

112184-1  
2Ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE POSTGRADO**



**EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA  
EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON  
ANEMIA APLASICA DE ENERO DE 1989  
A DICIEMBRE DE 1993. HOSPITAL GENERAL  
DE MEXICO S. S.**

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

**TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
H E M A T O L O G I A  
P R E S E N T A :  
DR. JOSE JAVIER DOMINGUEZ MEDINA**

Tutor: Dra. Victoria Bolea Murga



México, D. F.

1994

**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.

  
\_\_\_\_\_  
**DR. MARIO GUTIERREZ ROMERO.**

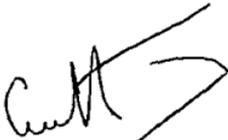
**TUTOR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN HEMATOLOGIA**

**JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA.**

  
\_\_\_\_\_  
**DRA. VICTORIA BOLEA MURGA.**

**JEFE DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA.**

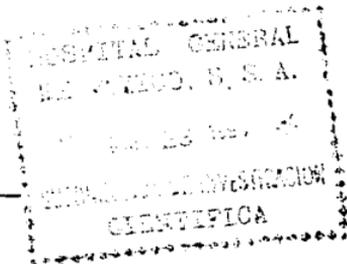
**TUTOR DE TESIS.**

  
\_\_\_\_\_  
**DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN.**

**ADSCRITO DE EPIDEMIOLOGIA.**

**ASESOR DE TESIS.**

**Unidad de Epidemiología Clínica  
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.**



**Esta tesis fue registrada en El departamento de investigación clínica hospitalaria del Hospital General de México con la clave: DIC/93/103/ 01/101. La asesoría metodológica fue prestada por el Dr. Octavio Amancio Chassin. Adscrito a la Unidad de Epidemiología.**

**ESTA TESIS ESTA DEDICADA A TODOS LOS PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL  
DE MEXICO, PUES GRACIAS A ELLOS NOS FORMAMOS COMO MEDICOS**

## CONTENIDO

### RESUMEN

<b>I.- INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>A) ANTECEDENTES</b>	<b>1</b>
<b>B) SITUACION ACTUAL</b>	<b>12</b>
<b>C) OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>D) JUSTIFICACION</b>	<b>13</b>
<b>II.- MATERIAL Y METODO</b>	<b>13</b>
<b>III.- RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>IV.- DISCUSION</b>	<b>28</b>
<b>V.- CONCLUSIONES</b>	<b>31</b>
<b>VI.- BIBLIOGRAFIA</b>	<b>32</b>

## RESUMEN.

Se revisó el archivo de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México entre enero de 1989 a 1993 para conocer la frecuencia de atención y las características de los pacientes atendidos de anemia aplásica, se encontraron 11 casos completamente documentados de acuerdo a los criterios del International Aplastic Anemia Study Group. Todos recibieron apoyo transfusional y antibióticos de acuerdo a criterios establecidos, y el tratamiento estándar con prednisona y oximetolona. Fueron evaluados al tercer mes de recibir tratamiento con los criterios modificados de Champlin. Los resultados obtenidos muestran una frecuencia de atención de 1.1 casos / 1000 egresos. Las características de 11 pacientes fueron en 7 casos una edad mayor de 10 años, 8 pacientes masculinos y 3 femeninos, en ningún se identificó una etiología, 8 casos se clasificaron como anemia aplásica severa y 3 casos de como anemia aplásica moderada. Al diagnóstico todos presentaron síndrome anémico, 3 casos con repercusión hemodinámica, 3 casos con infección de vías respiratorias y 7 casos con síndrome purpúrico-hemorrágico. Todos los pacientes tuvieron una supervivencia mayor de 3 meses y de los casos con seguimiento actual, ninguno ha muerto. En este estudio se observó una frecuencia alta de atención y un beneficio con el tratamiento de anabólicos en pacientes con anemia aplásica severa en edad pediátrica.

## I.- INTRODUCCION.

### A) ANTECEDENTES.

La anemia aplásica fue descrita por primera vez en 1888 por P. Erlich en una joven embarazada, con anemia severa, sangrado de piel y retina, fiebre alta y evolución subitamente fatal. Su autopsia reveló sustitución de la médula ósea por grasa. El término de anemia aplásica fue introducido por Chauffard en 1894, enfatizando la aparente anomalía en la producción de eritrocitos. Es un grupo de enfermedades con un trastorno primario de la hematopoyesis (HP). Y constituye un síndrome caracterizado por PANCITOPENIA (disminución cuantitativa de los valores normales de los hematíes, leucocitos, plaquetas de la sangre periférica (SP), e HIPOPLASIA MEDULAR variable (disminución de precursores en la M. O.) y ausencia de neoplasia o enfermedad mieloproliferativa. (1,26,32,40,43) La médula ósea es un órgano complejo encargado de la producción de las células sanguíneas maduras a través de las células madre pluripotenciales y los procesos de diferenciación. Estas células madre pluripotenciales se replican siempre y cuando están en el microambiente. Al madurar pierden su capacidad de autorreplicación y si encuentran el microambiente apropiado se comprometen y se desarrollan por vías de diferenciación específicas, finamente reguladas. (26,40) La hematopoyesis ocurre dentro de un espacio físico y funcional especializado el MICROAMBIENTE. La HP se origina en el saco vitelino e hígado y a la mitad de la gestación esta cuantitativamente confinada a la MO. Los sinusoides de la MO en su cara luminal están parcialmente revestidos por células reticulares. La HP esta soportada por las células reticulares y fibrillas derivadas de los fibroblastos. Junto con los nervios endostiales y los linfocitos completan el microambiente. Normalmente la HP puede ser incrementada en respuesta a necesidades para mantener la producción de la sangre, en la anemia aplásica no ocurre así.

La supresión de la HP puede ser por: 1) lesión de la células madre totipotencial, (42) 2) alteraciones de los mecanismos celular y/o humoral que controlan su diferenciación y 3) El microambiente: Las células estromales de la MD, secretan de forma normal o incrementada los FECa GM, G e IL-6. (40)

## EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la aplasia medular varia según los países y los tipos de población estudiada, lo que refleja diferencias de diagnóstico, epidemiológicas, exposición a tóxicos y predisposición genética.(6)

La aplasia medular es de 3 a 5 veces más frecuente en el extremo Oriente que en Occidente, si bien en algunos países se registra una incidencia mayor ( como en Suecia en 1972 se observaron 13 casos por millón de habitantes por año). Un estudio de casos controles realizado en varios países de Europa constató una incidencia de 2.2 casos / millón de habitantes / año.(1) La presentación es escasa antes del primer año de vida, pero se eleva progresivamente hasta los 20 años. Entre los 20 y 60 años existe una meseta, seguida de un aumento a partir de los 60 años- No hay diferencias entre los sexos. En Estados Unidos 1/4 ocurre en < 20años y 1/3 en > 60 años. (26)

En México fue reportado inicialmente por el Dr. Sánchez Medal que la incidencia de anemia aplásica era mayor que en Estados Unidos al comparar instituciones. Luego se reportó en el Hospital Infantil de México una frecuencia de 1.1 casos / 1000 egresos comparado con 0.56 casos / 1000 egresos del Hospital de niños de Buenos Aires.(41)

## ETIOLOGIA

La aplasia medular puede ser congénita o adquirida.

Las formas congénitas es difícil precisar su incidencia pues la mayoría de los casos se asocian con otras malformaciones. La más frecuentes es la anemia de Fanconi (incidencia superior en varones 1.4:1, herencia autosómica recesiva y sólo los homocigotos desarrollan el cuadro, los heterocigotos tiene formas larvadas, se manifiesta la alteración hematológica entre los 5 y 10 años de edad, se asocia a alteraciones de la pigmentación cutánea, hipoplasia renal o esplénica, ausencia o hipoplasia de pulgar o radio, microcefalia, microoftalmia, sordera y retraso mental, anomalías cromosómicas con frecuencia de 6-75%), otra forma es la Disqueratosis congénita (primera década de la vida lesiones dérmicas (distrofia de uñas, leucoplasia de mucosas, hiperepigmentación reticular), entre los 10 y 30 años se presenta la anemia aplásica, predomina en varones 10:1 (sugiere que este ligada a X). No se han encontrado anomalías cromosómicas) y el Síndrome de Schwachman-Diamond. (Herencia autosómica recesiva, afección igual a ambos sexos. neutropenia, insuficiencia pancreática, malaabsorción y 1/3 presenta aplasia medular).

Las formas adquirida en Europa y Estados Unidos entre el 40 y 70% de los casos de AA adquirida son idiopáticos y en Japón el 90%. Es un diagnóstico de exclusión. La enfermedad idiopática es más frecuente en los viejos. Los fármacos y los tóxicos son las segunda causa.(26)

Sin embargo, es difícil determinar si un de estos agentes es el responsable. El mecanismo puede ser dosis dependiente o idiosincrático. La lesión esta bien definida para el cloranfenicol, hidantoínas, y análogos, sales de oro, pirazolonas y derivados arsenicales, perclorato de potasio, sulfamidas, sulfonilureas, quinacrina, hidrocarburos aromáticos e insecticidas orgánofosforados.

El 5% de las aplasias se asocian a hepatitis viral (habitualmente del tipo C). Más frecuente en varones. La aplasia se desarrolla pocas semanas después a 8 meses de la hepatitis, según el International Aplastic Anemia Study Group la definición de anemia aplásica asociada a hepatitis se aplica a pacientes quienes tuvieron consulta por ictericia o transeminasemia de 150% el valor normal 90 días previos a una disminución de Hb de  $< 10\text{gr}\%$ . El inicio de la hepatitis se definió como la elevación de las transaminas 2.5 veces su valor normal y el inicio de la anemia aplásica cuando la Hb fue  $< 10\text{ gr}\%$ . (23) El pronóstico es grave con una mortalidad del 90% en el primer año. Otros virus son el CMV, herpes simple, rubéola, sarampión, varicela, influenza, dengue, VEB, VIH, y parvovirus, estos últimos son citotóxicos para los precursores eritroides. (2,24) Otras infecciones crónicas con tuberculosis, brucelosis, aspergilosis, también se asocian a la aplasia medular.

El 2% se adquieren durante el embarazo y a veces remite después del parto. Ocasionalmente se asocia a LES, fascitis eosinofílica, timoma, EICH y trastornos linfoproliferativos de T gama.

La aplasia inducida por la quimioterapia no se considera dentro de esta patología, así como la asociada a estados preleucémicos.

Se ha informado de una frecuencia mayor de HLA DR2 en parientes de pacientes con anemia aplásica, de la esperada en la población general (25). La radiación se ha implicado como causa de anemia aplásica siendo más frecuente en pacientes con espondilitis anquilosante y radiólogos. Sin embargo, no se incremento su incidencia en sobrevivientes de las bombas de Hiroshima y Nagasaki.

## FISIOPATOLOGIA.

- 1.- Alteraciones cuali/cuantitativas de la célula madre
- 2.- supresión inmunológica de la HP, mediada por:
  - a) anticuerpos
  - b) linfocitos
  - c) citoquinas; en algunos pacientes se ha demostrado una disminución en la síntesis de IL-1 e incremento de la producción de IL-2.
- 3.- Defectos del microambiente hematopoyético
- 4.- Defectos de las sustancias estimuladoras hematopoyéticas (3,32).

## MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO.

Se debe y están relacionadas con la pancitopenia. El inicio suele ser brusco o progresivo. La hemorragia es la forma de presentación más frecuente, y es por trombocitopenia. Hay equimosis, petequias, epistaxis u otras hemorragias más graves. Con una CP  $< 20 \times 10^9/L$ , se presentan hemorragias espontáneas. Las infecciones aumenta el riesgo de hemorragia. las más frecuentes son las de las vías respiratorias altas, celulitis, periorificiales (ano, boca, nariz) por bacterias, en pacientes hospitalizados y que reciben antibióticos se presentan infecciones micóticas. El 60% presentan síndrome anémico con o sin repercusión hemodinámica. La exploración física puede revelar palidez, púrpura, gingivitis, estomatitis, faringitis, proctitis y fiebre. La presencia de hepatoesplenomegalia o linfadenopatía obliga al diagnóstico diferencial. A estas manifestaciones se agrega otras inespecíficas y las relacionadas con los síndromes constitucionales.

## DATOS DE LABORATORIO

### 1.- Sangre Periférica.

- a) Anemia arregenerativa habitualmente normo normo, aun cuando puede haber macrocitosis que se interpreta como signo de estres HP. La cuenta de reticulocitos es  $< 5\%$ , deben corregirse. Existe incremento de la Hb F. No hay evidencia de hemólisis.
- b) siempre hay neutropenia  $< 1.5 \times 10^9/L$ . acompañada de onocitopenia.
- c) trombocitopenia  $< 150 \times 10^9/L$ .
- d) linfocitos cuantitativamente normales, pero puede haber disminución de la relación CD4/CD8.
- e) Hierro sérico elevado, con aclaración del plasmático disminuida y marcada disminución en la incorporación de los eritroblastos. Esta hiporroliferación no se acompaña de incremento en la eritropoyetina (24).

### 2.- Médula Osea.

- a) ausencia de precursores hematopoyéticos en grado variable con infiltrado linfoplasmocitario en AMO. Por si sólo no es diagnóstico de AA.
- b) BMO confirma la disminución ausencia de HP focal o difusa, con incremento del tejido adiposo e infiltrado por células plasmáticas, linfocitos, hemorragias y ausencia de sustancia hialina en el espacio intersticial.
- c) Fragilidad cromosómica espontánea o inducida (diepoxibutano) para la anemia de Fanconi.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

1.- Es el de la pancitopenia. El AMO y la BMO distingue las formas de pancitopenia con medulas óseas celulares (SMD, Hiperesplenismo, Deficiencia de B12 y folatos), HPN, Mielodisplasia (neoplasias hematológicas y metástasis, enfermedades de depósito, osteopetrosis, mielofibrosis y necrosis medular).

2.- Algunos pacientes presentan citopenias con médula ósea hipoplásica y posterior a recibir corticoides responden, para luego de 15 meses presentar un cuadro compatible con leucemia linfoblástica aguda (38).

## PRONOSTICO

AA es una enfermedad grave, su evolución natural tiene una mortalidad del 80% , recuperación parcial 15% y regeneración espontánea 5% a los cinco años. En la actualidad el 60% de los pacientes sobreviven a los 5 años del diagnóstico, con recuperación estable y completa.

El curso de la enfermedad esta determinado por la severidad del cuadro, (4) no por su etiología. Las curvas de supervivencia permiten separar dos grupos de severidad, uno grave con alto riesgo de morir dentro de los primeros 6 meses (infecciones y hemorragia) y otro moderado. La recuperación autóloga puede ser parcial (persistencia de la lesión) o completa. Estos paciente tiene un riesgo de HPN de 10-30% y LA 2 a 5% entre los 3 a 20 años de la recuperación.(5)

## TRATAMIENTO.

### MEDIDAS GENERALES.

En pacientes con  $CAN < 500/mm^3$  extremar las medidas de higiene, evitar la ingesta de alimentos crudos y contacto con personas infectadas. Los tóxicos para la médula ósea sospechosos deben evitarse, pues la exposiciones repetidas puede incrementar el daño. La profilaxis con antibióticos no absorbibles (gentamicina, vancomicina, nistatina) puede reducir la incidencia de infecciones del T.D., el cotrimazaxol o una quinolona pueden disminuir las infecciones.

Evitar la aplicaciones IM y cuando estas sean necesarias debe realizarse con aguja fina, técnica en Z y presión por 15 minutos. Los fármacos antiagregantes plaquetarios y los ejercicios violentos.

Los antifibrinolíticos pueden disminuir los sangrados de las mucosas, nunca se utilicen si hay sangrado de las vías urinarias, por el riesgo de producir obstrucción por coágulos.

La menstruación copiosa se suprimen con hormonales.

### SOPORTE TRANSFUSIONAL.

Los pacientes recién diagnosticados de anemia aplásica deben ser observados por 7-10 días para establecer los valores basales hematológicos y excluir la presencia de otras enfermedades. Durante este periodo de tiempo se realizan estudios de histocompatibilidad, a los receptores de TMO sólo se transfunde si están en peligro de morir y la sangre debe de ser de donador no relacionado (los miembros de la familia con más probabilidad sensibilizan contra los antígenos de histocompatibilidad del donador relacionado). Los paquetes globulares se emplean para pérdida aguda de sangre o anemia sintomática y si son lavados o congelados minimizan la sensibilización contra leucocitos o plaquetas. La transfusión de concentrados de granulocitos aparentemente no ha sido de utilidad en la anemia aplásica. Los concentrados plaquetarios de donador no relacionado se emplean al inicio

de la enfermedad y posteriormente cuando haya ocurrido la sensibilización se emplearán de donador relacionado. A los demás pacientes siempre hasta la recuperación de la HP.

#### ANDROGENOS:

Fue el tratamiento de la década de 1960.(32). Los esteroides anabolizantes (oximetolona o  $\alpha$ -hidroximetilien 17 alfa- metil dihidrotestosterona) incrementan las concentraciones de Epo. y la capacidad proliferativa de las células hematopoyéticas pluripotentes. Se ha observado incremento de la hematopoyesis fetal, en pacientes con respuesta (incremento de Hb F y del antígeno I y disminución la anhidrasa carbonica). (30) Incluso se ha reportado un caso de policitemia después del tratamiento con oximetolona (29).

Son eficaces en pacientes de riesgo bajo, requiere de 2 a 3 meses como mínimo para su efecto. (6.27.29.30.31). Puede existir dependencia del fármaco después de la recuperación hematológica. En un estudio de 135 pacientes con anemia aplásica tratados con andrógenos y con sobrevida de más de 20 meses se demostró que la recaída se presentaba más rápido si la suspensión del andrógeno se hacía temprano, si la respuesta era parcial. Y se observo una meseta en la curva de mortalidad a partir de los 6 años. (27,29) Los efectos adversos son retraso del crecimiento, por aceleración de la maduración esquelética principalmente en tratamiento prolongado de testosterona con glucocorticoides, (35) virilización en mujeres, las anomalías tiroideas encontradas en algunos estudios son incremento de la TSH y disminución de T3, con regreso a la normal después de suspender el tratamiento y sin síndromes clínicos asociados, (35.39) desarrollo de diversas formas de hemopatías, y tumores hepáticos, el hepatocarcinoma se ha asociado con anabólicos alfa 17 alquilados. (7,37) La peliosis hepatis es un trastorno raro caracterizado por espacios llenos de sangre, de varios tamaños dentro del parénquima hepático. Se ha observado por BURGER desde 1952 y generalmente se descubren en autopsias (34). La presencia de leucemia aguda mieloblástica se ha reportado raramente en pacientes con anemia aplásica (36). Las dosis recomendada de oximetolona son de 3-5mg/kg/d durante 3 a 6 meses.

## TRATAMIENTOS INMUNOMODULADORES.

Se consideran más eficaces que los andrógenos en pacientes de alto riesgo, la GAT/GAL, (preparación monomérica de IgG) (50), corticoides a dosis altas, y CSA son los más empleados. La CSA produce una inhibición reversible de linfocitos T sin provocar mielotoxicidad, inhibe principalmente la activación de las células cooperadoras y disminuye la liberación de IL-2 e interferón gamma. La inmunomodulación podría ejercer su efecto a través de la modificación de las poblaciones linfocitarias, de cambios en la secreción de las linfocinas (8,32) o de FECs o influyendo sobre la capacidad reproductiva de las células madres residuales. (43) La eficacia del GAT/GAL oscila entre 37% a 78%, influyen la severidad de la enfermedad, modo de administración, lote. Se administra a dosis de 4.250 U linfocitotóxicas por cada 5 Kg por 6 a 10 días. Se acompaña de riesgo de anafilaxia y favorece la aparición de HPN y LAM especialmente cuando se asocia a andrógenos. El riesgo aumenta continuamente desde los 1.5 años a los 7.5 años. (32,45) La frecuencia de enfermedad del suero se incrementa con el aumento de la dosis del GAL (85-100%) (50). La respuesta suele verse en 2do y 3er mes y el paciente idóneo es el que conserva algo de HP. El efecto (+) con asociación a andrógenos es controvertido. (9) Las recaídas se presentan en el 20% durante los 2 primeros años. Las altas dosis de corticoides parecen ser similares al GAT, pero con más toxicidad. (10) La CSA es igual de efectiva que el GAT en estudios al azar pero sin resistencia cruzada. (11) La dosis VO es 4-8mg/kg/d con vigilancia estricta de funciones hepática y renal e HTA. La administración conjunta de anabolizantes incrementa la hepatotoxicidad, sin mayor beneficio. La asociación de GAT y CSA es beneficiosa. (12) La CSA a dosis bajas (3mg/Kg/d vo) ha sido efectiva en AAS, con reducción de la toxicidad. (28)

Los glucocorticoides inducen linfopenia a expensas de linfocitos T citotóxicos y supresores implicados en la patogenia de la anemia aplásica (32).

### TRASPLANTE DE MÉDULA OSEA.

Su objetivo es reemplazar la HP lesionada del receptor por la del donador, restauración del microambiente, recuperación de la hematopoyesis y curación.(32) La disponibilidad de donador es actualmente de sólo 25 a 40%. Los factores que influyen en la supervivencia son la estabilidad del injerto y la EICH. Es la elección para AAS si tiene un donador univitelino compatible disponible y se alcanza una curación hasta del 95%. (13) En el TMO alotélico el condicionamiento con CFX, RTX y CSA, han sustituido al MTX, y la SV es de 50-80% según la edad del receptor, así como el empleo de las células de la capa espumosa.(14,15,32) Es la edad el factor condicionante más importante del tratamiento.(16) Los factores independientes que predicen mortalidad en pacientes con EICH fueron la aparición de la EICH crónica después de la forma aguda, hiperbilirrubinemia > 1.2mg% por lesión de los conductos hepáticos y cambios liquinoides de la piel. (32)

El tratamiento oportuno de esta enfermedad es importante, pues ella constituye la principal causa de incapacidad en los pacientes trasplantados y la reconstitución inmunológica completa se logra 2 años después. Se ha reportado recientemente la presencia de tumores secundarios sólidos en pacientes que han recibido TMO y condicionados con ciclofosfamida y radiación. En un estudio la incidencia acumulada de segundas neoplasias en pacientes con anemia aplásica tratados con TMO fue de 1.4% a 10 años (41).

### OTROS TRATAMIENTOS.

El aciclovir, carbonato de litio, el FEC GM hr o las IL 1 y 3.(17,18) Se reportan 3 niños con AAS tratados con FEC-G, que desarrollaron 38 meses después del diagnóstico de AA, SMD con monosomía 7, según la FAB 2 fueron AREB-t y uno AR. Los primeros evolucionaron a LAM. (19)

**Linfoctoaféresis:** provoca linfopenia e inmunomodulación sin efectos adversos. Posiblemente sea una técnica terapéutica útil, pero se requiere experiencia. (32).

Los factores estimulantes de colonias no parecen modificar el curso de la anemia aplásica, pero facilitan el control de la enfermedad, pues la anemia aplásica no resulta de una falla en la producción de los FECs (40). Y será un tratamiento siempre adyuvante del Tx IS o TMO (32).

#### **B) SITUACION ACTUAL.**

Se considera un grupo heterógeneo de patologías con un síndrome clínico y de laboratorio definido, cuya evolución depende de la severidad de la enfermedad, la cual junto con la edad y la disponibilidad de recursos terapéuticos determina la elección del tratamiento. (20,32,42,45,46,47,49).

En pacientes con AAS < 30 años con donador idóneo. La primera elección es el TMO, el índice de curación es 75%, si no tiene donador tx IS.

En pacientes con AAS > 30 años primero tx IS combinado, con 50% de respuesta, el TMO tiene 20% de curación. o pacientes con contraindicación para el TMO (embarazo, nefropatía, diabetes).

No tiene límite de edad.

Para pacientes con AAS refractaria en > 30 años, considerar el TMO.

En pacientes con AAM tx con andrógenos y si no responden tx IS.

#### **C) OBJETIVOS.**

1.- Conocer la frecuencia de atención de pacientes con anemia aplásica en la unidad de pediatría del Hospital General de México.

2.- Conocer las características de los pacientes con anemia aplásica en edad pediátrica (edad, sexo, etiología, cuadro clínico, severidad de la enfermedad, evolución y calidad de respuesta al tratamiento empleado).

#### D) JUSTIFICACION.

En el Hospital General de México se atienden a una población heterogénea, dentro de la cual se incluyen a los pacientes con padecimientos hematológicos benignos, en vista de que la anemia aplásica es un padecimiento que tiene una incidencia variable por regiones del mundo y posiblemente esta diferencia no sólo refleje la falta de criterios diagnósticos adecuados, sino una verdadera influencia del medio y los antecedentes genéticos del paciente decidimos realizar un estudio retrospectivo para conocer las características más sobresalientes de los paciente atendidos durante los últimos 5 años en el servicio de Hematología de la unidad de pediatría.

#### II.- MATERIAL Y METODO.

Se realizó un estudio retrospectivo en el servicio de Hematología de la unidad de Pediatría del Hospital General de México. De los últimos 5 años, apartir de enero de 1989 a diciembre de 1993. Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de anemia aplásica de Cammita modificados (International Aplastic Anemia Study Group). Los cuales permiten la evaluación de la severidad de la enfermedad y su relación con el pronóstico (21).

La anemia aplásica severa se define con 2 o 3 criterios de sangre periférica y uno de médula ósea. La anemia aplásica moderada se clasifica con cualquier combinación que no corresponda a la anemia aplásica severa.

**CRITERIOS DE SEVERIDAD DE ANEMIA APLASICA**

SITIO	CRITERIO.
Sangre periférica	CAN < 500 / MM3 Plaquetas < 20 000 / MM3 Reticulocitos corregidos < 1%
Médula ósea	Hipocelearidad severa Hipocelearidad moderada < 30% de células hematopoyéticas residuales.

Todos los pacientes fueron incluidos al mismo esquema de tratamiento, con oximetolona 1 mg/Kg/día vo, así como tratamiento de sostén con transfusión de paquetes globulares cuando los pacientes presentaron anemia sintomática o para mantener la Hb > 8gr%, concertados plaquetarios en presencia de hemorragia que pone en peligro la vida o profiláctico cuando hubo cuentas plaquetarias < 20000/mm<sup>3</sup>. Se inicio tratamiento con antibióticos y toma de cultivos en pacientes con fiebre de más de 38 grados centígrados en tres horas consecutivas o 38.5 grados centígrados en cualquier momento.

Los pacientes fueron tratados en la consulta externa, se internaron cuando la pancitopenia puso en peligro la vida, la evaluación se realizó al tercer mes de iniciado el tratamiento con los criterios del Champlin modificados.(22).

**CRITERIOS DE CHAMPLIN MODIFICADOS.**

---

<b>REMISION COMPLETA:</b>	Hb > 7.4 mmol / Lt. CAN > 1.500 / mm3. CP > 150 000 / mm3. Reticulocitos > 1%.
<b>REMISION PARCIAL</b>	Ausencia de infección, independencia transfusional e incremento de las cuentas basales a cifras inferiores a nivel de remisión.
<b>SIN RESPUESTA.</b>	Sin cambios o muerte.
<b>RECAÍDA.</b>	Disminución de cualquier cuenta a 50% del nivel de remisión.

---

### III.- RESULTADOS.

Del período de enero de 1989 a diciembre de 1993 se documentaron completamente 11 casos de anemia aplásica en niños. Las edades fluctuaron entre 4 a 15 años, con 7 casos de mayores de 10 años, 3 casos fueron mujeres y 8 hombres. El tiempo entre el inicio del padecimiento y el diagnóstico fue de 3 meses en 6 casos. Sus características se presentan en la tabla 1.

TABLA 1

#### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA

edad/sexo	Hb gr%	Pla <sub>q</sub> /mm <sup>3</sup>	CAN /mm <sup>3</sup>	RESPUESTA
12a/M	2.1	4000	600	PARCIAL.
13a/M	7.0	12000	1200	SIN RESPUESTA
6a/F	3.3	10000	80	PARCIAL.
12a/M	7.6	12000	95	PARCIAL.
8a/M	11.7	21000	240	COMPLETA.
10a/F	8.9	9000	1100	PARCIAL.
15a/M	10.8	20000	280	SIN RESPUESTA
7a/M	7.1	21000	1850	PARCIAL.
15a/M	10.6	16000	980	COMPLETA.
4a/M	3.3	101000	480	PARCIAL.
14a/F	8.0	39000	328	NO EVALUADA.

Al momento del diagnóstico todos los pacientes tuvieron síndrome anémico, en 3 casos fue severo. El síndrome hemorrágico se presentó en 9 casos, uno con sangrado transvaginal importante. Sólo 3 casos se presentaron con infección, el principal sitio observado en estos pacientes fue las vías respiratorias, en ninguno comprometió la vida. De los 11 casos sólo en dos se encontró contacto con insecticidas y herbicidas. La anemia aplásica severa se observó en 8 casos y la anemia aplásica moderada en 3 casos.

Las diferencias más importantes de los parámetros hematológicos de estos dos tipos de anemia aplásica correspondieron a la CAN en sangre periférica y médula ósea y la celularidad en la biopsia de hueso. Como se muestra en la tabla 2.

TABLA 2.

**CUENTAS CELULARES EN MEDULA OSEA Y SANGRE PERIFERICA  
SEGUN LA SEVERIDAD DE ANEMIA APLASICA EN NIÑOS**

PARAMETRO	AA SEVERA	AA MODERADA
CAN en SP X 10 (9)/L.	196.0 (80-600)	1100.0 (480-1850)
CAN en MO (%)	9.0 (0-20)	30.0 (8-36)
PLAQUETAS X 10 (9)/L.	15.8 (4-39)	48.0 (16-101)
RETICULÓCITOS (%).	0.9 (0.45-2)	1.1 (0.6-2)
CELULARIDAD en MO (%).	13.7 (5-39)	56.6 (50-60)

La respuesta se observó en 9 pacientes, sólo uno no respondió y estaba clasificado como anemia aplásica severa

A continuación se presentan los resúmenes de cada uno de los pacientes evaluados.

**CASO NUMERO 1.**

Masculino de 12 años de edad, originario y residente del estado de Morelos, con los siguientes antecedentes de importancia, padeció de crisis convulsivas de etiologías no determinadas desde los 3 años, actualmente presenta desnutrición de II grado, proteicoenergética, pertenece a un medio socioeconómico bajo con repercusión en sus hábitos higiénicos dietéticos, tiene cuadro de inmunización completo.

Inició su padecimiento actual en 1988 caracterizado por palidez de tegumentos, disnea de esfuerzo, progresiva, epistaxis moderada y síndrome purpúrico y febril. La exploración física en 1989 reveló una frecuencia cardíaca de 114 por minuto, fondo de ojo normal, palidez de tegumentos, petequias generalizadas, gingivorragia y área precordial hiperdinámica con soplo holosistólico plurifocal. La Bh del 8-V-89 con Hb de 7.6 gr%, reticulocitos corregidos de 0.45%, plaquetas de 12000 / mm<sup>3</sup>, leucocitos de 950 / mm<sup>3</sup> con CAN de 95 / mm<sup>3</sup>. AMO del 8-V-89 celularidad disminuida 4+, megacariocitos ausentes, relación E/M 1:24, eritroblastos 4%, granulocitos jóvenes 15%, granulocitos adultos 1%, linfocitos 74%, basófilos tisulares 4%, células plasmáticas 1%, médula ósea sugestiva de anemia aplásica. La BMO del 12-V-89 con celularidad del <10%, interpretada como anemia aplásica. De acuerdo con los criterios de Cammita se clasificó como anemia aplásica severa. Recibió apoyo transfusional con concentrados plaquetarios profilácticos y paquete globular para corrección del síndrome anémico. Inició tratamiento con oximetolona a dosis estándar por vía diaria, y fue evaluado al tercer mes con los criterios de Champlin resultado una respuesta completa (Hb de 14.4gr%, CAN 3000/mm<sup>3</sup>, cuenta plaquetaria de 21 000 / mm<sup>3</sup>). La cuenta plaquetaria tiende a incrementarse constantemente en su última evaluación del 1-12-93 Hb 15.4 gr%, CAN 4500/mm<sup>3</sup> y plaquetas 32 000/mm<sup>3</sup>. Este paciente no presentó recaída durante un seguimiento de 42 meses.

**CASO CLINICO 2.**

Masculino de 8 años de edad, originario de Michoacan y residente del estado de México. Antecedente de importancia presenta hemorragias desde los 4 años de edad, padeció sarampión y varicela durante su infancia. Inicio su padecimiento en julio de 1990, con palidez progresiva de tegumentos, gingivorragia escasa, fiebre no cuantificada. La exploración física de septiembre de 1990 reveló una frecuencia cardíaca de 120 por minuto, temperatura de 38 grados centígrados, palidez de tegumentos de 2+, campos pulmonares con estertores basales derechos, área precordial hiperdinámica, Bh del 20-ix-90 con Hb de 11.7gr%, plaquetas 21000/mm3, leucocitos de 1000/mm3, con CAN de 240/mm3, AMO de 20-IX-90 con celularidad disminuida de 4+, megacariocitos suaves, relación E/M 1:32.3, eritroblastos 3%, granulocitos jóvenes 0, granulocitos adultos 6%, linfocitos 79%, células plasmáticas 4%, basófilos tisulares 7%. Médula ósea importantemente hipocelular y sin megacariocitos, gran linfocitosis y aumento de basófilos tisulares, la imagen sugiere anemia aplásica. La BMO 23-IX-90 con celularidad del 15% reportada como anemia aplásica. Se clasificó con los criterios de Cammita como anemia aplásica severa y recibió manejo con antibióticos de amplio espectro por el síndrome febril con datos de localización a nivel pulmonar así como vigilancia estrecha de sangrados que pone en peligro la vida, se inicio manejo con oximetolona en octubre de 1990 y al tercer mes se evaluó con los criterios de Champlin como una respuesta completa. (Hb 9.7gr%, plaquetas de 99000 / mm3, CAN de 2170 /mm3). Durante un seguimiento de 27 meses el paciente ha presentado mejoría de las cuentas sanguíneas e independencia del tratamiento de sostén.

## CASO CLINICO 3

Masculino de 7 años de edad originario y residente del estado de México. Antecedentes de importancia tío materno con diagnóstico de leucemia aguda. Inicio su padecimiento en 1990 con epistaxis ocasionales, posteriormente se agregó petequias en sitios de presión y después cianosis de esfuerzo y fatiga fácil. se exploró en diciembre de 1990 revelando frecuencia cardíaca de 100 por minuto, palidez de tegumentos, fondo de ojo normal, algunas petequias, y resto normal, BH del 4-dic-90 con Hb de 7.1gr%, plaquetas de 21000/mm<sup>3</sup>, leucocitos de 5000/mm<sup>3</sup>, CAN de 1800/mm<sup>3</sup>. BMO 15-dic-90 con celularidad disminuída, megacariocitos ausentes, relación E/M de 1:3.3, eritroblastos 23%, granulocitos jóvenes 17%, granulocitos adultos 28%, linfocitos 28%, células plasmáticas 2%, médula ósea moderadamente hipocelular, se sugiere toma de biopsia para confirmar diagnóstico. BMO 29-dic-90 con celularidad del 50%, médula ósea discretamente hipocelular y con disminución de la relación mielóide eritroide: Hipoplasia de médula ósea. Se clasificó con los criterios de Cammita como anemia aplásica moderada y recibió tratamiento con peques globulares y medidas de profilaxis para infección y hemorragia. Inicio oximetolona en enero de 1991, al tercer mes se evaluó con los criterios de Champlin como una respuesta parcial (Hb 7 gr%, plaquetas 35000/mm<sup>3</sup>, CAN 1254/mm<sup>3</sup>) durante su evolución ha persistido trombocitopénico por 256 meses de seguimiento.

**CASO CLINICO 4**

Masculino de 4 años de edad originario y residente del estado de México con los siguientes antecedentes de importancia abuelo paterno muerto por cáncer brocogénico, abuela materna con infarto del miocardio y tía materna diabética, padeció de sarampión en abril de 1990, inicio su padecimiento actual en septiembre de 1990 con palidez progresiva de tegumentos, disnea de esfuerzo, y fatiga fácil, La exploración de septiembre del 1990 mostró palidez de tegumentos de 4+, fondo de ojo normal, área precordial hiperdinámica, con soplo holosistólico plurifocal, sin irradiaciones, resto normal. Bh de 3-IX-90 con Hb 3.3gr%, plaquetas 10 000/mm<sup>3</sup>, leucocitos 16000/mm<sup>3</sup>, CAN 480/mm<sup>3</sup>. AMO del 10-IX-90 con celularidad disminuída 3+, megacariocitos ausentes, relación E/M de 1:12.8, eritroblastos 35%, granulocitos jóvenes 6%, granuocitos adultos 30%, monocitos 2%, linfocitos 21%, células plasmáticas 2%, médula ósea moderadamente hipocelular con megacariocitos ausentes e hiperplasia eritroide se sugiere toma de biopsia. BMO del 15-IX-90 con celularidad del 60% sin interpretación. Se clasificó como anemia aplásica moderada por los criterios de Cammita. Recibió manejo con paquetes globulares para el síndrome anémico, y medidas de profilaxis. Inicio oximetolona en octubre de 1990, al tercer mes se evaluación los criterios de Champlin como una respuesta parcial, su seguimiento de 5 meses por abandono el tratamiento.

## CASO CLINICO 5

Femenino de 10 años de edad originario y residente de Tlaxcala sin antecedentes de importancia su padecimiento actual en diciembre de 1991 con palidez de tegumentos, disnea de esfuerzo progresiva, fatiga fácil y lipotimias. A la exploración en dic de 1991 se corroboró palidez de tegumentos 2+, fondo de ojo normal, área precordial hiperdinámica con soplo holoistólico, resto normal, BH del 22-dic-91 con Hb de 8.9gr%, plaquetas de 9000/mm<sup>3</sup>, leucocitos de 21000/mm<sup>3</sup>, CAN de 200/mm<sup>3</sup>. AMO del 22-dic-91 con celularidad disminuída 4+, megacariocitos ausentes, relación M/E de 1:6.1, eritroblastos 14%, granulocitos jóvenes 5%, granulocitos adultos 8%, monocitos 3%, linfocitos 52%, células plasmáticas 11%, médula ósea importamente hipocelular con megacariocitos ausentes linfocitosis intensa e incremento de células plasmáticas, la imagen sugiere anemia aplásica, BMO 31-dic-94 con celularidad del 20%: Por los criterios de Cammita se clasificó como una anemia aplásica severa. Fue tratada con concentrados plaquetarios profilácticos y medidas preventivas de infección. Inicio tratamiento con oximetolona en dic-91. La evaluación al tercer mes revela una respuesta completa con Hb de 14.6gr%, plaquetas e 50 000/mm<sup>3</sup>, CAN de 1786/mm<sup>3</sup>. Durante un seguimiento de 12 meses la paciente ha persistido con trombocitopenia moderada.

## CASO CLINICO 6

Masculino de 12 años de edad originario y residente del estado de Guanajuato, sin antecedentes de importancia. Inicio su padecimiento en abril de 1982 con gingivorragias acompañadas de Petequias generalizadas y algunas equimosis espontáneas, fiebre no cuantificada y palidez progresiva de tegumentos 8 meses después se exploró con los siguientes hallazgos clínicos frecuencia cardíaca 112 por minuto, palidez de tegumentos 4+, Petequias generalizadas y equimosis en sitios de venopunción, área precordial hiperdinámica con soplo holosistólico plurifocal de intensidad III/IV, resto normal. BH del 12-XI-82 con Hb de 2.1gr%, plaquetas 4000/mm<sup>3</sup>. leucocitos de 2000/mm<sup>3</sup>, CAN de 600/mm<sup>3</sup>. AMO del 12-XI-82 con celularidad disminuída de 4+, megacariocitos ausentes, relación E/M de 0:100, eritroblastos 0, granulocitos jóvenes 3%, granulocitos adultos 4%, eosinófilos 1%, linfocitos 90%, basófilos 4%, médula ósea importantemente hipocelular con megacariocitos ausentes y gran infiltrado linfóide con ligero incremento de basófilos tisulares: Sugieren anemia aplásica. La BMO con celularidad de 5% se clasificó como anemia aplásica severa por los criterios de Cammita. Recibido paquetes globulares hasta corrección del síndrome anémico y concentrados plaquetarios profilácticos. Inicio con oximetolona XI-82 y al tercer mes según los criterios de Champlin se clasificó como una respuesta parcial (Hb de 4.2gr%, plaquetas de 10 000/mm<sup>3</sup>, CAN de 1030/mm<sup>3</sup>). Durante un seguimiento de 7 meses el paciente sólo presentó mejoría de la cifra de hemoglobina y deterioro de las otras series, los neutrófilos descendieron hasta el 50% de los valores iniciales: No obstante el paciente se ha mantenido bien clínicamente.

## CASO CLINICO 7

Femenino de 14 años de edad originario y residente del estado de México. Antecedentes de importancia abuela materna con infarto del miocardio y ella padeció varicela a los 3 años. Inicio su padecimiento actual en enero de 1993, con gingivorragias escasas, un mes después presento sangrado transvaginal importante, lo que condiciona, palidez de tegumentos, disnea de esfuerzo, lipotimias y en una ocasiona pérdida del estado de despierto. Se exploro en enero de 1993 encontrado palidez de tegumentos de 4+, huellas de sangrado en encías, área precordial hiperdinámica con soplo holosistólico plurifocal, sin irradiaciones, abdomen normal, genitales externos con desarrollo normal, persistencia del sangrado transvaginal, BH del 10-III-93 con Hb de 5gr%, plaquetas de 39000/mm<sup>3</sup>, leucocitos 4100/mm<sup>3</sup>, CAN de 328/mm<sup>3</sup>. AMO del 11-III-93 con celularidad disminuída 4+, megacariocitos ausentes, relación E/M 0:100, eritroblástos 0%, granulocitos jóvenes 0%, granulocitos adultos 0%, linfocitos 90%, basófilos tisulares 10%, la imagen parece corresponder a anemia aplásica: BMD del 26-III-93 con celularidad del 15% sin megacariocitos. Anemia aplásica. Según los criterios de Champlin se clasificó con anemia aplásica severa. Recibió apoyo con paquetes globulares para corregir el síndrome anémico y concentrados plaquetarios para el sangrado transvaginal asociados a clomandínona vo. Inicio con oximetolona en 25-III-93. Se egreso sin sintomatología atribuible a anemia o trombocitopenia: Se desconoce su evolución por abandono de tratamiento.

**CASO CLINICO 8**

Masculino de 15 años de edad, originario y residente del estado de Guerrero. Antecedentes de importancia padeció varicela a los 3 años de edad. Inicio su padecimiento actual en II-93 con gingivorragias escasas, acompañada de petequias, y equimosis espontáneas: Un mes después se agregó disnea de esfuerzo progresiva hasta los medianos esfuerzos y fiebre no cuantificada. Fue explorado en III-93 revelando una frecuencia cardíaca de 130 / minuto, temperatura de 38 grados centígrados, palidez de tegumentos 2+, fondo de ojo normal, presencia de taponamiento anterior de nariz izquierda, orofaringe hiperémica con hipertrofia de amígdalas, área precordial hiperdinámica con soplo holosistólico plurifocal, abdomen normal. BH del 31-III-93 con Hb de 10.8gr%, plaquetas 20 000/mm<sup>3</sup>, leucocitos 1000/mm<sup>3</sup>, CAN 210/mm<sup>3</sup>. AMO del 31-III-93 con celularidad disminuída de 4+, megacariocitos ausentes, relación E/M de 1:99, eritroblastos 1%, granulocitos jóvenes 0%, granulocitos adultos 2%, linfocitos 97%, células plasmáticas 1%. BMO 12-IV-93 con celularidad del 10% compatible con anemia aplásica, Con los criterios de Cammita de clasificó como anemia aplásica severa. Se trato con concentrados plaquetarios y antibióticos de amplio espectro. Inicio con oximetolona en 13-IV-94. Dicho manejo fue llevado irregularmente por 6 meses, sin presentar respuesta de acuerdo a los criterios de Champin (Hb de 9.8gr%, plaquetas de 1000/mm<sup>3</sup>, CAN 418/mm<sup>3</sup>). Durante este período de tiempo el paciente presento deterioro de las cifras celulares y clínico con síndrome anémico y purpúrico lo que amerito manejo intrahospitalario, sin mejoría. Se egreso por alta voluntaria sin conocer su evolución posterior.

## CASO CLINICO 9

Masculino de 14 años de edad originario y residente de Guanajuato. Antecedentes de importancia padeció de tos ferina a los 3 años de edad. Inicio su padecimiento en II-93 con síndrome purpúrico leve, el cual se generalizó, luego se agregó palidez de tegumentos, fatiga fácil, y somnolencia: Se reviso en III-90 y se encontró palidez de tegumentos, síndrome purpúrico en sitios de presión y algunas equimosis en sitios de venopunción, área precordial hiperdinámica con soplo holosistólico plurifocal II/IV abdomen normal, BH 14-III-93 con Hb de 10.8gr%, plaquetas 16000/mm<sup>3</sup>, leucocitos de 900/mm<sup>3</sup> y CAN de 390/mm<sup>3</sup>. AMO del 15-III-93 con celularidad normal, megacariocitos disminuidos 4+, eritroblastos del 61%, granulocitos jóvenes 2%, granulocitos adultos 6%, linfocitos 20%, células plasmáticas 1%, Médula ósea normocelular con disminución importante de megacariocitos y depresión severa del tejido granulocitario además de hiperplasia del tejido eritroide y algunos histiocitos con panfagocitosis. se sugiere toma de biopsia. BMO con celularidad del 60% y sin megacariocitos: De acuerdo a los criterios de Cammita se clasificó como anemia aplásica moderada: Recibió manejo con oximetolona y al tercer mes de acuerdo a los criterios de Champlin fue una respuesta parcial (Hb 12.2gr%, plaquetas 8000/mm<sup>3</sup>, CAN 1450/mm<sup>3</sup>). Durante el seguimiento de 9 meses el paciente presento mejoría de dos líneas celulares, la eritroide y granulocitaria, completando los criterios de respuesta completa (Hb 23-dic-93 con plaquetas de 168 000/mm<sup>3</sup>).

## CASO CLINICO 10

Masculino de 13 años de edad originario y residente de Tlaxcala. Antecedente de importancia padeció sarampión y varicela durante su infancia y estuvo en contacto con mielotóxicos del tipo de los insecticidas durante 6 meses previos a su padecimiento, el cual inicio en enero de 1993 con epistaxis escasa, esporádica, posteriormente profusa con palidez importante de tegumentos, disnea de esfuerzo evolutiva hasta los mínimos esfuerzos, con equimosis y petequias diseminadas. Se exploro el 16-III-93 con frecuencia cardíaca de 120 / minuto, temperatura de 39 grados centígrados, masculino de edad aparente igual a la cronológica en malas condiciones generales, con palidez de tegumentos, 4°, epistaxis por nariz derecha, múltiples equimosis y petequias, orofaringe muy hiperémica con hipertrofia de amígdalas y exudado mucopurulento en su superficie. Área precordial hiperdinámica con soplo holosistólico plurifocal sin irradiaciones, abdomen normal.

BH 17-III-93 con Hb de 7gr%, plaquetas de 12000/mm<sup>3</sup>, leucocitos de 1000/mm<sup>3</sup>, CAN de 100/mm<sup>3</sup>, AMO del 17-III-93 con celularidad normal, megacariocitos ausentes, relación E/M de 1:1.2, megacariocitos ausentes granulocitos jóvenes 14%, granulocitos adultos 5%, eosinófilos 6% basófilos 2%, linfocitos 28%, células plasmáticas 13%, médula ósea normocelular con hiperplasia eritroide y tendencia a la megaloblastosis así como panfagocitosis. se sugiere toma de biopsia de hueso. BMO del 2-IV-93 con celularidad del 30% compatible con hipoplasia medular. se clasificó como anemia aplásica severa según los criterios de Cammita y recibió apoyo con paquetes globulares para corrección del síndrome anémico y antibióticos para proceso infeccioso en paciente neutropénico, Inicio con oximetolona y al tercer mes se evaluó con los criterios de Champlin como una respuesta parcial (Hb de 8.9gr%, plaquetas 10 000/mm<sup>3</sup>, CAN 55/mm<sup>3</sup>). Durante su seguimiento de 9 meses el paciente presento descompensaciones hematológicas con manejo hospitalario y desarrollo de síndrome de Cushing yatrogéno actualmente el paciente se encuentra estable pero persiste con citopenias graves.

## CASO CLINICO 11

Femenino de 6 años de edad originario y residente del estado de Guerrero. Antecedentes de importancia padeció enfermedades exantémicas de la infancia y contacto con insecticidas y herbicidas por 3 años previos. Inicio su padecimiento actual en septiembre de 1993 con gingivorragia escasa, posteriormente más frecuente y abundante sin causa aparente, acompañada de petequias y palidez de tegumentos, palpitations y fatiga fácil. Se reviso en octubre de 1993 encontrado una frecuencia cardíaca de 120 / minuto, temperatura de 37 grados centígrados, palidez de tegumentos 3+, fondo de ojo normal, área precordial hiperdinámica con soplo holosistólico plurifocal. Abdomen normal. BH del 1-X-93 con celularidad disminuida 4+, megacariocitos ausentes, relación E/M de 1:49, eritroblastos 2%, granulocitos jóvenes 4% granulocitos adultos 4%, monocitos 2%, células plasmáticas 2%, linfocitos 85%, médula ósea importantemente hipocelular, con megacariocitos ausentes, y depresión de todas las series. La imagen es sugestiva de anemia aplásica. BMO 2-X-93 con celularidad 15% y sin megacariocitos. se clasificó como anemia aplásica severa por los criterios de Cammita. Recibió tratamiento intensivo de sostén con paquetes globulares y concentrados plaquetarios así como profilaxis para infección. Inicio tratamiento con oximetolona el 1-X-93. 3 meses después según los criterios de Champlin tuvo una respuesta parcial (Hb 10.6gr%, plaquetas 11 000/mm<sup>3</sup>, CAN 630/mm<sup>3</sup>). Durante un seguimiento de 14 meses, la paciente ha presentado descompensaciones del síndrome anémico con manejo intrahospitalario, ha persistido con trombocitopenia severa y neutropenia severa sin infección apesar de las condiciones precarias en las que vive.

#### IV.- DISCUSION.

La anemia aplásica es un síndrome con una incidencia variable de acuerdo a las distintas regiones geográficas en las que influyen factores genéticos, ambientales y criterios de tratamiento. En México se ha reportado una frecuencia elevada, sin precisarse hasta el momento la incidencia (42). En este estudio se encontró una frecuencia de 1.1 casos / 1000 egresos en la unidad de Pediatría del Hospital General de México, semejante a la reportada previamente en el Hospital Infantil de México (41).

De los pacientes analizados, la mayoría correspondió a una edad superior a la reportada anteriormente para niños mexicanos (42). En la literatura se ha reportado una frecuencia de anemia aplásica idiopática entre el 40 a 90% dependiendo del país implicado (26). En este estudio a ningún paciente se logro identificar una causa de su enfermedad, y sólo en dos de ellos hubo evidencia de exposición a mielotóxicos, hecho anteriormente notificado como frecuente en niños mexicanos con anemia aplásica (8,42).

Se ha descrito una curva de mortalidad bimodal para los pacientes con anemia aplásica, con 50% de muertes durante los primeros 3 meses. En este caso la mortalidad temprana no se ha presentando en ningún casos de anemia aplásica severa. Estos pacientes se evaluaron con los criterios de Cammita para severidad y los Champlin para respuesta. Lo cual quizá corresponde al grupo de pacientes con anemia aplásica severa que sobreviven 3 meses después de su diagnóstico y presentan una evolución semejante a los pacientes con anemia aplásica moderada. Estos resultados tiene similitud con reportes previos (6) y contraste con otros (32) de pacientes mexicanos con anemia aplásica tratados con androgénos. Por ello considero indispensable identificar las características de los pacientes con sobrevida durante los primeros tres meses después del diagnóstico, por su buen pronóstico, hecho que permitirá asignarlos a una estrategia de tratamiento más adecuada.

Los 11 pacientes reportados aquí tuvieron una sobrevida superior a 3 meses, y ninguno de ellos hasta el momento ha fallecido. Excepto el paciente número 8 quien no presento respuesta. No se ha podido explicar este comportamiento si sólo es debido al tratamiento de sostén intensivo que se administro y que se sabe mejora el pronóstico de los pacientes con anemia aplásica (41), o se debe al efecto de los androgénos. Aun así estos resultados no tiene soporte de acuerdo a la experiencia mundial. Tal motivo nos indujo a reflexionar sobre las diferencias étnicas y ambientales que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad. Por otro lado las medidas más efectivas para el tratamiento de los pacientes con anemia aplásica no están disponibles en todas las pares del mundo ni son accesibles para todos los pacientes en un momento dado. En nuestro medio la terapia inmunosupresora ni el TMO son una realizada cercana, por otro lado las repercusiones sistémicas de estos tratamientos y la mortalidad son elevadas con dichas opciones terapéuticas, por lo cual es de vital importancia considerar sus indicaciones. Hasta el momento para los pacientes con anemia aplásica del Hospital General de México se dispone sólo de tratamiento de sostén y androgénos con toxicidad baja y a un costo accesible para todos. Desde 1969 el Dr. Sánchez Medal reportó que el tratamiento con androgénos es util en pacientes con anemia aplásica , desafortunadamente este tipo de observaciones se llevaron acabo sin tomar en cuenta la severidad de la enfermedad (6), en estudios posteriores no se observo este beneficio en pacientes con anemia aplásica severa y se demostró que la mejor terapéutica era el TMO y que para pacientes sin donador el tratamiento inmunosupresor con o sin androgénos. La utilidad de estos tratamientos requiere de más análisis críticos comparativos en pacientes sin tratamiento previo, pues los resultados obtenidos hasta ahora en algunos casos no permite evaluar si el beneficio se debio a la terapia más reciente o es un efecto combinado de la anterior o un efecto tardío de la misma. Por otro lado se permitirá hacer una estandarización de los tratamientos en los posible, pues los criterios de manejo han variado mucho así como la eficacia de algunos preparados empleados. Así como será imperativo demostrar cual es el valor real de las mejoras en las técnicas de sostén en estos pacientes (32,45,48,49).

## V.- CONCLUSIONES.

- 1) La anemia aplásica es una enfermedad poco frecuente en niños, con una frecuencia encontrada en 5 años de 1.1 / 1000 egresos, considerada como alta.
- 2) Se encontró en 11 pacientes con anemia aplásica ( 8 hombres y 3 mujeres), una edad predominante de más de 10 años en 7 niños, en ninguno se identificó alguna etiología, 8 casos fueron calificados como anemia aplásica severa y 3 como anemia aplásica moderada. Ninguno presentó evidencia clínica o de laboratorio y gabinete de infección o hemorragia que pusiera en peligro su vida. La respuesta al tratamiento en 8 pacientes sugiere beneficio de los andrógenos en el tratamiento de la anemia aplásica severa idiopática en niños.

## VI.- BIBLOGRAFIA.

- 1.- International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA 1986;256:1749-57.
- 2.- Ozsoylu S., Transient hipoplastic anemia in childhood. Am. J. of Hematol. 1992;40:240-1.
- 3.- Marsh J., Chang J., Testa G., et al. The hematopoietic defect in aplastic anemia assessed by long term marrow culture. Blood 1990; 76:1748-57-
- 4.- Cammita B., Thomas E., Nathan G., et al. a prospective study of androgens and bone marrow transplantation of severe aplastic anemia. Blood 1979;53:540-4.
- 5.- Rozman C., Martin P., Nomdedeu B., et al Criteria of severe aplastic anaemia. Lancet 1987;2:955-7.
- 6.- Sánchez Medal L., Gómez Leal A., Duarte L., et al. Anabolic androgenic steroids in the treatment of aplastic anemia. Blood 1969;34:285-300.
- 7.- Hernández Nieto L., Urbano A., Galera H., et al. Bening Liver cell adenoma associated with long term administration of an androgenic anabolic steroid.(methandienone). Cancer 1977;40:1761-4.
- 8.- Gascon P., Zoumbos N. Young N., Lymphocyte abnormalities in aplastic anemia: implications for the mechanism of action of antithymocyte globulin. Blood 1985;65:407-13.
- 9.- Champlin R., Ho W., Gale P., Do androgens enhance response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. Blood 1985;6:184-6.
- 10.- Bacigalupo A., Giordano D., Van Lint M., et al. Bolus methylprednisolone in severe aplastic anemia. New Engl. J. Med. 1979;300:501-11.
- 11.- Marin P., Nomdedeu R., Riviera M., et al. Cyclosporin A versus antithymocyte globulin in severe aplastic anaemia. Br. J. Hematol. 1989;73:285-6.

- 12.- Frickhofen N., Kaltwasser P., Immunosuppressive treatment of aplastic anemia: a prospective randomized multicentric trial evaluating antithymocyte globulin. (GAL) versus cyclosporin A and GAL. *Blut* 1988;56:191-2.
- 13.- Champlin R., Feig A., Sparks S., et al. Bone marrow transplantation from identical twins in the treatment of aplastic anemia: Implications for the pathogenesis of the disease. *Br. J. Hematol.* 1984;55:455-63.
- 14.- McGlave B., Haake R., Müller W., et al. Therapy of severe aplastic anemia in young adults and children with severe aplastic anemia with allogenic bone marrow transplantation. *Blood.* 1987;70:1325-30.
- 15.- Champlin R., Horowitz M., Van Bakkum W., et al. Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood.* 1989; 73:606-13
- 16.- Bortin M., Gale P., Rimm A., et al. Allogenic bone marrow transplantation for 114 patients with severe aplastic anemia. *JAMA* 1981;245:1132-8.
- 17.- Bacigalupo A., Frassoni F., Von Lint M. Acyclovir for the treatment of severe aplastic anemia. *New. Engl. J. Med.* 1984;310:1606-7.
- 18.- Vadhan S., Buescher S., Broxmeyer E., et al. Stimulation of myelopoiesis in patients with aplastic anemia by recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor. *New Wngl. J. Med.* 1988;319:1628-34.
- 19.- Kojima S., Tsuchida M., Marsuyama T. Myelodysplasia and leukemia, after treatment of aplastic anemia with G-CSF- *New Engl. J. Med.* 1992;326:1294-5.
- 20.- Martin P., Riviera T. Aplasia Medular. *Medicine* 1992;6(12):519-22.
- 21.- Cammita B., Storb R., Thomas D. Aplastic anemia: II Pathogenesis, diagnosis, treatment, pronostic. *New Engl. J. Med.* 1982;306:712-8.

- 22.- Delgado L, Karpovich L., Marin L., et al. Low doses of high potency antithymocyte globulin (ATG) in severe aplastic anemia. Experience with the mexican ATG. *Acta Hematol.* 1989;81:70-4.
- 23.- Hibbs J., Frinckhofen N., Rosenfeld J., et al. Aplastic anemia and viral hepatitis no A no B, no C?. *JAMA* 1992;267:2051-4.
- 24.- Bray L, Taylor B., O'Donnell R. Comparison of the erythropoietin response in children with aplastic anemia, transient erythroblastopenia and iron deficiency. *J. of Pediatrics.* 1992;120:528-32.
- 25.- Nissen Catherine The pathophysiology of aplastic anemia. *Seminars Hematol.* 1991;28:313-8.
- 26.- Gale P, Champlin R., Feig S., et al. Aplastic anemia: biology and treatment. *Annals of Intern. Med.* 1981;95:477-94.
- 27.- Najean Y. Long term follow up in patients with aplastic anemia. *Am. J. Med.* 1991;71:543-51.
- 28.- Mehta J., Singal S., Mehta BC. Low dose cyclosporin for severe aplastic anemia. *Am. J. of Hematol.* 1992;40:73-4.
- 29.- Low Beer T., Scott G. Polycythemia in androgen dependent aplastic anaemia. *Br. Med. J.* 1976;40:197-8
- 30.- Raghavendra R., Audrey K., Brown K., et al. Aplastic anemia with fetallike erythropoiesis following androgen therapy. *Blood.* 1976;32:712-8.
- 31.- Allen D., Fine M., Thomas F., et al. Oxymetholone therapy in aplastic anemia. *Blood* 1968;32:83-90.
- 32.- Morales P., Sánchez G., Chávez E., et al. Avances en el tratamiento de anemia aplásica. *Gac. Med. Méx.* 1992;128:225-37

- 33.- Gluckman E., Horowitz M., Champlin R., et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia, influence of conditioning and graft versus host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood*. 1992;79:269-75.
- 34.- Bagheri S., Boyer L. Peliosis hepatis associated with androgenic anabolic steroid therapy. A severe form of hepatic injury. *Ann. Intern. Med.* 1974;81:610-8.
- 35.- Shahidi N., Crigler J. Evaluation of growth and of endocrine systems in testosterone-corticosteroid treated patients with aplastic anemia. *J. Pediatr.* 1976;70:233-42.
- 36.- DeLamore W., Geary G. Aplastic anemia, acute myeloblastic leukemia and oxymetholone. *Br. Med. J.* 1971;2:743-5.
- 37.- Meadows A., Lawrence N., Valdespina M. Hepatoma associated with androgen therapy for aplastic anemia. *J. Pediatr.* 1974;84:109-10.
- 38.- Natloub Y., Brunning R., Diane A., et al. Severe aplastic anemia preceding acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1993;71:264-8.
- 39.- Cao Q., Liu J. Change of thyroid function in 50 patients with aplastic anemia. *Am. J. Hematol.* 1992;39:304-6.
- 40.- Kojima S., Kodera Y. Hematopoietic growth repressed by marrow stromal cells from patients with aplastic anemia. *Blood* 1992;79:2256-61.
- 41.- Witherspoon R., Storb R., Pape M. et al. Cumulative incidence of secondary solid malignant tumors in aplastic anemia patients given marrow grafts after conditioning with chemotherapy alone. *Blood*. 1992;79:289-92
- 42.- Dorantes S., et al. Anemia Aplástica: simposio. *Gac. Med. Mex.* 1989;125:341-60.
- 43.- Wun T., Lewis J. Clonal remission in aplastic anemia after treatment with antithymocyte globulin. *Am. J. Hematol.* 1992;40:229-31.
- 44.- Tichelli A., Gratwohl A., Nissen C., et al. Morphology in patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin. *Blood*. 1992. 80:337-45.

- 45.- Doney K., Pepe M., Storb R. et al. Immunosuppressive therapy of aplastic anemia: results of a prospective randomized trial of antithymocyte globulin. (ATG): Very high dose methylprednisolone and oxymetholone. *Blood* 1992;72:2566-71.
- 46.- Krantz S. Special feature: New Therapies for aplastic anemia. *Am. J. Med. Sci.* 1986;291:371-9.
- 47.- Marsh J., Hows A., Bryett S., et al. Survival after antithymocyte globulin therapy for aplastic anemia depends on disease severity. *Blood* 1987;79:1046-52.
- 48.- Hinterberger M., Hinterberger W., Hockern P. et al. Treatment of severe aplastic anemia with combined immunosuppression antithymocyte globulin and high doses methylprednisolone. *Acta Haematol.* 1988;78:196-201.
- 49.- Beilory L., Wrogh R., Nienhuis W., et al. Antithymocyte globulin hypersensitivity in bone marrow failure patients. *JAMA* 1988;260:3164-7.