

11237

2ej  
182

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA



**HIS**



**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL  
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**T E S I S**

**1985**

Que para obtener el Título de:

**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**PRESENTA**

*Dr. José Ernesto Vallejo Bodilla*

**HERMOSILLO, SONORA**

**FEBRERO DE 1985**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ANEMIA APLASTICA ADQUIRIDA  
EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE  
SONORA

CONTENIDO

RESUMEN .....	PAGINA 1
INTRODUCCION .....	" 2
MATERIAL Y METODOS .....	" 4
RESULTADOS .....	" 5
DISCUSION .....	" 7
REFERENCIAS .....	" 13

## RESUMEN

Se analizan 11 pacientes con anemia aplástica adquirida atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el período de 1978-1984.

En el 54,5% de los casos no se logró establecer etiología. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron palidez y sangrado anormal, en dos se encontró esplenomegalia ( 18% ) y en 3 más hepatomegalia ( 27,2% ).

El tratamiento fue a base de anabólicos y/o corticoesteroides, en un caso se analizó esplenectomía, observándose mejor respuesta con la combinación de anabólicos y corticoesteroides. Fallecieron 7 pacientes ( 63,6% ). La supervivencia proyectada a 4 años fue de 18% y a los 9 años de 9%. Anemia aplástica en niños

## INTRODUCCION

La anemia aplástica puede definirse como una insuficiencia adquirida o constitucional trilineal de la médula ósea que se caracteriza por una disminución de su celularidad, manifestandose por un síndrome anémico crónico, asociado a neutropenia y plaquetopenia, sin datos de enfermedad infiltrante. ( 1 ) ( 2 ) ( 9 ) ( 11 )

Ehrlich describió esta enfermedad por primera vez en el año de 1888, en un adulto joven. ( 11 ) ( 23 )

La fisiopatogénesis de la anemia aplástica permanece pobremente entendida. ( 8 ) Sin embargo con el advenimiento de valoraciones clonales in vivo e in vitro para progenitores totipotentes y comprometidos hemopoéticos han ampliado su comprensión. ( 1 ) La enfermedad puede reflejar un defecto primario en la célula madre hematopoética, defectos hormonales e inmunológicos y defectos en el estroma o microsistema de soporte, lo cual se manifiesta en hipoplasia o aplasia medular y substitución de los elementos celulares por grasa que conlleva a anemia, hemorragia y susceptibilidad e infecciones. ( 1 ) ( 5 ) ( 12 ) ( 15 ) ( 23 )

El tratamiento de la anemia aplástica ha sido muy variado, utilizandose transfusiones con componentes sanguíneos, anabólicos y corticoesteroides, carbonato de litio, cobalto, esplenectomía, inmunosupresores y trasplante de médula ósea, con lo cual se han obtenido resultados que varían de 27 a 80% de supervivencia. ( 4 ) ( 7 ) ( 8 ) ( 10 ) ( 11 ) ( 16 ) En nuestro medio, el 12.5% de las anemias en infantes hospitalizados son catalogadas como anemia aplástica adquirida, predominando este padecimiento en escolares y adolescentes con una alta mortalidad lo que concuerda con los descrito por otros autores. ( 1 ) ( 11 ) ( 12 ) ( 14 )

El objetivo de este trabajo es evaluar los resultados obtenidos con el tratamiento, principalmente con la combinación de anabólicos y corticoesteroides en 11 niños con anemia aplástica adquirida, revisa su etiología, causas de muerte y problemas de manejo.

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en el estudio 11 niños con anemia aplástica adquirida controlados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, desde enero de 1978 hasta diciembre de 1984. Seis eran varones y 5 niñas, pertenecientes 8 al área urbana y el resto a zonas rurales. La edad varió entre los 10 meses y 15 años de edad, encontrándose un niño menor de 1 año, 3 entre los 5 y 9 años y 7 entre los 9 y 15. ( Figura 1 )

El diagnóstico de anemia aplástica se basó en el hallazgo de pancitopenia en sangre periférica, con cifras de hemoglobina inferiores a 11 gr/dl, neutrófilos absolutos por abajo de 1500, menos de 100,000 plaquetas y médula ósea aplástica o hipoplástica, sin antecedentes previos de irradiación, quimioterapia o enfermedad orgánica.

## RESULTADOS

En cinco niños ( 45.5% ). habia antecedentes de contacto con insecticidas, siendo los organofosforados los relacionados con la mayoría de los casos; en el resto de los pacientes no hubo antecedentes de infección previa, administración de medicamentos ni radiaciones por lo que se consideraron formas idiopáticas ( 54.4% )

Los hallazgos clínicos más frecuentes fueron palidez progresiva, sangrado, fiebre, adenopatias menores de 0.5 cms., hepatomegalia y esplenomegalias discretas relacionados con anemia severa ( Cuadro 1 )

Todos los pacientes presentaron diagnósticos de pancitopenia en el resultado inicial del hemograma a excepción de uno que tuvo leucocitos dentro de limites normales, pero que en el transcurso de la siguiente semana desarrolló leucopenia y todos tuvieron grados variables de hipoplasia medular ( Cuadro 2 ) .

En el primer mielograma estudiado se encontró en los 11 niños celularidad disminuida y megacariocitos ausentes, en un caso más de 80% de linfocitos, lo cual se considera dato importante para la valoración pronóstica de estos pacientes ( 4 ) ( 14 ) ( Cuadro 3 )

Se correlacionó el pronóstico de los 4 niños vivos y los 7 fallecidos con las cifras iniciales de reticulocitos, neutrófilos absolutos en sangre periferica y con el porcentaje de linfocitos de médula ósea, tomándose como cifras de mal pronóstico menos de 1% de reticulocitos, menos de 500 neutrófilos absolutos y más de 80% de linfocitos en médulas ósea ( 4 ) ( 14 ) ( Cuadro 4 ) . Por ser una serie tan pequeña, no se encontró correlación significativa entre los grupos de niños vivos y fallecidos y los parámetros señalados.

Seis niños recibieron anabólicos más corticoesteroides, a tres de estos se les dió además carbonato de litio y a uno también se le realizó esplenectomia. A cuatro pacientes se les dió solo esteroides y un caso no recibió medicamentos, solo transfusiones al que falleció a los 5 días del diagnóstico.

Los corticoesteroides se dieron por vía oral administrándose prednisona 2 mg por Kg. por día cuando las manifestaciones de sangrado eran de intensidad leve a moderada y cuando era severa o niñas con metrorragia profusa se dieron períodos cortos de hidrocortisona a razón de 10 - 15 mg. / Kg. / día. Los anabólicos no alquilantes del tipo de la metenolona y los alquilantes como la oximetazona se dieron por vía oral a dosis de 2 a 5 mg. / Kg. / día.

Se administraron transfusiones con componentes sanguíneos y antibióticos cuando existía evidencia de infección y ningún paciente recibió concentrado de granulocitos por no contar en nuestro medio con estos preparados.

De los 11 niños, 4 ( 36,4% ) se encuentran vivos y en remisión 7 niños ( 63,6% ) fallecieron y todos durante los primeros 6 meses de evolución a partir del diagnóstico; cuatro murieron por sangrado e infección, tres por sangrado y uno solo por infección, el agente infeccioso aislado fue *Pseudomona Aeruginosa*.

La supervivencia en el grupo total fue de 36.3% al año, 27.2% a los 3 años y 9% a los 7 años de seguimiento, observándose un descenso importante en la curva de supervivencia en los primeros 6 meses de evolución y una estabilización de la misma a los 18 meses ( Fig. 2 ).

## DISCUSION

La anemia aplástica en el niño se presenta con mayor frecuencia en la edad preescolar (1) (14) y la incidencia es menor antes del año de edad (23), en el grupo estudiado encontramos que el mayor número de pacientes correspondieron a escolares y adolescentes en donde cinco casos del total tenían entre los 12 y 16 años (45.4%), tres casos entre los 8 y 10 años (27.2%), dos casos entre los 5 y 6 años (18%), y sólo un caso fué menor de un año. No se encontró diferencia significativa en cuanto al sexo. En más de la mitad de los niños no fué posible establecer etiología, esto vá de acuerdo a otros reportes. (1) (14) (23)

En el período que nosotros analizamos (7 años) fueron admitidos al hospital 29,212 niños, De estos 11 fueron diagnósticos como portadores de anemia aplástica (0.037%), lo cuál indica un caso por cada 2,655 egresos, cifra notablemente menor si se compara con las referidas en hospitales de la Ciudad de México que es de uno de cada 1000 niños. (12)

Por ser nuestra región una área eminentemente agrícola, esperábamos encontrar un mayor número de casos, tomando en consideración que muchos niños viven en zonas donde están en contacto frecuente con insecticidas del tipo organofosforados. Pero es posible que muchos casos no lleguen a nuestro hospital, dado que una buena parte de las personas que laboran en el campo son derechohabientes de Instituciones de Seguridad Social.

El cuadro clínico de la anemia aplástica frecuentemente es de inicio lento e insidioso, presentando el paciente una historia de palidez progresiva a la que se asocia púrpura (1) (2) (12) (14), dichas características clínicas fueron encontradas en 100% de nuestros pacientes, siguiéndole en frecuencia la fie

bre y tal como se demuestra en las referencias de Dorantes y Silva Sosa la presencia de crecimientos ganglionares es poco frecuente, así mismo un reducido porcentaje presentan ligera hepato o esplenomegalia. (24)

Hasta antes de 1958, la mortalidad por anemia aplástica era de 99%; actualmente ha reducido a un 50%, (12). Esta reducción de la mortalidad ha sido observada desde que se inició el uso de anabólicos y esteroides en el tratamiento de estos pacientes, introducidos por Shahidi y Diamond en 1959, con resultados variables. (2) (4) (11) (14)

La observación de que las hormonas androgénicas aumentaban la eritropoyesis a valores normales o poliglobulicos en enfermas con cáncer de mama avanzado y el hecho de que éstas hormonas constituyen un estímulo específico para la actividad eritropoyética indujeron a su empleo en la anemia aplástica, aún no se conoce con exactitud el mecanismo de su acción eritropoyética. (11) (14)

Durante la remisión de hemoglobina alcanza valores normales, aumenta el número de reticulocitos y la médula ósea pasa de un estado graso e hipocelular a una hiper celularidad con hiperplasia eritroblástica. En general la remisión no se alcanza hasta después de 3 meses y, en muchos casos tras un período más prolongado. En tanto se espera la remisión, deben tomarse todas las medidas posibles para impedir que el enfermo sufra procesos infecciosos y hemorragias; la anemia debe ser en todos los casos, tratada con prontitud, (4) (11) (12). En nuestro hospital por lo general utilizamos transfusiones de sangre fresca total, plasmático en plaquetas y concentrados plaquetarios, ya que técnicamente estamos imposibilitados para hacer fracciones de granulocitos tan necesarios en el tratamiento de sostén de estos pacientes.

En ningún caso se ha utilizado sangre de pacientes con leucemia granulocítica pues se ha referido que la función fagocitaria de estas células se encuentra afectada. (11)

La combinación de corticoesteroides y anabólicos proporciona las siguientes ventajas: aumenta la resistencia vascular, disminuye el grado de destrucción eritrocitaria, frena la acción anabólica de la testosterona y previene la maduración ósea aumentada y el cierre prematuro de las epífisis. (4) (11)

Se ha recomendado el uso de prednisona a plazo largo y en dosis decrecientes, manteniendo dosis mínimas en días alternos, aunque muchos autores no están de acuerdo, dado que el riesgo de infección aumenta y aseguran que no modifica el curso de la enfermedad. (1) (12)

Si seis niños del grupo estudiado se les dió tratamiento con anabólicos y corticoesteroides, tres están en remisión y tres niños fallecieron. La supervivencia con este tipo de tratamiento a los 48 meses de seguimiento fué de 33.3% y es comparable con los de otras series reportadas. (4) (11) (14)

Los primeros trasplantes de médula ósea fueron desalentadores y la revisión de estos hasta 1969 indicó la inutilidad de este enfoque. (2) (11)

Con el advenimiento de técnicas para estimar el tipo de tejidos y la comprensión más clara de la genética de la historia de compatibilidad en el ser humano, ha hecho que en la actualidad renazca el interés en el trasplante de médula ósea como forma primaria de tratamiento para la anemia aplásica y los resultados iniciales son prometedores. (2) (4) (8) (13) (16)

El trasplante de médula ósea en el paciente pediátrico tiene en la actualidad aún factores limitantes, como son la necesidad de disponer de un hermano gemelo idéntico (médula ósea isóloga) (2) (4) (8) (18), observándose que el trasplante de médula ósea alogena (de individuos genéticamente disimilares) ha tenido aún éxito limitado, no habiendo diferencia en la supervivencia con enfermos tratados con otras medidas. (11)

El sistema inmune del receptor debe ser suprimido para el injerto de médula ósea para que sea aceptada, para esto se ha utilizado varios regímenes, entre ellos la ciclofosfamida, irradiación corporal total, irradiación linfoide y combinación de estos, (4), así como metrotexate, cortisona, globulina antilinfocitaria entre otros, (2) (7) (11); siendo las neumonías intersticiales la complicación más seria de estos regímenes de preparación, (4) (7) y es posible que la inmunosupresión a largo plazo permita el brote de células neoplásicas al haberse deprimido el mecanismo de regulación inmunológica normal, (4) (11).

Sin embargo estos son riesgos que se tienen que correr para disminuir el peligro de la enfermedad de injerto contra huésped y rechazo de injertos, complicaciones potencialmente mortales. (1) (2) (11)

El trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección más común en niños y adultos jóvenes con anemia aplásica severa, obteniendo sobrevidas hasta del 80% aproximadamente. (4) (14)

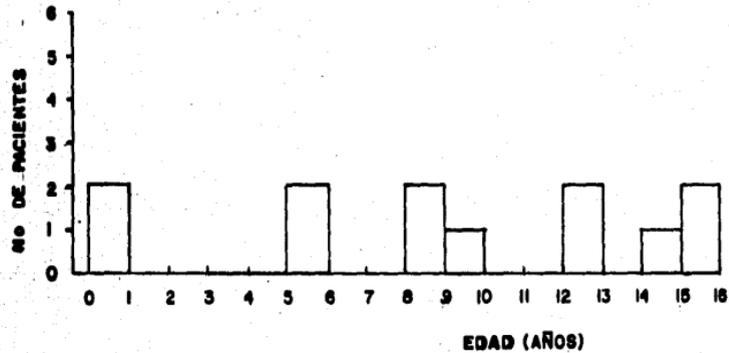
Esto es cierto si a los pacientes no se le ha transfundido previamente, tienen donador histocompatible, son inmunodeprimidos antes del trasplante y son manejados en una área aséptica; condiciones muy difíciles de lograr en nuestro medio de trabajo.

En el grupo de pacientes con anemia aplástica severa la su pervivencia fué corta, y quizás hubiese funcionado un trasplante de médula ósea. Desafortunadamente en los hospitales del País en general y en el nuestro en particular carecemos de la técnica y personal capacitado para este tipo de tratamiento, y mientras esto sea así, quizá la méjor opción de tratamiento en nuestra región continúe siendo la utilización de anabólicos y de esteroi-  
des cuando estos tengan una justificación. Además, deberán utili zarse medidas de sostén vgr., transfusiones y antibióticos.

**Cuadro 1.**  
**CARACTERISTICAS CLINICAS INICIALES**  
**DE 11 NIÑOS CON ANEMIA**  
**APLASTICA ADQUIRIDA**

	No. DE CASOS	%
PALIDEZ	11	100
SANGRADO	11	100
FIEBRE	7	63.3
ADENOPATIAS	3	27.2
HEPATOMEGALIA	3	27.2
ESPLENOMEGALIA	2	18
ULCERACIONES ORALES	0	0

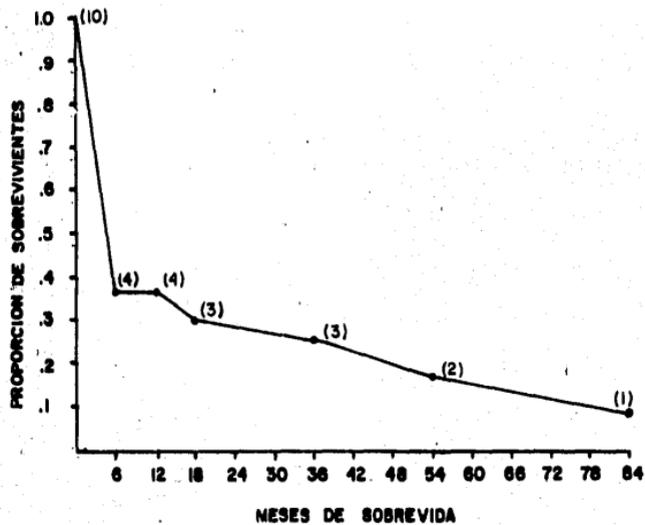
FIGURA 1  
DISTRIBUCION POR EDAD  
DE 11 NIÑOS CON ANEMIA APLASTICA



**Cuadro 2**  
**RESULTADO DEL HEMOGRAMA DE 11 NIÑOS**  
**CON ANEMIA APLASTICA ADQUIRIDA**

	VARIACION	PROMEDIO ± D.E.
HEMOGLOBINA (g%)	2.8 - 10	6.7 ± 2.1
HEMATOCRITO (%)	9 - 30	20.2 ± 6.8
RETICULOCITOS (%)	0.2 - 3.8	0.84 ± 1.1
PLAQUETAS (X 10 <sup>9</sup> /l)	10 - 70	49 ± 22.5
LEUCOCITOS (X 10 <sup>9</sup> /l)	0.9 - 6.5	3.3 ± 1.7
NEUTROFILOS (X 10 <sup>9</sup> /L)	0.2 - 4.4	1 ± 0.8

FIGURA 2  
ANEMIA APLASTICA- CURVA DE SOBREVIDA



**Cuadro 3**  
**RESULTADOS INICIALES DEL ESTUDIO DE MEDULA OSEA**  
**EN 11 NIÑOS CON ANEMIA PLÁSTICA ADQUIRIDA**

	No. DE CASOS	%
CELULARIDAD DISMINUIDA	11	100
MEGACARIOCITOS DISMINUIDOS	0	0
MEGACARIOCITOS AUSENTES	11	100
LINFOCITOS (> 80%)	1	9
GRANULOCITOS (> 10%)	4	36.3
NORMOBLASTOS (> 10%)	4	36.3

Cuadro 4

CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS AL INGRESO Y SU  
RELACION CON EL PRONÓSTICO EN 11 NIÑOS CON  
ANEMIA PLÁSTICA ADQUIRIDA

CONDICION	No. DE CASOS		P
	VIVOS (4)	FALLECIDOS (7)	
<u>SANGRE PERIFERICA</u>			
Hb 6g%	1	4	n.s.
NEUTROFILÓS < $0.5 \times 10^9/l$	2	1	n.s.
RETICULOCITOS < 1%	3	6	n.s.
<u>MEDULA OSEA</u>			
LINFOCITOS > 80%	0	1	n.s.
GRANULOCITOS < 10%	1	6	n.s.
NORMOBLASTOS < 10%	1	4	n.s.

## REFERENCIAS

- 1.- Lipton JM, Nathan DG: Anemias aplástica e hipoplásica. Clin Pediatr North Am 1980; 2: 223-236.
- 2.- Bloom GE: Transtornos de la producción de la médula ósea. - Clin Pediatr 1972; 12: 983-1008.
- 3.- Williams DM, Lynch RE, Cartwright GE: Drug-induced aplastic anemia. Semin Hemat 1973; 10: 195-221.
- 4.- Camita BM, Storb R, Donnal-Thomas E: Aplastic anemia. Part II. N Engl J med 1982; 306: 712-717.
- 5.- Ascensao J, Kagan W, Moore M, Pahwa R, Hansen J, Good R: Aplastic anemia: evidence for an immunological mechanism. Lancet 1976: 669-671.
- 6.- Doney K, Martin P, Storb R y col: A randomized trial of an human thymocyte globulin versus murine monoclonal anti-human T-cell antibodies as immunosuppressive therapy for aplastic anemia. Exp. Hematol 1985; 13: 520-524.
- 7.- Cammita B, O'Reilly RJ, Sensenbrenner L y col: Antitoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia. Blood 1983; 62: 883-888
- 8.- Appelbaum FR, Ferfer A, Cheever MA y col: Treatment of aplastic anemia by bone marrow transplantation in identical twins. Blood 1980; 6: 1033-1039.
- 9.- Champlin RE, Ho WG, Feig SA, Winston DJ, Lenarsky D, Gale RP: Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia? A prospective randomized trial. Blood 1985; 66: 184-188.
- 10.- Doukas MA, Niskanen EO, Quesenberry PJ: Lithium stimulation of granulopoiesis in diffusion chambers - a model of a humoral, direct stimulation of stem cell proliferation. Blood 1985; 163-168.
- 11.- Smith CH: Hematología pediátrica, 2a. ed. España: Salvat Editores, S.A., 1979: 276-306.
- 12.- Bello A: Hematología Básica, 1a' ed. México: Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1983; 74-78.

- 13.- Warren RP, Storb R, Donnall-Thomas E, Su Pj, Mickelson EM, Weiden PL: Autoimmune and alloimmune phenomena in patients with aplastic anemia: cytotoxicity against autologous lymphocytes from HLA identical siblings. Blood 1980; 56: 683-689.
- 14.- Navarrete M, Jimenez E, Jimenez R, Carrillo JM, Mora LA, Quesada E: Anemia aplástica adquirida en niños. Bol Méd Hosp Infant Mex 1983; 40: 645-649.
- 15.- Takaku F, Susa T, Mizoguchi H y col: Effect of peripheral blood monocuclear cell from aplastic anemia patients on the granulocyte-macrophage and erythroid colony formation in samples from normal human bone marrow in vitro a cooperative work. Blood 1980; 55: 937-943.
- 16.- Storb R, Doney KC, Thomas ED y col: Marrow transplantation with or without donor buffy coat cells for 65 transfused aplastic anemia patients. Blood 1982; 59: 236-246.
- 17.- Appelbaum FR, Cheever MA, Fefer A, Storb R, Donnall-Thomas E; Recurrence of aplastic anemia following cyclophosphamide and syngeneic bone marrow transplantation: evidence for two mechanisms of graft failure. Blood 1985; 65: 553-556.
- 18.- Morales-Polanco MR, Pizzuto-CHvez J, Ambriz-Fernández R, Avilés Miranda A, Sinco-Angeles A, Herrera-Gómez J: Transplante de médula ósea alogénica parcialmente compatible, en un caso de anemia aplástica grave. Rev Invest Clin 1983; 35: 155-161.
- 19.- Ramsay NK, Kim TH, McClave P y col; Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide conditioning prior to bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia. Blood 1983; 62: 622-626.
- 20.- Mugishima H, Terasaki P, Suevuchi A: Bone marrow from cadaver donors for transplantation. Blood 1985; 65: 392-396.
- 21.- Del Valle F, Ramos S, Dorante-Mesa S, Paredes E, Escanera A, Alejandro JA: Resultado del tratamiento temprano de la hemorragia intracraneal de niños con anemia aplástica. Bol Méd Hosp Infant Mex 1984; 41: 645-647.

- 22.- Sinco-Angeles A, Avilez-Miranda A, Ambríz-Fernández R, Herrera Gómez J, Pizzuto J: Bolos de metilprednisolona en la anemia aplásica adquirida. Rev Méd IMSS ( Mex ) 1984; 22: 261-264.
- 23.- Camitta BM, Storb R, Donnall-Thomas E: Aplastic anemia. Part I. N Engl J Méd 1982; 306: 645-652.
- 24.- Dorantes MS: Diagnostico de los problemas hematológicos en pediatria. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1970: 32-46.
- 25.- Azen E, Shahidi N: Androgen dependency in acquired aplastic anemia. Am J Méd 1977; 63: 320-324.
- 26.- Donnall-Thomas E, Fefer A, Dean-Buckner C, Storb R: Current status of bone marrow transplantation for aplastic anemia and acute leukemia, Blood 1977; 49: 671-679.