



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

103
201

ANEMIA APLASTICA.



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

TRABAJO ESCRITO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

NORA ELMA RONQUILLO HERNANDEZ



FACULTAD DE
QUIMICA

México, D.F.

1995

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

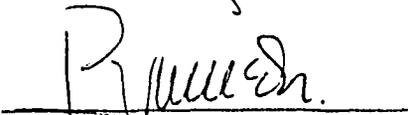
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE	PROF. BLAS LOTINA HENNSEN
VOCAL	PROF. HOMERO HERNANDEZ MONTES
SECRETARIO	PROF. GUILLERMO GONZALEZ VARGAS
1er. SUPLENTE	PROF. SATURNINO DE LEON CHAPA
2do. SUPLENTE	PROF. ANA ESTHER AGUILAR CARDENAS


~~ASESOR: G.F.B. GUILLERMO GONZALEZ VARGAS~~


SUSTENTANTE: NORA ELMA RONQUILLO HERNANDEZ

CONTENIDO

I.	INTRODUCCION.....	3
II.	GENERALIDADES.....	6
	1. Hematopoyésis normal	7
	1.1. Localización, estructura y función de la médula ósea.	7
	1.1.1. Localización de la médula ósea.....	7
	1.1.2. Estructura de los tejidos hematopoyéticos.....	10
	1.1.3. Función de la médula ósea.	22
	1.2. Regulación de la hematopoyésis.	29
	1.2.1. Mecanismos de regulación.	29
	1.2.2. Los factores estimuladores de la hematopoyésis.	30
	1.3. Modelos celulares que explican el proceso de la hematopoyésis.....	35
	1.3.1. Modelo del ciclo celular.	35
	1.3.2. Modelo jerárquico.....	35
	1.4. Diferenciación Hematopoyética.....	37
	2. Antecedentes y definición de la Anemia Aplástica.....	39
	3. Etiología de la Anemia Aplástica.....	42
	3.1. Etiopatogénesis de la Anemia Aplástica.....	42
	3.2. Clasificación etiológica de la Anemia Aplástica.	50

3.3. Agentes etiológicos en la Anemia Aplástica.	51
3.3.a. Patogénesis de la supresión reversible de la médula ósea y de la Anemia Aplástica debida al cloramfenicol.	57
4. Diagnóstico de la Anemia Aplástica.....	63
4.1. Diagnóstico diferencial con la anemia refractaria....	70
4.2. Diagnóstico diferencial con la hemoglobinuria paroxística nocturna.....	75
5. Tratamiento de la Anemia Aplástica.....	77
5.1.1. Retiro de los agentes (potencialmente) tóxicos..	77
5.1.2. Cuidado de soporte.....	78
5.1.3. Restauración de la Hematopoyésis.....	80
6. Pronóstico de la Anemia Aplástica.....	86
III CONCLUSIONES.....	92
IV. BIBLIOGRAFIA.....	94

I. INTRODUCCION.

La anemia aplástica es un trastorno de la función medular ósea caracterizada por la pérdida de células madre hematopoyéticas, reemplazamiento graso de la médula ósea y pancitopenia (23).

Aún recientemente, su descripción epidemiológica ha sido limitada, basándose principalmente en las estadísticas que los certificados de defunción demostraron en el Japón, colocando al Oriente como la región con la incidencia más alta de anemia aplástica (18).

Una revisión hecha por Sinco Angeles y colaboradores muestran que la frecuencia de anemia aplástica adquirida en nosocomios de naciones occidentales es significativamente menor con respecto a sus similares orientales y, en México la frecuencia anual fué superior a los de los occidentales con tendencia a igualarse a la observada en el oriente (20).

En 1981 se informó que en la mayoría de los reportes se registraba una incidencia de 2 a 5 casos por millón. Un cuarto de casos ocurre en pacientes jóvenes de menos de 20 años y un tercio en pacientes de más de 60 años (10).

Debido a que la pancitopenia que es la reducción de los tres elementos formes de la sangre, constituye la triada de datos que puede ser la resultante de un buen número de patologías; las variaciones observadas en la proporción de la incidencia de la anemia aplástica podría deberse a los problemas metodológicos tales como la investigación de casos, el criterio diagnóstico o la extensión de la población evaluada (23).

La primera descripción de la enfermedad fué hecha por Ehrlich en 1888 al efectuar el examen post-mortem de una mujer de 21 años quien murió de anemia severa y neutropenia. La autopsia reveló una médula ósea hipocelular. Sin embargo el término de anemia aplástica fué dado por Chauffard en 1904 .

Debido a que el examen de la médula ósea in vivo fué introducido hasta 1930 como un método de rutina, la enfermedad empezó a ser separada de otras enfermedades y es hasta recientemente que la anemia aplástica ha sido claramente identificada y diferenciada con respecto a otras enfermedades que también cursan con pancitopenia (23).

Actualmente se reconocen en la etiopatogénesis de la anemia aplástica la influencia de factores genéticos, inmunológicos y de contacto (tóxicos, radiaciones y agentes infecciosos entre otros) que dañan a la célula madre hematopoyética. Se señala que el 74% de los casos es de origen ideopático, 13% esta asociado posiblemente a drogas y un 5% se relaciona con la hepatitis (18).

En una sociedad industrializada existen muchos factores de riesgo y las posibilidades de que ocurra una exposición a compuestos potencialmente tóxicos es casi ilimitada, por lo tanto, el objetivo de éste estudio es señalar que por sus aspectos etiológicos existen grandes posibilidades de observar en nuestro país un aumento en la incidencia de la anemia aplástica ya que existe la exposición permanente de la población a los contaminantes ambientales y en algunas regiones del país a la contaminación industrial. si a esto se suma el manejo médico indiscriminado de fármacos mielotóxicos (por ejem. el cloranfenicol, las pirazolonas, etc.) y la práctica generalizada de la automedicación la probabilidad de aumentar los casos de esta enfermedad es grande.

II. GENERALIDADES

1. HEMATOPOYESIS NORMAL.

1.1. LOCALIZACION, ESTRUCTURA Y FUNCION DE LA MEDULA OSEA.

1.1.1. Localización de la Médula Osea.

El complejo proceso a través del cual se producen todas las células de la sangre recibe el nombre de hematopoyésis. Sin embargo, aún cuando existen varias zonas hematopoyéticas, la formación de las células sanguíneas es prerrogativa exclusiva de la médula ósea, y las células multipotenciales en los espacios contenidos en ella son, probablemente, el origen directo o indirecto de todas las células sanguíneas (8).

Las cavidades óseas se forman alrededor del quinto mes de la vida fetal y estas cavidades son los sitios exclusivos para la proliferación de granulocitos y megacariocitos. La actividad eritropoyética en esta etapa está confinada al hígado y al bazo, y es hasta el final del último trimestre del embarazo cuando el microambiente de la médula se torna adecuado para los eritroblastos (23).

Al nacimiento, las cavidades de la médula ósea están recubiertas por células hematopoyéticas y son los sitios únicos de actividad hematopoyética.

En los primeros años de la vida hay un equilibrio precario debido a la cantidad de células de la sangre de un infante que crece rápidamente y el espacio medular; siempre que aumenta la demanda de formación de glóbulos rojos de la sangre, se reactiva la hematopoyésis hepática y la esplénica. A la edad de cuatro años, aproximadamente, el crecimiento de las cavidades óseas ha sobrepasado el de la masa de células sanguíneas circulantes, observándose reserva de grasa (8).

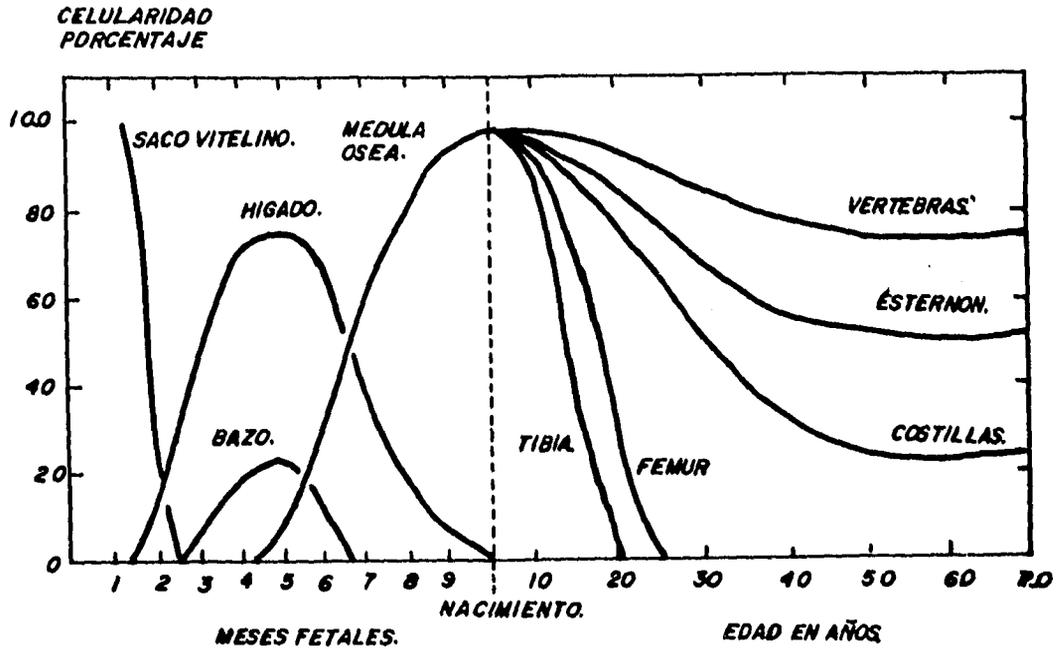
La sustitución de grasa tiene lugar, primero, en la diáfisis de los huesos largos periféricos y, segundo, poco a poco se difunde en dirección central hasta la edad aproximada de 18 años, cuando la médula ósea, hematopoyéticamente activa, se encuentra en vertebras, costillas, esternón, cráneo y las epífisis proximales de los huesos largos. Durante la vida adulta, la expansión de las cavidades óseas continua a causa de la resorción del hueso, y hay un aumento gradual en la cantidad de tejido graso existente en todas las zonas medulares óseas (8).

*Dada la abundancia del espacio medular óseo, raramente tiene lugar en la vida posterior una reactivación compensadora de zonas extramedulares, incluso durante los períodos de actividad hematopoyética acelerada. Cuando existe, la hematopoyésis extramedular suele indicar una formación sanguínea inadecuada (8).
Ver figura No. 1.*

HEMATOPOYESIS,

PRENATAL.

POSNATAL.



Expansión y regresión del tejido hematopoyético durante la vida fetal y la vida adulta.

Figura No. 1. (8)

1.1.2. Estructura del Tejido Hematocitopoyético.

En el hombre, los tejidos hematocitopoyéticos se dividen en dos tipos principales:

1.1.2.1. Tejido mieloide (médula ósea).

1.1.2.2. Tejido linfático. Para los fines de este trabajo no se abordará la descripción de este tejido.

1.1.2.1. Tejido mieloide.

En el adulto hay dos tipos de médula ósea: la roja y la amarilla. La médula roja es la que produce activamente glóbulos sanguíneos. La médula amarilla debe su color a la gran cantidad de grasa que contiene; sin embargo, conserva en potencia la capacidad de producir glóbulos rojos y en el caso de presentarse la necesidad urgente y sostenida de aumentar la producción de glóbulos rojos, parte de la médula amarilla se convierte en médula roja (12).

Componentes básicos del tejido mieloide.

Fundamentalmente son dos:

1.1.2.1.a. El estroma de tejido conectivo, que aunque delicado, proporciona un lecho tridimensional para las células hemáticas.

1.1.2.1.b. Células libres: son células hemáticas en diversas etapas de formación y maduración.

1.1.2.1.a. Estroma medular. El desarrollo del estroma es parte de la historia del desarrollo del hueso en cuya cavidad medular se forma.

Los huesos de las extremidades se desarrollan en lo que se llaman yemas de las extremidades, las cuales están compuestas de mesenquima. En la parte más central de una yema de extremidad las células mesenquimatosas empiezan a diferenciarse en células cartilaginosas, que forman sustancia intercelular a su alrededor, y pronto se pone de manifiesto un modelo cartilaginoso, que tiene los contornos del hueso que se formará en esa localización. La mayor parte del modelo cartilaginoso del futuro hueso tiene solo existencia temporal porque, a partir de su parte media, su sustancia intercelular se calcifica y sus células mueren. En tanto las células mesenquimatosas que rodean al modelo cartilaginoso del futuro hueso se han distribuido en una membrana celular que se denomina pericondrio (peri, alrededor; condrium cartilago).

Sin embargo, al mismo tiempo que empiezan a aparecer cavidades en el modelo cartilaginoso, las células más profundas del pericondrio se vuelven células formadoras de hueso y depositan una concha de hueso alrededor del cartilago. Como la membrana rodea ahora a una concha de hueso, el nombre de la membrana cambia de pericondrio a periostio (alrededor del hueso) (12). Ver figura No. 2

TEJIDO CARTILAGINOSO.

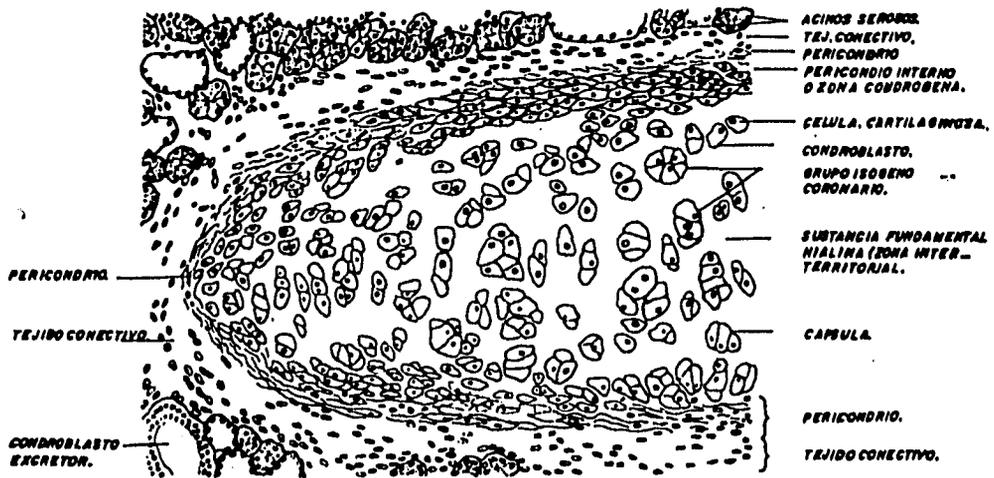


Figura No. 2. Imagen Histológica del tejido

Cartilaginoso (7)

Las células más profundas de esta membrana se llaman células osteogénicas, las cuales son competentes para diferenciarse tanto en células formadoras de cartilago, como células formadoras de hueso según su ambiente, ya sea vascular o avascular. La concha de hueso subperiostico que existe ahora sostiene al modelo cartilaginoso, en tanto que su parte más central queda acribillada por orificios irregulares.

No obstante, en uno o en unos cuantos puntos, según el hueso particular de que se trate, crece a través de un agujero una yema de células osteogénicas desde el periostio junto con ciertos capilares llamada yema perióstica, en la capa de hueso subperióstico, hasta que penetra en la sustancia del modelo cartilaginoso que en este momento como se dijo queda acribillado por agujeros.

Como resultado de los acontecimientos señalados hacia la cavidad medular logran en desarrollo del modelo cartilaginoso dos clases de células: las células osteogénicas y las células endoteliales de los capilares.

Es común que las células perivasculares se acompañen de capilares, y en esta etapa del desarrollo podría esperarse que las células perivasculares que crecen en la cavidad medular futura, junto con los capilares de la yema perióstica, sean relativamente indiferenciadas y, por lo tanto, capaces de diferenciarse en células

grasosas, células reticulares, fibroblásticas y también células del músculo liso de los grandes vasos sanguíneos, que se desarrollan en la cavidad medular a partir de la yema perióstica (12).

Así, hay tres clases de células que entran en lo que sería la cavidad medular en desarrollo de un modelo cartilaginoso del futuro hueso y que dan origen al estroma del tejido mieloide que se forma:

- Células osteogénicas*
- Células endoteliales*
- Células perivasculares de potencialidad considerable.*

Ciertas células perivasculares se vuelven fibroblásticas y forman colágena alrededor de los vasos sanguíneos más grandes. Se piensa también que otras células perivasculares originan células grasosas; unas más dan origen a células reticulares que forman fibras reticulares finas en la médula ósea, mientras que, por otra parte, algunas dan origen a células de músculo liso de los vasos sanguíneos.(12)

1.1.2.3. Células libres.

Las células hemáticas representan una categoría de células libres del tejido conectivo, las cuales no están unidas a otras células ni sujetas a una posición por

sustancias intercelulares. Son producidas por los tejidos hematopoyéticos y, al entrar al torrente sanguíneo, quedan suspendidas en el plasma sanguíneo, la parte líquida de la sangre. En términos generales, estas células se subdividen en 1) glóbulos rojos de la sangre o eritrocitos que toman ese color a causa de su contenido de hemoglobina; 2) glóbulos blancos de la sangre o leucocitos que apiñados toman color blanco; y 3) plaquetas sanguíneas, que son pequeños fragmentos de citoplasma de los megacariocitos medulares (6).

Además de las plaquetas sanguíneas, los eritrocitos maduros son las únicas células del cuerpo que carecen de núcleo. Aunque poseen un núcleo durante su desarrollo, lo expulsan antes de entrar a la circulación. Al contrario, los leucocitos conservan sus núcleos, los cuales toman una forma característica para cada tipo de leucocito. Las plaquetas y los eritrocitos llevan a cabo importantes funciones en la sangre, la mayoría de los leucocitos desempeñan sus cometidos especializados después de haber abandonado el torrente sanguíneo y haber entrado al tejido conectivo laxo. De aquí que los leucocitos sean células hemáticas principalmente en el sentido de que utilizan a la sangre como medio de transporte (6)

La médula ósea es sostenida en el hueso mediante un armazón de arterias ramificadas que pasan hacia el exterior por las paredes del propio hueso. Las arterias son sujetas por un poco de tejido conectivo. Como medios de conexión entre los lados arteriales y venosos de la circulación, hay en la médula una cantidad

innumerable de conductos tubulares cubiertos por células endoteliales denominados sinusoides, la sangre se libera en las sinusoides para luego desplazarse y alcanzar una vena. Su diámetro es relativamente grande, permitiendo que exista una circulación lenta de sangre a través de las mismas. Las observaciones al microscopio electrónico los muestra revestidos con endotelio que difiere poco del que reviste al resto del sistema vascular. Además de ser mucho más anchos, los sinusoides se distinguen también de los capilares ordinarios porque no poseen una membrana basal continua relativamente bien desarrollada. Esta membrana basal, según se ve en la superficie externa de sus células endoteliales, es delgada y discontinua (8). Ver figura No. 3

**DIAGRAMA ESQUEMATICO
DE LA CIRCULACION
DE LA MEDULA.**

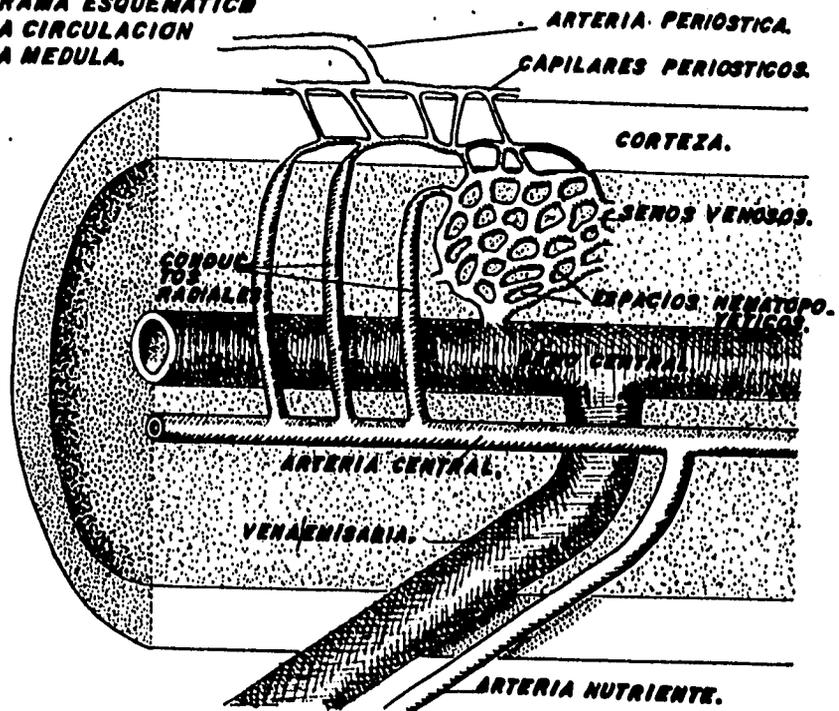


Figura No. 3 Diagrama esquemático de la circulación de la médula (23).

Puede resumirse que, estructuralmente, la médula ósea está bien organizada con un patrón radiado de senos venosos e hileras de tejidos hematopoyéticos. Las hileras están atravesadas por el flujo arterial que drena a los senos venosos centrales a través de una membrana basal fenestrada, parcialmente cubierta en su interior por células endoteliales y en su exterior por células reticulares (8).

Las proyecciones de las células reticulares subdividen a las hileras y les proporcionan sostén para las células hematopoyéticas. También controlan los espacios hematopoyéticos disponibles por medio de la ganancia o pérdida de glóbulos de lípidos (8).

Dentro de las hileras, los megacariocitos están cerca del exterior de la pared de los senos aparentando deshilar las placas de citoplasma al interior de estos senos. También se encuentran eritroblastos cerca de los senos formando agrupamiento o islotes. Cada islote consiste en un macrófago central y de eritroblastos en maduración o división anidados en los compartimientos citoplásmicos. Cuando maduran lo suficiente, como para tener una vida independiente, los eritroblastos salen a través de las aberturas de los senos y pierden su núcleo picnótico e indeformable. Los precursores granulocíticos en proceso de maduración y división están localizados muy dentro de las hileras

hematopoyéticas y no se mueven hacia la pared del seno hasta que alcanzan un estado de metamielocito móvil (8).

La inervación de la médula ósea es muy extensa. Algunos nervios están en estrecho contacto con los islotes hematopoyéticos y pueden percibir cambios de presión causados por la proliferación celular. Si tales señales se transmiten a los nervios unidos a las paredes vasculares, puede muy bien existir un sistema autorregulador que ajuste el riego de sangre para permitir la proliferación sin trastorno y la maduración antes que las células sean liberadas a la circulación (8). Ver figura No. 4.

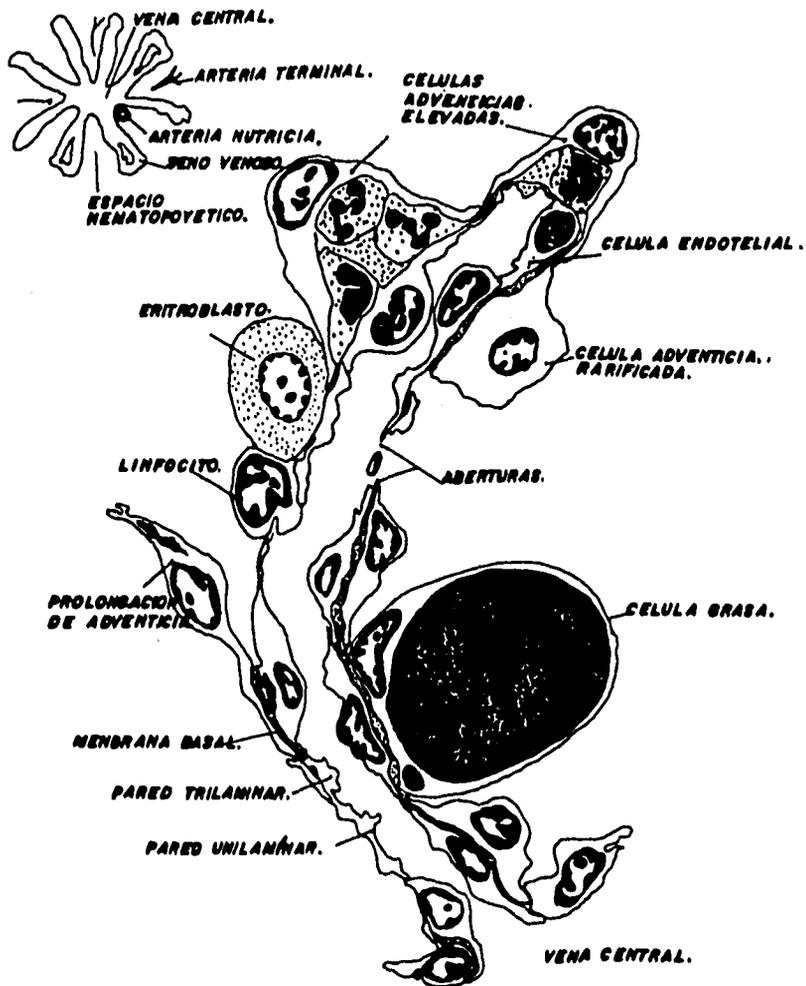


Figura No. 4. El esquema de la parte superior izquierda indica un corte transversal de la médula ósea con sinusoides radiados que drenan en una vena longitudinal de control. El dibujo mayor muestra la membrana basal sinusoidal, cubierta en su exterior por células reticulares adventicias que protegen las fenestraciones de la membrana basal y le proporcionan sostén estructural a las células hematopoyéticas. (Según Weiss, L. En Gordon, As. (Ed.): *Regulation of Hematopoiesis*. Vol. I. New York, Appleton Century Crofts, 1970). (8).

1.1.3. Función de la médula ósea

1.1.3.1. La célula madre hematopoyética.

La médula ósea es el principal órgano linfomacrófago que interviene tanto en la elaboración de anticuerpos, como en la inmunidad celular y humoral, así como en el reconocimiento y supresión de las células viejas, pero su principal función es la producción de las células sanguíneas diferenciadas (8).

Todas las células de la circulación sanguínea se originan a partir de un precursor común denominado célula madre hematopoyética llamada también célula tronco hematopoyética. (15).

Si bien el concepto de un origen común para todas las células sanguíneas fué sugerido desde principios de siglo, y establecido en el inicio de los 1950s, fueron Till y McCulloch los primeros en publicar los trabajos iniciales (a los cuales seguirían una larga lista de publicaciones experimentales) que los conducirían a la demostración concluyente de la existencia del tipo celular denominada célula madre hematopoyética (3,15).

Una buena definición para la célula madre hematopoyética debe incluirle dos características fundamentales:

- ***Que posea una capacidad de potencialidad ilimitada para autorrenovarse.***
- ***Que tenga la capacidad de diferenciar internamente hacia las formas maduras a todos los tipos de células sanguíneas (2).***

Su número es sumamente reducido (aproximadamente 0.6-0.8% del total de las células nucleadas en la médula ósea del ratón), lo que dificulta su estudio.

A la célula madre hematopoyética se le ha denominado con las siglas CFU-S (Unidad Formadora de Colonias Splénica) debido al sistema experimental de inducir la formación de colonias en el bazo utilizando ratones irradiados a los cuales se les inyecta después de la radiación, células de médula ósea de otro ratón de la misma cepa (16).

En 1975, Barr y Wang-Peng aislaron, en el humano, las unidades formadoras de colonia del bazo en la fracción de linfocitos, al separar las células sanguíneas periféricas mediante sedimentación isopícnica. En esta fracción pudieron separarse de los linfocitos T y B, debido a que fueron incapaces de formar rosetas con los eritrocitos de carnero, pero cultivadas exhibieron una verdadera pluripotencialidad (2).

Empleando distintas técnicas basadas en la densidad y propiedades de la membrana de las células de la médula ósea, Lord y Spooncer (1986) lograron una población celular en la que las CFU-S representan el 8% del total de las células separadas. De acuerdo con dicho trabajo, a las CFU-S le asocian nuevamente una morfología similar a la de los linfocitos y un diámetro de aproximadamente 8 micras. Spangrude y Weissman, en 1987 empleando anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas localizadas en la superficie celular de las CFU-S, lograron purificar dicha población a tal grado que, con sólo inyectar treinta de esas células en cada ratón, el 50% de los animales sobrevivieron a la dosis letal de irradiación (16).

Posteriormente Weissman, mediante una modificación a su técnica de 1987, logró que el 50% de los ratones letalmente irradiados sobrevivieran, después de haber recibido solamente de una a cinco células madre hematopoyéticas (16).

La población de CFU-S es heterogénea. Existen cuando menos dos subpoblaciones denominadas CFU-S₈ y CFU-S₁₂, respectivamente. La primera origina colonias en el bazo 8 días después de haber sido inyectados en el animal irradiado y parecen estar restringidas hacia la línea mieloide. Las CFU-S₁₂ constituyen una subpoblación más inmadura, capaz de originar colonias 12 días después de la inyección. Estas células pueden dar origen a células mieloides y linfoides. (16).

Otros trabajos experimentales sugieren la existencia de una población celular aún más inmadura que las CFU-S₁₂, llamada pre CFU-S, la cual es capaz de autorrenovarse y de dar origen a las CFU-S pero es incapaz de dar origen, por ella misma, a colonias hematopoyéticas en el bazo (16).

Bajo mecanismos aún no comprendidos en su totalidad, las células madre hematopoyéticas dan origen a progenitores comprometidos a seguir una determinada línea de diferenciación ya sea eritroide, granulocítica, monocítica, megacariocítica o linfoide; las cuales tienen una menor capacidad proliferativa. Dichos progenitores, a su vez, producen precursores hematopoyéticos reconocibles por su morfología que pierden paulatinamente su capacidad proliferativa, madurando hasta dar lugar a células totalmente diferenciadas, las cuales son liberadas a la circulación (15,16).

Dichos progenitores han sido caracterizados, fisiológica y cuantitativamente, con base en su capacidad de producir colonias de cultivo in vitro. De acuerdo a marcadores genéticos, se ha demostrado que cada una de las colonias formadas en dichos cultivos se deriva a partir de una sola célula o unidad formadora de colonia de cultivos CFU-C.

En 1977 Dexter y Cols, desarrollaron un sistema in vitro denominado Cultivo de Médula Osea a Largo Plazo (LTMC), por medio del cual se desarrolla un

microambiente hematopoyético similar al que existe in vivo. en estos cultivos los progenitores formados de colonias hematopoyéticas pueden ser producidos durante tres o cuatro meses. (16).

Lo anterior, es debido a que las células del estroma medular desarrolladas en los cultivos (fibroblastos, macrófagos, células endoteliales y adipocitos) estimulan la proliferación y diferenciación de dichos progenitores a través del contacto directo con ellos y a la producción de factores de crecimiento hematopoyéticos. (16).

Cuando estos cultivos son establecidos a partir de células de médula ósea de ratones, las CFU-S pueden proliferar, autorrenovarse y diferenciarse por varios meses (16).

La purificación y caracterización de la célula madre hematopoyética humana ha sido una tarea todavía más difícil porque se carece de un sistema experimental equivalente al utilizado en los ratones. Para acercarse a esta meta los investigadores han concentrado durante mucho tiempo sus esfuerzos en la purificación de progenitores capaces de originar colonias hematopoyéticas en cultivo de agar-metil-celulosa (16).

Baines y colaboradores aislaron una subpoblación de células de médula ósea, las cuales expresan el antígeno de membrana CD34. El 75% de las células son

blastos (células inmaduras cuya morfología no corresponde a ninguna línea de diferenciación definida) y células linfoides. Al cultivar dichas células, los autores encontraron que el 9.5% de ellas son células formadoras de colonias hematopoyéticas (16).

Poco tiempo después, el mismo grupo de investigadores estableció cultivos líquidos que contenían una sola célula CD34 positiva y observó que en el 13% de dichos cultivos se formaron colonias hematopoyéticas. Con este experimento demostraron que la población de células CD34 positivas es rica en progenitores hematopoyéticos formadores de colonias, y plantearon la posibilidad de que dicho antígeno pudiera estar también presente en las células madre hematopoyéticas humanas (16).

Este tipo celular capaz de producir colonias que contienen los distintos tipos de células sanguíneas, con excepción de linfocitos, es una célula hematopoyética pluripotencial que puede ser estudiada in vitro. Esta célula ha sido denominada unidad formadora de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos (CFU-GEMM). Sin embargo, aún cuando los cultivos en metil celulosa o agar permiten la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos, no favorecen la autorrenovación celular (16).

En 1980, Gartner y Caplan, modificaron el sistema desarrollado por Dexter y lograron establecer LTMC a partir de células de médula ósea humana. Estudios llevados a cabo en LTMC demostraron que las CFU-GEMM, por sí mismas, son incapaces de mantener la hematopoyesis por períodos largos; de hecho, este tipo de progenitores desaparece del cultivo durante el primer mes (16).

Sutherland y colaboradores, aislaron dos subpoblaciones de células CD34 positivas; en una de ellas se expresa también el antígeno de histocompatibilidad denominado DR (células CD34-positivas, DR positivas), mientras que en la otra, dicho antígeno está ausente (células CD34-positivas, DR-negativas (16). Al cultivar cada una de estas subpoblaciones, ambos grupos encontraron que las células formadoras de colonias, incluyendo a la CFU-GEMM, pertenecen a la subpoblación de células DR positivas. Sin embargo, al ser cultivadas en LTMC, solamente la subpoblación de células DR-negativas fué capaz de mantener la población de progenitores hematopoyéticos por períodos largos.

La prueba definitiva de que la célula iniciadora de la hematopoyesis en LTMC es realmente la célula hematopoyética en el hombre, será cuando en el momento de inyectar una suspensión de dichas células en una persona, cuyo sistema hematopoyético haya sido nulificado, la hematopoyesis sea completamente restaurada y la persona sobreviva (16).

I.2. REGULACION DE LA HEMATOPOYESIS.

I.2.1. Mecanismos de regulación

La producción de las células sanguíneas es un proceso finamente regulado en el que participan diversos tipos celulares. Entre estos se encuentran los monocitos y linfocitos T, que pertenecen al sistema hematopoyético, así como los fibroblastos, las células endoteliales y los adipocitos, los cuales son parte del estroma medular. Dichas células tienen la capacidad de estimular o inhibir la hematopoyesis a través de, por lo menos, tres mecanismos distintos (15).

I) El contacto directo entre células hematopoyéticas y células del estroma medular, al parecer uno de los principales mecanismos que regulan la actividad proliferativa de las células madre hematopoyéticas.

II) La interacción de los progenitores hematopoyéticos con proteínas como colágena, laminina y fibronectina, producidas y escretadas por las células del estroma que forma la matriz extracelular.

III) La estimulación o inhibición de la producción de células sanguíneas por los factores de crecimiento hematopoyéticos, los cuales actúan de manera similar a las hormonas. La producción de dichos factores esta a cargo de los monocitos, linfocitos T, fibroblastos y células endoteliales (15).

1.2.2.b. LOS FACTORES ESTIMULADORES DE LA HEMATOPOYESIS.

Los factores de crecimiento hematopoyéticos han sido objeto de diversos estudios en los últimos años, debido fundamentalmente a dos razones: en primer lugar, por su importancia en el entendimiento de los mecanismos de proliferación y diferenciación celular, tanto en condiciones normales como patológicas y, en segundo por su posible aplicación en el tratamiento de enfermedades como anemias y leucemias (15). Con base en lo anterior, cinco de esos factores se están intensamente investigando por los especialistas. Los datos principales acerca de estos factores se resumen en las tablas 1 y 2.

TABLA 1 (23):

FACTORES ESTIMULADORES DE LA HEMATOPOYESIS	
DESIGNACION USUAL Y NOMBRES ALTERNOS	ACCION BIOLOGICA
<p>- FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA DE GRANULOCITOS.</p> <p>- (Mg 1-2) (CSF-Beta)</p>	<p><i>1. Estimulación <u>in vitro</u> la formación de colonias de granulocitos.</i></p> <p><i>2. Actúa sinérgicamente con IL-3, CSF-GM y CSF-I para estimular <u>in vitro</u> la formación de colonias granulocito-macrófago y megacariocítica de alto potencial proliferativo (HPP).</i></p> <p><i>3. Estimula la proliferación y maduración de algunas líneas celulares malignas; por ejemplo, leucemia mielóide y tumores sólidos.</i></p> <p><i>4. Incrementa el metabolismo oxidativo y libera ácido araquidónico de los neutrófilos e incrementa su toxicidad y fagocitosis mediada por células dependientes de anticuerpo.</i></p> <p><i>5. Estimula en ratones primates y humanos la producción de neutrófilos <u>in vitro</u>.</i></p>

FACTORES ESTIMULADORES DE LA HEMATOPOYESIS	
DESIGNACION USUAL Y NOMBRES ALTERNOS	ACCION BIOLOGICA
<p>FACTOR ESTIMULADOR DE GRANULOCITOS Y MACROFAGOS.</p> <p><i>(CSF-GM)</i> <i>(CSF-alfa)</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estimula <u>in vitro</u> la formación de colonias de granulocitos y macrófagos. 2. Actúa sinérgicamente con otros factores para estimular <u>in vitro</u> a las colonias de megacariocitos, células blásticas y BFU-E. 3. Incrementa la actividad citotóxica y fagocítica de los neutrófilos maduros. 4. Incrementa la adhesión célula-célula y el metabolismo oxidativo de los neutrófilos maduros. 5. Inhibe la movilidad de los neutrófilos maduros. 6. Realiza la citotoxicidad de la síntesis de leucotrieno en los eosinófilos maduros. 7. Estimula <u>in vitro</u> la producción de granulocitos, macrófagos y posiblemente plaquetas en el ratón, primates y humanos.
<p>FACTOR ESTIMULADOR DE MACROFAGOS.</p> <p><i>(CSF-I)</i> <i>(CSF-I-M)</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estimula <u>in vitro</u> la formación de macrófagos. 2. Actúa sinérgicamente con otros factores de crecimiento en la formación de colonias <u>in vitro</u> 3. Sostiene <u>in vitro</u> la supervivencia de macrófagos diferenciados. 4. Incrementa la actividad antitumoral de los macrófagos y sus productos de secreción y por reducción de O₂ activa al plasminógeno.

FACTORES ESTIMULADORES DE LA HEMATOPOYESIS	
DESIGNACION USUAL Y NOMBRES ALTERNOS	ACCION BIOLOGICA
INTERLEUCINA-3 (IL-3) (CSF-MULTI) (SAF)	<p>1. Estimula la formación de colonias de granulocitos, macrófagos, eosinófilos y mastocitos.</p> <p>2. Actúa sinérgicamente con la eritropoyetina para estimular la formación de BFU-E y con CSF para estimular las colonias HPP.</p> <p>3. Induce a las células CFU-S blásticas leucémicas hacia el ciclo celular.</p> <p>4. Estimula <i>in vitro</i> solo o sinérgicamente con otros factores la producción de todas las células mieloides en ratones y primates.</p>
ERITROPOYETINA. (EPO)	<p>1. Estimula <i>in vitro</i> la formación de colonias eritroides (CFU-E).</p> <p>2. Actúa sinérgicamente con la interleucina-3 para estimular <i>in vitro</i> la formación de BFU-E.</p> <p>3. Estimula <i>in vivo</i> la eritropoyesis en animales y humanos.</p> <p>4. Media el control de la eritropoyesis.</p>

FACTORES ESTIMULADORES DE LA HEMATOPOYESIS					
FACTOR	LOCALIZACION	ARNm(Kb)	aa	PESO MOLECULAR (Kd)	CÉLULAS PRODUCTORAS.
EPO	7q11;q22	1.6	164	34-39	Células intersticiales del riñón.
IL-3	5q	1.0	133	14-28	Linfocitos T
CSF-GM	5q21;q32	1.0	127	14-35	Linfocitos T. Células endoteliales. Fibroblastos.
CSF-G	17q11;q22	1.6	174	18-22	Macrófagos. Células endoteliales. Fibroblastos.
CSF-I	5q33	1.5-4.5	256; 435 554	36-90	Macrófagos. Células endoteliales. Fibroblastos.

1.3. MODELOS CELULARES QUE APOYAN EL PROCESO DE LA HEMATOPOYESIS.

1.3.1. Modelo del Ciclo Celular.

Este modelo indica que una clase de factores de crecimiento induce a las células tronco hematopoyéticas que permanecen en la fase de reposo (Go) a entrar a un ciclo celular mitótico. Otros factores de crecimiento pueden entonces actuar para mover a las células a través de la fase G1 y hacia la fase de síntesis de DNA. El resultado es que dos células hijas expresan los receptores para las hormonas que favorecen una línea específica de maduración (23). Ver figura No. 5.

1.3.2. Modelo Jerárquico.

Este modelo indica que los factores de crecimiento que actúan sobre las células hematopoyéticas inducen progresivamente la diferenciación, la cual está unida a una pérdida progresiva del potencial de autorrenovación y maduración (23). Ver figura No. 5.

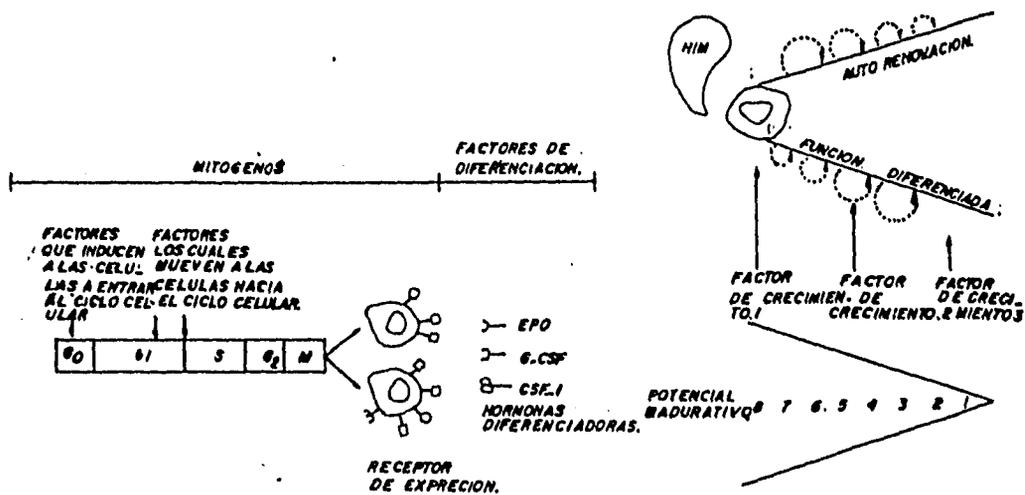


Figura No. 5 Modelo del Ciclo Celular.

Modelo Jerárquico

- Eritropoyetina, (EPO).
- Factor estimulante de colonias granulocíticas, (CSF-G).
- Factor estimulante de colonias I, (CSF-I).
- Microambiente inductivo hematopoyético, (HIM).
- Período de reposo (G₀).
- Período de activación citoplásmica en preparación para la duplicación celular, (G₁).
- Período sintético de replicación de DNA, (S).
- Período de reposo premitótico de la célula tetraploide, (G₂).
- Período mitótico, (M).

1.4. DIFERENCIACION HEMATOPOYETICA.

Hay tres grandes categorías de células hematopoyéticas. Las células primitivas hematopoyéticas son relativamente indiferenciadas, por lo que todas tienden a presentar una apariencia semejante en el microscopio. No obstante, existen muchas pruebas experimentales y clínicas que indican que las poblaciones de células hematopoyéticas abarcan tres categorías generales.

El primero es un pozo de reserva de células madre autorrenovables. El segundo compartimiento representa una categoría intermedia constituida por diversos tipos de células progenitoras en diferenciación con autorrenovación limitada. Estas primeras dos categorías no se identifican morfológicamente y, por tanto requieren de métodos experimentales indirectos adecuados para su estudio. El tercer compartimiento de la población de células hematopoyéticas está compuesta por células sanguíneas maduras y funcionalmente completas por sus diversas derivaciones, incluyendo a las plaquetas de la sangre. Estos tres grandes compartimientos celulares están representados en a figura No. 6 (6).

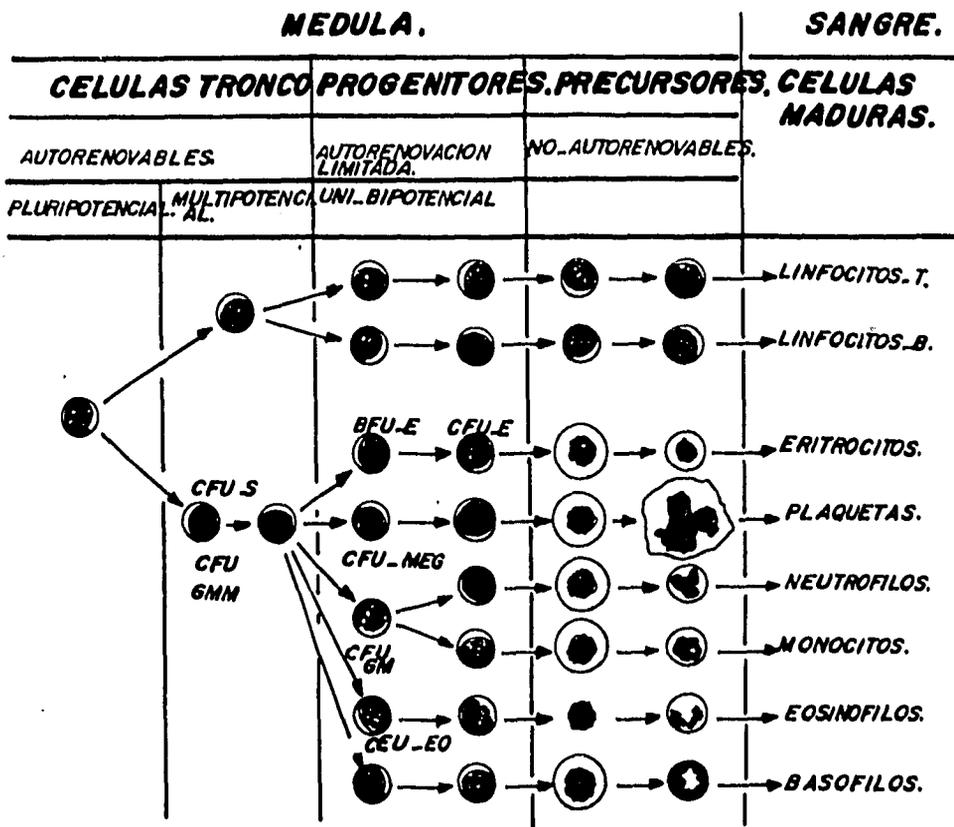


Figura No. 6. Concepto actual de la cinética medular desde el origen de las células tronco hematopoyéticas pasando por la formación de progenitores y precursores celulares hasta la formación de células maduras en la circulación (23).

2. ANTECEDENTES Y DEFINICION DE LA ANEMIA APLASTICA.

El concepto de anemia aplástica fue introducido en 1888 por Ehrlich, quien descubrió en una mujer joven un caso rápidamente fatal de anemia y leucopenia asociadas a fiebre, encías ulceradas y menorragia; no se describieron las plaquetas. La autopsia mostró una médula ósea no activa y Ehrlich atribuyó la enfermedad a una depresión primaria de la función medular (22).

Chauffard en 1904, propuso el término anemia aplástica. Subsecuentemente los reportes de casos y las revisiones de la literatura fueron publicadas sin una definición clara concordante, al criterio para este diagnóstico. Actualmente pueden ser reconocidos casos similares pero con un curso más crónico que el descrito por Ehrlich asociados a la anemia aplástica y a ciertos agentes físicos y químicos que últimamente pueden ser reconocidos. Hasta 1930 en que se dispuso del examen medular como método rutinario de exploración in vivo, existía una gran tendencia a agrupar todas las formas de pancitopenia bajo el título de anemia aplástica. En 1934 esta enfermedad, aunque no claramente definida, fué descrita como una entidad clínica caracterizada por pancitopenia, aun cuando pudiera ser el resultado de una actividad medular deprimida. Sin embargo,

en la mayoría de los pacientes reportados, la médula no era aplástica. Previendo que la leucemia debiera ser excluida, los autores sugirieron que la hipocitemia progresiva sola pudiera ser razón suficiente para marcar el diagnóstico (22).

En 1941, Bombard y Rhoads trataron de sistematizar las pancitopenias de acuerdo con la morfología medular. Desafortunadamente este intento no resolvió el problema terminológico, de forma que el término de anemia aplástica siguió empleándose como calificativo común para la aplasia eritrocitaria pura, crisis aplásicas, anemia normoblástica refractaria, pancitopenia con médula hipoactiva. Otros términos que han sido propuestos son hipocitemia progresiva, aleucia hemorrágica, panmieloptosis, anemia hipoplástica, anemia paralítica tóxica, anemia de Fanconi, anemia de Estren-Damesheck y anemia de Diamond Blackfan (22,23).

En diversas revisiones (en los inicios de 1950) el término anemia aplástica fue usado solamente para referirse a casos en los cuales no existiera evidencia de una enfermedad primaria, capaz de producir supresión medular; pero en muchos de aquellos pacientes, la médula fue hiperplásica.

Como resultado de un estudio de 39 casos, fue sugerido en 1959, que el término anemia aplástica debía reservarse para casos en los cuales existiera pancitopenia, con evidencia de un decremento en la producción de todos los

elementos de la sangre formados en la médula, y en los cuales no existiera evidencia de una enfermedad infiltrativa primaria, reemplazamiento o supresión activa del tejido hematopoyético.

Algunas confusiones persisten, sin embargo, debido a que en algunos pacientes la imagen clínica y las imágenes sanguíneas son consistentes con el diagnóstico de anemia aplástica pero el estudio de la médula ósea muestra que no es aplástica.

Es reconocido que la estructura morfológica de la médula ósea particularmente como se ve en un aspirado medular o en muestra de biopsia, no refleja necesariamente la función de ésta, y aquel trastorno agudo descrito por Ehrlich, o bien al igual que formas crónicas, no siempre se acompaña por una médula completamente grasa. Sin embargo, en pacientes, en quienes ocasionalmente las células rojas nucleadas, exhiben policromatofilia y punteado más bien que la clásica imagen arregenerativa, el trastorno manifestado obliga a un replanteamiento diagnóstico (22).

Actualmente la definición dada a la anemia aplástica, es la de ser un trastorno de la autoperpetuación, caracterizada por la pérdida de células tronco hematopoyéticas, reemplazamiento graso de la médula y pancitopenia en sangre periférica (23).

3. ETIOLOGIA DE LA ANEMIA APLASTICA.

3.1. ETIOPATOGENESIS DE LA ANEMIA APLASTICA.

3.2. CLASIFICACION ETIOLOGICA DE LA ANEMIA APLASTICA.

3.3. AGENTES ETIOLOGICOS DE LA ANEMIA APLASTICA.

3.1. ETIOPATOGENESIS DE LA ANEMIA APLASTICA.

Los trastornos de las células tronco hematopoyéticas pueden ser agrupados en dos principales procesos de patogénesis. Un primer proceso son las anemias aplásticas, el cuales el resultado de un debilitamiento de las células tronco y, como segundo, las hemopatías clonales, que resultan de un daño a una célula única de las que se encuentran en la poza de las células tronco hematopoyéticas (23).

La anemia aplástica es el resultado de una aplasia o supresión de células tronco, o de los progenitores de todas las líneas celulares, que conducen a una deficiencia de todas las células sanguíneas. La linfopoiesis está presente y activa en estos sujetos aplásticos, aunque hay frecuentes anomalías en la proporción de subpoblaciones de linfocitos T y linfocitos B (23).

La interrelación precisa en la anemia aplásica entre la supresión de las células madre hematopoyéticas y los cambios en el tipo y número de linfocitos, no está bien entendida; pero ahora está más asociado, en algunos casos, el concepto de que una función anormal de linfocitos suprime la proliferación y diferenciación de la célula madre hematopoyética.

Esta bien reconocida la relación entre la anemia aplásica y los trastornos que exhiben una hematopoyesis clonal, como la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), el síndrome mielodisplásico (SMD) y la leucemia mielógena aguda (LMA).

Ticheli y Cols reportaron el desarrollo de enfermedad clonal después del tratamiento con globulina anti-timocítica (ATG) en 20 de 103 pacientes con un plazo medio de 40 meses. La probabilidad de desarrollar estos trastornos se ha incrementado con el curso del tiempo de la enfermedad, con un porcentaje de 57% después de 8 años (21).

El Grupo de Cooperación Europeo para el Transplante Medular, en un estudio de 209 casos de sobrevivientes de largo plazo, después del tratamiento inmunosupresivo, encontró un incremento estadístico en el desarrollo de HPN o SMD/LMA de 13% y 15%, respectivamente, después de 7 años de seguimiento (21).

De Planque y Cols describieron la evolución de SMD/LMA en 5 de 38 adultos, con un seguimiento de 2 años después del tratamiento con ATG. A pesar de la bien conocida asociación entre anemia aplástica y los desórdenes con hematopoyesis clonal no existen reportes sobre hematopoyesis clonal en pacientes con anemia aplástica (21).

En la anemia aplástica el mecanismo por el cual se produce el daño a las células tronco hematopoyéticas no se conoce con precisión, pero se sugieren como posibles los siguientes (13).

1. Disminución en su número.

2. Falta de capacidad de replicación.

a) Agentes químicos.

b) Agentes físicos.

3. Falta de capacidad de diferenciación.

a) Anomalia intrínseca en la célula precursora

b) Incapacidad de respuesta al estímulo de acondicionamiento.

4. Balance anormal de replicación y de diferenciación.

5. Microambiente inadecuado en el interior de la médula ósea.

a) Factores humorales.

b) Factores celulares, aumentados, disminuidos o carentes.

c) Ambos.

6. Carencia de factores hematopoyéticos.

a) Humorales.

b) Celulares.

La iniciación de la anemia aplásica ha sido asociada con una exposición de drogas y a/o químicos, a radiaciones y a una variedad de enfermedades. Desafortunadamente, en la mayoría de los casos el establecimiento de la causa exacta es una conjetura apoyada por correlación estadística. Cuando la causa de esta enfermedad no se apoya por esta correlación se dice que la causa es ideopática y actualmente cubre del 50 al 75% de los casos (23).

Se desconoce cómo ciertos químicos en cantidad usualmente tolerada, causan una aplasia permanente en pocos individuos. La hipótesis más razonable es que las células tronco hematopoyéticas tienen una excesiva vulnerabilidad adquirida o genética.

Aunque no existen ensayos para localizar o identificar a las células tronco hematopoyéticas, los ensayos para la formación de colonias de progenitores están bien establecidos. Invariablemente, en tales ensayos de médula de pacientes con anemia aplásica severa, revela una reducción en el número de progenitores

comisionados, sugiriendo que su fuente, las células tronco hematopoyéticas están también reducidas o disfuncionales (23).

En adición, las células del estroma medular son capaces de producir factores de crecimiento hematopoyéticos tales como CSF-GM y presentar estos factores de crecimiento a los progenitores celulares alojados en el microambiente medular.

Sin embargo, las actividades biológicas de muchos de los factores de crecimiento se solapan considerablemente y, aunque concebible, es difícil imaginar que una deficiencia en un factor de crecimiento por sí mismo podría resultar en un debilitamiento de la célula tronco hematopoyética (23).

Los estudios realizados en la biología de las células tronco hematopoyéticas proveen una evidencia convincente de que una considerable pérdida de células tronco hematopoyéticas puede ocurrir sin causar pancitopenia. Las primeras observaciones involucran el trasplante de CFU-S, a través de generaciones de ratones irradiados que sugieren que el compartimiento de CFU-S es casi inextinguible.

Sin embargo, estudios más recientes han mostrado que la regeneración después de depleciones medulares repetidas, se transforman cada vez menos y menos eficientes, hasta que llega el debilitamiento medular (23).

El daño directo a las células tronco hematopoyéticas por ciertos agentes considerados inocuos, puede darse como resultado de una previa depleción severa de células tronco hematopoyéticas, por la presencia de una anormalidad genética en las células tronco o por el rechazo inmunológico de las células tronco (23).

En los humanos, la exposición a los agentes alquilantes, tales como el busulfán o la nitrosourea, conduce a una reducción irreversible en el número de células tronco. Lo anterior, también se produce en ratones; pero tanto en estos como en humanos, la pancitopenia no aparece hasta que el número de células tronco ha sido reducido a un límite crítico (23).

Aparentemente las cuentas de sangre se mantienen normales, debido a que un pequeño número de células tronco entran rápidamente al ciclo celular. Si tal condición llamada anemia aplásica latente está presente, y no se reconoce clínicamente, una exposición adicional a una cantidad presumiblemente no tóxica de un químico puede resultar en una severa pancitopenia (23).

Otra explicación en el desarrollo de la anemia aplástica, después de una exposición a una baja concentración de toxinas, es que hay un defecto genético en la eliminación o destoxicación de la droga o una vulnerabilidad genética de las células tronco hematopoyéticas (23).

Por último otra explicación de la causa del daño a las célula tronco puede ser un rechazo inmunológico, tanto autoinmune como por una toxina actuando como hapteno (23). Sin embargo, la posibilidad de que muchos, si no la mayoría de los casos de anemia aplástica sean trastornos inmunológicos mediados por células, está basado en la terapéutica exitosa del uso de suero antilinfocitario y en la frecuente necesidad de la terapia inmunosupresora en trasplantes de gemelos idénticos (23).

Los primeros reportes fueron publicados por Kagan y colaboradores y por Asensao y Cols... El pretratamiento de médula ósea de pacientes con ATG y complemento previos al cultivo, condujo a un incremento en la habilidad para formar CFU-C. Cocultivando médula de un donador normal y de un paciente, el resultado fue una reducción en el número esperado de CFU-C. Los autores sugirieron que la célula supresora de CFU-C fué un linfocito (1,11).

Otros autores han puntualizado que la inhibición en el crecimiento de los progenitores normales por linfocitos de pacientes con anemia aplásica, puede ser debido a la sensibilización por transfusiones o también a una sensibilización debido a antígenos de histocompatibilidad. Los linfocitos periféricos de pacientes transfundidos inhiben el crecimiento normal de colonias, mientras que en otros pacientes no transfundidos tal inhibición también se presenta (11).

Los reportes de Zoumbos y colaboradores proveen una nueva evidencia de la implicación de los linfocitos T supresores. Detectando marcadores duales simultáneos sobre linfocitos, Zoumbos y Cols. encontraron que 10 de 12 pacientes con anemia aplásica tuvieron un número aumentado de linfocitos T supresores. Los linfocitos T supresores no se encontraron aumentados en los controles que estaban recibiendo transfusiones. Estas células T también expresaron el receptor antigénico Tac de interleucina-2. También demostraron in vitro, que las células Tac+ liberan interferon y suprimen el crecimiento de las células progenitoras. El interferon es un candidato atractivo como mediador de la supresión hematopoyética. Ha sido muy bien descrito que cuando se administra in vivo se dan efectos antiproliferativos sobre las células progenitoras así como efectos mielosupresivos. El interferon puede también activar a los linfocitos T supresores o a las células naturales asesinas, las cuales pueden en un momento dado liberar interferon en el microambiente medular, en un proceso que conduce a perpetuar el debilitamiento medular (14).

3.2. CLASIFICACION ETIOLOGICA DE LA ANEMIA APLASTICA.

Clasificación:

no obstante que aún no es posible una clasificación plenamente satisfactoria, las siguientes resultan útiles.

TABLA 3 (8).

I. Ideopática:

- *Constitucional (anemia de Fanconi)*
- *Adquirida.*

II. Secundaria:

- *Agentes físicos y químicos.*
 - a) *Fármacos*
 - b) *Sustancias químicas no farmacológicas*
 - c) *Radiaciones*
- *Infecciones*
 - a) *Viricas*
 - b) *Bacterianas*
- *Trastornos metabólicos*
 - a) *Pancreatitis*
 - b) *Embarazo*

- Trastornos inmunológicos

a) Anticuerpos

b) Reacción injerto contra huésped

- Neoplasias

a) Anemia Mieloptísica

b) Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

3.3. AGENTES ETIOLOGICOS EN LA ANEMIA APLASTICA (13).

Los agentes etiológicos más comunes de la anemia aplástica adquirida se enlistan a continuación, la frecuencia con la que producen esta enfermedad se ilustra como:

+ + + = Regularmente.

+ + = Frecuentemente.

+ = Ocasionalmente.

I. QUIMICOS.

A) Farmacológicos

a) Antibióticos (+ + +)

1. Daunorubicin.

2. Adriamicin.

b) Antimicrobiales.

1. Cloramfenicol (+ + +)

2.. Arsenicales orgánicos (+ +)

3. Quinacrina (+ +)

4. Estreptomicina (+)

5. Penicilina (+)

6. Meticiclina (+)

7. Oxitetraciclina (+)

8. Clortetraciclina (+)

9. Sulfonamidas (+)

c) Anticonvulsivantes.

1. Metilfeniletilhidantoína (+ +)

2. Trimetadiona (+ +)

3. Metilfenilhidantoína (+)

4. Fenacimida (+)

5. Dilantin (+)

6. Etosuximida (+)

d) Hipoglucemiantes (+)

1. Tolbutamida

2. Clorpropamida

3. Carbutamida

e) Antihistamínicos (+)

1. Piribenzamida

f) Tranquilizantes y sedantes (+)

1. Meprobamato.

2. Clorpromacina

3. Promacina

4. Clordiazepoxido

5. Mepazina

g) Analgésicos

1. Fenilbutazona (+ +)

2. Acido acetil salicílico (+)

3. Indometacin (+)

4. Carbamazepina (+)

B) No farmacológicos.

a). Solventes.

1. Benceno y sus derivados (+ + +)

2. tetracloruro de carbono (+)

b). Gas mostaza y sus derivados (+ + +)

1. Sulfuro

2. Nitrógeno

c). Antimitóticos (+ + +)

1. Colchicina

2. Alcaloides de la vincapervinca.

d). Antimetabólitos (+ + +)

1. Compuestos antifólicos

2. 6-mercaptopurina

3. Tioguanina.

e). Metales

1. Arsénico (+ + +)

2. Oro y sus derivados (+ +)

3. Bismuto (+)

4. Plata coloidal (+)

5. Mercurio (+)

f). Insecticidas

1. DDT (+ +)

2. Paration (+)

3. Clordano (+)

4. Pentaclorofenol (+)

II. FISICOS (+ + +)

A) Radiaciones ionizantes.

a. Rayos roetgen

b. Isotopos radiactivos

c. Bombas atómicas

III. INFECCIOSOS

A) Virales

a) Virus de la Hepatitis (+ + +)

1. NOA

2. NOB

b) Parvovirus humano B-19 (+ + +)

c) Virus de la mononucleosis infecciosa (+)

d) Virus de la influenza (+)

e) Virus del dengue (+)

B) Bacterianos

a) Mycobacterium

- 1. M. Tuberculosis**
- 2. M. atípicas.**

b) Brucella.

- 1. Br. Abortus**
- 2. Br. melitensis**
- 3. Br. Suis.**

Obviamente, sobre los casos de anemia aplástica puede haber muchos factores etiológicos, pues en una sociedad industrializada las posibilidades para una exposición conocida a compuestos potencialmente tóxicos, es ilimitada. Muchos de los compuestos químicos usados en el área doméstica y en la industria cosmética contienen radicales complejos del benceno, y el extenso empleo de insecticidas, fertilizantes y aditivos alimenticios provee posibilidades innumerables de exposición tóxica.

3.3.a. PATOGENESIS DE LA SUPRESION REVERSIBLE DE LA MEDULA OSEA Y DE LA ANEMIA APLASTICA DEBIDA AL CLORAMFENICOL (CAP) (24).

I. Tipos de hematotoxicidad.

La mayor toxicidad al CAP, involucra al sistema hematopoyético. Dos tipos de hematotoxicidad han sido claramente delineados. Uno es la supresión reversible medular dependiente de la dosis que afecta primariamente a las series eritroides y la otra es la anemia aplástica.

Muchas evidencias indican que la supresión reversible de la médula ósea por CAP es una consecuencia de una lesión ultraestructural en las mitocondrias. A concentraciones tan bajas como 10 µg/ml causa una profunda inhibición de la síntesis de proteína mitocondrial en médula ósea. La reversibilidad puede ser demostrada in vitro; la restauración de la síntesis proteínica es observada después de que la droga es removida mediante lavado de mitocondrias.

Debido a que el CAP inhibe específicamente la síntesis de las proteínas de membrana mitocondrial, la síntesis suprimida de una importante membrana asociada a enzimas tales como la citocromo $a + a_3$ y b conduce a una supresión de

la respiración mitocondrial, a una maquinaria sintética celular comprometida y cese de la proliferación celular.

El CAP inhibe el crecimiento de las colonias mieloides humanas y murinas (CFU-GM) a concentraciones terapéuticas. La inhibición es dependiente de la droga. Además tanto en la médula ósea de murino como en la de humanos el nivel de inhibición del crecimiento de la CFU-GM mediante una concentración de CAP dada, está inversamente relacionada al nivel de factor estimulante de colonias en el medio de cultivo, por ejemplo, la inhibición es revertida por el incremento en los niveles de este factor. El CAP también inhibe el crecimiento de colonias eritroides en humanos y murinos (CFU-E) de una manera dependiente de la concentración. Sin embargo una diferencia importante parece ser el de la gran sensibilidad al crecimiento de CFU-E humano al CAP, con una completa inhibición que ocurre a 10 µg/ml.

II. MECANISMO BIOQUIMICO FUNDAMENTAL DE LA SENSIBILIDAD ERITROIDE AL CAP.

Aunque el conocimiento in vivo de la vulnerabilidad de los precursores eritroides al CAP puede ser demostrada in vitro, el mecanismo bioquímico permanece incierto. La síntesis suprimida de la ferroquelatasa, una enzima asociada a la membrana mitocondrial con el consecuente bloqueo de la síntesis del Hemo, se ha propuesto como un factor contribuyente.

Desde que la síntesis proteínica mitocondrial esta selectivamente bloqueada por el CAP, es posible que la diferencia en la sensibilidad entre las células mieloides y eritroides residan en los niveles mitocondriales. Sin embargo en estudios utilizando mitocondrias obtenidas de tejidos puros mieloides y eritroides los resultados obtenidos, sugirieron que la diferencia en la sensibilidad al CAP, entre las células mieloides y eritroides puede estar relacionada a las diferencias en la poza de aminoácidos endógenos mitocondriales. Cuando los aminoácidos exógenos fueron omitidos de la mezcla de reacción, las mitocondrias eritroides fueron más sensibles a una concentración de CAP dado que las mitocondrias mieloides. Ciertos aminoácidos (glicina, serina e histidina) estuvieron presentes en altas concentraciones en mitocondrias eritroides vs. mitocondrias mieloides; la

sensibilidad al CAP fue aumentada de 14 a 40% más en mitocondrias eritroides mientras que su adición a las mitocondrias mieloides fue sin efecto.

Desde que la serina y la glicina son interconvertibles y desde que la glicina es un reactante clave en la ruta biosintética del hemo, la sensibilidad de las células eritroides al CAP puede estar relacionada a la biosíntesis del hemo.

III. PATOGENESIS DE LA ANEMIA APLASTICA AL CAP.

La anemia aplástica por CAP es rara ocurriendo en 1/10-45,000 de la población expuesta y no tiene relación con la duración de la terapia o con la dosis, lo que sugiere una predisposición individual. La ocurrencia de esta complicación en gemelos idénticos sugiere una predisposición genéticamente determinada.

La examinación de un número de análogos con varios sustitutos del grupo p-NO₂, sugiere que este grupo confiere a la molécula del CAP la capacidad para inhibir la síntesis de DNA. Yunis y colaboradores dieron la hipótesis, que el grupo p-NO₂ del CAP es la característica estructural fundamental de la anemia aplástica por CAP.

El sujeto predispuesto al grupo p-NO₂ transporta una nitrorreducción que conduce a la producción de intermediarios tóxicos (nitroso, hidroxilamina) resultando en un daño a la célula tronco.

En orden para explorar la hipótesis expuesta se efectuaron extensos estudios sobre los efectos metabólicos de la toxicidad celular del CAP nitroso in vitro. Los resultados indican que el CAP nitroso es altamente citotóxico. En concentraciones micromoleculares inhibe irreversiblemente el crecimiento de las unidades formadoras de colonia granulocítica-macrófago (CFU-GM) y detiene a las células en la fase mitótica G₂ del ciclo celular, causando una extensa muerte celular.

Los efectos adicionales incluyen inhibición de la translocación de protón en la mitocondria e inhibición de la actividad de la DNA polimerasa mitocondrial. El CAP nitroso sufre rápidamente enlaces covalentes en los componentes macromoleculares intracelulares.

Estudios tanto en linfocitos humanos normales activados y células Raji cultivadas han mostrado que el CAP nitroso en concentraciones muy bajas induce a las hebras de DNA a quebrarse después de una exposición celular de 3 horas.

Otro mecanismo que se plantea de la toxicidad del CAP en la anemia aplásica es la posible participación de metabolitos bacterianos. La hipótesis que se plantea es que uno o más de los metabolitos bacterianos al CAP puede encontrar su ruta en la médula ósea pudiendo ser directamente tóxico o ellos pueden servir como un mejor substrato para la nitrorreducción con una producción in situ de intermediarios tóxicos.

4. DIAGNOSTICO DE LA ANEMIA APLASTICA.

(Diagnóstico diferencial con las anemias refractarias y otros trastornos semejantes).

El caso típico de la anemia aplástica muestra una marcada pancitopenia en sangre periférica y médula ósea grasa. Aunque una cantidad reducida de tejido hematopoyético persiste en la médula ósea, en su mayor parte se encuentra focalmente distribuida, pues la aplasia total es incompatible con la vida. Focos aislados de médula normocelular o hipercelular pueden ser encontrados en el esternón, pero una generalizada normo o hipercelularidad de médula ósea sería incompatible con el diagnóstico de anemia aplástica (19).

Diversos trastornos pueden enmascarar a esta enfermedad; la leucemia aguda, la tuberculosis miliar linfohematogénica, cáncer con metastasis ósea, el lupus eritematoso y otras diversas enfermedades pueden producir pancitopenia periférica e hipocelularidad de la médula ósea. Afortunadamente estas enfermedades con gran frecuencia se acompañan por algunos síntomas o signos físicos, los cuales no son vistos en la anemia aplástica y cuya presencia conduciría al diagnóstico correcto (19).

La sangre periférica en la anemia aplásica está caracterizada por anemia, leucopenia y trombocitopenia (pancitopenia). El grado de cada citopenia varía de un caso a otro, pero, el diagnóstico será cuestionado si una de estas citopenias está ausente (19).

En la anemia aplásica de inicio repentino, una de las citopenias, particularmente la anemia, puede estar ausente en los primeros días, pero por la tercera semana la pancitopenia estará presente.

Las manifestaciones clínicas guardan toda relación directa con la pancitopenia. La anemia puede provocar debilidad, fatiga y palidez; la granulocitopenia puede causar fiebre e infecciones; la trombocitopenia puede originar hemorragias, hematomas y petequias. La hepatomegalia y la esplenomegalia son raras en etapa temprana de la enfermedad; su presencia obliga a reconsiderar el diagnóstico, pero después de enfermedad prolongada, infecciones repetidas pueden producir hiperplasia reticuloendotelial reactiva del bazo, y más tarde la hemosiderosis por transfusión puede originar hepatomegalia y esplenomegalia (8).

La anemia puede ser macrocítica, y el número de reticulocitos es pequeño, pero estos son relativamente inmaduros. Estos hechos reflejan un tiempo de

tránsito corto por la médula ósea y una liberación acelerada, posiblemente a consecuencia de una concentración elevada de eritropoyetina, o por el medio acumulado y comprimido en el resto de islotes medulares óseos (8).

Estudios de ferrocínética muestran un recambio de hierro plasmático disminuído, pero esta reducción puede ser difícil de apreciar, ya que el valor de la línea basal normal es muy bajo (8).

Cuando se hace el estudio del perfil de hierro es esencial que el hierro del plasma como determinación represente a este hierro y que otras formas de hierro cuando están presentes deben de ser excluídas.

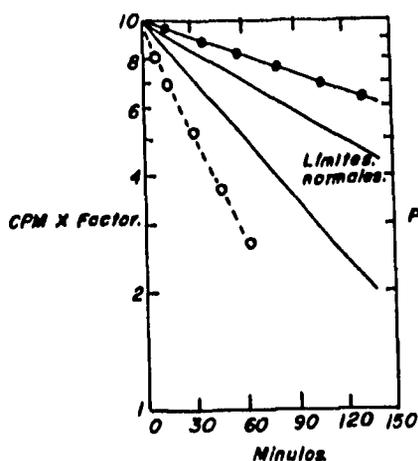
El hierro unido a la transferrina es idéntico al hierro plasmático en un sentido cinético, pues representa el punto de equilibrio entre el hierro consumido y el hierro removido. Un nivel alto puede reflejar una disminución relativa en la utilización de hierro por la médula eritroide o un incremento en la liberación de hierro al plasma por los intestinos, por el hierro de almacenamiento o por el catabolismo de las células rojas. Por contraste, un hierro plasmático disminuído refleja tanto una liberación restringida de hierro al plasma o una remoción incrementada debida al eritron.

La desaparición del hierro radiactivo del plasma es considerado reflejar el cambio del hierro transferrínico dado que el hierro que no es enlazado es aclarado también rápidamente a efecto de la medida. La proporción de hierro radiactivo que desaparece del plasma es una función de la medida de la poza de hierro plasmático y la cantidad removida del hierro de los tejidos. Cuando el porcentaje de aclaramiento es muy rápido (T 1/2 de menos de 30 minutos) puede ser asumido que la extracción de hierro del plasma por los tejidos es cerca del máximo y que el suministro a la médula es subóptimo, pero cuando hay una marcada reducción en la masa eritroide, proporciones muy bajas de aclaramiento se encuentran por extracción del hierro de la transferrina (T 1/2 arriba de 3 hrs.) (9).

En la anemia aplásica para demostrar un ritmo disminuido en la producción de glóbulos rojos tiene importancia el tiempo de aclaramiento de hierro. La disminución de la masa de médula ósea puede aclarar hierro del plasma lentamente, dando a tejidos extramedulares, como hígado o bazo, tiempo extra para competir con la médula por el hierro circulante. El resultado es un tiempo de aclaramiento de hierro prolongado, y una utilización disminuida del hierro del glóbulo rojo. Esta combinación es característica de todas las anemias causadas por reducción de tejido eritropoyético y las distingue de las anemias causadas por producción ineficaz de hematíes.(8).

En estas últimas anemias, la destrucción intramedular de los glóbulos rojos nucleados también provocan poca utilización del hierro radiactivo, pero el aclaramiento del hierro es breve a consecuencia de la abundancia de médula ósea eritropoyética. Esta distinción tiene particular importancia para establecer si la pancitopenia depende de hipoplasia de la médula ósea o de producción celular ineficaz (8).

ACLARAMIENTO PLASMÁTICO DE ^{59}Fe .



UTILIZACIÓN DE ^{59}Fe POR HEMATIES.

●-●-● HIPOPLASIA, ERITROIDE.
○-○-○ INEFICACIA, ERITROIDE.

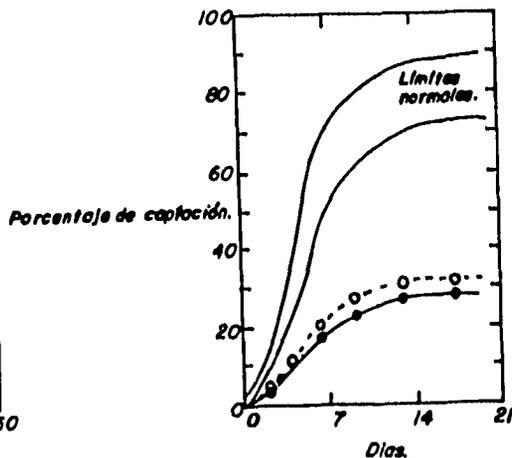


Figura No. 7 Aclaramiento plasmático y utilización por glóbulos rojos de hierro radiactivo en individuos normales, pacientes con hipoplasia eritroide y pacientes con producción ineficaz de glóbulos rojos. La velocidad de aclaramiento del ^{59}Fe administrado por vía intravenosa en el tiempo 0 se determinó con mediciones seriadas de la radioactividad (C.P.M.) en un período de 3 horas. La utilización subsecuente del ^{59}Fe en la síntesis de hemoglobina se estimó al medir la radioactividad total en los eritrocitos circulantes (Masa eritrocítica x C.P.M.) relacionándola en por ciento a la cantidad total de ^{59}Fe inyectado. Aunque la utilización del ^{59}Fe inyectado está igualmente disminuída en los sujetos con hipoplasia eritroide o en aquellos con ineficacia eritroide, la velocidad de aclaramiento plasmático las distingue entre sí (8, pág. 45).

El hierro y la concentración de eritropoyetina en el plasma están elevados en la anemia aplástica, probablemente reflejando una disminución de utilización por una masa medular ósea disminuída. La elevada concentración plasmática de hierro puede causar incorporación tisular excesiva del metal y, finalmente hemosiderosis (8).

Para un diagnóstico preciso de la anemia aplástica es necesario tanto un aspirado medular, como una biopsia de médula ósea. El aspirado medular es útil para identificar los tipos celulares individuales. La biopsia de médula ósea es lo más precisa para instalar el diagnóstico pues evalúa tanto la celularidad, como la arquitectura en la médula ósea. Exudado de fibrina, infiltrados plasmolinfocitarios, osteoporosis y formación de retículo están presentes en un 25-50% de los especímenes de biopsia de los pacientes aplásticos (4). Su relación con la patogénesis de la enfermedad, así como con el valor pronóstico con inciertos (4).

El grupo internacional para el estudio de la anemia aplástica usa cuatro criterios para definir la severidad de la anemia aplástica:

- 1. Menos de $0.5 \times 10^9/L$ de granulocitos en sangre periférica.***
- 2. Menos de $20 \times 10^9/L$ de plaquetas.***
- 3. Menos de 1% de reticulocitos corregidos por hematocrito asociado con una hipoceularidad medular.***

4. Hipocelularidad de médula con menos de 30% de células hematopoyéticas.

Este criterio se ha visto que define a un grupo de pacientes con un pronóstico extremadamente pobre. Algunos otros factores no han sido bien estudiados e incluyen el ambiente del paciente y los factores genéticos (11).

4.1. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL CON LA ANEMIA REFRACTARIA

A continuación se exponen los siguientes recuadros para evaluar un diagnóstico diferencial.

TABLA 4.1 (19)

DIAGNOSTICO CLINICO DIFERENCIAL
<p><i>La presencia de una o más de las siguientes características clínicas marcan un diagnóstico de anemia aplásica altamente improbable.</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>1. Fiebre en ausencia de infección</i><i>2. Sudación nocturna o dolor medular</i><i>3. Adenomegalia significativa, persistente y generalizada</i><i>4. Hepatomegalia, en ausencia de compromiso cardíaco</i><i>5. Esplenomegalia. Sin embargo, el tipo de bazo puede ser palpado en pacientes que están recibiendo numerosas transfusiones sanguíneas.</i>

TABLA 4.2. (19)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL SANGRE PERIFERICA		
Características	Anemia aplástica	Otros desórdenes
- Citopenia	- Pancito severa	Usualmente bi o uni.
- Normoblastos	- No hay, raramente 1-2%	Regularmente, frecuente.
- Reticulocitos	- Menos del 2% ocasionalmente 2-4%	Variable, arriba de 10%
- Cuerpos de Howel- Jolly	- Ausentes	Pueden estar presentes
- Cambios en las células rojas	- Ausente	Puede estar presente
- Punteado en las células rojas	- Ausente	Puede estar presente
- Blastos	- Ausente	Con frecuencia o pocos
- Hemoglobina fetal	- Usualmente	Variable
- Fosfatasa alcalina leucocitaria	- Usualmente alta	Puede ser baja
- Electroforésis sérica	- Normal	Puede ser normal

TABLA 4.3. (19)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL MEDULA OSEA		
Características	Anemia aplástica	Otros desórdenes
- Celularidad	- Usualmente muy baja	Con frecuencia hiper
- Megacariocitos	- Ausentes o disminuidos	Bajos, normal o incrementados
a) Número		
b) Morfología	- Normal	Pueden ser anormales
- Eritroblastos		
a) Número	- usualmente bajo	Con frecuencia incrementados
b) Morfología	- Normal	Formas megaloblastoideas, incremento de cariorrexis.
- Granulocitos		
a) Número	- Usualmente bajos	Variable
b) Morfología	- Normal, puede mostrar granulación tóxica	Asincronismo madurativo, incremento de blastos o células jóvenes.
- Células mastocitos	- Frecuente	Pueden estar presentes
- Fibroblastos extendidos	- Frecuente	Raro

TABLA 4.4. (19)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ERITROCINETICA		
Características	Anemia aplástica	Otros desórdenes
- Hierro sérico	- Alto	Variable
- Saturación de la transferina	- 80%	Variable
- Tiempo de vida media del ⁵⁹ Fe	- Largo	Corto
- Captación por los hematíes de ⁵⁹ Fe	- Muy baja	Baja
- Captación por el hígado de ⁵⁹ Fe	- Alta	Variable
- Captación medular del ⁵⁹ Fe	- Baja	Variable
- Urobilinógeno fecal	- Normal	Con frecuencia alto.

4.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL EN LA ANEMIA APLASTICA CON OTROS TRASTORNOS: LABORATORIO DIFERENCIAL CON LA HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURA.

La pancitopenia es una característica común de muchas enfermedades, por tanto deben ser considerados todos aquellos trastornos que cursan con pancitopenia. La condición más difícil de diferenciar en la anemia aplástica es la mielodisplasia hipoplásica. Aunque la médula es hipoplásica la morfología eritroide y granulocítica es aparente. Los precursores eritroides son megaloblásticos y pueden contener partículas de hierro mitocondriales (sideroblastos en anillo). Los precursores mieloides pueden tener características anormales tales como pseudo Pelger-Huet, cambios nucleares y mielocitos Bull's eye. En individuos con mielodisplasia hipoplásica la función anormal intrínseca de las plaquetas puede conducir a sangrado espontáneo con cuenta de plaquetas alta lo que podría anticipar si el sangrado fuese debido a anemia aplástica ideopática (23).

La hemoglobinuria paroxística nocturna está regularmente asociada con una pancitopenia y a una médula hipoplásica. En un número de casos las células rojas en pacientes con anemia aplástica son sensibles al complemento y la anemia

aplástica ha surgido de una hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) previamente establecida. La asociación de la anemia aplástica con la HPN que es una enfermedad clonal sostiene el concepto que algunas formas de anemia aplástica están asociadas con una transformación de la médula y representan un estado neoplásico. Las pruebas de ferrocínica, hemosiderina urinaria y prueba de hemólisis en sacarosa marcan el inicio como pruebas de laboratorio para la HPN. Si la prueba de hemólisis en sacarosa es positiva, debe de efectuarse la prueba completa de hemólisis ácida llamada prueba de HAM. Este análisis debe de efectuarse para diferenciar la hemoglobinuria paroxística nocturna de una anemia aplástica (23).

5. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA APLASTICA

5.1. CRITERIOS DE TRATAMIENTO

El criterio para el tratamiento de la anemia aplástica toma en cuenta tres aspectos:

- Retiro de los factores etiológicos potencialmente tóxicos.*
- Cuidado de soporte.*
- Implantación de la terapia para restaurar la hematopoyesis normal.*

5.1.1. Retiro de los agentes etiológicos.

Las drogas y las toxinas pueden causar anemia aplástica pero, una vez retiradas puede darse la recuperación hematológica.

Durante el embarazo puede presentarse la anemia aplástica pero es hasta después del parto, que puede presentarse la mejoría.

Pacientes con aplasia asociada a timoma pueden recuperarse posterior a la timectomía.

Desafortunadamente, la identificación del factor etiológico se da en menos de 10% de los casos y se requiere una propuesta terapéutica para restaurar la función normal de la médula ósea (10).

5.1.2. Cuidado de soporte

La diferencia de eritrocitos, plaquetas y granulocitos se puede corregir por transfusiones. Los eritrocitos pueden ser administrados en paquetes globulares. Las mayores complicaciones por transfusión de eritrocitos incluye la reacción transfusional, la hepatitis y la sobrecarga de hierro.

En la mayoría de los pacientes, un número adecuado de plaquetas circulantes puede mantenerse mediante transfusiones plaquetarias. Los pacientes eventualmente desarrollan anticuerpos antiplaquetarios. El tiempo necesario para que se formen es altamente variable y no siempre se correlaciona con el número de estas transfusiones.

Asimismo, se puede retrasar la sensibilización tanto por el uso de donadores hermanos, como por plaquetas obtenidas por plaquetaféresis (10).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

La utilización de la transfusión granulocitaria es muy controvertida. Se ha reportado el beneficio de esta transfusión en pacientes con niveles de menos de $0.5 \times 10^9/L$, e infección bien documentada tal como septicemia o neumonía. La transfusión puede sensibilizar al paciente a los antígenos HLA y NO-HLA, así como comprometer un trasplante con riesgo de producir rechazo (10).

Un criterio aceptado ampliamente es que las transfusiones deben ser minimizadas en pacientes candidatos a trasplantes (10).

Pacientes con granulocitopenia, quienes desarrollan infecciones requieren de medidas diagnósticas y terapéuticas intensivas. Deben ser tratados prontamente con antibióticos de amplio espectro. El tratamiento puede ser modificado cuando se tienen disponibles los resultados de los cultivos fúngicos y bacteriológicos. Las concentraciones de los fármacos en la sangre pueden ser monitoreadas y ser ajustadas posteriormente (10).

La candidiasis sistémica, aspergilosis y otras infecciones fúngicas pueden sospecharse en pacientes con fiebre persistente. El diagnóstico de infección fúngica es difícil y puede requerirse un proceso terapéutico de anfotericina B (10).

Se han desarrollado ensayos para antígeno circulante de Cryptococos, Aspergillus y Candida. Estas técnicas pueden ser útiles para el diagnóstico claro de infección fungica invasiva (10).

5.1.3. RESTAURACION DE LA HEMATOPOYESIS.

5.1.3.1. Transplante medular

Debido al pronóstico gris de la anemia aplástica severa, en 1960 el transplante de médula ósea a pesar de los problemas en sus inicios, fue introducido, primero, entre gemelos idénticos y luego entre hermanos HLA-idénticos. Desde entonces, es considerado como terapia de alternativa capaz de producir la cura definitiva (23).

El criterio más común antes del transplante es utilizar donadores hermanos HLA-idénticos y minimizar, como sea posible, las transfusiones de los receptores. El régimen de condicionamiento consiste primariamente de ciclofosfamida, omitiendo la irradiación corporal total para salvar a los receptores de complicaciones de neumonitis intersticial y cataratas. Se infusionan más de 2×10^8 células medulares por kilogramo de peso. La profilaxis para la enfermedad de injerto contra huésped es a base de metrotexate y/o ciclosporina (23).

La sobrevida y la posible cura del receptor ideal, y no transfundido, es de cerca del 80%. Este resultado alentador ha llevado a la conclusión de que el trasplante medular es la terapia de elección en la anemia aplásica severa cuando hay un hermano HLA compatible y la enfermedad es temprana y no tratada. En pacientes que han recibido múltiples transfusiones, la sobrevida es menos alentadora en rangos de 40 a 50% (23).

Sin embargo, la enfermedad de injerto contra huésped ocurre en aproximadamente 10 a 15% de los casos, y puesto que esta complicación aumenta con la edad, el trasplante de médula no se recomienda más allá de los 40 y 50 años de edad. En una revisión de 509 pacientes con anemia aplásica severa tratada en Europa entre 1981 y 1986, la sobrevida en el trasplante medular fue superior que en la inmunosupresión para pacientes de menos de 20 años de edad (23).

5.1.3.2. Terapia inmunosupresora.

Evidencias considerables sostienen el concepto de que muchos casos de anemia aplásica adquirida son inmunológicamente mediados. Las pruebas acumuladas a favor de un origen autoinmune, son las bases para el tratamiento con globulina antilinfocitaria. Estas pruebas incluyen los métodos de estimulación en el

crecimiento de médula de pacientes mediante incubación con globulina antimocítica (ATG); supresión del crecimiento normal de colonias medulares mediante incubación con linfocitos o suero de pacientes; la estimulación en el crecimiento de colonias medulares de pacientes mediante la depleción de células T, y el uso de inhibidores humorales (11).

La observación de que el trasplante medular singénico es exitoso en algunos pacientes, si hay una previa inmunosupresión del receptor, sugiere que el crecimiento de las células madre, tanto del donador como del receptor, están inmunológicamente bloqueadas. Además la terapia inmunosupresora con globulina antilinfocitaria y grandes dosis de glucocorticoesteroides en muchos casos tiene como resultado una completa recuperación de la función medular (23).

El uso de globulina antilinfocitaria (ALG) o globulina antitimocítica, como tratamiento de la anemia aplástica, fué introducido en los años 70; desde entonces, ha recibido un reconocimiento como una terapia exitosa en muchos casos (23).

Tanto el trasplante de médula como el tratamiento inmunosupresivo tienen sus ventajas y sus desventajas:

El trasplante medular ofrece una reconstitución hematológica completa para curar definitivamente la enfermedad. Sus desventajas es el alto costo del procedimiento; el efecto a largo plazo que producen los regímenes de condicionamiento, la inmunodeficiencia, y la enfermedad de injerto contra huésped que se observan en un buen número de casos (11).

La inmunosupresión es menos costosa y resulta en pocas complicaciones a corto y largo plazo. Puede ser aplicada a todos los grupos de edad. La desventaja es el período largo de sostén, más de la mitad de los pacientes se sostienen por sí mismos durante un año pero la recuperación hematológica es usualmente incompleta con macrocitosis persistente y una ligera leucopenia, trombocitopenia y una disminución en el crecimiento de colonia CFU-C. Puede haber complicaciones en pocos años después del tratamiento por el uso prolongado de andrógenos o corticoesteroides (11).

5.1.3.3. Esplenectomía.

La esplenectomía por sí sola, o como adyuvante a la terapia inmunosupresora, ha sido recomendada para mejorar las cuentas sanguíneas. No mejora la función medular pero sí mejora la vida de las células circulantes y hace posible el soporte plaquetario en pacientes con trombocitopenia. Es un tratamiento cuestionable (23).

5.1.3.4. Terapia mieloestimuladora.

Muchos compuestos y procedimientos afirman tener propiedades mieloestimuladoras. Una larga lista de remedios terapéuticos incluyen extracto de médula amarilla, hierro, vitamina B12, cobalto, irradiación, fitohemaglutinina, ceruloplasmina, etiocolanolona y litio (23).

Aunque la lista de terapéuticos es larga, solamente los andrógenos y los esteroides relacionados se mantienen y son los de más extenso uso. Los esteroides andrógenos parecen estimular la médula mediante el incremento de la producción de eritropoyetina, así como de elevar la respuesta de las células progenitoras a la eritropoyetina. Aunque estos mecanismos pueden explicar el efecto de los andrógenos, no está claro cómo algunas drogas relacionadas realzan in vivo la granulopoyesis y la megacariocitopoyesis. Algunos estudios indican que la configuración 5beta de los esteroides andrógenos es responsable de la estimulación de los progenitores celulares de la médula; asimismo, los andrógenos que tienen configuración 5alfa también causan un incremento de la producción de eritropoyetina (23).

5.1.3.5. Factores de crecimiento hematopoyéticos

Se ha efectuado la aplicación exitosa de la tecnología de DNA recombinante para producir en su mayor parte factores de crecimiento, tales como eritropoyetina (EPO), IL-3, CSF-GM y CSF-G. Es cuestionable el valor de la terapia con eritropoyetina humana recombinante debido al defecto de la función medular y al efecto de producir altos niveles de eritropoyetina circulante (23).

El uso de factores de crecimiento, tales como CSF-GM e IL-3, actúan sobre los progenitores mieloides y megacariocítica pero se tienen observaciones clínicas de una respuesta temporal mínima (23).

6. PRONOSTICO DE LA ANEMIA APLASTICA.

La anemia aplástica es una enfermedad de diversa etiología. Si no es tratada resulta con la muerte del 80% de los pacientes afectados (Camitta y cols., 1975). Las remisiones espontáneas son raras, (Haak y cols, 1977). Del 20% de pacientes que viven más de seis meses y con aplasia persistente, el 55% puede morir dentro de los siguientes cinco años (Sleijfer y cols, 1981), mientras que la mayor morbilidad que tienen los grandes sobrevivientes es debida a una dependencia a las transfusiones y a la restricción de actividades (17).

El trasplante de médula ósea en gran parte ha alterado el pronóstico de la anemia aplástica. Del 70 al 80% de pacientes llevan a cabo la recuperación de la función medular si previamente no han sido transfundidos o precondicionados con irradiación total linfoide. No obstante, otros métodos de terapia alternativa se requieren desde que solamente del 20 al 40% de pacientes con anemia aplástica tienen un donador relacionado, y visto además que los pacientes ancianos no toleran bien el procedimiento (17).

El pronóstico de estos pacientes ha sido estudiado en relación con la rapidez del inicio, la edad, el sexo, reticulocitopenia, anemia, volumen corpuscular medio, neutropenia, trombocitopenia, celularidad medular, porcentaje de células medulares no hematopoyéticas, anormalidades medulares ultra estructurales, ferrocínética y resultados de los extendidos medulares. Pero con todo esto la alternativa más aproximada para predecir la sobrevida es el análisis multivariante (5).

Se han publicado dos formulas complejas para predecir el curso de un paciente los cuales hacen uso de los siguientes factores para la evaluación: la severidad con que se presenta el sangrado al inicio del diagnóstico, el intervalo desde la presentación de los síntomas hasta la instalación del diagnóstico, género del paciente, niveles de células en sangre periférica y el porcentaje de células medulares no hematopoyéticas (5).

Otra tercera fórmula usa el intervalo con que se presentan los síntomas hasta la instalación del diagnóstico, la cuenta reticulocitaria, la cuenta plaquetaria y el volumen corpuscular medio para predecir la sobrevida (5).

Sin embargo, en el estudio de Cooperación Europeo el pronóstico después de los tres primeros meses no tiene gran dependencia de los factores pronósticos

iniciales, en lugar de ello el pronóstico está correlacionado ya sea que las condiciones del paciente estén deterioradas, permanezcan estables o muestren mejoría hematológica (5).

Se dice que con la ecuación de Lynch, el 91% de los pacientes clasificados como poseedores de enfermedad severa o probablemente severa, mueren dentro de los cuatro meses siguientes al diagnóstico. En el 81% de los pacientes, en quienes la enfermedad fue clasificada como moderada o probablemente moderada, sobreviven a través de este período. Se dice que la sensibilidad de la ecuación de Lynch es de 71% para detectar pacientes moribundos dentro de los cuatro meses y el 95% para detectar aquellos con enfermedad moderada. Evaluaciones muy altas o muy bajas mediante la ecuación de Lynch han sido predictivas para evaluar el curso de la enfermedad (5). Sin embargo, en pacientes con valores intermedios el pronóstico no es claro. otras fórmulas dan similares resultados (5).

Las curvas de la sobrevivencia en la anemia aplásica son bifásicas. Una rápida mortalidad temprana es seguida por una de mucho más lenta declinación. Se dice que este es el resultado de la presencia de dos clases de pacientes con diferente severidad a la enfermedad (5).

Sinco Angeles, Ambríz Fernández y colaboradores, por mencionar un análisis estadístico realizado en México, nos muestra un estudio de 200 casos de anemia aplástica adquirida, tomada de una muestra poblacional del IMSS, que plantea una investigación comparativa con centros hospitalarios de diversos países, sobre la frecuencia registrada de anemia aplástica adquirida intrahospitalariamente (ver Cuadros I y II). Cuando revisaron la literatura al respecto, observaron que la frecuencia anual de anemia aplástica en varios nosocomios de Naciones Occidentales fué significativamente menor con respecto a sus similares orientales y, por otra parte, en México la frecuencia anual fue superior a la de los occidentales, con tendencia a igualarse a la observada en Oriente (Cuadro II) (20).

Si lo anterior se agrega que en sólo siete informes nacionales (Cuadro I) se reunieron 635 casos de anemia aplástica se verá claramente que la frecuencia de esta alteración es elevada en México. Por consiguiente, estudiar y prevenir sus causas permitirá prevenir la enfermedad y no tratarla (20).

CUADRO I

ETIOLOGIA DE LA ANEMIA APLASTICA ADQUIRIDA								
	<i>Romero y Huerta.7 (1965)</i>	<i>Reynoso y Col.8 (1968)</i>	<i>Alvarez y Col. 6 (1969)</i>	<i>Sánchez y Col. 9 (1979)</i>	<i>Santiago y Col. 10 (1979)</i>	<i>Vázquez y Col. 11 (1980)</i>	<i>éste estudio</i>	<i>Total</i>
<i>número de casos</i>	33	85	38	69	122	58	200	635
<i>Idiopática</i>	45%	5%	8%	26%	44%	34%	34%	30%
<i>Secundaria</i>	55%	95%	92%	74%	56%	66%	66%	70%
<i>Insecticidas</i>	50%	37%	71%	39%	74%	51%	26%	45%
<i>Derivados de benceno</i>	6%	49%	20%	19.6%	23%	5%	21%	24%
<i>Derivados pirazolonas*</i>	11%	6%		21.5%	1.4%	35%	43%	22%
<i>Cloranfenicol</i>	17%	2.5%	9%	19.9%		7%	4.5%	6%
<i>Tintes de cabello</i>							4%	1%
<i>Hidatoínas</i>	17%	1.2%					1.5%	0.8%
<i>Tolbutamida</i>					1.6%		1.5%	0.5%
<i>Enfermedades virales</i>		3.3%						0.5%
<i>Tetraciclina</i>						2%		0.2%

**Fenilbutazona, oxifenbutazona y dipirona.*

CUADRO II

FRECUENCIA DE LA ANEMIA APLASTICA ADQUIRIDA EN CENTROS HOSPITALARIOS DE DIVERSOS PAISES				
Autor		ESTUDIOS EN AÑOS	CASOS DE ANEMIA APLASTICA	
			TOTAL	POR AÑO
Lewis, S.M.¹² (1965)	Inglaterra	12	60	5.0
Vincent, P.C. y de Grucy, G. C.¹³ (1967)	Australia	11	43	3.9
Mohler, D.N., y Leavell, 8.8.¹⁴ (1958)	U.S.A.	23	50	2.3
Williams, D.M. y Col.¹⁵ (1973)	U.S.A.	24	101	4.2
Yang, H.T. y Col.¹⁶ (1963)	China	5	200	40.0
Hasekawa, M.T., y Toyama, K.S.¹⁷ (1974)	Japón	10	65	6.5
Whang, K.S.¹⁸ (1978)	Corea	17	309	18.2
Reynoso, Z.E., y Col.⁹ (1968)	México	9	85	9.4
Vázquez, V.V. y Col.¹¹ (1980)	México	8	88	11.0
Dorantes, S., y Col.¹⁰ (1965)	México	13	85	6.6
Este estudio (1983)	México	12	200	16.6

III. CONCLUSIONES

La anemia aplásica es una rara y severa enfermedad que generalmente requiere de un tratamiento definitivo como un trasplante de médula ósea.

Es una patología que ofrece la posibilidad de aumentar su incidencia debido al uso extenso y variado de los productos industriales de la época actual. El uso indiscriminado de fármacos mielotóxicos y la exposición a sustancias manejadas a nivel industrial conocida como productoras de anemia aplásica, pueden también repercutir en su incidencia. El control adecuado de la medicación intra y extra hospitalaria, así como la vigilancia y medidas de protección adecuadas a nivel industrial deben de representar cuidados preventivos epidemiológicos. El manejo preventivo y curativo de esta enfermedad debe de efectuarse bajo esfuerzos multidisciplinarios en todo el país como por ejem: la participación de Laboratorios hematológicos, Centros de especialidades médicas, Sociedades nacionales y estatales de Hematología, Departamentos de seguridad e higiene industrial que mediante el aporte de datos permitirían conocer con precisión el estado epidemiológico actual.

La difusión de un protocolo a nivel nacional a través de una eficiente Secretaría de Salud con el fin de concentrar los datos de detección, curación y supervivencia de estos pacientes, así como la canalización de estos últimos a un Centro de Especialidad Médica que cuente con todo el apoyo presupuestario para el desarrollo del programa de trasplante medular, permitiría el estudio de esta enfermedad en todos sus aspectos.

Biológicamente, estos pacientes pueden ofrecer un universo adecuado a la investigación del trasplante medular, en sus diversas alternativas.

Una de estas es el trasplante de células tronco hematopoyéticas humanas.

El avance en el estudio de esta célula tronco, la investigación moderna de su aislamiento, su purificación, así como su cultivo y obtención de fuentes adecuadas que conlleve el objetivo final de su trasplante en un receptor adecuado, tiene en el presente para los bioquímicos celulares como reto restaurar la hematopoyesis en un ser humano que lo requiera, garantizándole así la supervivencia.

El pronóstico sombrío de la anemia aplásica severa, así como la posibilidad de la cura definitiva en un buen porcentaje de pacientes mediante el trasplante medular justifica en mi opinión estos criterios.

IV. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- *Ascensao J., Kagan W., Moore M., Pahwa R., Hansen J., Good R. Aplastic Anaemia. Evidence for a inmunological mechanism. Lancet. I: 669-671 (1976).*
- 2.- *Barr R.D., Whang-Peng J. Hemopoietic stem cells in human peripheral blood. Science 190:284-285 (1975).*
- 3.- *Becker A.J., Mc Culloch E.A., Till J.E. Citological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. Nature 197:452-454 (1963).*
- 4.- *Camitta B.M., Storb R., Thomas D. Aplastic anemia. First of two parts. N. Engl J. Med. 306:712-718 (1982).*
- 5.- *Camitta B.M., Storb R., Thomas D. Aplastic anemia. Second of two parts. N. Engl J Med. 306:712-718 (1982).*
- 6.- *Cormack D.H. Histología de Ham. 9a. Ed. Editorial Harla (1988) México,*
- 7.- *Di Fiore M., Mancini R., Robertis E. Nuevo atlas de Histología. Editorial el Ateneo (1976). Buenos Aires Argentina. Pag. 61.*

- 8.- **Erslev A., Gabuzda T. Hematología. Aspectos fisiopatológicos 2a. Ed. Editorial Inteamericana (1981). México. Pags. 3-12,45-48.**
- 9.- **Finch C.A., Deubelbeiss K., Cook J.D., Eschbach J.W., Harker L.A., Funk D.D., Marsaglia G., Hillman R.S. Slichter S., Admson J.W., Ganzoni A., Giblet E.R. Ferrokinetics in man. Medecine Vol. 49 No. 1 USA (1970).**
- 10.- **Gale R., Champlin R.E., Feig S.A., Fitchen J.H. Aplastic anemia: Biology and treatment. Ann Intern. Med. 95:477-494 (1981).**
- 11.- **Gluckman E., Marmont A., Speck B., Gordon-Smith E.C. Inmonosuppressive treatment of aplastic anemia as an alternative treatment for bone marrow transplatación. Semin Hematol. 21:11-17 (1984).**
- 12.- **Ham A. Tratado de Histología. 7a. Ed. Editorial Interamericana (1975). México. Pags. 279-285.**
- 13.- **Marche Cova A. Estudio citoquímico del concentrado leucocitario de pacientes con diagnóstico de anemia aplástica. Tesis Facultad de Química. UNAM (1987) México.**
- 14.- **Mangan K. T-cell mediated suppression of hematopoiesis. N. Engl J. Med. 312:306-307 (1985).**

- 15.- *Mayani Viveros H. Factores de crecimiento hematopoyéticos. Ciencia y Desarrollo. 92:29-38 (1990).*
- 16.- *Mayani Viveros H. La producción de las células sanguíneas, Ciencia y Desarrollo. 28:54-61 (1992):*
- 17.- *Miller W., Branda R., Flynn P.J., Howe R.B., Ramsay N., Condie R.M., Jacob H. Antithymocyte globulin treatment of severe aplastic anaemia. Br. J. Haematol. 55:17-25 (1983). Pág. 17.*
- 18.- *Mary J.Y., Baunelou E., Guiguet M and French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Epidemiology of Aplastic Anemia in France: A prospective multicentric Study. Blood, Vol. 75, No. 8 pp 1646-1653 (1990) pág. 1646.*
- 19.- *Sánchez Medal L. Aplastic anemia. XV Congress of the International Society of Hematology. Jerusalem (1974).*
- 20.- *Sinco Angeles A., Ambriz Fernández R., Avilez Miranda A., Peralvo R., Pizzuto CH.J. Etiología de la anemia aplástica adquirida en doscientos casos. Rev. Med. IMSS. 22:339-343. (1984).*
- 21.- *Van Kamp H., Landegent J.E., Jansen R.P.M., Willemze R., Fibbe W. Clonal Hematopoiesis in patients with acquired aplastic anemia. Blood 78:3209-3214 (1991). pág. 3209.*

- 22.- *Wintrobe M. Clinical Hematology. Seventh Edition. Lea Febiger Philadelphia (1974) USA. Pág. 1744.*
- 23.- *Williams J. W., Beutler E., Erslev A., Lichtman M. Hematology. Fourth Edition. Mc Graw-Hill Publishing Company (1991) USA. pp. 129-131, 134, 148, Chapter 18.*
- 24.- *Yunis A. Chloramphenicol: Relation of Structure to Activity and Toxicity. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 28:83-100 (1988)*