

# **Aplasia medular**

## **Aplastic anemia**

**ULLOA Víctor<sup>1</sup>, MUSAYON César<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>Jefe del Servicio de Hematología. Universidad Peruana Cayetano Heredia

<sup>2</sup>Departamento de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia

### **SUMMARY**

Fifty four patients with aplastic Anemia were studied from Jan 1983 to Jun 1992 at the Hospital Nacional Cayetano Heredia. Complete information was obtained in 51 cases. Thirty two (62.7%) were male and nineteen (37.3%), female. Mean age was 25 years old; 51% was under 20 years old. Thirty two patients (62.7%) had history of probably causal agent in the last year before diagnosis. The incidence was 4.05 cases/100,000 out patients and 4.8 cases/10,000 discharged patients in our hospital. Severe aplastic anemia (SAA) was observed in 83.7% of the cases, non severe anemia aplastic (NSAA) in 16.3% and 10% of the patients had very severe Aplastic Anemia (VSAA). Sixteen patients were treated with high doses of 6-metil-prednisolona (6-MP), four patients received antilymphocyte globuline and thirty one patients androgens and support therapy. Sepsis was the mortality cause in 50% of cases, bleeding in Central Nervous System 42.9% and in 7.1% sepsis and bleeding were the cause of death. The mean survival probability was higher in the group treated with high doses of 6-MP than in the patients treated with androgens and support only. (*Rev Med Hered 1993; 4(3): 106-114*)

**KEY WORDS:** Aplastic anemia, anemia.

### **RESUMEN**

Se estudiaron retrospectivamente 54 pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica (AA) desde enero de 1983 a junio de 1992 en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Información completa se obtuvo en 51 casos. Treintidos (62.7%) fueron del sexo masculino y 19 (37.3%) del femenino. La edad promedio fue 25 años, 51% de los pacientes estuvieron en los primeros 20 años de vida. 32 pacientes (62.7%) dieron antecedentes de un probable agente causal de la aplasia en el último año previo al diagnóstico. Se encontró una incidencia de 4.05 casos por 100,000 pacientes atendidos y de 4.8 casos por cada 10,000 egresos en nuestro hospital. Anemia aplásica severa (AAS) fue observada en el 83.7% de

los casos. Anemia aplásica no severa (AANS) en el 16.3% y 10% de los pacientes tuvieron anemia aplásica muy severa (AAMS). Dieciséis pacientes recibieron altas dosis de 6 metil Prednisolona, 4 pacientes globulina antilinfocítica y el resto andrógeno y tratamiento de soporte. El 50% de los fallecidos fue por sepsis, el 42.9% por sangrado en el SNC y 7.1% por sepsis y sangrado. La probabilidad de sobrevida fue ligeramente mayor en el grupo tratado con altas dosis de 6-metil-prednisolona que en el grupo con andrógeno y tratamiento de soporte. (*Rev Med Hered 1993; 4(3): 106-114*)

**PALABRAS CLAVE:** Anemia aplásica, anemia

## **INTRODUCCIÓN**

En la última década anemia aplásica ha sido definida como una entidad caracterizada por pancitopenia en sangre periférica con hipocelularidad variable de la médula ósea, en ausencia de enfermedad mieloproliferativa o maligna subyacente (1). La definición funcional de anemia aplásica es falla en la proliferación y diferenciación de las células progenitoras hematopoiéticas en ausencia de toda causa predecible (2); esta definición no indica si la falla de las células progenitoras es el resultado de un defecto intrínseco o la consecuencia de cambios en el microambiente, por lo que la definición de anemia aplásica se basa en los hallazgos clínicos y hematológicas (3).

Anemia aplásica es 2 a 5 veces más frecuente en Corea y Japón que en América del Norte o Europa. La tasa de mortalidad en la población general ha sido reportado como 2 a 18 por millón/año y en Estados Unidos es de 0.5/100,000 anual. Esta enfermedad es infrecuente durante los primeros años de vida, con un progresivo incremento hasta los 20 años, manteniéndose en un plateau entre los 20 y 60 años, seguido por un descenso después de los 60 (1) (4).

En nuestro medio hay pocos estudios publicados sobre esta enfermedad. Reynafarje y Faura, en 1967 (5), reportan los resultados del tratamiento con metandrostenolona en cinco pacientes con anemia aplásica. Posteriormente Quesada (6) en 1972, describe el curso de 90 pacientes con el diagnóstico de anemia aplásica en el Hospital 2 de Mayo, en 1979 Crosby y Zavala (7) reportan 5 casos de anemia aplásica por tiacetazona en Hospital Base Cayetano Heredia.

El presente trabajo tiene como objetivo estudiar las características clínicas y hematológicas de los pacientes con anemia aplásica diagnosticados y tratados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El presente es un trabajo retrospectivo, que se llevó a cabo en el Servicio de Hematología, Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH). Se revisaron 51 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de anemia aplásica desde enero de 1983 hasta junio de 1992 inclusive.

Los criterios para anemia aplásica severa se tomaron del Grupo de Estudio Internacional de Anemia Aplásica (11).

Todos los pacientes tuvieron: estudio completo de sangre periférica, citología de la médula ósea y biopsia de hueso.

Se consideró evolución favorable de la enfermedad a aquellos pacientes que siendo dependientes de transfusión pasaron a ser independientes de transfusión.

## RESULTADOS

De los 54 pacientes registrados en el HNCH con diagnóstico de anemia aplásica durante los años estudiados, sólo se encontró información completa en 51 casos. De éstos, 32 eran del sexo masculino y 19 de sexo femenino (62.7% y 37.3% respectivamente). La edad promedio fue de 25.1 años con un rango de 1 a 67 años. El 51% de los pacientes se encontraba en los primeros 20 años de vida y solo el 2% (1 paciente) fue mayor de 60 años. El 84.3% (43 pacientes) procedían de Lima. ([Cuadro N°1](#)).

EDAD	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
01 - 10	7	21.9	1	5.3	8	15.7
11 - 20	14	43.8	4	21.0	18	35.3
21 - 30	5	15.6	6	31.6	11	21.6
31 - 40	3	9.4	0	0.0	3	5.9
41 - 50	2	6.3	4	21.0	6	11.7
51 - 60	1	3.0	3	15.8	4	7.8
61 - 70	0	0.0	1	5.3	1	2.0
TOTAL	32		19		51	

En el período de 1983-1991 se atendieron en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, 1'258,086 pacientes y se observó 106,370 egresos hospitalarios. Se hizo el diagnóstico de anemia aplásica severa en uno de cada 2,085 egresos hospitalarios y en uno de cada 24,668 pacientes atendidos.

La frecuencia de pacientes con diagnóstico de anemia aplásica en el HNCH es de 5-6 casos por año. En cuanto al tiempo de enfermedad, 23 pacientes (45.1%) tuvieron 3 meses o menos y 54.9% (28 pacientes) tuvo más de 3 meses de inicio de síntomas. El promedio del tiempo de enfermedad fue de 7.8 meses con un rango de 1 a 72 meses.

De los pacientes atendidos, 50 fueron hospitalizados (98%) y 1 paciente fue atendido ambulatoriamente.

En cuanto a los síndromes que presentaban los pacientes al momento del diagnóstico, se evidenció anemia en el 100% de los casos; síndrome hemorrágico en el 98% y fiebre en el 43.1% (22 pacientes).

Veintiséis pacientes (50.9%) presentaron sintomatología neurológica (mareos, cefalea) y simultáneamente tenían signología cardiovascular (taquicardia, disnea y soplo). En cuanto a signos de sangrado: 49 pacientes (96%) presentaron púrpura, 27 pacientes (52.9%) tuvieron gingivorragia, 11 presentaron epistaxis (21.6%), 6 pacientes presentaron melena (11.8%); 17/25 pacientes (68%) tenían hemorragia retiniana; 8 pacientes presentaron ginecorragia (42.2% de mujeres) y 1 paciente presentó hematemesis. Un paciente no presentó evidencia clínica de sangrado (2%).

De los 22 pacientes con fiebre en 8 (15.7%) no se encontró foco evidente de infección. Siete pacientes (13.7%) tuvieron foco infeccioso gastrointestinal; 3 pacientes (5.9%) presentaron foco infeccioso en piel, 2 pacientes foco en vías respiratorias bajas (3.9%); y por último 2 pacientes presentaron sintomatología en vías urinarias bajas al momento del diagnóstico (3.9%).

En relación al posible agente causal (Cuadro N°2 y Cuadro N°2-1), diez pacientes (19.6%) tuvieron contacto con insecticidas; 7 (13.7%) dieron el antecedente de ingesta de cloramfenicol (CAF) durante el año previo al diagnóstico; contacto con solventes orgánicos viciado al diagnóstico; contacto con solventes orgánicos (Thinner, pinturas, Terokal<sup>®</sup>, kerosene, gasolina, etc.) fue registrado en 4 (7.8%); ingesta de antiinflamatorios no esteroides (AINE's en 3 casos (5.9%); en 2 casos (3.9%) los pacientes dieron el antecedente de hepatitis viral en los 4 meses previos al diagnóstico de la enfermedad. Los AINE's registrados fueron el Diclofenaco sódico (Dolo-Cordralan<sup>®</sup>), Pirprofeno (Rengasil<sup>®</sup>) y el Sulindac (Clinoril<sup>®</sup>); además se registraron 3 pacientes (5.9%) con el único antecedente de ingesta repetida de Pirazolona en el último año (Antalgina<sup>®</sup>). De lo anterior se supone que 32 pacientes (62.7%) presentaron un agente etiológico probable como antecedente.

Cuadro N°2. Agente causal posible		
	PACIENTES	
	N	%
Idiopático	19	37.3
Insecticidas	10	19.6
Cloramfenicol	7	13.7
Solventes Orgánicos	4	7.8
Dipirona	3	5.9
AINE's	3	5.9
Hepatitis	2	3.9
Insecticidas + Solventes Orgánicos	2	3.9
CAF + Insecticidas	1	2.0
	51	100.0

Año	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	TOTAL	%
AANS	2	1	1	1	0	0	3	0	0	0	8	16.3
AAS	4	3	6	6	4	6	5	2	4	1	41	83.7
AAMS	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	5	10.0

Se realizó aspirado de médula ósea (AMO) y biopsia de hueso en los 51 pacientes, el estudio de la médula ósea reveló: hipoplasia severa megacariocítica en 29 pacientes (56.9%). La relación eritroide/mieloide (E/M) fue normal en el 25.5%, y no fue posible evaluarla en 11 pacientes por falta de elementos celulares en la muestra.

La celularidad del aspirado medular, fue <25% en el 60.8% (31 pacientes); entre 25-50% en el 35.3% (18 pacientes), quienes mostraron concomitantemente hipoplasia severa o aplasia de la serie megariocítica. Todos evolucionaron a una celularidad menor del 25%.

El hierro medular estuvo presente en todos los pacientes. Se encontró aumentado (>4+) en 5 casos (9.8%) y disminuido (1+) en 8 casos (15.7%); en el resto de pacientes el hierro presentó distribución normal.

En la biopsia de hueso; 21.6% de los casos tuvo hipoplasia severa megacariocítica y 78.4% aplasia. Además, 5 pacientes (9.8%) presentaron una medula denominada en "Tablero de Damas" (zonas de aplasia con focos celulares); uno de los cuales presentó aplasia megacariocítica y los otros 4 hipoplasia severa megacariocítica. En la serie mieloide, se encontró: arresto en la maduración en 23 (45.1%), restricción en la maduración en 23 (45.1%), restricción en la maduración en 3 (5.9%). En 22 casos no fue posible evaluar la maduración.

Según los criterios de Camitta para anemia aplásica severa (AAS) y Bacigalupo para anemia aplásica muy severa (AAMS) los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: En cuanto al tratamiento recibido, se dividió en: terapia de soporte (S), andrógenos (A), 6-metil-prednisolona (6-MP) y globulina antilinfocítica (GAL), así como a las combinaciones que se realizaron.

Veinticuatro pacientes recibieron terapia con andrógenos (48%). Mesterolona y danazol fueron los más utilizados con 45.8% y 41.7% respectivamente.

6-MP en altas dosis fue administrado a 16 de los 51 pacientes estudiados (Cuadro N°3). Para la administración de este medicamento se siguió el esquema de Bacigalupo et al (32). Hay que mencionar que en un caso se completaron 3 pulsos consecutivos y que 2 pacientes recibieron 2 pulsos completos cada uno. Se llegó a registrar 2 niños (9 y 13 años) en este tipo de terapia y ningún paciente con más de 60 años.

	1983	1985	1986	1987	1988	1990	1991	1992
Edad/Sexo	36/M 30/M	41/F 26/M	9/F 16/M	58/F 18/M	31/M 13/F	45/M 41/F	17/M 32/M	18/F 19/M
T.Enf (Meses)	24 3	3 12	36 2	3 24	3 4	2 3	4 2	12 3
Etiología	HEP SO	CAF IDP	IDP AINE	IDP CAF	IDP IDP	INS IDP	IDP INS	IDP HEP
Grado AA	MS S	S S	S S	S S	S MS	S S	S S	S S
Tiempo	18*	11	30	60	90	23	27	40@@
Tratamiento	44@	22	30**	30	5**	5**	11	60
Evolución	Fav Mala	Mala Fav	Fav Mala	Fav Mala	Fav Fav	Mala Fav	Mala Fav	Mala Mala

\* Quedó con artritis crónica de rodilla  
 \*\* GAL concomitante  
 @ Segundo pulso suspendido por necrosis aséptica de cadera  
 @@ Segundo pulso suspendido por infección  
 SO= Solvente orgánico.

Globulina antilinfocítica (GAL) fue administrada a 4 pacientes (Cuadro N°4). Tres se encuentran en control ambulatorio con evolución favorable y uno falleció. El tiempo de duración del tratamiento fue de 5 días para 3 pacientes y de 4 días para un paciente. Todos los pacientes recibieron transfusión de plaquetas durante los días que duro el tratamiento con GAL. Los efectos adversos observados fueron: rectorragia en un caso rash cutáneo en un caso e infección en un caso.

**Cuadro N°4. Pacientes que recibieron  
tratamiento con GAL**

	1989	1990	1991	1991
Edad/Sexo	10/M	18/M	41/F	32/M
Tiempo enfermedad (meses)	4	24	3	2
Etiología	Idiopática	CAF	Idiopática	Insecticida
Grado AA	S	S	S	S
Duración	4	5	5	5
Via Administración	Flebotomía	Flebotomía	Periférica	Periférica
6-MP Concomitante	No	Si **	Si	Si
Soporte simultáneo	GR/PL	GR/PL	GR/PL	PL
Efectos adversos	Infección	Hiperglicemia	Rectorragia	Rash
Andrógenos previo	No	No	Si	Si
Andrógenos simultáneo	Si	No	No	No
Tratamiento actual	No	No	Si @	No
Evolución	*	Favorable	?	Favorable

\* Falleció por septicemia punto de partida en zona de flebotomía.

\*\* 6-Metil Prednisolona por 30 días.

@ Danazol

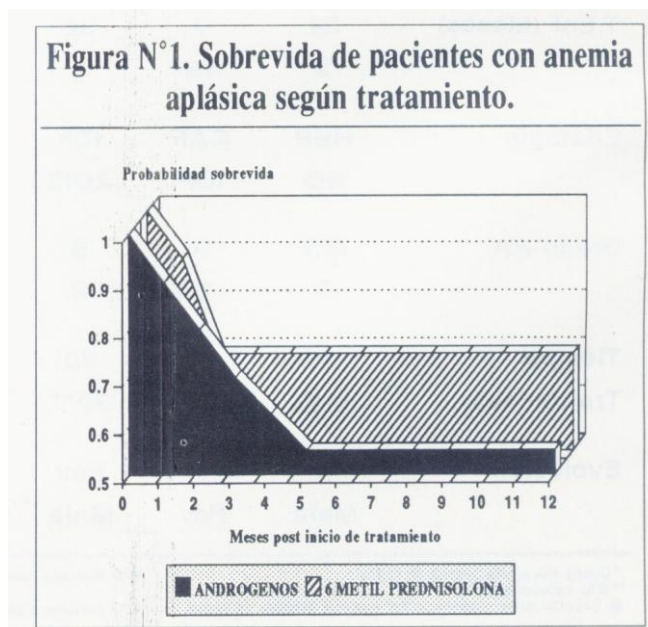
La media de permanencia hospitalaria fue de 22.7 días, con un rango de 1 a 98 días. En promedio, cada paciente con anemia aplásica utilizó un aproximado de 1U de sangre total, 1U de sangre total, 1U de glóbulos rojos y 4 U de plaquetas por hospitalización.

Nueve pacientes han tenido evolución favorable; según el criterio de respuesta definido previamente; 5 continúan en control actualmente y de éstos 3 reciben danazol; de los 4 restantes, uno tuvo mejoría clínica y de parámetros hematológicos luego de 2 años de abandono del tratamiento y 2 pacientes no han tenido respuesta favorable por lo que continúan en tratamiento transfusional ambulatorio y andrógenos. Un paciente evolucionó a hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), luego de 6 años del diagnóstico de AA.

Catorce pacientes fallecieron. El 50% falleció por septicemia; seis (42.9%) por sangrado en SNC y uno falleció por sepsis y sangrado (7.1%). El tratamiento que recibieron andrógenos, 2 recibieron solo terapia de soporte, 1 paciente recibió GAL por 4 días falleciendo por flebitis química complicado con sepsis, los otros 4 pacientes recibieron 6-MP. Existen 24 pacientes estudiados que se perdieron en el seguimiento (47.1%) ignorándose su evolución posterior. La edad promedio de los fallecidos fue de 27.6 años (rango de 10-54) siendo en el caso de los hombres 22.5 años (rango 10-45) y en las mujeres de 40.5 años (rango 22-54). En relación a la etiología, 5 pacientes (35.7%) fueron catalogados como idiopáticos y 1 paciente tuvo serología positiva para hepatitis tipo A. La probabilidad de sobrevida del grupo tratado con 6-metilprednisolona fue de 70%; el grupo tratado con andrógenos tuvo



menor probabilidad de sobrevida y su plateau se alcanzó después del quinto mes (Figura N°1).



## DISCUSIÓN

Las enfermedades hematológicas primarias son poco frecuentes pero en general muy severas; dentro de ellas anemia aplásica (AA) es la de mayor tasa de mortalidad (8,9). Esta es una enfermedad asociada en algunos casos a: drogas, infecciones virales, condiciones fisiológicas especiales como el embarazo y en la mayoría de casos no se logra identificar ninguna causa. La incidencia anual de nuevos casos esta en el rango de 2.2-25 por millón de habitantes en la población general (10). A nivel nacional no tenemos registrada la incidencia de AA. En el presente trabajo se diagnosticó en promedio, 1 paciente con AA por cada 2085 egresos hospitalarios/año en el Hospital Nacional Cayetano Heredia; nuestro hospital da servicio a una población estimada en 1.5 millones de habitantes, por lo que la incidencia probable es de 3.5 casos por millón/hab/año.

La edad de máxima incidencia de nuestros pacientes con AA esta en el rango de 11 a 20 años de edad, cifra similar a la reportada en los países asiáticos (10), en contraste a lo que se observa en países desarrollados occidentales donde el 50-70% de los pacientes están por encima de los 40 años de edad; la razón de estas diferencias se desconocen. A nivel mundial no se han encontrado diferencias significativas en la distribución por sexo de los pacientes con anemia aplásica. En el presente trabajo se encontró una mayor cantidad de pacientes del sexo masculino (62.7%), los que en su mayoría son menores de 20 años; mientras que en el sexo femenino el 73.7% son mayores de 20 años de edad. Se ha reportado que en mujeres la frecuencia suele aumentar con la edad (11), lo que estaría de acuerdo con los datos obtenidos en el presente estudio. En los casos estudiados la distribución de pacientes sigue la secuencia descrita por Camitta (1) en un clásico reporte sobre AA en el mundo, esto es, infrecuente en los primeros años de vida para después incrementarse lentamente hasta alcanzar un pico alrededor de la segunda década,



disminuyendo luego, para hacerse infrecuente después de los 60 años. Se sabe que la fase aguda corresponde a una mayor tasa de mortalidad (12); en nuestros pacientes el 45.1% fue de curso agudo sin que la mortalidad sea diferente al resto de pacientes.

AA ha sido asociada con exposición a drogas, productos químicos, radiación, virus y una variedad de enfermedades (3). En este trabajo, 37.3% (19 pacientes) no refirieron ningún antecedente de un posible agente causal, por lo que fueron considerados idiomáticos. Se sabe la gran dificultad que existe para reconocer con exactitud un agente causal en AA debido a la imposibilidad de repetir in vivo esta experiencia. En los países desarrollados los casos idiomáticos oscilan entre 50 y 75% según algunos autores (3) (10). En el presente trabajo, ningún paciente dio antecedente de ingesta de drogas antineoplásicas ni de exposición a radiación. La primera probable causa relacionada a AA en nuestros pacientes fue la exposición a insecticidas (19.6%); constituyendo este hecho un factor de alto riesgo para adquirir AA en el grupo de pacientes agricultores estudiados ( $p < 0.002$ ). Como se sabe, en el Perú, el uso de insecticidas, herbicidas y fertilizantes es muy difundido y no controlado lo que provee innumerables posibilidades de exposición tóxica. Así mismo se ha reconocido a los insecticidas un potencial tóxico medular, encontrándose el clorofenotano (DDT), el parathion y el gamma benceno hexacloride (Lindano) entre los más estudiados (13) (14) (15).

En el presente trabajo, 7 pacientes (13.7%) dieron antecedentes de ingesta de CAF durante los 12 meses previos al diagnóstico de AA, representando la segunda probable causa de AA adquirida. La exposición a solventes orgánicos fue registrado en el 7.8% de los pacientes estudiados. Los derivados del benceno son ampliamente usados como disolventes orgánicos en la industria; éstos derivados tienen efectos mielotóxicos demostrados. Se ha calculado una prevalencia del 15% de anemia hipoproliferativa o neutropenia en pintores (3) (16). Aún así, durante muchos años, AAS secundaria a sobre exposición ocupacional crónica por benceno, ha declinado a niveles no detectables estadísticamente (10).

Otro grupo de sustancias implicadas en inducir AA son los analgésicos y antiinflamatorios. El riesgo calculado para la pirazolonas es 1/30,000 y 1/300,000 aunque algunos postulan una incidencia similar a CAF (2) (17) (18) (19). En este trabajo los AINE's implicados fueron el diclofenaco sódico, pirofeno y el sulindac; mientras que un derivado de las pirazolonas, el metamizol, fue registrado en 3 casos (5.9%) de nuestros pacientes estudiados.

Debido a que en teoría todos los medicamentos pueden inducir AA, no se puede descartar ninguna posibilidad. Enfermedades virales asociadas con AA han sido reconocidos (3) (20). Virus de Epstein Barr, influenza, rubéola, encefalitis equina venezolana, fiebre hemorrágica de Bangkok, varicela zoster, citomegalovirus y hepatitis han sido reportados asociados a AA, siendo éste último el más frecuente y mejor estudiado (1) (21). El agente de la hepatitis viral más frecuentemente involucrado es el tipo No A-No B, en estos casos la media de sobrevivida es de 6 meses, la mortalidad al año es de 90% y la remisión espontánea es muy rara (20) (22) (23). Aproximadamente 0.3-5% de los casos de AA son post infección de hepatitis viral. Sin embargo el 25% de pacientes con AA tienen test de función hepática anormal al diagnóstico, reflejando posible infección subclínica o exposición a una droga hepatotóxica (1). En el presente trabajo, 2 pacientes dieron el antecedente de haber

padecido hepatitis en los últimos 4 meses previo al diagnóstico de AA (3.9%). Si bien es cierto que no hemos podido demostrar que el virus de la hepatitis causó el daño medular, lo cierto es que la AA debutó muy cercanamente luego de la infección, por lo que no debe soslayarse esta información. Se reporta que en poblaciones urbanas hay un 40 a 60 % de prevalencia de anti HAV, y la posibilidad de adquirir pasivamente anti HAV es más alta en pacientes que reciben múltiples transfusiones (23). Los mecanismos involucrados en la patogénesis viral son inciertos.

Debido a la naturaleza inespecífica de muchos de los síntomas y signos de la AA, muchos pacientes son tratados sintomáticamente; en el presente trabajo el 56.8% recibió tratamiento antes de su primer ingreso al HNCH (andrógenos y/o transfusión). En general, las manifestaciones clínicas estuvieron relacionadas a la pancitopenia, siendo anemia y sangrado las más constantes, hallazgo similar a lo reportado en otros trabajos (3). Se sabe que en pacientes febriles con granulocitopenia severa (neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$ ) con frecuencia no se les logra aislar bacterias comunes, por lo que debe ser considerada la posibilidad de infección por hongos o gérmenes oportunistas; sin embargo la fiebre también puede ser causado por tejido necrótico o hematomas (3). En el presente trabajo se observó que el 13.7% de los casos presentó fiebre acompañado de sintomatología gastrointestinal, caracterizado por diarrea no disintérica precedidas de dolor abdominal difuso; también se observó infecciones en piel en el 5.9% y pacientes con sintomatología del tracto respiratorio en el 5.9% de los casos. Todos estos pacientes respondieron al tratamiento con antibióticos de amplio espectro por lo que, fiebre al ingreso no fue un factor de mal pronóstico, al igual que neutropenia severa ( $<500/\text{mm}^3$ ) ( $p=0.14$ ).

Asimismo hay que mencionar que trombocitopenia severa ( $<20,000/\text{mm}^3$ ) encontrada en nuestros pacientes al ingreso, no fue un factor de riesgo durante la primera hospitalización ( $p=0.51$ ).

En cuanto a la terapia transfusional, el 20% de los casos recibió esta única modalidad de tratamiento, siendo la transfusión de plaquetas la más usada. Según los reportes, las transfusiones, en especial las plaquetas, han modificado la historia natural de la enfermedad. Sin transfusiones sanguíneas la mayoría de pacientes fallecía en un período corto de tiempo, mientras que aproximadamente el 30% sobreviven 12 meses si son tratados solamente con transfusiones (2) (24) (25). El recuento plaquetario mínimo para indicar la transfusión es variable, por lo que la decisión para la transfusión es variable, por lo que la decisión para la transfusión de plaquetas deberá ser individualizado. Como se sabe, un riesgo incrementado de sangrado se da con niveles de plaquetas  $<20,000/\text{mm}^3$ , pero la fiebre e infección frecuente en este tipo de pacientes e infección frecuente en este tipo de pacientes, disminuye la sobrevida plaquetaria. Eventualmente ocurre refractariedad a la transfusión de plaquetas, con lo que su uso se hace crecientemente inefectivo. Se ha publicado reportes de recuperación de función medular después de 2 a 5 años de soporte plaquetario, así como de haber sido el principal factor de la disminución de la tasa de mortalidad en el Japón (26) (27). Se reconoce que los andrógenos no son muy efectivos para tratar pacientes con AAS. No se ha determinado que tipo de andrógeno es el más efectivo, aparentemente no hay diferencias, sin embargo los más usados son la fluxymesterona y el decanoato de nandrolona seguidos por el danazol y la oxymetolona (1) (3). Finalmente hay que mencionar que algunos autores basan el fracaso de los andrógenos

al tiempo que este demora para producir una respuesta adecuada (de 6 a 12 meses) (28) (29); actualmente el uso de andrógenos sólo ó en combinación con terapia de soporte no ofrece beneficio significativo en esta enfermedad (30) (31).

En el presente estudio el 20% de los pacientes recibió altas dosis de 6-metilprednisolona en su primera hospitalización, y en total fueron 16 los pacientes tratados con este medicamento. Se indicó en AAS sin distinción de edad, sexo ni tiempo de enfermedad, utilizándose 1 ó 2 pulsos en la mayoría de casos; en un solo caso se administraron 3 pulsos consecutivos. En todos los casos se utilizó el mismo esquema de tratamiento (32). El 25% presentó infección asociado al tratamiento, lo que es reportado por la literatura como el más importante efecto adverso relacionado con 6-MP, ya que es motivo de suspensión y fracaso de la terapéutica.

Los pacientes tratados con 6-MP presentaron una probabilidad de vida de 70%, lo que fue mayor que lo calculado para el grupo tratado solo con andrógenos (50%). Este resultado aunque en poco número de pacientes nos muestra la ventaja de 6+MP sobre los andrógenos en el tratamiento de los pacientes con AAS estudiados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. La globulina antilinfocítica o antitimocítica (GAL ó GAT) es la segunda opción terapéutica luego del trasplante de médula ósea para los pacientes con AAS o AAMS. Es evidente que tanto la respuesta al tratamiento con GAL como la sobrevida a largo plazo depende de la severidad de la enfermedad. El estudio multicéntrico del Reino Unido (33) reporta un 75% de sobrevida para AANS y 40% para AAS luego de la terapia con GAL. Los esquemas de tratamiento incluyen uso simultáneo con andrógenos, glucocorticoides y/o ciclosporina, no existiendo diferencias en los resultados (34) (35) (36) (37) (38) (39). GAL es una muy buena alternativa para los casos en que no pueda llevarse a cabo el trasplante de médula ósea, como ocurre en nuestro país, ya que se ha reportado no haber diferencias significativas en la sobrevida a 2 años (40). Sin embargo el 10% de los pacientes con AA que reciben GAL puede desarrollar enfermedades clonales tales como hemoglobinuria paroxística nocturna o leucemia aguda; habiéndose reportado hasta un 57% de estos casos en los pacientes tratados con GAL luego de 8 años de seguimiento (40) (41) (42).

Respuesta favorable ha sido observada con mayor frecuencia luego de los 3 primeros meses de iniciado el tratamiento; de no evidenciarse respuesta alguna hasta el sexto mes puede intentarse un segundo curso con una GAL de otra fuente animal, observándose una efectividad de aproximadamente 20% (2) (33) (43). El verdadero mecanismo de acción de la GAL es desconocido, pero tiene la capacidad de hacer reversible la supresión anormal inmunológica de la hematopoyesis, o de inducir el aumento y la diferenciación de las células madres a través de la activación de los factores de crecimiento o de las citoquinas (24) (33) (41) (44) (45) (46), sugiriendo un mecanismo fisiopatológico inmune. El trasplante de médula ósea esta indicado como tratamiento de primera opción en pacientes <20 años con AAMS y en  $\geq 6$  años de edad con AAS; quedando GAL como la terapia de segunda opción para estos grupos de pacientes y la primera opción para aquellos >45 años con AAS (23) (41) (47) (48) (49).

Las dos principales causas de muerte en 14 pacientes fueron: septicemia (50%) y sangrado (42.9%); hallazgo que coincide con lo reportado a nivel mundial (50).

En los últimos años se está tratando de encontrar parámetros de respuesta a la terapia inmunosupresora en la biopsia de hueso de los pacientes con AAS (40) (51) (52). TeVeld y Haak (52) propusieron que el grado de infiltrado inflamatorio en la médula ósea puede ser mayor en algunos casos con respuesta inmune activa; lo que sugeriría que un alto grado de infiltrado inflamatorio pudiera predecir una respuesta favorable a la terapia inmunosupresora en pacientes con AAS. Sería recomendable que en el futuro se realice esta búsqueda en las biopsias de hueso de nuestros pacientes con esta severa enfermedad para de este modo poder diseñar un tratamiento inmunosupresor más o menos agresivo según el caso.

### **Correspondencia:**

Dr. Víctor Ulloa Pérez

Servicio de Hematología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado s/n. San Martín de Porres. Lima, Perú.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Camitta BM; Store R; Thomas ED. Aplastic anemia. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 645-652.
2. Gordon-Smith EC. Aplastic anaemia-aetiology and clinical features. *Baillière's Clinical Haematology*. 1989; 2(1): 1-47.
3. Admson JW; Erslev AJ. Aplastic anemia. *Hematology*. Fourth Edition by W. J. Williams Chapter 1990; 18, pp:158-174.
4. Mehta J; Singhal S; Huilgol N; et al. Treatment of severe aplastic anaemia with total lymphoid irradiation and methylprednisolone. *Br J Haematol* 1992; 80(1): 127-128.
5. Reynafarje C; Faura J. Erythrokinetics in the treatment of aplastic anemia with methandrostenolone. *Arch Intern Med* 1967; 120:654-60.
6. Quezada N. Tratamiento de las anemias aplásticas. Tesis de Doctorado. UNMSM. 1972.
7. Crosby E; Zavala R. Anemia aplástica durante el tratamiento de la tuberculosis con tiacetazona. II Jornadas Científicas. UPCH. 1979; Lima-Perú 10-15 pp.
8. Bottiger LE; Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. *Br Med J* 1973; 3:339-343.
9. Hine LK; Gerstman BB; Wise RP; Tsong Y. Mortality resulting from blood dyscrasias in the USA, 1984. *Am J Med* 1990; 88:151-153.
10. Björkholm M. Aplastic anaemia: Pathogenetic mechanisms and treatment with special reference to immunomodulation. *J Intern Med* 1992; 231: 575-582.
11. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Incidence of aplastic anemia: The relevance of diagnosis criteria. *Blood* 1987; 70(6): 1718-1721.
12. Twomey JJ; Douglass CC. & Sharkey O. The monocytopenia of aplastic anemia. *Blood* 1973; 41:187-195.
13. Loge JP. Aplastic anemia following exposure to benzene hexachloride (Lindane). *JAMA* 1965; 193:110.
14. Roberts HJ. Aplastic anemia due to pentochlorophenol. *N Engl J Med* 1981; 305:1650.
15. Sánchez-Medial L; Castanedo JP; Garcia-Rojas F. Insecticides and aplastic anemia. *N Engl J Med* 1963; 269:1365.

- 16.Cullen MR; Cherniak MG; Rosenstock L. Occupational medicine (first of two parts). *N Engl J Med* 1990; 322 (9): 594-561.
- 17.Inman WH. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br Med J* 1977; 1:1500-1505.
- 18.Lancet Editorial. Analgesics, agranulocytosis and aplastic anaemia. A major case control study. *Lancet* 1986; 2:899-900.
- 19.Vincet PC. Drug-induced aplastic anaemia and agranulocytosis. Incidence and mechanisms. *Drug* 1986; 31:52-63.
- 20.Hagler L; Pastore RA; Bergin JJ. Aplastic anemia following viral hepatitis report of two fatal cases and literature review. *Medicine* 1975; 54:139-164.
- 21.Young N; Mortiner P. Viruses and bone marrow failure. *Blood* 1984; 63:729.
- 22.Camitta BM; Nathan DG; et al. Posthepatic severe aplastic anemia. An indication for early bone marrow transplantation. *Blood* 1974; 43:473-83.
- 23.Zeldis JB; Dienstag JL; Gale RP. Aplastic anemia and Non-A, Non-B hepatitis. *Am J Med* 1983; 74:64-68.
- 24.Belette FE. Anemia aplástica. *Avances en Oncología y Hematología. El Centro Comprehensivo de Cáncer del Centro Médico Mount SINAB* 1992; 2(2):5-6.
- 25.Lynch RE; Williams DM; Reading JC&Cartwright GE. The prognosis in aplastic anemia. *Blood* 1975;45:517-528.
- 26.Camitta BM; Rappaport JM; Parkman R; Nathan DG. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 1975; 45(3):355-63.
- 27.Hamajima N; Sasaki R; Aoki K. & Shibata A. A notable change in mortality of aplastic anemia observed during the 1970s in Japan. *Blood* 1988; 72(3):995-999.
- 28.Najean Y, Pecking A. Prognostic factors in acquired aplastic anemia. A study of 352 cases. *Am J Med* 1979; 67:564-571.
29. Najean Y. Long-term follow-up in patient with aplastic anemia. A study of 137 androgen-treated patients surviving more than two years. *Am J Med* 1981; 71:543-551.
- 30.Gratwohl MD; Nissen C; Speck B. Severe aplastic anemia. *Current Hematology and Oncology. Years Books Medical Publishers Inc* 1986; 4:94-121.
- 31.Nissen C; De Planque MM; Würsh A; et al. Testosterone reduces complement sensitivity of precursor cells in aplastic anaemia patients treated with antilymphocyte globulin. *Br J Haematol* 1988; 69:405-411.
- 32.Bacigalupo A; Giordano D; et al. Bolus methyl prednisolone in severe aplastic anemia. *N Eng J Med* 1979; 300(9): 501-2.
- 33.Marsh JC; Gordon-Smith EC. The role of antilymphocyte globulin in the treatment of chronic acquired bone marrow failure. *Blood Rev* 1988; 2:141-148.
- 34.Champlin R; Ho W; Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. A prospective randomized trial. *N Engl J Med* 1983; 308(3):113-118.
- 35.Doolittle GC; Bodensteiner DC; Skikne BS; Amare M. Therapy of aplastic anemia with sequential antithymocyte globulin and cyclosporin. *Am J Hematol* 1991; 36:144-146.
- 36.Frickhofen N; Kaltwasser JP; et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 1991; 324(19):1297-1304.
- 37.Novitzky N; Wood L. & Jacobs P. Treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. *Am J Hematol* 1991; 36:227-234.
- 38.Speck B; Gluckman E; Haak HL; Van Rood JJ. Treatment of aplastic anaemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone-marrow infusions. *Lancet* 1977;

3:1145-1148.

39.Young N; Griffith P; Brittain E; et al. Multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. *Blood* 1988;72(6):1861-1869.

40.De Planque MM; Bacigalupo A; Würsh A; Hows JM; et al. Long-term follow up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. *Br J Haematol* 1989; 73:121-126.

41.Moore MA; Castro Malaspina H. Immunosuppression in aplastic anemia. Postponing the inevitable?. *N Engl J Med* 1991; 324(19):1358-1360.

42.Tichelli A; Gratwohl A; Würsh A; Nissen C. & Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1988; 69:413-418.

43.Means RT; Krantz SB; Dessypris EN; et al. Re-treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin or antilymphocyte serum. *Am J Med* 1988; 84:678-682.

44.Gascon P; Zoumbos NC; Scala G; Djeu JY; et al. Lymphokine abnormalities in aplastic anemia: Implication for the mechanism of action of antithymocyte globulin. *Blood* 1985; 65(2):407-413.

45.Kawano Y; Nissen C; Gratwohl A. & Speck B. Immunostimulatory effects of different antilymphocyte globulin preparation: a possible clue to their clinical effect. *Br J Haematol* 1988; 68:115-119.

46.Raefsky EL; Gascon P; Gratwohl A; Speck B; Young NS. Biological and immunological characterization of ATG and ALG. *Blood* 1986; 68(3):712-719.

47.Halpérin DS; Feedman MH. & Saunders EF. Bone marrow transplantation vs. Immunosuppressive therapy in childhood severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1988; 72 (suppl): 42a.

48.Hows JM. Severe aplastic anaemia: The patients without a HLA-identical sibling. Clinical Annotation. *Br J Haematol* 1991; 77:1-4.

49.Speck B; Gratwohl E; Nissen C; et al. Treatment of severe aplastic anaemia with antilymphocyte globulin or bone marrow transplantation. *Br Med J* 1981; 282:860-863.

50.Marsh JC; Geary CG. Annotation: Is aplastic anaemia a preleukaemic disorder?. *Br J Haematol* 1991; 77:447-452.

51.Sale GE; Rajantie J; Doney K; Appelbaum FR; et al. Does histologic grading of inflammation in bone marrow predict the response of aplastic anaemia patients to antihymocyte globulin therapy ?. *Br J Haematol* 1987; 67:261-266.

52.Te Velde J. % Haak HL. Aplastic anaemia. Histological investigation of methacrylate embedded bone marrow biopsy specimens: correlation with survival after conventional treatment in 15 adult patients. *Br J Haematol* 1977; 35:61-65.