis estimulantes de la hematopoyesis, los pacientes debieron de ingerir diariamente 20, 30 o 40 tabletas del anabólico. Con la disponibilidad de la oximetolona de 50 mg. se resolvió aquel problema y aunque es todavía prematuro, de los últimos 14 pacientes que han sido tratados con esta droga, 12 se encuentran vivos, 10 de ellos en remisión completa. Consideramos justificable el uso de córticoterapia a altas dosis en las primeras 2 a 3 semanas de tratamiento y luego a pequeñas dosis "anti-hemorrágicas" de 10 a 15 mg. diarios. A cuatro de nuestros pacientes les practicamos esplenectomía (previa captación esplénica con 51 Cr.), con fines de disminuir los requerimientos transfusionales

CUADRO N° 5  
MIELOGRAMA INICIAL

Médula Osea	N° Casos
Aplásticas	34
Hipoplásticas	9
Hiperplásticas	7
Total:	50

CUADRO N° 6  
TRATAMIENTO

Droga	Casos	%
Estanosolol	32	64
Metenolona	19	38
Oximetolona	16	32
Otros*	38	76

\* Esteroides, Piridoxina, Acido Fólico, B<sub>12</sub>.

altos que estaban teniendo en la precirugía. La disminución de dichos requerimientos se confirmó en dos de ellos.

- b) *Complicaciones:* la principal complicación del tratamiento fue la hemosiderosis, causada por la politransfusión a que tuvimos necesidad de someter a nuestros pacientes (Cuadro N° 7). Las otras complicaciones observadas fueron todas secundarias al tratamiento con córticoterapia anabolizante. No creimos que, conocido el efecto colostásico de los esteroides anabólicos alquilados en el carbono 17, fuera necesario estar controlando periódicamente a nuestros pacientes con pruebas de funcionamiento hepático,

CUADRO N° 7  
ANEMIAS APLASTICAS  
COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Tipo de complicación	N° casos
Ninguna	29
Hemosiderosis	14
Acné pustuloso	5
Virilización	4
Cushing	3
Colestasis	1
Hiperglicemia	1
Atrofia testicular	1
Psicosis	1

CUADRO N° 8  
TRANSFUSIONES

N° de unidad	N° casos	%
Ninguna	3	6
1 - 10 U.	19	38
11 - 20 U.	12	24
21 - 40 U.	8	16
Más de 40 U.	8	16

Cantidad mínima transfundida:  
2 unidades.

Cantidad máxima transfundida:  
101 unidades.

14 pacientes con Hemosiderosis Secundaria  
recibieron un promedio de: 48 unidades.

máxime que la politransfusión conlleva el riesgo de hepatitis por suero homólogo y que la neutropenia de nuestros pacientes aplásicos los expone a frecuentes infecciones. Ambas complicaciones (hepatitis e infección) alteran las pruebas de funcionamiento hepático.

i) Transfusiones (Cuadro N° 8). Usamos la mayoría de las veces transfusiones de glóbulos rojos empacados y en mínima proporción sangre total. Con frecuencia recurrimos a transfusiones de concentrados de plaquetas, que constituyen un factor terapéutico importante en el mayor índice de sobrevida que se obtiene día con día con esta clase de enfermo. Pocas veces usamos los concentrados de glóbulos blancos, en parte por lo laborioso del procedimiento y los pocos beneficios obtenidos.

j) Evolución: consideramos que el 56% de curación que tenemos es un buen porcentaje y que estamos en vías de mejorarlo. La sobrevida de los 28 pacientes vivos y la de los 22 fallecidos se muestra en el gráfico N° 2 y N° 3.

Del gráfico 2 se desprende que el 50% del total de los pacientes tuvo una sobrevida de 18 meses en contraposición con la evolución de los pacientes muertos, de los cuales a los diez meses únicamente

el 15% estaban vivos. Nótese que en la curva de los pacientes vivos el 50% vivió cincuenta meses.

En el gráfico 3, se aprecia que los pacientes con etiología conocida a los 35 meses el 50% estaban vivos, mientras que los de etiología desconocida únicamente el 42% sobrevivió diez meses y un 18% 35 meses.

k) Causa de muerte (Cuadro N° 9). El 81% de las 22 muertes fueron por sangrado y/o infección, predominando el sangrado, mientras que, conocido el defecto de la fagocitosis y la quimiotaxis en los neutrófilos de los pacientes hematológicos, encontramos justificado, ante la sospecha de infección, tratar a nuestros pacientes con antibióticos de amplio espectro como si fueran portadores de sepsis a germen desconocido.

#### Discusión

La aplasia medular es un padecimiento hematológico grave, cuya mortalidad varía según las estadísticas, pero que por lo general es superior al 50%.

Las posibilidades de vida han mejorado considerablemente con el uso racional de hemoderivados, que usados en forma adecuada, permiten controlar las más frecuentes complicaciones de esta enfermedad, eliminando en parte, el riesgo de las transfu-

CUADRO N° 9  
ANEMIAS APLASTICAS  
CAUSAS DE MUERTE

Causas	N° casos
Sangrado	10
Sangrado e infección	5
Infección	3
Ca. gástrico	1
Tromboembolismo	1
Se ignora	2
<b>Total:</b>	<b>22</b>

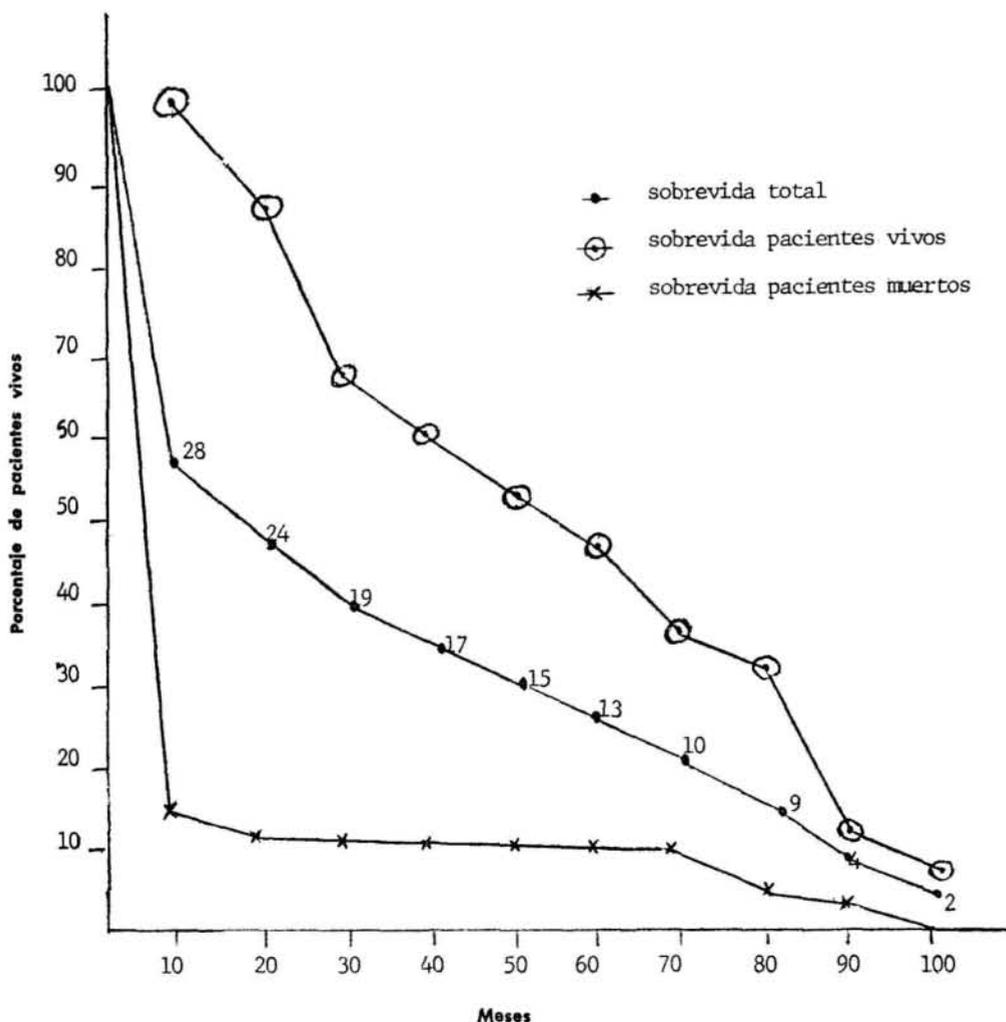
siones de sangre completa. Con estas medidas se ha logrado mantener en vida a los pacientes por un mayor período. Este concepto es de trascendental importancia, pues la Aplasia Medular es un padecimiento crónico y una recuperación rápida debe hacer sospechar otro tipo de hemopatía. Todos los fármacos usados en el tratamiento de la Aplasia tienen un efecto muy tardado, a veces de años, por lo que prolongando la sobrevida, las posibilidades de recuperación medular como respuesta a la farmacoterapia, aumentan considerablemente. Este concepto se expresa claramente en la figura N° 2, donde se aprecia que nuestras muer-

tes ocurrieron casi exclusivamente durante el primer año de tratamiento.

El pronóstico de los pacientes portadores de anemia aplástica mejoró ostensiblemente con el uso de andrógenos, sobre todo de los esteroides anabólicos alquilados en el carbono 17, que tienen efecto hematopoyético (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). Estos compuestos andrógenos aumentan la producción renal de eritropoyetina en el hombre, sin conocerse cuál es el mecanismo por virtud del cual se logra esta acción. Además se conocen efectos secundarios con este tratamiento esteroideal anabolizante, del tipo de virilización, acné, hirsutismo, contracturas

GRAFICO N° 2

SOBREVIDA DE PACIENTES CON ANEMIA APLASTICA



musculares, amenorrea, aumento del tamaño del clítoris y aumento de la libido, así como edema, cuadros cushingoides a ictericia por colestasis. (19).

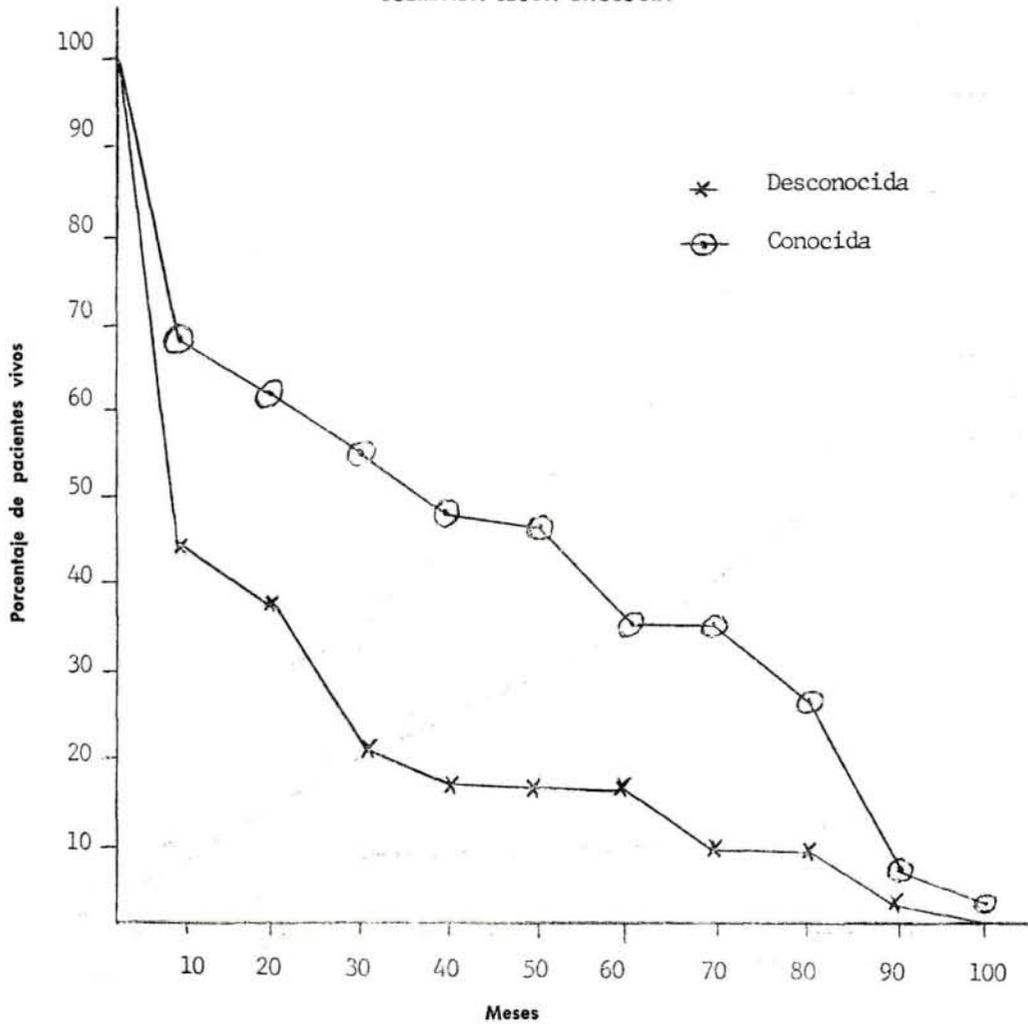
La córticoterapia y la esplenectomía no han demostrado beneficio en el tratamiento de las anemias aplásticas. (18).

Los trasplantes de la médula ósea podrían ser el procedimiento ideal de elección para el tratamiento de las anemias aplásticas, pero conlleva riesgos muy grandes, tanto por el tratamiento inmunosupresor, como por los problemas de injerto versus huésped que se pueden desarrollar. Se debe llevar a cabo únicamente entre gemelos idénticos en tanto se resuelvan los problemas de inmunidad.

La introducción de los anabólicos ha mejorado ostensiblemente el pronóstico de estos enfermos, pudiéndose considerar la única droga disponible para el tratamiento de esta enfermedad que estadísticamente ha mejorado el pronóstico. Es también importante la evolución de la terapéutica, pues al inicio se contaba con sustancias de alta acción androgénica, de aplicación parenteral, con las reacciones conocidas. Los nuevos derivados de uso oral y modificados en su estructura química, han permitido eliminar o disminuir considerablemente tanto los efectos

GRAFICO Nº 3

SOBREVIDA SEGUN ETIOLOGIA



tos locales (hematomas e infecciones) como generales (efectos androgénicos).

El uso de preparados de mayor potencia nos ha dado mejores resultados. Además del efecto mieloestimulante de cada droga, se debe considerar el beneficio del paciente al ingerir un número menor de comprimidos por períodos prolongados, como es el tratamiento en este tipo de enfermedades.

El mayor costo de los nuevos fármacos es compensado por una mejor posibilidad de transporte, más bajo costo de almacenamiento y despacho, mejor rendimiento biológico, etc.

Aunque la casuística es pequeña, hemos creído conveniente hacer del conocimiento estos datos, pues nuestras sobrevividas son superiores a la mayoría de las publicaciones. (7, 10, 19).

Contrariamente a las observaciones de la literatura (6), en nuestros casos de aplasia medular donde se logró relacionar el padecimiento con tóxicos o fármacos, la supervivencia fue mayor. La explicación a este hecho se nos escapa, pero la lógica nos hace pensar que si se logra encontrar la posible causa de la enfermedad, el suprimirla haría más factible la recuperación de la enfermedad. Asimismo, creemos que el concepto de Aplasia Medular Idiopática, conforme progresen nuestros conocimientos en las diferentes disciplinas médicas, llegará a desaparecer, lo que mejorará el pronóstico de esta enfermedad.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—DE GRUCHY:  
Clinical Hematology in Medical Practice Blackwell 2nd. Edition. 1974.
- 2.—ETCHEVERRY, R. ET AL:  
Erythroblastopenic of Erythroblastoprisic (Pure Red Cell) Anemia and Bone Marrow Erythroblastopenia. Pan Pacific Press, 1298; 1960.
- 3.—DREYFUS, B.; ROCHANT, H.; SULTON, CL.:  
Anemies Refractaires Enzymopathies acquises des cellules souche hematopoiétiques. Nouv. Rev. Fr. Hémat. 9:65, 1969.
- 4.—RAPAPORT, S.I.:  
Introducción a la Hematología, Salvat Editors. S.A. Barcelona, 1974.
- 5.—JEPSON, J.H.:  
Anemia Hipoplásica. Fisiopatología y terapéutica. Clin. Méd. N.A. 57: 1067, 1973.
- 6.—Council on Pharmacy and Chemistry - Toxic effects of technical benzene hexachloride and its Isomers. JAMA 147: 571, 1951.
- 7.—SANCHEZ MEDAL, L.; CASTAÑEDO, J. P.; GARCIA ROJAS, F.:  
Insecticides and Aplastic Anaemia. N. Engl. J. Med. 269: 1365, 1963.
- 8.—WEINSTEN, L.:  
"Chloranphenicol" in the pharmacological basis of therapeutics. Goodman L.S. and Gilmain, A., Eds. 3th. Ed. Mc.Millan Co. N.Y., 1965.
- 9.—YUNIS, A.A. ET AL:  
Arch. Int. Med. 126: 272, 1970.
- 10.—Editorial 1 - JAMA 213: 1183, 1970.
- 11.—CORDOVA, M.S.; SANCHEZ MEDAL, L.:  
Favorable effect of anabolic steroids in a case of pure red cell anaemia. Acta Científica Venezolana 19: 202, 1968.
- 12.—DUARTE, L.; ARCILO, E.S.; SANCHEZ MEDAL, L.:  
El efecto eritropoyético de los androstanos. Influencia de la vía de administración y de la esterificación del esteroide. Revista de Invest. Clín. 23: 119, 1971.
- 13.—GOMEZ, A. GUADALUPE RICO:  
El uso de la oximetazona en la anemia refractaria. Medicina 44: 593, 1964.
- 14.—ROMERO, F.; GUTIERREZ, R.:  
Evaluación de la terapia anabólica en la anemia aplásica. Rev. Invest. Clín. 20: 481, 1968.
- 15.—SANCHEZ MEDAL, L.:  
Los andrógenos en Hematología. Cahier de Medicina 12: 515, 1971.
- 16.—SANCHEZ MEDAL, L.:  
The hemopoietic action of androstenes Prog. Hemat. 7:111, 1971.
- 17.—SANCHEZ MEDAL, L.; PIZZUTO, J.; TORRE-LOPEZ, E.; DERBEZ, R.:  
Effect of oxymethalone in refractory anemia. Arch. Int. Med. 113: 721, 1964.
- 18.—SANCHEZ MEDAL, L.; GOMEZ LEAL, A.; LORENZO DUARTE, N.L., GUADALUPE RICO:  
Anabolic androgenic steroids the treatment of acquired aplastic anaemia. Blood 34: 283, 1969.
- 19.—DUARTE, L.; SANCHEZ MEDAL, L.; CORDOVA, M.S.; LAVARDINI, J.:  
Alteraciones por Anabólicos. Revista de Invest. Clín. 21: 415, 1969.