

## Capítulo VI.

# ANEMIA APLÁSICA, MIELODISPLASIAS Y OTROS SÍNDROMES DE HIPOFUNCIÓN MEDULAR.

RECOPIACIÓN DE DATOS DE REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS.  
ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS DE ESTAS ANEMIAS EN EL  
LABORATORIO DE BIOQUÍMICA Y HEMATOLOGÍA.  
AUTOMATIZACIÓN DE REGLAS DIAGNÓSTICAS EN LA BASE DE  
DATOS DEL ORDENADOR CENTRAL DEL SERVICIO DE  
ANÁLISIS CLÍNICOS.  
INFORMES HEMATOLÓGICOS.

Autores:

J. I. A. Soler Díaz, J. Martínez de la Cámara y Salmerón, F. Bornay Llinares,  
R. Navarro Castelló, G. Soriano Zaragoza, M. Garrido Fernández, R. Pitarch  
Flors, M. M. Alentado Llorca, R. A. Carbonell Ferrer, I Balaguer Segura, C.  
Garrido Soriano.

*Generalitat Valenciana.*

*Hospital "Virgen de los Lirios".*

*Alcoy. Alicante. España.*

*<http://www.at4.san.gva.es>*



*Xavier Soler. Alicante., [1923 -1995].*

**DIRECCIONES ELECTRÓNICAS DE ATLAS DE  
HEMATOLOGÍA.  
SANGRE PERIFÉRICA Y MÉDULA:**

- <http://www.hematologyatlas.com/principalpage.htm>
- <http://www.hematologica.pl/MenuEnglish/menuFrame1.htm>
- <http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/doc/atlas.html>
- <http://www.estafilococo.com.ar/atlashemato.htm>
- Hematología en Internet:  
<http://www.elmedico.net/hemat.html>
- Revista Cubana de Medicina:  
<http://www.infomed.sld.cu/revistas/>
- Hematología. Imágenes:  
<http://www.perinat.org.ar/hematologia1.html>
- Hematología. Direcciones Electrónicas:  
<http://www.webmedicaargentina.com.ar/MATERIAS/hematologia.htm>
- Atlas de Hematología: <http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/HEMEHTML/HEMEIDX.html>
- Manual Merck [en Castellano]:  
<http://www.msd.es/publicaciones/inicio.html>

**Índice Temático.**

**Capítulo VI.**

**Introducción.**

**I. Anemia Aplásica.**

- a. Definición.
- b. Epidemiología.
- c. Etiología.
  - i. Radiación.

- ii. Sustancias Químicas.
  - iii. Fármacos.
  - iv. Infecciones.
  - v. Enfermedades Inmunitarias.
  - vi. Embarazo.
  - vii. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
  - viii. Procesos Congénitos [Anemia de Fanconi].
- d. Fisiopatología.
- i. Lesiones por Fármacos.
  - ii. Lesiones de Mecanismo Inmunitario.
- e. Manifestaciones Clínicas.
- i. Historia.
  - ii. Exploración Física.
- f. Datos de Laboratorio.
- i. Sangre Periférica.
  - ii. Médula Ósea.
  - iii. Estudios Complementarios.
- g. Diagnóstico.
- h. Pronóstico.
- i. Tratamiento.
- i. Trasplante de Médula Ósea.
  - ii. Inmunodepresores.
  - iii. Otros Tratamientos.
  - iv. Medidas de Sostén.

j. Aplasia Medular. Actualización. Instituto de Inmunología y Hemoterapia de la Habana. Cuba.

II. Aplasia Eritrocitaria.

a. Definición y Diagnóstico Diferencial.

b. Asociaciones Clínicas y Etiología.

i. Infección Persistente por Parvovirus B19A.

c. Tratamiento.

III. Mielodisplasias.

a. Definición.

b. Epidemiología.

c. Etiología y Fisiopatología.

d. Manifestaciones Clínicas.

e. Datos de Laboratorio.

i. Sangre Periférica.

ii. Médula Ósea.

f. Diagnóstico Diferencial.

g. Pronóstico.

h. Tratamiento.

IV. Anemia Mieloptísica.

---

Capítulo V.

Introducción.

Las Anemias Hipoproliferativas que aparecen en las Lesiones de la Médula Ósea son:

- La Anemia Aplásica.
- Las Mielodisplasias [MDS].
- La Aplasia Eritrocitaria Pura [AEPP], y
- La Mielotisis.

La Anemia de estos Procesos es:

- Normocrómica,
- Normocítica o Macrocitica.

Se caracteriza por unas Cifras Bajas de Reticulocitos.

Pero la Anemia no es el único, ni siquiera el principal, hallazgo de estos procesos, y es mejor considerarlos como **Cuadros Debidos** a una **Hipofunción Medular**.

En la **Insuficiencia de la Médula Ósea**, la **Pancitopenia** [Anemia, Leucopenia y Trombocitopenia, que pueden Combinarse de Diferentes Maneras] **se debe a un Déficit de la Hematopoyesis**, y es necesario **Distinguirla de los Recuentos Hemoperiféricos Disminuidos que aparecen después de la Destrucción Periférica de los Hematíes** [Anemias Hemolíticas], **de las Plaquetas** [Púrpura Trombocitopénica Idiopática o Debida a Esplenomegalia], **y de los Granulocitos** [como en las Leucopenias Inmunitarias].

Los **Síndromes de Insuficiencia de la Hematopoyesis**, se Clasifican de acuerdo con los Rasgos Morfológicos que Predominan en la Médula Ósea.

#### Diagnóstico Diferencial de Pancitopenia.

<b>Pancitopenia Con Hipocelularidad de la Médula Ósea.</b>
<b>Anemia Aplásica Adquirida.</b>
<b>Anemia Aplásica Hereditaria [Anemia de Fanconi].</b>
<b>Algunos Síndromes Mielodisplásicos.</b>

Raras Leucemias Aleucémicas [LMA].
Algunas Leucemias Linfoides Agudas.
Algunos Linfomas de la Médula Ósea.
<b>Pancitopenia Sin Hiper celularidad de la Médula Ósea.</b>
Enfermedades Primarias de la Médula Ósea.
Síndromes Mielodisplásicos.
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
Mielofibrosis.
Algunas Leucemias Aleucémicas.
Mielotisis.
Linfoma de la Médula Ósea.
Tricoleucemia.
Secundarias a Enfermedades Generales.
Lupus Eritematoso Diseminado.
Hiperesplenismo.
Déficit de Vitamina B12, o de Ácido Fólico.
Infecciones Fulminantes.
Alcohol.
Brucelosis.
Sarcoidosis.
Tuberculosis.
Leishmaniosis.
<b>Hipocelularidad de la Médula Ósea ± Citopenia.</b>
Fiebre Q.
Enfermedad del Legionario.
Anorexia Nerviosa, Inanición.
Mycobacteria.

Los Casos Típicos de estos Síndromes se Distinguen sin dificultad, pero también pueden ser Secundarios a Otras Enfermedades y estar tan Íntimamente Relacionados que el Diagnóstico Diferencial resulte Arbitrario, que los Pacientes sufran, aparentemente, 2 ó 3 Enfermedades Afines a la vez, o que un Proceso parezca estar Evolucionando hacia Otro Distinto.

Finalmente, estos Síndromes están Fisiopatológicamente muy Relacionados entre sí, ya que comparten los mismos Mecanismos Inmunitarios que Producen la Destrucción de la Médula Ósea y algún elemento de inestabilidad del genoma, que con mucha frecuencia acaba provocando su Transformación Maligna.

## I. Anemia Aplásica.

### a. Definición.

La Anemia Aplásica es una Pancitopenia Asociada a la Hipocelularidad de la Médula Ósea.

La Anemia Aplásica Adquirida es distinta de la Aplasia Medular Congénita, es decir, de la Médula Hipocelular que Aparece con frecuencia Después de Utilizar Quimioterapia Citotóxica Intensiva, para Combatir las Neoplasias Malignas.

La Anemia Aplásica, también puede ser Constitucional; así ocurre en la forma genérica de la Anemia de Fanconi, que sí bien suele asociarse a Anomalías Físicas Características y a la Aparición de Pancitopenia en las primeras fases de la vida, también puede Manifestarse como una Insuficiencia de la Médula Ósea en Adultos Jóvenes Previamente Sanos.

Con frecuencia, la Anemia Aplásica Adquirida ofrece unas manifestaciones muy estereotipadas: Comienza Bruscamente con unos Recuentos Celulares Bajos en un Adulto Joven Previamente Sano, y puede ir Precedida de una Hepatitis Seronegativa o de un Ciclo Terapéutico con algún Fármaco al que se considera Responsable.

A veces, la Citopenia Sanguínea es Moderada o Incompleta, Manifestándose por alguna Complicación de Anemia, Leucopenia o Trombocitopenia.

La Anemia Aplásica, está relacionada con la **Hemoglobinuria Paroxística Nocturna [HPN]** y con las **MDS [Mielodisplasias]**, y en ocasiones es imposible distinguir con claridad estos Procesos.

### b. Epidemiología.

En Europa e Israel, la incidencia de Anemia Aplásica Adquirida es de 2 Casos por Millón de Habitantes y Año.

En Tailandia y China, se han registrado 5 a 7 Casos por Millón.

En general, **Afecta por Igual a Ambos Sexos**, pero la Distribución es Bifásica con Respecto a la Edad: hay un Pico Máximo en Niños Mayores / Adultos Jóvenes, y otro, en los Ancianos.

### c. Etiología.

Los Orígenes de la Anemia Aplásica se han deducido Considerando Varias Asociaciones Clínicas que se Repiten una y otra vez [ver siguiente tabla].

#### Clasificación de la Anemia Aplásica y de las Citopenias Aisladas.

Adquiridas.	Hereditarias.
<b>Secundaria.</b>	Anemia de Fanconi.
Radiación.	Disqueratosis Congénita.
Fármacos y Agentes Químicos.	Síndrome de Schwachman – Diamond.
Efectos habituales.	Disgenesia Reticular.
Reacciones Idiosincrásicas.	Trombocitopenia Amegacariocítica
Virus.	Anemias Aplásicas Familiares.
Virus de Epstein – Barr [Mononucleosis Infecciosa].	Preleucemia [Monosomía 7, etc.].

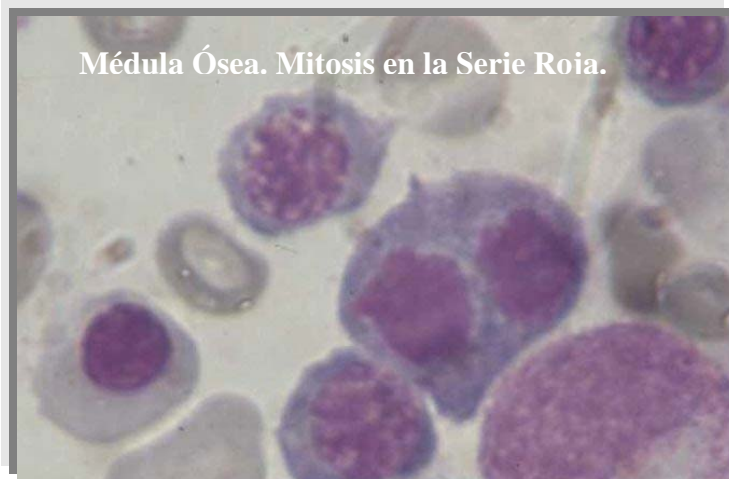
Hepatitis [Virus: no A, no B, no C].	Síndromes No Hematológicos [de Down, Duwobitz, Shekel].
Parvovirus B19 [Crisis Aplásicas Transitorias, AEP].	
VIH-1 [SIDA].	
Enfermedades Inmunitarias.	
Fascitis Eosinófila.	
Hipoinmunoglobulinemia.	
Timoma / Carcinoma Tímico.	
Enfermedad de Injerto contra Huésped e Inmunodeficiencias.	
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.	
Embarazo.	
<b>Idiopática.</b>	
<b>Citopenias.</b>	
AEP	AEP Congénita [Anemia de Diamond – Blackfan]. Eritroblastopenia Transitoria de la Niñez.
Neutropenia / Agranulocitosis.	
Idiopática.	Síndrome de Kostmann
Fármacos, Agentes Tóxicos.	Síndrome de Schwachman – Diamond.
Aplasia Leucocitaria Pura.	Disgenesia Reticular.
Trombocitopenia.	
Fármacos, Agentes Tóxicos.	Trombocitopenia Amegacariocítica.
Amegacariocítica Idiopática.	Trombocitopenia con Ausencia del Radio.

**La Mayoría de los Casos de Anemia Aplásica son Idiopáticos:** la Historia y pocas cosas más Distinguen Estos Casos de Aquellos Otros en los que se supone una Etiología Concreta, como la Exposición a un Fármaco.

## i. Radiación.

La Aplasia Medular, es una Grave Secuela Aguda de la Radiación.

Las Radiaciones Lesionan el ADN; los Tejidos Caracterizados por sus Abundantes Mitosis Celulares son Especialmente Sensibles.



<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/mo/index.htm>

Los Accidentes Nucleares, pueden Afectar, no sólo al Personal de una Planta de Energía, sino también a los Empleados de los Hospitales, Laboratorios e Industrias [esterilización de alimentos, radiografía de metales, etc.], así como a Muchas Personas Inocentes que han tenido contacto con alguna fuente de radiación robada, desplazada o malversada.

Las Dosis de Radiación Recibida se pueden Calcular, aproximadamente, por la Rapidez e Intensidad con que Descienden los Recuentos Sanguíneos.

La **Dosimetría** obtenida por Reconstrucción de la Exposición puede ayudar a Evaluar el Pronóstico del Paciente y a evitar también que el personal médico se ponga en contacto con los tejidos y las excreciones radioactivos..

Los Efectos Tardíos de la Radiación son las MDS y las Leucemias, pero probablemente no lo es la Anemia Aplásica.

## ii. Sustancias Químicas.

El **Benceno** es una Causa Importante de Insuficiencia de la Médula Ósea.

Hay Abundantes Datos Epidemiológicos, Clínicos y de Laboratorio, que señalan las Relaciones del Benceno con la Anemia Aplásica, la Leucemia Aguda y las Alteraciones de la Sangre y Médula Ósea.

La Aparición de Leucemias guarda una Relación con la Exposición Repetida a Esta Sustancia, pero la Vulnerabilidad Individual también debe tenerse en cuenta, pues sólo una minoría de los operarios que han sufrido, incluso, una fuerte exposición, presenta Signos Mielotóxicos Debidos al Benceno.

La Historia Laboral, tiene interés, especialmente donde el Benceno se utiliza para fines secundarios, por ejemplo como Disolvente.

Las Hemopatías Relacionadas con el Benceno han Disminuido desde que se Establecieron Normas para Regular los Contactos Industriales con este Producto.

Aunque el Benceno ya no se utiliza como disolvente en el ámbito doméstico, hay Contactos con sus Metabolitos en las Dietas Normales y con el Uso de la Gasolina Sin Plomo.

Existen muchas menos pruebas de la Asociación entre Insuficiencia de la Médula Ósea y Otras Sustancias Químicas que contienen el Anillo de Benceno; esas sustancias, pueden haberse contaminado con benceno durante su fabricación, o bien, se han usado productos de la destilación del petróleo para disolverlas.

### iii. **Fármacos.**

El Principal Efecto Tóxico de muchos **Fármacos Antineoplásicos** es la **Depresión Medular**; estos Efectos Dependen de la Dosis y por tanto, van a Aparecer en Todos los Pacientes.

En cambio, las reacciones idiosincrásicas, provocadas por un amplio y Variado Grupo de Fármacos, puede producir

Anemia Aplásica sin que exista una evidente Relación Dosis – Respuesta.

Estas Asociaciones se basan, en gran parte, en Casos Clínicos de Anemias Aplásicas recogidos y archivados, pero en un estudio internacional masivo realizado en Europa, en los años ochenta, se evaluó cuantitativamente la relación de este proceso con Ciertos Fármacos, Especialmente con los **Analgésicos No Esteroideos**, las **Sulfamidas**, los **Antitiroideos**, algunos **Psicofármacos**, la **Penicilamida**, el **Alopurinol** y el **Oro**.

No todas las Asociaciones indican necesariamente una Relación Causal: a veces, un Fármaco se ha usado para tratar los primeros síntomas de una Hipofunción Medular [Antibióticos para la fiebre o para la enfermedad vírica previa], o ha puesto de manifiesto el primer síntoma de una enfermedad anterior [las Petequias por Antiinflamatorios No Esteroideos Administrados a un Paciente con Trombocitopenia].

Teniendo en cuenta el consumo total que se hace de ciertos fármacos, las reacciones idiosincrásicas son fenómenos sumamente raros [aunque devastadores a nivel individual].

El **Cloranfenicol**, el culpable de más infausta memoria según se ha descrito, sólo produjo Aplasia en 1/60000 ciclos terapéuticos y, seguramente, esa cifra se ha sobre estimado [los riesgos, casi siempre se exageran si se basan en casos agrupados; aunque se tuvo la sensación de que la introducción del Cloranfenicol había producido una epidemia de Anemia Aplásica, cuando disminuyó su empleo no se modificó la frecuencia de Hipofunción Medular].

Los riesgos suelen ser menores, cuando los cálculos están basados en estudios de la población; también así se vuelve más evidente que el riesgo absoluto es bajo: trasladando, incluso, un riesgo 10 a 20 veces mayor a una enfermedad rara, no hay más de un puñado de casos de Anemia Aplásica que haya sido inducida por un Fármaco de entre los cientos de miles de Pacientes que se expusieron a los efectos de ese Fármaco.

**Tabla. Algunos Fármacos y Sustancias Químicas que se asocian a Anemia Aplásica.**

**Sustancias cuyo principal efecto tóxico suele ser la Depresión Medular a las dosis utilizadas habitualmente o tras una exposición normal:**

**Fármacos Cytotóxicos empleados en la Quimioterapia Antineoplásica:**

- Alquilantes.
- Antimetabolitos.
- Antimitóticos.
- Algunos Antibióticos.

**Sustancias que producen con frecuencia, pero no siempre Aplasia Medular:**

Benceno [y productos químicos que contienen benceno, como el Queroseno, el Metacloruro de Carbono, el disolvente de Stoddard, los Clorofenoles].

**Sustancias con probabilidades bastante escasas de producir Anemia Aplásica:**

- Cloranfenicol.
- Insecticidas.
- Antiprotozoarios: Quinacrina y Cloroquina, Mepacrina.
- Antiinflamatorios no esteroideos, como: Fenilbutazona, Indometacina, Ibuprofeno, Sulindaco, Ácido Acetil Salicílico.
- Anticonvulsivos: Hidantoínas, Carbamacepina, Fenacemida, Felbamato.
- Metales Pesados: Oro, Arsénico, Bismuto, Mercurio.
- Sulfamidas, algunos Antibióticos, Antitiroideos [Metimazol, Metiltiouracilo, Propiltiouracilo], Antidiabéticos [Tolbutamida, Clorpropamida], Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica [Acetazolamida y Metazolamida].
- Antihistamínicos [Cimetidina, Clorfeniramina].
- D-Penicilamina.
- Estrógenos [durante el embarazo y en dosis altas en animales].

**Sustancias cuya asociación a la Anemia Aplásica es menos segura:**

- Otros Antibióticos: Estreptomina, Tetraciclina, Meticilina, Mebendazol, Trimetoprima – Sulfametoxazol, Flucitosina.
- Sedantes y Tranquilizantes: Clorpromacina, Proclorperacina, Piperacetazina, Clordiacepóxido, Meprobamato, Metiprilona.
- Alopurinol.
- Metildopa.
- Quinidina.
- Litio.
- Guanidina.
- Perclorato Potásico.
- Ticianato.
- Carbimazol.

#### iv. Infecciones.

La **Hepatitis, es la Infección Previa Más Frecuente**, y la **Hipofunción Medular Posthepatitis**, representa alrededor del 5% de los casos de esta asociación causal en la mayoría de las series.

Habitualmente, se trata de Varones Jóvenes que se han Recuperado de un Brote de Inflamación Hepática Leve 1 ó 2 Meses Antes, siendo la Pancitopenia ulterior Muy Grave.

La **Hepatitis, es casi siempre Seronegativa** [no A, no B, no C, no G], y supuestamente Debida a un Virus Nuevo, todavía sin descubrir.

En los **Niños**, la **Hepatitis Seronegativa** puede ir Seguida de **Insuficiencia Hepática Fulminante**, y en estos Pacientes, se observa **Hipofunción Medular** con Mucha Frecuencia.

**Raras Veces Aparece Anemia Aplásica Después de Mononucleosis Infecciosa**, y el **Virus Epstein – Barr** Ha Sido Aislado en la Médula Ósea de unos Pocos Pacientes con Anemia Aplásica, algunos de ellos, sin antecedentes sugerentes de esta infección.

El **Parvovirus B19A, Agente Causal** de las **Crisis Aplásicas Transitorias de las Anemias Hemolíticas** y de **Algunas Aplasias Eritrocitarias Puras** [véase después] No Suele Producir Insuficiencia Generalizada de la Médula Ósea.

A menudo, se observa un Descenso de los Recuentos Celulares Sanguíneos en la Evolución de muchas Infecciones Bacterianas y Víricas, pero son de Grado Moderado y se Resuelven al Curar la Infección.

#### v. Enfermedades Inmunitarias.

La Aplasia es la Principal Complicación y la Causa de Muerte en la Enfermedad de Injerto Contra Huésped Asociada a

una Transfusión, que puede aparecer Después de Inyectar Hemoderivados Sin Irradiar a un Receptor Inmunodeprimido.

La Anemia Aplásica se Asocia con Mucha Frecuencia a un **Síndrome Vascular del Colágeno**, llamado **Fascitis Eosinófila**, que se Caracteriza por Induración Dolorosa del Tejido Subcutáneo.



[http://www.reumatologiahvh.org/reumatologiahvh\\_esp/profesionales/galeria/fascitis%20eosinof%C3%ADlica.htm](http://www.reumatologiahvh.org/reumatologiahvh_esp/profesionales/galeria/fascitis%20eosinof%C3%ADlica.htm)

También puede verse, Pancitopenia con Hipoplasia Medular en el Lupus Eritematoso Diseminado.

#### vi. Embarazo.

La Anemia Aplásica Aparece y Reaparece Muy Raras Veces Durante el embarazo, y Desaparece con el Parto, o con el Aborto Espontáneo o Provocado.

#### vii. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

Para que Aparezca la HPN es necesario que exista una mutación adquirida del gen PIG-A en una Célula Madre Hematopoyética, pero es probable que Habitualmente se Produzcan Mutaciones del *PIG-A* en los Individuos Normales.

Sí prolifera la Célula Madre con el *PIG-A* mutante, se obtendrá un clon formado por una progenie de células

deficientes en las proteínas de la membrana celular unidas al glucosil-fosfatidil-inositol.

Esas células de la HPN, se reconocen ahora mediante la citometría de flujo activada por fluorescencia, que identifica la expresión de los antígenos CD55 o CD59 en los granulocitos con más seguridad que con las antiguas pruebas de Ham o de lisis de la sacarosa, que se realizaban con los Hematíes.

Se pueden encontrar Células con el Déficit citado, en casi el 25% de los Pacientes que acuden al médico con Anemia Aplásica [también se ven Células de la HPN en los Casos de MDS].

Además, Estudiando la Función de la Médula Ósea de los Pacientes con HPN, incluso de los que tienen principalmente Manifestaciones Hemofílicas, se Observan Signos Evidentes de Hematopoyesis Defectuosa.

Los Pacientes que han sido Diagnosticados Inicialmente de HPN, sobre todo si son jóvenes, pueden Evolucionar más adelante hacia una Aplasia Medular manifiesta con Pancitopenia.

Y los Casos, Previamente Diagnosticados de Anemia Aplásica pueden Padecer una HPN Hemolítica Años Después de Recuperarse y de tener Recuentos Sanguíneos Normales.

Una explicación del Síndrome de Anemia Aplásica / HPN, puede estar en la selección de clones diferentes, quizá porque tienen Más Tendencia a Proliferar en el peculiar Ambiente de Destrucción de la Médula Ósea.

#### **viii. Procesos Congénitos [Anemia de Fanconi].**

La Anemia de Fanconi [Diferente del Síndrome de Fanconi], un Proceso Autosómico Recesivo, se Manifiesta por:

1. Pancitopenia Progresiva.
2. Aumento de la Fragilidad Osmótica.
3. Malformaciones Cogénitas.
4. Mayor Riesgo de Neoplasias Malignas.

Normalmente, los Pacientes con **Anemia de Fanconi**, tienen:

- Estatura Baja.
- Manchas de Café con Leche.
- Malformaciones del Pulgar, del Radio y de las Vías Genito – Urinarias.

Se conocen, al menos, Siete Defectos Genéticos Distintos que han podido Diferenciarse realizando Estudios de Complementación Genética.

El Defecto Más Corriente, la **Anemia de Fanconi de Tipo A**, se debe a una **Mutación del FANCA**.

Se Desconoce todavía la Función de los 4 Genes Clonados, que se han Identificado hasta ahora en la Anemia de Fanconi.

Los Pacientes Afectados por el **Síndrome Shwachman – Diamond**, pueden tener Insuficiencia Pancreática, Malabsorción y Neutropenia.

**SINDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND:** Se trata de una enfermedad poco frecuente, con afectación multiorgánica, probablemente transmitida de forma autosómica recesiva. Asocia insuficiencia pancreática exocrina, retraso de crecimiento, condrodisplasia metafisaria e hipoplasia medular con neutropenia, trombopenia y anemia con elevación de la Hemoglobina fetal. Puede existir afectación cutánea en forma de ictiosis, retraso psicomotor, tórax reducido, hipotonía, sordera, retinitis pigmentaria, diabetes mellitus, anomalías de la dentición, pubertad retrasada y acidosis tubular renal. La presentación clínica suele tener lugar en el período neonatal con diarrea, falta de medro, eczema, otitis media e infecciones cutáneas. La neutropenia suele oscilar entre 200 y 500/mm<sup>3</sup>. Algunos hallazgos clínicos pueden sugerir el diagnóstico de fibrosis quística, pero la prueba de cloruros en sudor ofrece resultados normales. El síndrome malabsortivo muestra tendencia a mejorar con la edad. No se conoce la anomalía concreta que origina esta alteración multiorgánica. La médula ósea es hipocelular o presenta una parada madurativa de la serie mieloide. Se han descrito evoluciones hacia leucemia aguda no linfoblástica. En otras ocasiones el pronóstico no es tan malo, siempre bajo tratamiento de soporte.

<http://www.socvaped.org/publicaciones/boletin/avancen/neutropenias.htm>

La **Disqueratosis Congénita**, es un Proceso Ligado al **Cromosoma X**, que se caracteriza por Leucoplasia de las Mucosas, Distrofia Ungueal, Hiperpigmentación Reticular y Aparición Tardía de Anemia Aplásica, en la mitad de los casos, aproximadamente.

En algunos Pacientes, se ha encontrado una mutación del gen **DKC1** [Disquerina].

#### d. **Fisiopatología.**

La **Insuficiencia de la Médula Ósea**, se debe a una **Lesión Grave del Compartimento Celular Hematopoyético**.

Un **Hallazgo Morfológico muy Característico** de la **Anemia Aplásica** es la **Sustitución de la Médula Ósea por Grasa en las Muestras de Biopsia** y en las Imágenes de Resonancia Magnética de la Columna Vertebral.

Hay muy Pocas Células Portadoras del **Antígeno CD34**, un Marcador de las Células Hematopoyéticas Precoces.

Y en los Estudios Funcionales Faltan , prácticamente del todo las Células Progenitoras Primitivas y Comprometidas con la Hematopoyesis [los ensayos *in vitro* indican que la Reserva de Células Madre ha Descendido a  $\leq 1\%$  de lo normal, en el momento de Manifestarse un Caso Grave].

Después del Déficit Cuantitativo, pueden aparecer Manifestaciones Cualitativas, tales como un **acortamiento de los telómeros** o Escaso Número de Clones de Células Madre Funcionantes, lo que indica el Estado de Depauperación y Agotamiento de la Hematopoyesis.

En la **Anemia Aplásica Constitucional** existe un Defecto Intrínseco de las Células Madre, pues las Células de los Pacientes con Anemia de Fanconi muestran Lesiones Cromosómicas que se destruyen al ponerlas en contacto con ciertas sustancias químicas, pero no existe un mecanismo adecuado para que se propague una anomalía genética adquirida y pueda producir una Enfermedad Hipoproliferativa [frente a lo que ocurre en el Proceso Neoplásico].

La Anemia Aplásica No se Debe aparentemente a un Estroma Defectuoso, Ni a la Producción Defectuosa de un Factor de Crecimiento.

### **i. Lesiones por Fármacos.**

La Lesiones de la Médula Ósea de Origen Exógeno, se deben a Agresiones Causadas por ciertos Agentes Físicos o Químicos, como las Dosis Elevadas de Radiación y de Sustancias Químicas Tóxicas.

El Mecanismo de las Reacciones Idiosincrásicas Causadas, principalmente, por Empleo de Ciertos Fármacos, en Dosis Moderadas, se atribuye a alguna Alteración del Metabolismo de esos Fármacos.

La vía metabólica seguida por muchos fármacos y sustancias químicas, especialmente si son polares y poco hidrosolubles, supone una degradación enzimática que termina con la formación de compuestos electrófilos con gran capacidad de reacción.

Esos Productos Intermedios son Tóxicos, porque tienen tendencia a unirse a las macromoléculas celulares.

Por ejemplo, los Derivados de las Hidroquinonas y las Quinolonas, son responsables de las Lesiones Tisulares inducidas por el Benceno.

La Formación Excesiva de Productos Intermedios o su Falta de Desintoxicación, pueden estar determinados genéticamente y manifestarse únicamente cuando un producto concreto actúa como estímulo.

La Complejidad y la Especificidad de las Vías Metabólicas, indican que existen numerosos *loci* vulnerables y explicaría la rareza de las reacciones idiosincrásicas a los Fármacos.

### **ii. Lesiones de Mecanismo Inmunitario.**

La Recuperación de la Función Medular, que gracias a la Globulina Antilinfocitos [GAL], Experimentan algunos Pacientes, que están preparados para someterse a un Trasplante de la

Médula Ósea, sugiere, en principio que la Anemia Aplásica podría tener una Patogenia de Base Inmunitaria.

En consonancia con esta hipótesis, está el hecho del Trasplante Simple de la Médula Ósea a partir de un gemelo singénico [Hay tres tipos de Trasplantes: Singénico [EL Donante es un Hermano Gemelo], Alogénico [el Donante es otra Persona que ha demostrado ser Compatible. Normalmente se trata de un Familiar aunque También puede ser una Persona No Relacionada con la Familia del Paciente. Esto último se consigue a través de los Bancos o Registros de Médula Ósea] y Autólogo [el Paciente es el propio Donante de las Células], sin previa preparación con la quimioterapia citotóxica, lo cual es también un alegato *contra* la simple ausencia de células madre como agente causal de la Aplasia y *a favor* de que Existe en el Huésped algún Factor Capaz de Provocar la Insuficiencia Medular.

Los Datos de Laboratorio, apoyan la idea de que el Sistema Inmunitario Desempeña un Papel Importante en la Anemia Aplásica.

Las Células Sanguíneas y Medulares de los Pacientes, pueden Inhibir el Crecimiento de la Células Hematopoyéticas Progenitoras Normales, y cuando en una Anemia Aplásica se Elimina a las Células T [Linfocitos T] de la Médula Ósea, Aumenta la Formación de colonias *in vitro*.

Los Pacientes con Anemia Aplásica, tienen un número creciente de células T citotóxicas activadas, y ese número suele disminuir cuando se aplica un Tratamiento Inmunodepresor Eficaz.

Los Análisis que permiten determinar las Citocinas, indican un Predominio de la Respuesta Inmunitaria TH1 [Interferón  $\gamma$ , Interleucina 2 y Factor de Necrosis Tumoral].

El Interferón y el Factor de Necrosis Tumoral, inducen la expresión del Fas en las células que contienen antígeno CD34, Provocando la Muerte Celular por Apoptosis ["Muerte Celular Programada"].

El hecho de que las Células T Activadas se Localicen en la Médula Ósea y Produzcan allí sus Factores Solubles es, probablemente, un factor importante para que tenga lugar la Destrucción de las Células Madre.

## e. Manifestaciones Clínicas.

### i. Historia.

La Anemia Aplásica, puede Aparecer de una Forma Aparentemente Brusca o tener un Comienzo Más Gradual.

Las Hemorragias suelen ser el Primer Síntoma; el Paciente, viene notando, en los días o semanas anteriores un Sangrado Fácil con los Roces, Hemorragias Gingivales, Epistaxis, Periodos Menstruales Abundantes y Petequias.

En la Trombopenia, son raras las Hemorragias Masivas, pero las pequeñas extravasaciones de sangre en el Sistema Nervioso Central pueden provocar Hemorragias Retinianas o Intracraneales Catastróficas.

También son Frecuentes los Síntomas Derivados de la Anemia, como: Lasitud, Deseña, Debilidad y una Sensación de Martilleo en los Oídos.

Pocas veces, el primer síntoma de la Anemia Aplásica es la Infección [a diferencia de la Agranulocitosis, donde aparecen Precozmente: Faringitis, Infecciones Ano – Rectales o una Verdadera Sepsis].

**Un Dato Destacable de la Anemia Aplásica es que sus Manifestaciones se Circunscriben al Sistema Hematológico** y que muchas veces los Pacientes se encuentran, subjetivamente, bastante bien a pesar de que los Recuentos Sanguíneos estén Drásticamente Disminuidos.

**Cuando hay Síntomas Generales y Pérdida de Peso, se deben sospechar Otras Causas de Pancitopenia**, en cuyo caso es frecuente encontrar, repitiendo el "interrogatorio", una Historia de Consumo de Fármacos, de Contactos con Sustancias Químicas, o de alguna Enfermedad Vírica Anterior.

### ii. Exploración Física.

Es Habitual el Hallazgo de Petequias y Equimosis, y puede haber Hemorragias Retinianas.

El Tacto Rectal y la Exploración Ginecológica, deben Realizarse con gran Suavidad para Evitar cualquier Traumatismo.

Suele observarse Palidez de Piel y Mucosas, salvo en los casos más agudos o en los que ya han sido transfundidos.

Al principio, son raras las Infecciones, pero pueden existir si el Paciente lleva ya varias semanas con síntomas.

Las Adenopatías y la Esplenomegalia, son datos muy atípicos en la Anemia Aplásica.

Las Manchas Color Café con Leche y la Estatura Baja, deben hacer sospechar una Anemia de Fanconi, y una Uñas Características permiten pensar en una Disqueratosis Congénita [Síndrome de Zinsser-Cole-Engman].

#### f. Datos de Laboratorio.

##### i. Sangre Periférica.

Los Frotis muestran **Hematíes Grandes [VCM ↑]**, con **Plaquetas y Granulocitos Escasos.**

El **Volumen Corpuscular Medio [VCM]** suele estar **Aumentado.**

Se encuentran **Pocos o Ningún Reticulocito.**

El **Número de Linfocitos**, puede ser **Normal o Bajo.**

Cuando Aparecen Formas Mieloides Inmaduras, hay que Sospechar una Leucemia o una MDS.

Los Hematíes Nucleados Sugieren una Fibrosis Medular o una Invasión Neoplásica de la Médula Ósea.

Las Plaquetas Anormales, indican una **Destrucción Periférica de las Mismas** o una **MDS.**

##### ii. Médula Ósea.

La Médula Ósea se Obtiene Fácilmente por Aspiración, pero tiene un aspecto diluido en el Frotis, y las Muestras de Biopsia que contienen Grasa a simple vista pueden tener un Aspecto Pálido en el momento de obtenerlas.

**Una “Punción Blanca”, sugiere Fibrosis o Mieloptosis.**

En la Aplasia Grave, las Extensiones de la Muestra Aspirada ofrecen solamente Hematíes, Linfocitos Residuales y Células del Estroma.

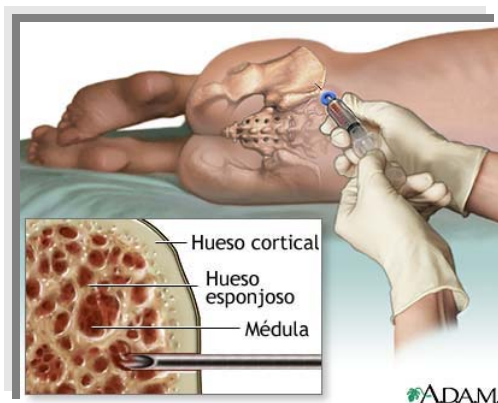
Para estudiar la Celularidad, es mejor la Biopsia, que debe tener > 1 cm de largo, y el Examen Microscópico muestra que está Formada principalmente por Grasa, mientras que las Células Hematopoyéticas, por definición , Ocupan < 25% del Espacio Medular.

En los casos más graves, la Biopsia está constituida por Grasa, prácticamente, en el 100%.

No existe una Correlación Exacta entre la Celularidad Medular y la Gravedad de la Enfermedad.

Hay Pacientes con formas de Gravedad Moderadas, según los Recuentos Sanguíneos, en los que las Biopsias de la Cresta Iliaca Muestran una Médula Vacía, mientras que en Casos Más Graves se muestran “Focos Activos” de Hematopoyesis.

Si la Biopsia de la Cresta Iliaca es Insuficiente hay que extraer, por Aspiración, más Células Medulares realizando una Punción Eterna.



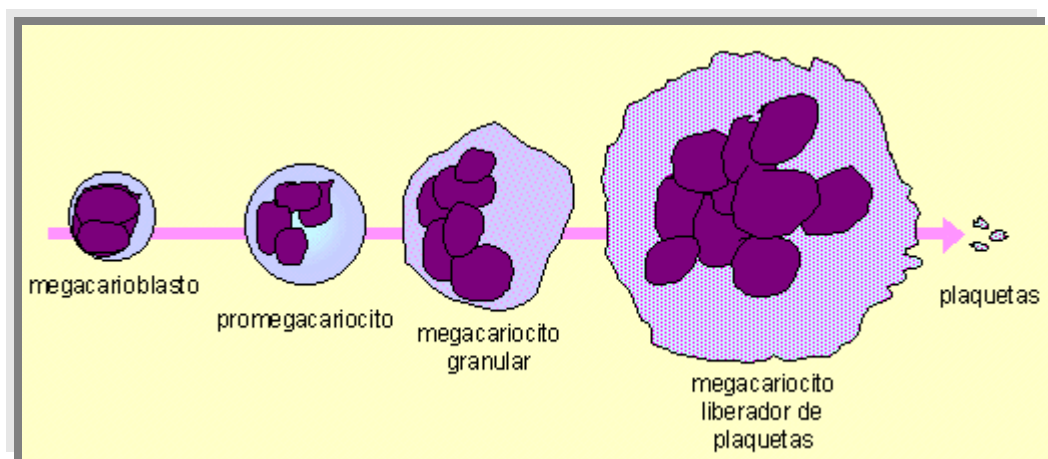
[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/1129.ht](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1129.ht)



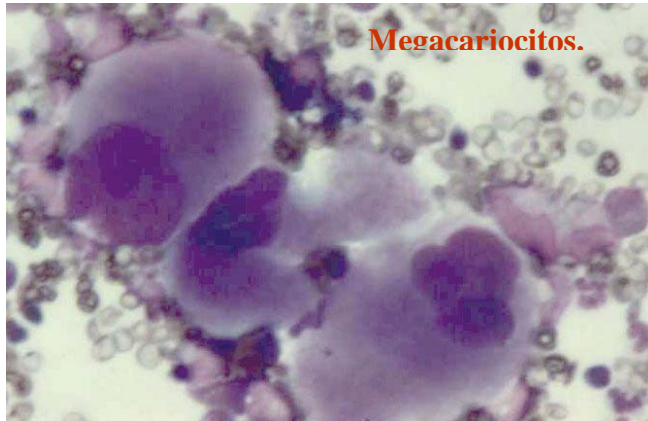
[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/1740.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1740.htm)

Las Células Medulares Extraídas, deben tener una Forma Normal, Salvo en la Eritropoyesis Ligeramente Megaloblástica.

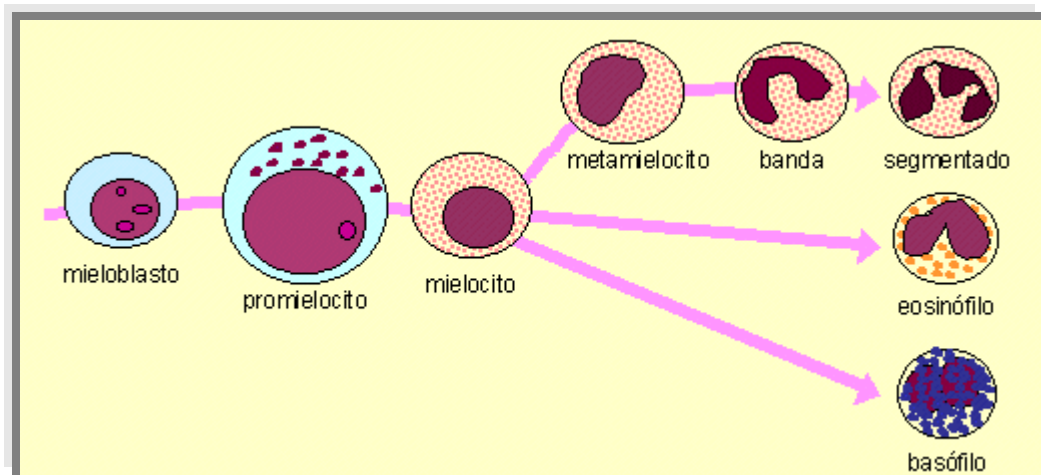
Los Megacariocitos, son siempre Muy Escasos y lo Habitual es No Encontrarlos.



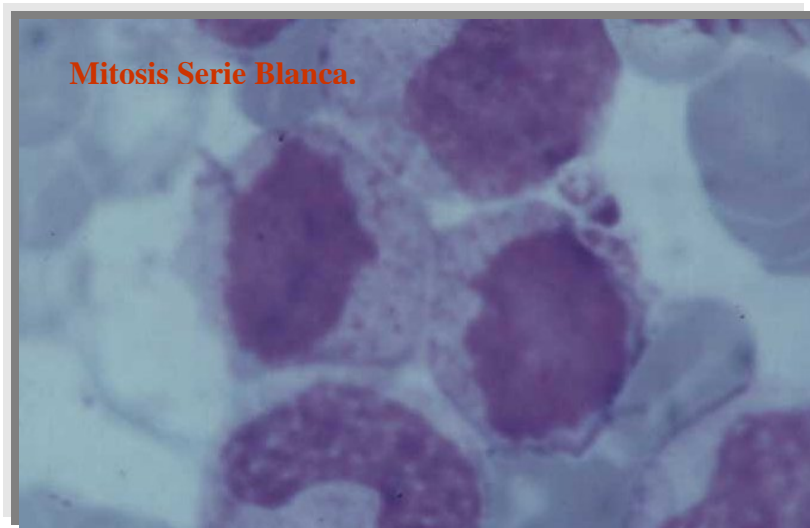
<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/plat/index.htm>



Los Mieloblastos, deben buscarse en las zonas próximas a las espículas.



<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/mo/index.htm>



La Presencia de Granulomas [en las Muestras Ricas en Células] puede indicar una Etiología Infecciosa de la Hipofunción Medular.

### iii. Estudios Complementarios.

En los Niños y en los Adultos Jóvenes, hay que **Estudiar la Sangre Periférica** en Busca de Roturas Cromosómicas, Utilizando Diepoxibutano [DEB] o Mitomicina C [**Clicar** → es interesante] [Las Aberraciones Cromosómicas se Incrementan al Introducir Mitomicina en el Cultivo Celular], para **Descartar la Anemia de Fanconi**.

**El Análisis Cromosómico de las Células de la Médula Ósea, Descubre con frecuencia la MSD, y Debe Ser Negativo en la Anemia Aplásica Típica.**

En el **Diagnóstico de la HPN**, los Análisis de Citometría de Flujo han Sustituido a la Prueba de Ham [Es un Examen para Buscar el Aumento en la Fragilidad de los Glóbulos Rojos en un Ácido Suave].

Con las Pruebas Serológicas se obtienen Indicios sobre las Infecciones Víricas, especialmente del Virus de Epstein – Barr y del VIH.

La Anemia Aplásica Posthepatitis, habitualmente es Seronegativa.

Conviene Determinar el Tamaño del Bazo, con alguna Técnica de Barrido, Sí la Exploración Física del Abdomen No es Satisfactoria.

La Resonancia Magnética, puede servir para Determinar la Cantidad de Grasa que contienen algunas Vértebras, con el fin de distinguir la Aplasia de la MDS.

### **g. Diagnóstico.**

El Diagnóstico de Anemia Aplásica suele ser Fácil de Establecer, y se Basa en la Coincidencia de:

- Una **Pancitopenia**.
- Con una **Médula Ósea Vacía** y con **Grasa**.

La Anemia Aplásica es una Enfermedad de personas Jóvenes, y es el Primer Proceso que Debe Sospecharse en un Adolescente o Adulto Joven que presente Pancitopenia.

Cuando la Pancitopenia es Secundaria, el Proceso Primario suele Descubrirse, fácilmente, por la Historia o la Exploración Física.

Por ejemplo, la Esplenomegalia Masiva de la Cirrosis Alcohólica [Cirrosis de Laennec], la Historia de Cáncer o de Metástasis de un Lupus Eritematoso Diseminado o una Tuberculosis Miliar evidente en una Radiografía de Tórax [ver, al principio del tema, la Tabla de Diagnóstico Diferencial de la Pancitopenia].

Los Problemas Diagnósticos suelen Surgir cuando es preciso Excluir Otras Enfermedades Hematológicas Afines y cuando las Manifestaciones son Atípicas.

La **Pancitopenia**, es el **Hallazgo Más Frecuente**, pero algunos Pacientes con Médula Hipocelular, sólo tienen Disminuida Una o Dos de las Tres Líneas Celulares Sanguíneas [Monocitopenia, Bicitopenia], y esos Casos pueden Evolucionar, más adelante, Hacia una Anemia Aplásica más Completa y Fácil de Identificar.

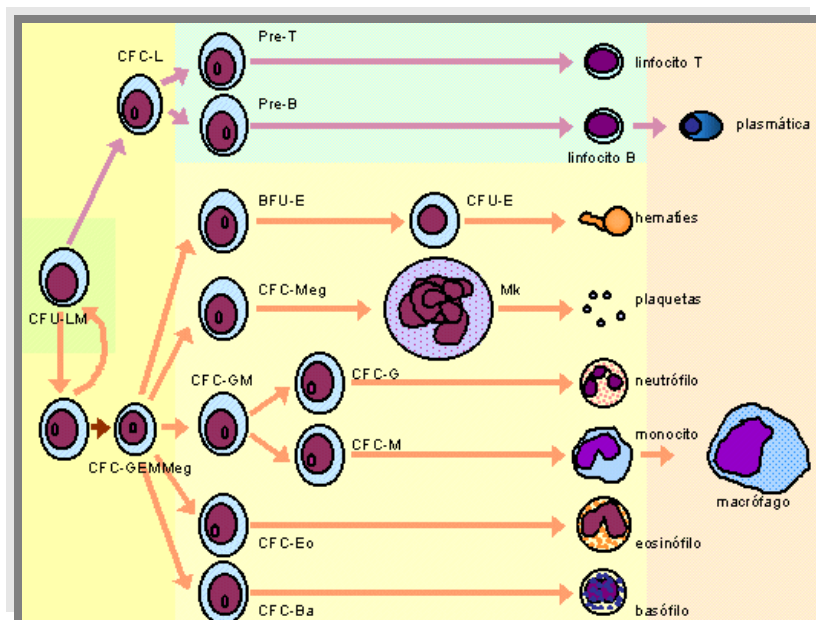
**La Médula Ósea de la Anemia Constitucional de Fanconi, es Morfológicamente Indistinguible de la que se obtiene en las Aplasias Adquiridas.**

El Diagnóstico se suele Sospechar por los Antecedentes Familiares, por los Recuentos Sanguíneos Anormales Desde la Niñez o por la Presencia de Anomalías Esqueléticas o Urogenitales Asociadas.

Los Pacientes con Anemia de Fanconi, no siempre tienen Hallazgos Físicos Distintivos, y la Anemia Aplásica puede Manifestarse Únicamente al Llegar a la Edad Adulta: en el tercero o cuarto decenio de la vida y, raras veces, incluso más tarde.

**La Anemia Aplásica Puede ser Difícil de Distinguir de la Variedad Hipocelular de la MSD.**

Esta Última es Más Probable si se Encuentran Alteraciones Morfológicas, especialmente en los Megacariocitos o en las Células Precursoras de la Estirpe Mieloide, Además de las Alteraciones Citogenéticas Típicas de ese Proceso [véase más adelante].



<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hemopoyesis/index.htm>

#### **h. Pronóstico.**

La Evolución Natural de la Anemia Aplásica Grave es el Empeoramiento Rápido de la Enfermedad Seguido de la Muerte.

El Aporte de Hematíes al Principio y de Transfusiones de Plaquetas Más Adelante, así como de Antibióticos adecuados, tuvieron cierta Eficacia, pero pocos Pacientes se recuperaban espontáneamente.

**El Principal Factor Determinante del Pronóstico es el Recuento de los Elementos Sanguíneos.**

Las **Formas Graves se Caracterizan por la Coexistencia de dos de estos Tres Parámetros:**

- **Cifra absoluta de Neutrófilos  $< 500/\mu\text{L}$ ,**
- **Recuento de Plaquetas  $< 20.000/\mu\text{L}$ , y**
- **Número Absoluto de Reticulocitos  $< 50.000/\mu\text{L}$ .**

La Supervivencia de los Pacientes que Cumplen estos Requisitos es del 20% aproximadamente, 1 Año Después de Ser Diagnosticados.

Los **Pacientes con Aplasias muy Graves, que se Definen por Cifras Absolutas de Neutrófilos  $< 200/\mu\text{L}$ ,** Evolucionan Todavía Peor.

El Tratamiento, ha Aumentado considerablemente la Supervivencia de esta Enfermedad.

#### **i. Tratamiento.**

El Tratamiento comprende las Medidas Dirigidas a Contrarrestar la Insuficiencia Medular Subyacente y los Cuidados de Sostén de cada Paciente con Pancitopenia.

La Anemia Aplásica Grave, se puede Curar Reponiendo las Células Hematopoyéticas que han Desaparecido [y Restableciendo el Sistema Inmunitario] con un Trasplante de Células Madre.

O puede Aliviarse, Inhibiendo el Sistema Inmunitario Hasta que se Recupere la Función Medular Residual del Paciente.

Los Factores del Crecimiento Hematopoyético son de Eficacia Limitada y los Glucocorticoides No Tienen Valor Alguno.

Hay que Interrumpir los Contactos con cualquier Fármaco o Sustancia Química Sospechosa.

Es Rara la Recuperación Espontánea de un Descenso Profundo de los Recuentos Celulares Sanguíneos.

No se aconseja un Periodo de Espera antes de iniciar el Tratamiento, salvo que los Recuentos Hemoperiféricos estén Solo Moderadamente Disminuidos.

#### **i. Trasplante de Médula Ósea.**

Es la mejor solución para un Paciente joven que cuenta con un Hermano Donante Completamente Histocompatible.

En cuanto se Confirma el Diagnóstico de Anemia Aplásica en un Niño o Adulto Joven, se debe Solicitar la Tipificación de los HLA.

Hay que Evitar que los Candidatos a un Trasplante sean Transfundidos con la Sangre Donada por un Familiar, con el fin de Impedir que se Produzca una Sensibilización a los Antígenos de Histocompatibilidad.

En general, hay que Reducir al Mínimo las Transfusiones; pero también, es probable que cierto número de hemoderivados no afecten seriamente al pronóstico.

La Supervivencia de los **Niños**, Tratados con un Trasplante Alogénico, obtenido de Hermanos Totalmente Compatibles, es, aproximadamente, del 80%.

La Morbilidad y la Mortalidad del Trasplante, son Mayores en los Adultos, debido principalmente a que Aumenta el Riesgo de Enfermedad de Injerto Contra Huésped y de Infecciones Graves.

El Rechazo del Injerto, era antiguamente un Factor Importante para el Pronóstico del Trasplante de Médula Ósea en la Anemia Aplásica.

El elevado número de fracasos primarios, o secundarios, del injerto, puede estar relacionado con la Fisiopatología de la Insuficiencia Medular, así como la Aloinmunización Consecutiva a las Transfusiones.

La Mayoría de los Pacientes No tiene un Hermano Donante Adecuado. En ocasiones, se puede encontrar un Donante Fenotípico Completo en la Propia Familia, que puede servir como tal.

Hay también, Donantes Alternativos, que son mucho más numerosos, por ejemplo, **Voluntarios**, que sin ser familiares son **Histocompatibles**, o bien Algún Familiar Muy Parecido aunque No Totalmente Equiparable.

Cuando se utilizan Donantes Alternativos, la Supervivencia es, aproximadamente, la Mitad de la que se obtiene con los Trasplantes Convencionales entre Hermanos.

Estos Pacientes están Expuestos, además, a padecer Complicaciones Tardías, especialmente una Gran Incidencia de Cáncer sí la Radiación Forma Parte de la Preparación Previa o "Acondicionamiento Previo" del Paciente.

La Mayoría de los Adultos que se Someten a Trasplantes, Procedentes de Donantes Alternativos, Fallece como Consecuencia de las Complicaciones Relacionadas con el Trasplante.

## ii. Inmunodepresores.

Utilizando exclusivamente GAL (Globulina Antilinfocito) o GAT (Globulina Antitimocito), se Obtienen Recuperaciones Hematológicas, aproximadamente, en un 50% de los Pacientes [con Independencia de la Trasmisión y mientras la Cifra de Leucocitos sea la Suficiente para Evitar Infecciones].

Si se añade Ciclosporina a la GAL o a la GAT, el Porcentaje de Respuestas se Eleva al 70 a 80%, y Mejora especialmente el Pronóstico de los Niños y de los Pacientes con Neutropenia Intensa.

En la actualidad, el Tratamiento habitual de los Pacientes Graves consiste en la Administración Simultánea de Ambos Fármacos.

La Respuesta Hematológica guarda mucha Relación con la Supervivencia.

El Número de Granulocitos, Aumenta en los 2 primeros meses del tratamiento.

La Mayoría de los Pacientes que se Recuperan, Sigue con cierto grado de Disminución de los Recuentos y un VCM elevado.

La Celularidad Medular se normaliza muy lentamente, si es que lo hace.

Las Recaídas [Pancitopenia Recidivante] son Frecuentes, y a menudo se producen al suspender la ciclosporina.

La Mayoría, incluso todos los Pacientes, Mejoran al Reanudar la Administración de los Inmunodepresores, y algunos se vuelven Dependientes del Tratamiento Continuo con Ciclosporina.

Un 15% de los Pacientes Tratados, Presenta, [Coincidiendo a menudo, pero no siempre, con la Reaparición de la Pancitopenia], una MDS con las Típicas Alteraciones Citogénicas y Morfológicas de los Elementos Medulares, y en Algunos Casos Aparece una Leucemia.

En general, el Diagnóstico de la HPN puede hacerse en el Laboratorio por Citometría de Flujo, en el momento de aparecer la Anemia Aplásica, pero los Pacientes que se están recuperando de una Aplasia y que Presentan Signos evidentes de Hemólisis manifiesta o, menos veces, de Trombosis, deben ser Estudiados Nuevamente en busca de la HPN.

El Examen de la Médula Ósea, debe Repetirse Anualmente o cuando Aparecen Cambios Desfavorables de los Recuentos Sanguíneos.

La GAT de caballo [ATGAM, Upjhon] se Administra en dosis de 40 mg/kg durante 4 días.

La GAL de conejo [Thymoglobulin, SangStat], se Emplea en dosis de 3.5 mg/kg/día durante 5 días.

Una Complicación Rara de la GAT, pero Mortal en Ocasiones, es la Reacción Anafiláctica. La Hipersensibilidad debe Explorarse con una Prueba Epicutánea de Punción, utilizando una Solución Sin Diluir, y Observando Inmediatamente la Reacción; se puede Desensibilizar al Paciente.

La GAT se fija a las Células de la Sangre Periférica y, por tanto, las Cifras de Plaquetas y Granulocitos pueden Descender todavía más mientras se realiza el Tratamiento.

Es frecuente que unos 10 días después de iniciar el Tratamiento aparezca la Enfermedad del Suero, un proceso similar a una gripe que produce Artralgias y una Erupción Cutánea Característica.

A la mayoría de los Pacientes, se les trata con Metilprednisolona, 1 mg/kg/día, durante 2 semanas, para aliviar esta Reacción Inmunitaria consecutiva a la Infusión de Proteínas Heterólogas.

El Empleo Excesivo o Prolongado de Glucocorticoides se Acompaña de Necrosis Avasculares Articulares.

La Ciclosporina se administra por vía oral, comenzando por 12 mg/kg/día en los adultos [15 mg/kg/día en los niños], dosis que después se corrige según las concentraciones sanguíneas que se determinan cada dos semanas.

Deben alcanzarse unos niveles mínimos de 150 a 200 ng/mL.

Los efectos secundarios más importantes del tratamiento prolongado con ciclosporina son la nefrotoxicidad, la hipertensión arterial, las convulsiones y las infecciones oportunistas, especialmente por *Pneumocystis carinii*, por lo que se aconseja el empleo profiláctico mensual de pentamidina inhalada.

La Mayoría de los Pacientes con Anemia Aplásica No Tiene Donante Adecuado para el Trasplante de Médula Ósea y, en estos casos, el Tratamiento más idóneo son los Inmunodepresores.

La Supervivencia a largo plazo es la Misma con Ambas Pautas Terapéuticas.

Ahora bien, un Trasplante Eficaz consigue la **Curación** de la Insuficiencia Medular, mientras que los Pacientes que Recuperan unos Recuentos Hemoperiféricos Normales gracias a los Inmunodepresores siguen estando Expuestos a sufrir Recaídas y a una Evolución Maligna.

Dado los Resultados Excelentes que se Obtienen con el Trasplante Alogénico en los Niños, se debe Elegir Siempre esta Opción Terapéutica en la Población Infantil, sí el Paciente tiene un Hermano Donante Adecuado.

En los Adultos que tienen como Donante a un Familiar Histocompatible, los Factores más Importantes que deben sopesarse para Elegir entre el Trasplante o la Inmunodepresión son: la Edad Avanzada del Paciente y la Intensidad de la Neutropenia.

Los Pacientes Mayores, Evolucionan Mejor si se Tratan con GAT y Ciclosporina, mientras que el Trasplante es Preferible sí existe Granulocitopenia Intensa.

Algunos Pacientes Reacios, pueden ser Tratados Primero con Inmunodepresores y, Más Adelante, con el Trasplante, sí los Recuentos Sanguíneos No se Normalizan o sí Aparecen Complicaciones Tardías.

El Pronóstico de los Pacientes sometidos a Ambos Tratamientos, el Trasplante y la Inmunodepresión, ha Mejorado con el tiempo.

Se ha publicado que la Ciclofosfamida en Dosis Altas, Sin Recuperación de las Células Madre, consigue Recuperaciones Hematológicas Duraderas, Sin Recaídas Ni Evolución hacia un MDS, pero este Tratamiento Produce una Neutropenia Intensa y Sostenida, y es Frecuente que la Mejoría Tarde en Producirse.

Es posible que el Pronóstico Mejore, empleando Nuevos Fármacos Inmunodepresores, como el Micofenolato Mofetilo.

### iii. Otros Tratamientos.

La eficacia de los andrógenos [conjunto de hormonas producidas por el testículo y la corteza suprarrenal que provocan la aparición de los caracteres sexuales masculinos] no ha sido comprobada en los ensayos comparativos, pero algún que otro Paciente mejora o tiene unos recuentos hemoperiféricos que

indican dependencia del tratamiento continuo con estos agentes.

Está indicado probarlos durante 3 ó 4 meses en los Pacientes con formas de gravedad moderada, o cuando hay pancitopenia intensa resistente a los inmunodepresores.

En la Anemia Aplásica Grave, no se recomienda iniciar el Tratamiento con Factores de Crecimiento Hematopoyético, factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF), CSF de los granulocitos y macrófagos (GM-CSF), ni con interleucina 3, pues no se conoce bien su papel como coadyuvantes de los inmunodepresores.

Algunos Pacientes pueden mejorar si se administran prolongada y conjuntamente varios factores del crecimiento después de haber fracasado los inmunodepresores.

De vez en cuando, la esplenectomía consigue elevar los recuentos sanguíneos en casos rebeldes o recidivantes.

#### **iv. Medidas de Sostén.**

Es indispensable una asistencia médica minuciosa para que el Paciente sobreviva y obtenga las ventajas del tratamiento definitivo, o si éste fracasa, para mantener una existencia de calidad razonable frente a la persistencia de la pancitopenia.

Lo primero, y más importante, es que cuando existe una neutropenia intensa, las infecciones deben tratarse enérgica y rápidamente con antibióticos de amplio espectro por vía parenteral.

Habitualmente se utiliza la ceftazidima, o la combinación de amino glucósido con una cefalosporina, y una penicilina semisintética [amoxicilina].

Esta pauta es empírica, y se emplea mientras se espera el resultado de los cultivos, aunque algunos focos infecciosos específicos deberían diagnosticarse con la exploración física y los estudios radiográficos; es el caso de los abscesos orofaríngeos y anorrectales, las neumonías, la sinusitis y la tiflitis [colitis necrosante].

La contaminación de los catéteres permanentes de plástico obliga a añadir vancomicina a la pauta anterior.

Si la fiebre persiste o reaparece, hay que sospechar una infección por hongos, siendo más frecuentes las causadas por Candida o Aspergillus, especialmente después de varios ciclos de antibióticos antibacterianos.

El uso oportuno de anfotericina puede abortar un empeoramiento progresivo por este motivo.

En las infecciones fulminantes de algunos Pacientes, han sido eficaces las transfusiones de granulocitos, utilizando sangre periférica activada con G-CSF.

El lavado de manos, es la medida más eficaz para evitar la diseminación de las infecciones, pero sigue siendo una práctica poco frecuente.

Los antibióticos no absorbibles, utilizados para descontaminación intestinal, se toleran mal, y no está comprobada su eficacia.

El tratamiento en unidades de aislamiento absoluto, no disminuye de manera significativa la mortalidad de las infecciones.

Las cifras de plaquetas y de hematíes, se pueden mantener recurriendo a las transfusiones.

La aloinmunización, disminuye la utilidad de las transfusiones de plaquetas, pero ese inconveniente se puede reducir o evitar con algunas artimañas, como el empleo de un solo donante [que aminora la exposición] y de algunos métodos químicos o físicos [que disminuyen el número de leucocitos que lleva el producto].

Las plaquetas HLA-compatibles, suelen ser eficaces en los Pacientes resistentes a los productos obtenidos de donantes al azar.

No está demostrado que los inhibidores de la fibrinólisis, como el ácido aminocaproico, alivien las sufusiones hemorrágicas de las mucosas; ni que los glucocorticoides en dosis bajas favorezcan la "estabilidad vascular".

Sigue sin saberse con claridad si es mejor usar las plaquetas profilácticamente o sólo cuando son necesarias.

Cualquier pauta profiláctica racional obliga a realizar transfusiones una o dos veces por semana con el fin de mantener la cifra de plaquetas por encima de 10.000/ $\mu$ L (las hemorragias en sábana del intestino y, supuestamente también de los otros lechos vasculares, aumentan bruscamente cuando los recuentos plaquetarios son inferiores a 5.000/ $\mu$ L).

Hay que suprimir la menstruación, bien con estrógenos orales o con antagonistas de las hormonas foliculoestimulantes / hormonas luteinizantes [FSH / LH] administrados por vía nasal.

Debe evitarse el uso de ácido acetilsalicílico y de otros antiinflamatorios no esteroideos que inhiban la función de las plaquetas.

Es preciso transfundir hematíes para mantener un nivel normal de actividad, debiendo obtenerse niveles de hemoglobina del orden de 7 g/dL [9 g/dL, si hay alguna enfermedad respiratoria o cardíaca subyacente].

Para reponer las pérdidas normales de un Paciente, cuya Médula Ósea no funciona bien, es necesario administrar 2 unidades de sangre cada 2 semanas.

En la Anemia Crónica, se debe añadir un quelante del hierro [desferroxamina, deferiprona], cuando se ha practicado la quincuagésima transfusión, con el fin de evitar la hemocromatosis secundaria.

**j. Anemia Aplásica. Actualización [1999].**

**Instituto de Inmunología y Hemoterapia de la Habana. Cuba.**

Dr. Sergio Machín García, Dra. Eva Svarch y Dra. Elvira Dorticós Balea.

[http://www.infomed.sld.cu/revistas/hih/vol15\\_2\\_99/hih01299.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/hih/vol15_2_99/hih01299.htm)

**Resumen.**

La **Aplasia Medular**, según su etiología puede ser **Congénita** y **Adquirida**; esta última es la más frecuente.

La Causa del Fallo de la Hematopoyesis parece ser Multifactorial. Se revisan las Causas de Aplasia Medular Adquirida, sus Mecanismos Fisiopatológicos y se hace énfasis en

los Mecanismos Inmunes, que desempeñan un Papel Central en su Fisiopatología.

Se Actualizan los Criterios Diagnósticos, los Elementos de Pronóstico Desfavorable, así como las Enfermedades con las que debe hacerse el Diagnóstico Diferencial.

Las Terapéuticas Actuales más Efectivas son los Inmunosupresores y el Trasplante de Médula Ósea, cada uno de ellos ofrece ventajas y desventajas y requiere de indicaciones precisas.

*Descriptor DeCS:* **ANEMIA APLASTICA.**

Este Trastorno fue Descrito por **Paul Ehrlich** en 1888<sup>1</sup> y en 1904 **Chauffard** lo Denominó con el Término de Anemia Aplástica [AA].<sup>2</sup>

La Incidencia es de 2 a 6 por millón de personas.<sup>3,4</sup> La Edad de Comienzo está entre los 20 y 25 años y se Describe fundamentalmente en 2 Etapas de la Vida: la Adolescencia, el Adulto Joven y los Ancianos. No existe Diferencia entre los Sexos.<sup>5</sup>

### **Etiología.**

La **AA** puede ser **Constitucional** o **Adquirida**.

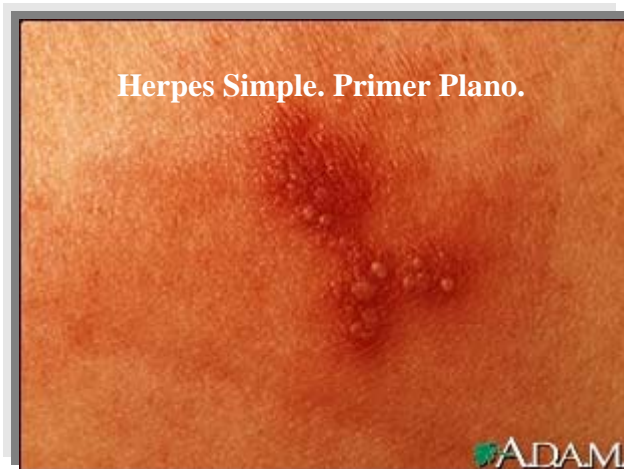
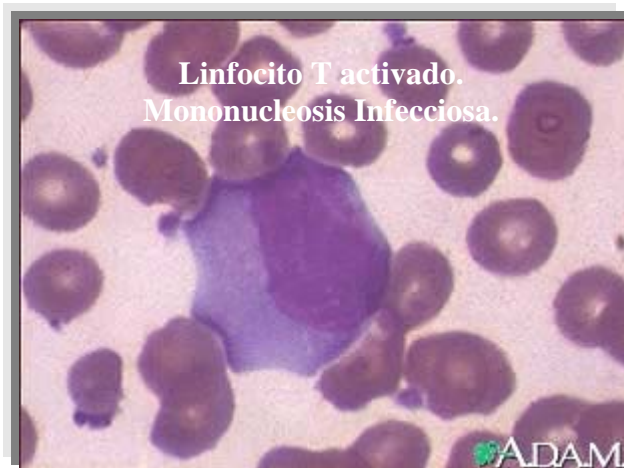
Del 70 al 80 % de esta última es Idiopática y el resto puede ser el resultado del Daño Directo de la Médula Ósea [MO] por Agentes Físicos o Químicos [radiaciones ionizantes, drogas citotóxicas, benceno, insecticidas, pinturas, etc.].<sup>5,6</sup>

En el 13 % de los casos aparece Asociación con un Agente Farmacológico [antiinflamatorios no esteroideos, sulfamidas, algunos sicotrópicos, alopurinol y oro].<sup>7,8</sup>

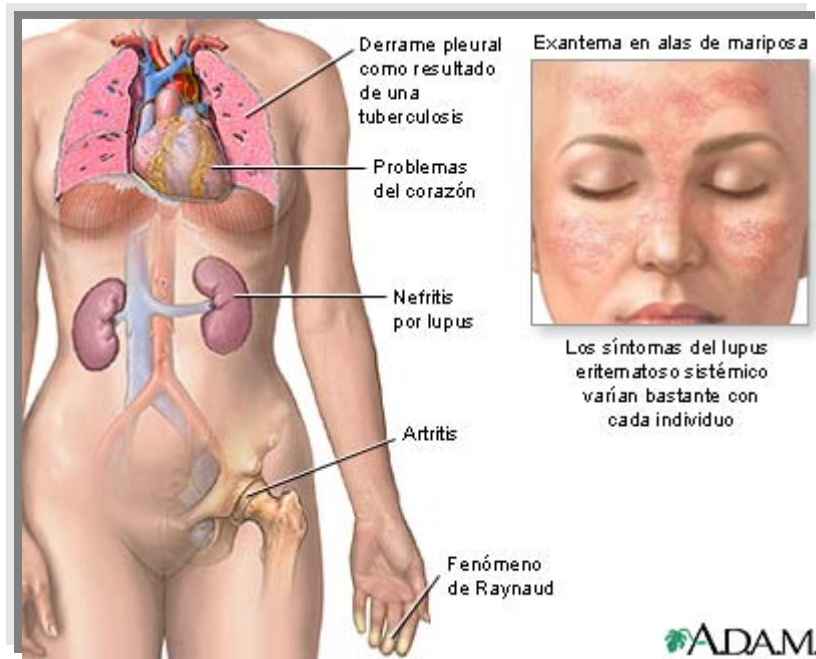
Con la Introducción del Cloranfenicol en los Estados Unidos de Norteamérica, se observó una Alta Incidencia de la **AA**, y se demostró *in vitro* que éste Inhibe la Síntesis de Proteínas y el ADN en los Progenitores Hematopoyéticos, produce Supresión Reversible de la MO Relacionada con la Dosis y Raramente una Forma Severa Irreversible No Relacionada con la Dosificación.<sup>9</sup>

Sin embargo, **actualmente este fármaco es muy utilizado en todo el mundo sin aumento demostrable de la incidencia de esta enfermedad.**<sup>3,5,10</sup>

La **AA** puede estar precedida por Infecciones Virales como la Hepatitis [ no A no B no C no G ] [Seronegativas],<sup>10,11</sup> el Virus de Epstein Barr y del Herpes Simple.<sup>12</sup>



También se describe Asociada con Trastornos Inmunes [Lupus Eritematoso Sistémico, Enfermedad Injerto Contra Huésped, Fasciculitis Eosinofílica, Hipogammaglobulinemia],<sup>12-14</sup> Timoma<sup>9</sup> y Embarazo, con curación al término de éste.<sup>15</sup>



## Fisiopatología.

La **Causa del Fallo de la Hematopoyesis** en la **AA** parece ser Multifactorial y se han invocado Varias Teorías para Explicar su Fisiopatología.

### I. Ausencia o Defecto de los Precursores Hematopoyéticos.

Estos resultados sugieren una alteración de las células precursoras.<sup>17,18</sup>

- Con el Trasplante de Médula Ósea Singénico se logra una Recuperación Hematopoyética Completa en el 50 % de los Enfermos,
- con la Simple Infusión de un Número Adecuado de Células de Médula Ósea Normales,<sup>16</sup>
- el Aumento de las Alteraciones Nucleares en algunos Pacientes,
- la Existencia de Alteraciones Cromosómicas, y
- el Defecto en las 3 Líneas Celulares [Pancitopenia] en el Síndrome de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna [HPN] / Aplasia.

El Número de Células CD34+ y Otros Precursores Hematopoyéticos Disminuyen,<sup>19,20</sup> así como su Capacidad Funcional, lo que se demuestra en Cultivos de Médula Ósea con y sin Factores de Crecimiento.<sup>8,11,21</sup>

Muchos Enfermos Tratados con Inmunosupresión [IS] Recobran Aparentemente la Función Medular, pero Persiste Pancitopenia Moderada con Cambios Dismielopoyéticos en la MO.

Además la Síntesis de ADN que está Disminuida durante la Fase Aguda de la Enfermedad, se Mantiene Baja Después del Tratamiento IS.<sup>22</sup>

Estos Resultados reflejan Trastornos de la Función Celular y sugieren un Defecto en la Proliferación que Persiste después del Tratamiento. La naturaleza de esta alteración no es bien conocida.<sup>23</sup>

La Existencia de una Hematopoyesis Clonal en la **AA** se plantea sobre la base de 3 observaciones clínicas:

- El síndrome HPN / Aplasia,
- las Enfermedades Clonales Tardías, y
- las Evidencias en Análisis Moleculares de Clonicidad al Diagnóstico de la enfermedad,

lo que Demuestra un Patrón Clonal de Inactivación del Cromosoma X con Reordenamiento Genético de los Inmunorreceptores de Tipo Policlonal<sup>24</sup> y Oligoclonal de las Células T.<sup>25</sup>

Algunos Autores Niegan la Existencia de Células Premalignas al Inicio de la Enfermedad,<sup>10</sup> Otros Consideran la **AA** como un Trastorno Premaligno,<sup>26,27</sup> y Sugieren que existe una Alteración al nivel Medular que en Dependencia del grado del Daño Celular Previo, la Intensidad de los Mecanismos Inmunes, la Resistencia de las Células a los Agentes Agresores y la Edad del Paciente, puede Evolucionar hacia una **AA**, HPN, Leucemia Aguda o un Síndrome Mielo Diaplástico [SMD].<sup>18,28</sup>

## **II. Afectación del Microambiente Medular.**

Una Alteración en el Microambiente pudiera ser responsable de una Deficiente Replicación Celular en la MO, aunque su papel como único Mecanismo Fisiopatológico es poco probable.

Algunos autores encuentran una Disminución de la Capacidad de Proliferación de las Células Estromales,<sup>12</sup> lo que no se confirma en otros estudios.<sup>10</sup>

En ratones con **AA** y Daño del Microambiente Medular No hay Corrección por Trasplante de Médula Ósea [TMO], pero sus Células son Capaces de Restaurar la Hematopoyesis cuando se infunden a ratones irradiados. Esto se atribuye a una Deficiencia en la Producción del Ligando del c-Kit por el Estroma.

Aunque esta Alteración No ha sido Descrita en el Humano, sí se han Detectado Otras Alteraciones del Microambiente en estos Pacientes.<sup>9</sup>

Los Niveles séricos de los Factores Estimuladores de Colonias están generalmente Elevados en la **AA**, como Respuesta Biológica a la Pancitopenia.<sup>9,29,30</sup>

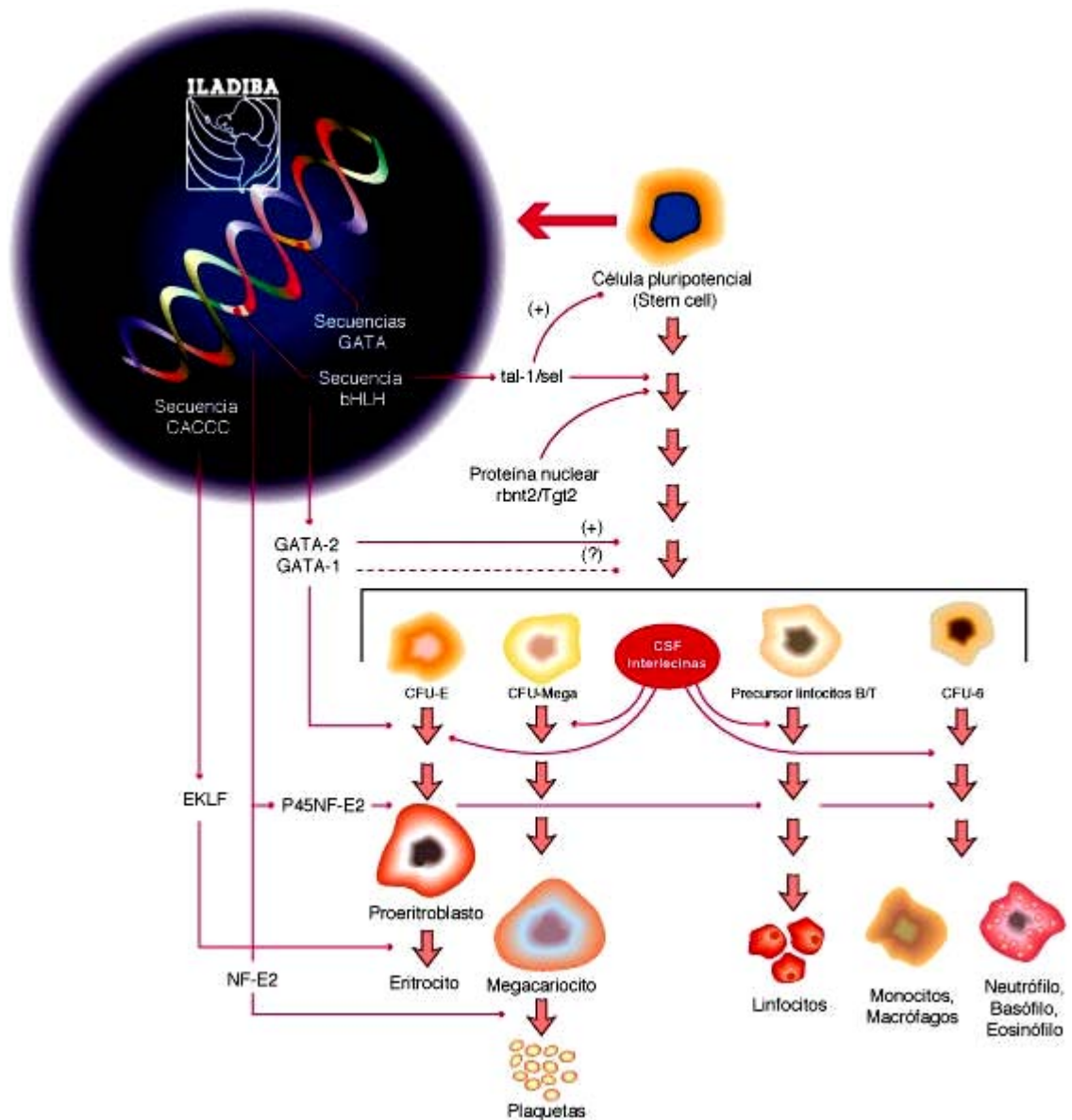
Se ha descrito una Disminución de la Interleucina 1 y el Factor de Crecimiento de las Células Progenitoras Multipotentes [CPM].<sup>5</sup>

La Disminución Aislada de estos Factores no está reconocida como causa única de la enfermedad, sin embargo, una Menor Producción de Estos puede ser un Problema Añadido al Defecto de Base.<sup>31</sup>

Se han Asociado Niveles Elevados de los Factores con Manifestaciones Clínicas Leves o Moderadas,<sup>32</sup> y Disminuidos en Pacientes que Responden Lentamente a la Inmunosupresión [IS].<sup>5</sup>

**Factores de Transcripción en la Hematopoyesis. Medicina para el Siglo XXI.**

<http://www.iladiba.com.co/revista/1996/09/achemat.asp>



### III. Reacción Inmune Contra el Tejido Hematopoyético.

Para la Mayoría de los Autores, la **Destrucción de la Hematopoyesis por el Sistema Inmune** Desempeña un Papel Central en la Fisiopatología de la **AA**.

Esta **Hipótesis se Sustenta** en: la **Respuesta de los Pacientes a Suero Antilinfocítico**, la **Supresión *in vitro*** de la **Proliferación Celular en MO Normal por Células de Enfermos** y la **Necesidad de Inmunosupresión Previa a la Realización del TMO Singénico**.<sup>33,34</sup>

Para tratar de Definir los Mecanismos Inmunes que ocurren en ésta Patología se han realizados varios estudios,

pero la ausencia de un modelo animal, el escaso número de células sensibles al ataque inmune y la heterogeneidad de la enfermedad han impedido alcanzar conclusiones definitivas.

Se han Descrito múltiples Mecanismos Inmunológicos en la **AA**:

- Alteraciones de los Linfocitos T<sup>9,25</sup> con Producción de Gamma Interferón y Factor de Necrosis Tumoral que actúan sobre la Mitosis, Aumentan la Expresión del Antígeno Fas en las células CD34+ y la Apoptosis en las Células Hematopoyéticas;<sup>35,36</sup>
- Depresión de las Colonias Hematopoyéticas en MO Normal por Células Mononucleares de Sangre Periférica y Medular de Pacientes con **AA**;<sup>10</sup>
- Proliferación Limitada en Número de Células T en Pacientes Dependientes de la Ciclosporina A [CsA], que indica la Presencia de algún Estímulo Antigénico en la MO;
- Observación de un Clon de Células CD34+ capaces de Destruir Células Hematopoyéticas Autólogas;
- Existencia de Inmunocomplejos;<sup>23</sup>
- Inhibición de la Formación de Colonias Hematopoyéticas Mediadas por Monocitos Macrófagos<sup>12</sup> y en casos raros la Producción por Linfocitos B de Anticuerpos Inhibidores de la Actividad Medular.<sup>37</sup>

Como en muchos otros Trastornos Inmunes se ha Observado una Predisposición Genética Unida a los Antígenos de Histocompatibilidad [**HLA**] Clase II,<sup>12</sup> fundamentalmente el **HLA-DR<sub>2</sub>**.<sup>38</sup>

Se ha Demostrado una F del **alelo DRB1\*1501** en el Genotipo que Determina el HLA-DR<sub>2</sub>, lo cual pudiera estar Asociado con la Susceptibilidad Inmune en la Aplasia.<sup>34</sup>

Aunque los Mecanismos por los cuales un Agente Químico o Biológico Alteran la Inmunidad No están Bien Definidos, la **Asociación con Drogas se ha Inferido por Estudios Epidemiológicos**, Nunca por Análisis de Laboratorio Sistemáticos, y es Poco Probable que una Célula o Citocina aislada sea la única causa de la Enfermedad.<sup>8,23</sup>

## Diagnóstico.

El Diagnóstico se realiza por las Manifestaciones Clínicas Secundarias a la Pancitopenia:

- Fatiga,
- Astenia,
- Palpitaciones,
- Taquicardia,
- Palidez Cutáneo Mucosa,
- Equimosis,
- Petequias,
- Gingivitis Hemorrágica,
- Hemorragias Viscerales, e
- Infecciones Frecuentes.

En el Aspirado y en la Biopsia de MO, además de la Hipocelularidad con Depresión de las 3 Líneas Celulares Hemopoyéticas, puede Existir:

- un Aumento de Linfocitos, Células Plasmáticas, Fibroblastos, y
- en ocasiones, Hemofagocitosis.

En la Actualidad, **un Grupo de Investigadores Sugiere la Utilización de Métodos No Invasivos, como la Resonancia Magnética, para la Clasificación y Cuantificación del Contenido Medular.**<sup>39</sup>

La **Observación de Eritroblastos Circulantes en Sangre Periférica puede hacer suponer un Error Diagnóstico, Sin Embargo, se han Descrito Pacientes con AA Típica y Eritroblastos Circulantes con Buena Respuesta a los Tratamientos Específicos.**<sup>40</sup>

**Se Describen Factores de Mal Pronóstico,** tales como:

- Hemorragias y Rápido Deterioro Clínico al Inicio de la Enfermedad,
- Mayor Intervalo de Tiempo entre el Comienzo de los Síntomas y el Diagnóstico,
- Sexo Masculino,
- Más del 70 % de Células No Mieloides en Médula Ósea,
- Reticulocitopenia, Neutropenia y Trombocitopenia Severas, y

- Menos del 11 % de Utilización del Hierro en el Estudio Ferrocínético.<sup>41</sup>

En algunos estudios la Edad, la Etiología, las Cifras de Hemoglobina y la Celularidad de la MO No Tienen Valor Pronóstico Aislado.<sup>42</sup>

Aunque Existen varias Formas de **Clasificar la Severidad de la Enfermedad**,<sup>43</sup> **Internacionalmente son Aceptados los Criterios de *Camitta***<sup>44</sup> que **Definen como AA Severa**:

- Médula Ósea con Menos del 25 % de la Celularidad Normal o Menos del 50 % de Celularidad con Menos del 30 % de Tejido Hematopoyético y,
- Al menos, 2 de los 3 Estudios Periféricos siguientes:
  - Número Absoluto de Neutrófilos Menor de 500/mm<sup>3</sup>,
  - Número de Plaquetas Menor de 20000/mm<sup>3</sup>, y
  - Anemia con Porcentaje de Reticulocitos Corregido Menor de 1 %.

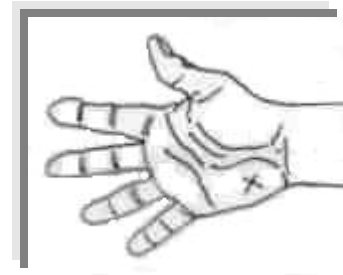
La Neutropenia Severa (Número de Neutrófilos Segmentados Menor de 200/mm<sup>3</sup>) determina un Subgrupo Muy Severo de Peor Pronóstico.

Dentro de la **AA** merece una consideración especial la **Forma Congénita o Anemia de Fanconi**.

**Clínicamente se Asocia** con:

- Zonas de Hiperpigmentación de la Piel [Manchas Color "Café con Leche"],
- Baja Talla Corporal,
- Anormalidades Esqueléticas como:
  - Ausencia del Pulgar,
  - Ausencia o Hipoplasia del Primer Metacarpiano,
  - Pulgares con 3 Falanges,
  - Disminución del Número de Puntos de Osificación,
  - Ausencia del Radio de un Brazo o de Ambos,
  - Atrofia Hipotenar, y

- Otras.



- Malformaciones Renales:
  - Agenesia Renal, y
  - Riñón en Herradura;



- Alteraciones del Sistema Nervioso,
  - Microcefalia,
  - Microoftalmia,
  - Retraso Mental,
  - Ptosis Parpebral,
  - Estenosis del Conducto Lagrimal,
  - Sordera,
  - Estrabismo,
  - Nistagmus, e
  - Hiperreflexia.
- También se ha descrito Hipogenitalismo, y
- Atrofia del Bazo.

Su Diagnóstico se Realiza entre los 6 y 8 años de edad, aunque Puede Aparecer en Etapas Posteriores de la Vida.

En el Adulto puede ser Difícil si no presenta Malformaciones Congénitas o Antecedentes Familiares de la Enfermedad.<sup>45</sup>

El Diagnóstico Definitivo se realiza por la Hipersensibilidad Celular a Agentes Clastogénicos como el Diepoxibutano y la Mitomicina C<sup>46</sup> y la **Presencia de Anormalidades Cromosómicas<sup>47</sup> Descritas al menos en 5 Genes** y Definidas por los Grupos de Complementación A, B, C, D y E,<sup>48</sup> de los cuales el C ya fue Clonado en el Cromosoma 9q.

Estudios preliminares Sugieren que el Genotipo de este Grupo Afecta el Fenotipo de la Enfermedad y que tiene Valor Pronóstico.<sup>49</sup>

### **Diagnóstico Diferencial.**

Debe realizarse con todos los Trastornos con Pancitopenia.

La Anemia Megaloblástica presenta Celularidad Medular Normal con Cambios Megaloblásticos.

Las Enfermedades con Hiperesplenismo Secundario.

Integridad o Hiperplasia de los 3 Sistemas en la MO.

Los Síndromes Mielodisplásticos [MSD] se acompañan de Hipocelularidad Medular en el 20 % de los Casos, pero generalmente Existen Signos de Dismielopoyesis, Alteraciones Cromosómicas y Baja Expresión del CD34+.<sup>41</sup>

las Leucemias Agudas Raramente Semejan una Aplasia, pero este cuadro puede verse especialmente en Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda y en Ancianos con Leucemia No Linfocítica Aguda.

En la Mielofibrosis la Aspiración de MO es Muy Difícil y en la Biopsia se Observa Fibrosis No Grasa.

Las Enfermedades que Infiltran la MO también pueden Producir Pancitopenia, pero la Presencia de Células Extrañas al Parénquima Medular Conciben el Diagnóstico.<sup>33,41</sup>

La HPN en ocasiones se presenta en Formas Aplásicas, sobre todo en el Niño Pequeño.

Alrededor del 50 % de las Aplasias tiene una Prueba de Ham Positiva y en algunos Pacientes los Precursores Hematopoyéticos son Anormalmente Sensibles a la Lisis Mediada por Complemento.<sup>9</sup>

Del 9 al 13 % de las Aplasias Evolucionan a la HPN y el 58 % de las HPN pueden desarrollar una Aplasia.<sup>50,51</sup>

Se ha Demostrado la Ausencia de la Fosfatidilinositol Glicosilada [FIG] en Pacientes con **AA Típica**<sup>51</sup> y Déficit de la Glicoproteína 1 en Monocitos, Granulocitos, Eritrocitos y Plaquetas en Ambas Patologías.<sup>52</sup>

Esta Relación se conoce como Síndrome HPN / Aplasia y se describe una Disminución *in vitro* del Número y Función de las Células Progenitoras que Afecta por Igual a Clones Celulares Normales y Deficientes de FIG.<sup>53</sup>

La Base Bioquímica del Fallo Medular en la HPN es Desconocida; algunas observaciones sugieren que los Clones Deficientes de FIG están Presentes Normalmente en las Células Hematopoyéticas y se Expresan si son Estimulados.

Con algunas moléculas de adhesión los linfocitos también se unen a la FIG, es posible que las células deficientes escapen del ataque inmune.<sup>10</sup>

### **Tratamiento.**

Aunque se describen Remisiones Espontáneas Tardías,<sup>54</sup> es importante Iniciar el **Tratamiento** de la **AA** Inmediatamente después del Diagnóstico y debe estar **Dirigido** a la **Identificación y Eliminación de posibles Factores Etiológicos, Tratamiento de las Complicaciones Secundarias a la Pancitopenia y Restauración de la Hematopoyesis Normal.**

La Introducción de las **Transfusiones de Plaquetas** y el Desarrollo de **Nuevos Antibióticos** como **Medidas de Soporte** en el Tratamiento, Modificaron considerablemente la Historia Natural de la Enfermedad.

Las **Infecciones Bacterianas** en **Pacientes Neutropénicos** pueden ser rápidamente fatales y ante la Sospecha de Infección está Indicado el Uso de **Antibióticos de Amplio Espectro por Vía Parenteral.** La Infección por

***Pneumocistis carinii*** y/o **Hongos**, especialmente ***Candida spp.*** y ***Aspergillus spp.***, debe ser considerada.

Las Sepsis por **Virus** son Raras.<sup>16</sup>

Las **Hemorragias** no son muy frecuentes y los enfermos toleran Valores Bajos de Plaquetas sin sintomatología grave. No existen evidencias de que el uso profiláctico de plaquetas sea superior a utilizarlas sólo cuando existen Manifestaciones Hemorrágicas.

La **Hemoglobina** debe Mantenerse Alrededor de 7 g/dL y se Recomienda el uso de **Agentes Quelantes del Hierro** en los **Enfermos Politransfundidos**.

En los **Pacientes candidatos a TMO** debe **Evitarse el Uso de Transfusiones**, porque Aumenta el Riesgo de Rechazo al Injerto y Nunca deben Utilizarse Hemoderivados de Pacientes Cercanos para **Evitar la Sensibilidad a Antígenos del Donante de MO**.<sup>42</sup>

Según los Conocimientos Actuales de la Fisiopatología de la Enfermedad, el Tratamiento para Restaurar la Hematopoyesis Normal debe estar **Dirigido** a la **Reposición de las Células Progenitoras Mediante** el **TMO** o a la **Supresión del Proceso Inmunológico**.

### **Transplante de Médula Ósea.**

**El TMO es el Tratamiento Curativo de Elección en los Pacientes Jóvenes**, ya que Remplaza las Células Progenitoras Hematopoyéticas por MO Normal.

Las Principales Desventajas son que sólo una minoría de los Pacientes tiene un Hermano HLA-Idéntico que pueda ser Donante y que pueden Ocurrir **Complicaciones Graves** Relacionadas con este Proceder, como **Infecciones, Neumontis Intersticial** y **Enfermedad Injerto Contra Huésped [EICH]**.<sup>55</sup>

**El Fallo del Injerto** ocurre con Mayor Frecuencia que en otras patologías, especialmente en **Pacientes Politransfundidos**.<sup>33,56</sup>

En la actualidad se comunica una **Sobrevida Global** del 50 al 90 % entre los 3 y 10 años de seguimiento.<sup>16,31,41,56</sup>

La **Mejoría de los Resultados** se atribuye a la **Introducción de la Globulina Antitimocítica y Dosis Bajas de Radioterapia** en el Régimen de Acondicionamiento [RA], utilización de la **Ciclosporina A [CSA]** en la Prevención y **Tratamiento de la EICH**, así como a **Mejoría de los Tratamientos de Apoyo**.<sup>33,56,57</sup>

En **Pacientes Sin Respuesta a la IS**, el **TMO** puede ser una Terapia de Rescate con Iguales Resultados de Sobrevida Global que cuando se utiliza como Tratamiento Inicial.<sup>58</sup>

El **TMO de Donantes No Familiares Fenotípicamente Idénticos**, Precedidos de RA Intensivos es **Útil** en Niños y Adultos Jóvenes sin Donante Familiar que No Respondan a la IS Convencional.<sup>59</sup>

El **Trasplante de Donantes Parcialmente Compatibles** se ha realizado poco, con **Resultados No Satisfactorios**.<sup>33</sup>

Actualmente se emplean otras **Fuentes Alternativas** como las **Células Progenitoras de la Sangre Periférica**<sup>60</sup> y del **Cordón Umbilical**.<sup>61</sup>

### **Inmunosupresión.**

Ésta **Terapéutica** ha demostrado ser **Eficiente** en la **AA**, con un 40 a 80 % de Respuesta a Una Droga o a la Combinación de Éstas.<sup>48,55-57,60,62</sup>

Las **Recaídas** se Producen en el 30 % de los Enfermos y la **Respuesta a un Segundo Ciclo** es, en general, **Buena**.<sup>54</sup>

A Diferencia del TMO, en general, No se Restaura Totalmente la Hematopoyesis Normal y **Persisten Anemia, Leucopenia y/o Trombocitopenia Ligeras o Moderadas**, pero **Sin Requerimientos de Transfusiones, Ni Riesgo Severo de Infecciones**.<sup>5,30,31,63</sup>

Esta **Recuperación** sólo **Parcial** se cree que se **Debe** a una **Inhibición Mantenido de la MO por los Linfocitos** o a una **Pérdida Irreversible de las Células Progenitoras**.<sup>31</sup>

Los **Inmunosupresores Más Utilizados** son **Inmunoglobulinas Purificadas de Plasma de Animales Inmunizados con Timocitos de Niños**, en el caso de la **Gammaglobulina Antitimocítica [GAT]** y **Linfocitos del**

**Conducto Torácico para la Gammaglobulina Antilinfocítica [GAL].**

**Ambas Producen Lisis de los Linfocitos T del Humano, aunque También Actúan sobre los Linfocitos B, las Células Asesinas Naturales, Monocitos, Células de Adhesión y se ha comunicado que Estimulan la Proliferación de las Células T *in vitro* y Promueven la Secreción de algunos Factores de Crecimiento.**

La **Combinación de Varios Mecanismos de Acción** podría Ayudar a Explicar los Mejores Resultados Obtenidos en Relación con Otros Inmunosupresores Específicos Contra las Células T y las Respuestas Tardías al Tratamiento.<sup>54,59,64</sup>

La **Administración de Gammaglobulinas** se puede **Acompañar de Aumento Transitorio de las Enzimas Hepáticas,**<sup>65</sup> **Manifestaciones Tóxicas de tipo Anafilácticas** y, más frecuentemente, de **Enfermedad del Suero.**

Estas **Dos Últimas Complicaciones** pueden ser **Atenuadas con la Asociación de Corticosteroides.**

La **CsA [Ciclosporina A]** es otro **Inmunosupresor** que **Actúa por Inhibición de la Producción de Citocinas por los Linfocitos T y Bloquea la Inducción de los Receptores de la Interleucina 2, Evitando la Activación de las Células T.**<sup>66</sup>

Con su Uso se Describen Resultados Contradictorios, algunos comunican hasta el 50 % de Remisión Inicial sin diferencias significativas con la GAL y otros Respuestas Ocasionales.<sup>67</sup>

El **Tratamiento con esta Droga Requiere el Monitoreo y Ajuste de la Dosis** Según los **Niveles de Creatinina.**

Actualmente se utilizan **Protocolos de IS Intensiva,** donde se **Combinan Drogas con Diferentes Mecanismos de Acción.**

Se obtienen Respuestas Más Rápidas y Completas, del 60 al 80 % de los Pacientes, y Menor Índice de Recaídas.<sup>58,60</sup>

En un estudio se plantea que el **Uso de GAL y CsA** Demora la Recaída, pero No Disminuye su Frecuencia y la

Aparición de Enfermedades Clonales es Mayor que cuando se utiliza Solamente la GAL.<sup>68</sup>

El Seguimiento Evolutivo ha Demostrado que No existe Meseta, con un 15 a 30 % de Recidivas.<sup>57</sup>

Aunque, más del 50 % de los enfermos responden a otro ciclo de Tratamiento, tienen menor supervivencia que los que no recaen.<sup>62,68</sup>

**Nuevos Inmunosupresores** se han Incorporado en la Actualidad, como la **Ciclofosfamida**, el **Receptor de Moléculas de Citocinas Solubles** y los **Anticuerpos Monoclonales Contra los Linfocitos T**, con resultados esperanzadores.<sup>31,69-71</sup>

### **Corticosteroides.**

La Utilización de Dosis Altas de Corticosteroides como Tratamiento de IS ha sido muy discutida.

El 50 % de respuesta comunicado por *Bacigalupo* y otros en 1979<sup>72</sup> no se ha reproducido en otros estudios.<sup>73</sup>

La Asociación de Dosis Variables de Corticosteroides con otros Inmunosupresores también es Contradictoria.

Algunos trabajos describen buenos resultados en la respuesta inicial, no así en la sobrevida total,<sup>63,74,75</sup> y otros lo contradicen.<sup>38,66</sup>

Es importante Destacar que los Corticosteroides aún en Dosis Bajas Producen Toxicidad Significativa.

### **Andrógenos.**

Producen Respuesta Hematológica Ocasionalmente, pero No Aumentan la Sobrevida.<sup>5,31,76</sup>

Se comunica una Mortalidad de más del 60 % en los Primeros Meses en Pacientes Tratados Solamente con Andrógenos y Corticosteroides.<sup>41</sup>

Algunos Beneficios se describen cuando se Asocian con otros Inmunosupresores, específicamente en Aplasias Moderadas y Mujeres.<sup>77,78</sup>

## **Factores de Crecimiento Hematopoyéticos.**

Los Factores de Crecimiento Hematopoyéticos Endógenos están Normales o Elevados en la mayoría de los Pacientes con **AA**.

La Administración de **Factores Estimuladores de Colonias Granulocíticas [FEC-G]** y/o **Gránulomacrófago [FEC-GM]** Farmacológicos puede Aumentar el Número de Neutrófilos, pero generalmente en Pacientes con Mielopoyesis Residual y Sin Neutropenia Severa.<sup>5,31</sup>

El **Empleo Combinado de Factores con Mecanismos Sinérgicos y Efecto Multilineal [Interleucina 3, FEC-GM, Trombopoyetina y Eritropoyetina]**, pudiera **Mejorar la Respuesta Terapéutica** en algunos enfermos.<sup>41,79,80</sup>

El **uso de estos Factores como Único Tratamiento Inicial No es Recomendable**, porque los resultados no son adecuados y porque la Demora en la Administración de IS ó TMO Disminuye las Posibilidades de Respuesta del Paciente.<sup>5,81</sup>

Están **Indicados** para Acelerar la Recuperación de los Neutrófilos Después del Trasplante, Durante la IS para Estimular Temporalmente la Producción de los Granulocitos<sup>5,82,83</sup> y en el Paciente Neutropénico Crónico que No Responde a la Terapia Convencional.<sup>84</sup>

El **TMO**, al lograr el **Reemplazo Total de las Células Progenitoras**, es el **Tratamiento Curativo de Elección de la AA** en el **Paciente Joven** que tiene un **Donante HLA Idéntico** y **Condiciones Físicas Adecuadas**.

Sin embargo, las **Complicaciones Tempranas** Durante el Proceder y **Tardías** como la EICH Crónica, Esterilidad, Disfunciones Endocrinas y Enfermedades Malignas, **Aumentan la Morbilidad y Letalidad** de éste.

La **IS** No logra Restaurar la Hematopoyesis Totalmente, pero Desaparecen los Requerimientos de Transfusiones y Disminuye el Riesgo de Infecciones y Sangramientos.

Las Manifestaciones Tóxicas son Menos Severas y Mejor Toleradas por enfermos en malas condiciones generales, pero más de un tercio de los Pacientes tienen Recaídas y tiene el

gran inconveniente de la mayor frecuencia de Enfermedades Malignas Tardías.<sup>85,86</sup>

Los Estudios realizados son Contradictorios al Comparar la Sobrevida Global con estos Tratamientos.<sup>31,50,87</sup>

Algunas Consideraciones sí parecen bien Definidas:

- los **Niños, Adolescentes y Adultos Jóvenes**, deben ser **Trasplantados**,
- los **Pacientes Sin Donantes o Mayores de 40 a 45 años**, deben ser **Tratados con IS**, y
- los **Pacientes de Alto Riesgo**, con **Neutropenia Severa**, deben recibir **Tratamiento Inmunosupresor Intensivo**.<sup>5,31,41,57</sup>

El Desarrollo de Nuevos Métodos de Laboratorio y Terapéuticos y el Descubrimiento de Similitudes entre la AA y Otras Enfermedades Mediadas por células T han llevado a Comprender Mejor los Mecanismos Capaces de Producir Fallo de la Función Medular y Avanzar en el Conocimiento y Tratamiento de ésta Patología.

Los **Progresos Futuros Dependen de la Realización de Estudios Multicéntricos Prospectivos**, por lo que **los Pacientes con AA deben ser Referidos a Hospitales Especializados con Experiencia en esta Enfermedad**.

## II. Aplasia Eritrocitaria.

Existen **Formas** más Restringidas de **Insuficiencia Medular**, que **Afectan a Una Sola Clase de Células** que Circulan en la Sangre y en las que la **Médula Ósea Arregenerativa**, muestra Ausencia o Disminución de las correspondientes Células Precursoras, como:

- La **Anemia Arregenerativa** en la **Anemia Aplásica Pura [AEP]**.
- La **Trombocitopenia en la Amegacariocitosis.**
- La **Neutropenia con una Médula Sin Células Mieloides en la Agranulocitosis.**

En General, y a Diferencia de la Anemia Aplásica y las MDS, las Estirpes Celulares No Afectadas, parecen ser Cualitativa y Cuantitativamente Normales.

La Agranulocitosis, que es el más frecuente de estos Síndromes, suele ser la Complicación del Consumo de algún Fármaco [parecido a los que causan Anemia Aplásica], bien por Acción Tóxica Directa o bien por Mecanismo Inmunitario.

La Incidencia de la Agranulocitosis es Similar a la de la Anemia Aplásica, pero es especialmente frecuente en los **Ancianos** y en el **Sexo Femenino**.

Este Proceso debería Desaparecer al Interrumpir el Fármaco Desencadenante, pero la Neutropenia de los Ancianos y de muchos Pacientes previamente enfermos se asocia a una Mortalidad Considerable.

Tanto la Aplasia Leucocitaria Pura [Agranulocitosis Sin Fármaco Responsable], como la Trombocitopenia Amegacariocítica, son Formas Extraordinariamente Raras y, lo mismo que la AEP, parecen Deberse a Anticuerpos o a Linfocitos Destructivos; por eso pueden Mejorar con la Administración de Inmunodepresores.

En todos los Procesos que Cursan con Insuficiencia de Una Sola Línea Celular, es Poco Frecuente el Empeoramiento Progresivo Hacia una Pancitopenia o una Leucemia.

#### a. Definición y Diagnóstico Diferencial.

La **AEP [Anemia Eritrocitaria Pura]**, se Caracteriza por:

- Anemia con Reticulocitosis, y
- Por la Rareza o Ausencia de Precursores Eritroide en la Médula Ósea.

**Tabla. Clasificación de la Aplasia Eritrocitaria.**

<p><b>De Curación Espontánea.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Eritroblastopenia Transitoria en los Niños.</b></li><li>• <b>Crisis Aplásicas Transitorias de la Hemólisis [Infección por Parvovirus A19B].</b></li></ul>

#### **Aplasia Eritrocitaria Fetal.**

- **Eritroblastosis Fetal Congénita [Infección Intrauterina por Parvovirus A19B].**

#### **Aplasia Eritrocitaria Hereditaria.**

- **Aplasia Eritrocitaria [Síndrome de Diamond – Blackfan].**

#### **Aplasia Eritrocitaria Adquirida.**

- **Timomas y Neoplasias Malignas.**
  - **Timoma.**
  - **Neoplasias Linfoides Malignas [y otras enfermedades hematológicas menos frecuentes].**
  - **Tumores Sólidos Paraneoplásicos.**
- **Enfermedades del Tejido Conectivo con Alteraciones Inmunitarias.**
  - **Lupus Eritematoso Diseminado.**
  - **Artritis Reumatoide Juvenil.**
  - **Artritis Reumatoide.**
- **Insuficiencia de muchas Glándulas Endocrinas.**
- **Virus.**
  - **Parvovirus B19A.**
  - **Virus de la Hepatitis.**
  - **Virus de la Leucemia de Células T del Adulto.**
  - **Virus de Epstein – Barr.**
- **Embarazo.**
- **Fármacos, especialmente:**
  - **Fenitoína.**
  - **Azatiprina.**
  - **Cloranfenicol.**
  - **Procainamida.**
  - **Isoniazida.**
- **Idiopática.**

En los Adultos, la **AEP es un Proceso Adquirido**; pero hay un Síndrome Constitucional que es Idéntico: la **Anemia de Diamond – Blackfan** o **AEP Congénita**, que se Diagnostica al Nacer o al Comienzo de la Infancia y que con frecuencia Responde al Tratamiento con Glucocorticoides.

También se observa, ausencia transitoria de la formación de los hematíes en las Crisis Aplásicas de las Anemias Hemolíticas debidas a **Infección Aguda por un Parvovirus y Eritroblastopenia Transitoria de la Niñez**, que afecta a niños normales.

## **b. Asociaciones Clínicas y Etiología.**

La AEP muestra Asociaciones importantes con las Enfermedades del Sistema Inmunitario.

En un pequeño número de casos, se observa la existencia de un Timoma.

Con más frecuencia, la Aplasia Eritrocitaria puede ser la principal manifestación de una Linfocitosis con Granulaciones Grandes o puede aparecer en el curso de una Leucemia Linfoide Crónica.

Algunos Pacientes pueden tener Hipogammaglobulinemia.

Lo mismo que la Agranulocitosis, la AEP puede ser Secundaria a una Reacción Idiosincrásica a algún Fármaco.

Al igual que ocurre en la Anemia Aplásica, la AEP se produce a través de Varios Mecanismos.

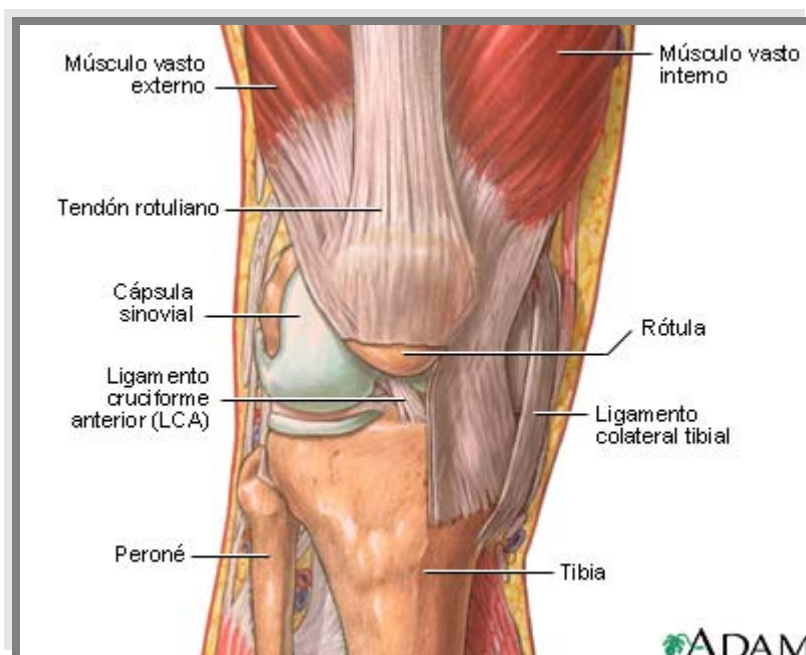
En la Sangre se encuentran muchas veces Anticuerpos Dirigidos Contra los Elementos Precursores de los Hematíes, pero el Mecanismo Inmunitario más común es, probablemente, una Inhibición de la Eritropoyesis Causada por las Células T.

En casos concretos, pero muy bien estudiados, se ha Demostrado que existe una Actividad Citotóxica de los Linfocitos, Restringida por el Locus de Histocompatibilidad, o que Reside Específicamente en las Células Infechadas por el Virus 1 de la Leucemia / Linfoma de Células T Humanas, así como una Actividad Inhibidora de la Eritropoyesis por parte de las Citotóxicas Naturales.

## **i. Infección Persistente por Parvovirus B19.**

La **Infección Crónica** por **Parvovirus B19** [El **Parvovirus B19** fue **Identificado en 1975** cuando se Realizaban Ensayos de Virus de **Hepatitis B** en Sueros de Donantes de Sangre Asintomáticos y **su Nombre se Debe a la Muestra de Suero Número 19** en la que se detectó....] es una **Causa Importante** de **AEP**, que se puede combatir.

Este Virus habitual, produce en los Niños un Exantema Benigno [**Quinta Enfermedad: Eritema Infeccioso**] y un **Síndrome de Poliartralgias** en los **Adultos**.



En los Pacientes con Hemólisis Subyacente [o con cualquier Proceso que Aumente las Demandas para la Formación de Hematíes], la **Infección** por **Parvovirus B19** puede **Provocar una Crisis Aplásica Transitoria** y un

**Empeoramiento Brusco**, aunque **Pasajero**, de la **Anemia** debido al **Fallo de la Eritropoyesis**.

En las Personas Normales, la Infección Aguda Desaparece Después de Formarse los Anticuerpos Neutralizantes Contra el Virus, pero **en el Ámbito** de una **Inmunodeficiencia Congénita, Adquirida o Iatrogénica**, la **Infección Vírica puede Cronificarse**.

La **Médula Ósea** muestra **Aplasia Eritrocitaria** y la Aparición de **Normoblastos Gigantes**, un signo citopático de la Infección por **Parvovirus B19** que es muy Sugerente desde el Punto de Vista Diagnóstico.

El Tropismo del Virus por los Progenitores Eritroides del Ser Humano, se Debe a que este virus utiliza el **Antígeno Eritrocitario P** como Receptor Tisular para Penetrar en los Hematíes.

La Toxicidad Directa del Virus, sí hay una Demanda Elevada de Eritrocitos, produce Anemia.

En las Personas Normales, el Cese Transitorio de la Eritropoyesis No se Manifiesta Clínicamente, y los Síntomas Cutáneos y Articulares están Mediadas por el Depósito de Inmunocomplejos.

### c. **Tratamiento.**

La Historia, la Exploración Física y los Datos habituales de Laboratorio, a veces, permite Descubrir una Enfermedad Subyacente o Sospechar la Exposición a algún Fármaco.

Hay que buscar un **Timoma** por Examen Radiográfico, ya que está Indicado Extirpar este Tumor, aunque la Anemia no siempre mejore con la intervención.

Para el **Diagnóstico de Infección por Parvovirus**, es necesario **Identificar la Secuencia del ADN Vírico** en la **Sangre** o por **Inmunofluorescencia**.

En la **AEP Idiopática**, se Considera que cuando Existen Colonias Eritroides, se puede Prever una Respuesta Favorable a los Inmunodepresores.

La **Aplasia Eritrocitaria**, es Compatible con una Supervivencia Prolongada, utilizando solamente como Cuidados de Sostén las Transfusiones de Hematíes y los Quelantes del Hierro.

En la Infección persistente por Parvovirus B19A, casi todos los Pacientes Responden a la Administración de Inmunoglobulina Intravenosa [por ejemplo, 0.4 mg/kg/día, durante 5 días], aunque hay que esperar Recaídas que obligan a Repetir el Tratamiento, especialmente en los Pacientes con SIDA.

La mayoría de los Pacientes con AEP, Responden Favorablemente a los Inmunodepresores, seguido, sí no mejoran, de Ciclosporina, GAT, Azatioprina o Ciclofosfamida.

### III. Mielodisplasias.

#### a. Definición.

Los **Síndromes Mielodisplásicos** son un Grupo Heterogéneo de Procesos Hematológicos, que se Caracterizan,, en sentido amplio, por:

- **Citopenias**, asociadas a:
  - una **Médula Ósea** cuya **Celularidad** habitual es **Dismórfica** [o de Aspecto Normal], y
  - a la consiguiente **Producción Ineficaz de Eritrocitos.**

#### Clasificación de las Mielodisplasias.

Clase	Sangre	Médula Ósea ( $\alpha$ )	% de MSD Casos	Supervivencia Media Meses	Evolución a Leucemia % ( $\beta$ )
<b>Anemia Rebelde</b>	<b>Blastos &lt; 1%</b>	<b>Blastos &lt; 5%</b>	<b>27</b>	<b>50</b>	<b>16</b>
<b>Anemia Rebelde con Sideroblastos en Anillo</b>	<b>Blastos &lt; 1%</b>	<b>Blastos &lt; 5%</b>	<b>20</b>	<b>65</b>	<b>15</b>
<b>Anemia Rebelde</b>	<b>Blastos <math>\leq</math> 5%</b>	<b>Blastos</b>	<b>26</b>	<b>15</b>	<b>48</b>

con Exceso de Blastos		5-20%			
Anemia Rebelde con Exceso de Blastos en Transformación Leucémica	Blastos > 5%	Blastos 20-30% o Bastones de Auer	13	9	62
Leucemia Mielomonocítica Crónica	Monocitos ≥ 1.000.000.000/L	Cualquier número	14	23	29

α. La Médula Ósea de la Leucemia Mieloide Aguda, contiene por definición > 30% de Blastos.

β. La evolución hacia la Leucemia, alude al porcentaje de casos que se transforman en Leucemia Mieloide Aguda.

La **Nomenclatura Actual**, fue Ideada por el **French-American-British [FAB] Cooperative Group** y, dado el Número Creciente de Síndromes Identificados, No es Totalmente Satisfactoria:

- La **Leucemia Mielomonocítica Crónica**, cursa con una Forma Displásica, pero se comporta como una Enfermedad Mieloproliferativa.
- Las **Anemias Sideroblásticas**, probablemente tienen una Etiología Característica, y
- Los Límites ente una **Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación Maligna** y la **Leucemia Mieloide Aguda**, son tan arbitrarios que ha sido Omitida en la clasificación más actualizada de la Organización Mundial de la Salud [OMS].

Clasificación de la OMS para los SMD: Principales Características de los Distintos Subtipos<sup>2</sup>

Subtipo	Sangre	Médula ósea
Anemia refractaria [AR]	Anemia Blastos: <1%	Diseritropoyesis Blastos: <5% Sideroblastos en anillo: <15%
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo [ARSA]	Anemia Blastos: 0%	Diseritropoyesis Blastos: <5% Sideroblastos en anillo: ≥15%

<b>Citopenia refractaria con displasia multilineal [CRDM]</b>	Citopenias [bicitopenia o pancitopenia] Blastos: <1% sin bastones de Auer Monocitos: <1x10 <sup>9</sup> /L	Displasia en ≥10% de células de dos o más líneas [series] Blastos: <5% sin bastones de Auer Sideroblastos en anillo: <15%
<b>Citopenia refractaria con displasia multilineal y sideroblastos en anillo [CRDM-SA]</b>	Citopenias (bicitopenia o pancitopenia) Blastos: <1% sin bastones de Auer Monocitos: <1x10 <sup>9</sup> /L	Displasia en ≥10% de células de dos o más líneas [series] Blastos: <5% sin bastones de Auer Sideroblastos en anillo: ≥15%
<b>Anemia refractaria con exceso de blastos – 1 [AREB-1]</b>	Citopenias Blastos: <5% sin bastones de Auer Monocitos: <1x10 <sup>9</sup> /L	Displasia en una o más líneas [series] Blastos: 5-9% sin bastones de Auer
<b>Anemia refractaria con exceso de blastos – 2 [AREB-2]</b>	Citopenias Blastos: <5-19% con o sin bastones de Auer Monocitos: <1x10 <sup>9</sup> /L	Displasia en una o más líneas [series] Blastos: 10-19% con o sin bastones de Auer
<b>Síndrome mielodisplásico inclasificable [SMD-I]</b>	Citopenias Blastos: <1% sin bastones de Auer	Displasia en una sola línea [que no sea serie eritroide] Blastos: <5% sin bastones de Auer
<b>Síndrome mielodisplásico con 5q- [como única anomalía]</b>	Anemia Plaquetas: normales o aumentadas Blastos: <5%	5q- [única anomalía] Megacariocitos con núcleo hipobulado Blastos: <5% sin Bastones de Auer

Recientemente, la clasificación del FAB, se ha Complementado con el **International Prognostic Scoring System [IPSS]: Sistema Internacional de Puntuación del Pronóstico.**

Tabla. Sistema Internacional de Puntuación del Pronóstico.

Variables del Pronóstico	Puntuación				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Blastos en Médula Ósea [%]	< 5%	5-10%		11-20%	21-30%
Cariotipo [α]	Bueno	Intermedio	Malo		

Citopenia [ $\beta$ ] [líneas afectadas]	0 ó 1	2 ó 3			
Puntuación según los Grupos de Riesgo. Bajo Intermedio 1 Intermedio 2 Alto	Puntuación: 0 0.5-1.0 1.5-2.0 $\geq 2.5$				

$\alpha$ . Bueno = Normal. – Y, del [5q], del [20q]; Intermedio = Todas las demás Alteraciones; Malo = Complejo [ $\geq 3$  alteraciones] ó 7 Anomalías Cromosómicas.

$\beta$ . Citopenias definidas por: Hb < 10 g/dL; Recuento Plaquetario < 100.000/ $\mu$ L; Cifra Absoluta de Neutrófilos < 1.500  $\mu$ L.

### b. Epidemiología.

La **MDS Idiopática**, es una Enfermedad propia de Personas de Edad Avanzada; comienza, por término medio, a los 68 años.

Predomina, algo más, en los Varones.

La MDS, es una forma bastante frecuente de **Insuficiencia de la Médula Ósea**, con una incidencia de 35 a 100 casos por millón de Personas en la población general y de 120 a más de 500 casos por millón en Ancianos.

La **MDS Secundaria** a un Tratamiento, aparece a Cualquier Edad y pueden padecerla hasta un 15% de los Pacientes durante el Decenio Siguiendo a algún Protocolo Intensivo de Tratamiento Combinado contra el Cáncer.

Las Tasas de MDS se han Incrementado, con el paso del tiempo, gracias a que los médicos conocen mejor este Síndrome, así como al Aumento del Envejecimiento de la Población.

### c. Etiología y Fisiopatología.

Los **Síndromes Mielodisplásicos [MDS]** se han Vinculado de forma convincente a ciertas Exposiciones Ambientales, como la Radiación y el Benceno; también se han descrito Otros Factores de Riesgo más discutibles.

La **MDS Secundaria** parece tratarse de un Efecto Tóxico estereotipado y tardío de los Tratamientos Antineoplásicos en los que, habitualmente, se emplea, a la vez la **Radioterapia** y los **Alquilantes Radiomiméticos**, como el Busulfán, las Nitrosoureas o la Procarbazona [con una Latencia de 5 a 7 años], o los **Inhibidores de la Topoisomerasa del ADN** [2 años].

Tanto la **Anemia Aplásica Adquirida**, que aparece después de un tratamiento inmunodepresor, como la **Anemia de Fanconi**, pueden **Evolucionar hacia una MDS**.

La **MDS** es un **Trastorno Clonal de la Célula Madre Hematopoyética**, que provoca una Alteración de la Proliferación y Diferenciación Celulares.

Existen Alteraciones Citogenéticas aproximadamente en la Mitad de los Pacientes y también se encuentran algunas de las Lesiones que son Específicas de las Leucemias Manifiestas; las **Delecciones son más frecuentes que las Traslocaciones**.

Tanto las Manifestaciones Hematológicas Iniciales, como las que Aparecen Durante la Evolución, se Deben a la Acumulación de muchas Lesiones Genéticas, a la Pérdida de los Genes de Supresión Tumoral, a Mutaciones que Activan los **Oncogenes** o a Otras Alteraciones Nocivas.

Las Alteraciones Citogenéticas Mo son Aleatorias [Pérdida de una Parte o de Todo el Cromosoma 5, 7 y 20, Trisomía del 8] y pueden estar Relacionados con la Etiología [11q23 después de usar Inhibidores de la Topoisomerasa II]; la Leucemia Mielomonocítica Crónica suele Asociarse a una t [5;12], que forma un gen quimérico: *tel-PDGFβ*.

La Clase y el Número de Alteraciones Citogenéticas guarda mucha Relación con las Probabilidades de la Transformación Leucémica y la Supervivencia.

En algunos Pacientes, se han descrito Mutaciones del *N-ras* [un oncogén], del *p53* y del *IRF-1* [genes de supresión tumoral], del *Bcl-2* [un gen antiapoptótico] y de otros genes, pero a lo largo del proceso, que acaba en la Transformación Leucémica, su aparición puede ser bastante tardía.

En la MDS hay un Aumento de la Apoptosis [Muerte Celular Programada] de las Células de la Médula Ósea, Debido probablemente a esas Alteraciones Genéticas Adquiridas, o quizá a una Respuesta Inmunitaria Sobreañadida.

La Anemia Sideroblástica puede estar Relacionada con Mutaciones de los Genes Mitocondriales.

Las Consecuencias Fisiopatológicas de las Alteraciones Genéticas son la Eritropoyesis Ineficaz y las Alteraciones del Metabolismo del Hierro.

#### **d. Manifestaciones Clínicas.**

En las Primeras Fases Predomina la Anemia.

La Mayoría de los Pacientes, se queja de Cansancio, Debilidad, Disnea y Palidez de Aparición Gradual.

Pero hay Pacientes que No Presentan Síntomas y la MDS se Descubre, de modo Casual, en un Análisis Sistemático de Sangre.

Es importante el Antecedente de una Exposición a la Radiación o a la Quimioterapia Antineoplásica.

Sí hay Fiebre y Pérdida de Peso, debe Sospecharse un Proceso Mieloproliferativo más que Mielodisplásico.

Los Niños con Síndrome de Down están expuestos al MDS, y si hay Antecedentes Familiares, se debe pensar en una Forma Hereditaria de la Anemia Sideroblástica o en la Anemia de Fanconi.

En la Exploración Física Destacan los Signos de Anemia.

En cerca del 20% de los casos hay Esplenomegalia.

La MDS se ha Asociado a algunas Lesiones Cutáneas poco frecuentes, incluido el Síndrome de Sweet [Dermatosis Neutrófila Febril].

#### **e. Datos de Laboratorio.**

##### **i. Sangre periférica.**

En la mayoría de los casos hay **Anemia Sola** o Formando Parte de una **Bicitopenia** [Afectación de Dos Series Celulares Sanguíneas] o **Pancitopenia** [Afectación de Tres Series

Celulares Sanguíneas]; son Más Raras la Trombocitopenia y la Neutropenia Aisladas.

A menudo, hay **Macrocitosis**, y el Frotis puede mostrar dos Poblaciones de Hematíes [**RDWCV  $\geq$  16%**, en el Citómetro Flujo: **Anisocitosis**], una de ellas muy característica, por el Gran Tamaño de los Eritrocitos [Megaloblastosis Medular: VCM  $\geq$  110 fL].

Las Plaquetas son Grandes y Carecen de Granulaciones.

En los Estudios Funcionales, las Plaquetas muestran muchas Alteraciones y los Pacientes pueden tener Fenómenos Hemorrágicos, aunque aparentemente la Cifra de Plaquetas sea suficiente para que no se produzcan.

Los Neutrófilos contienen Pocas Granulaciones, poseen Cuerpos de Dohle y Núcleos en Anillo con Segmentación Escasa o Normal, y su Función es Deficiente.

Hay Mieloblastos Circulantes cuyo número es paralelo al de los Blastos que se encuentran en la Médula Ósea, y es importante hacer un Recuento de ellos para establecer el Pronóstico.

El Recuento de Leucocitario suele ser Normal o Bajo, salvo en la Leucemia Mielomonocítica Crónica.

La MDS se puede asociar, igual que la Anemia Aplásica, a una Población Clonal de Células de la HPN.

## ii. Médula Ósea.

La Celularidad de la Médula Ósea suele ser Normal o Abundante, pero en un 20% de los Casos es lo bastante Hipocelular para Confundirla con la de una Aplasia.

No existe Ningún Dato Morfológico de los Elementos Medulares que sea Característico y Sirva para Distinguir la MDS, pero es Frecuente Observar los Sigüientes Rasgos:

- Cambios Diseritropoyéticos [especialmente, Núcleos Anormales] y Sideroblastos en Anillo en la Línea Eritroide.

- Granulaciones Escasas e Hiposegmentación de los Precursores Granulocíticos, junto con un Aumento de los Mieloblastos, y
- Unos Megacariocitos con Escaso Número de Núcleos Desorganizados.

El Pronóstico guarda mucha Relación con el Porcentaje de Blastos que se encuentran en la Médula Ósea.

También es importante el Análisis Citogenético. Un método mucho más sensible para Descubrir las Aberraciones Cromosómicas poco frecuentes, es la Hibridación Fluorescente *in situ*; la Ampliación de los Genes mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa [PCR] puede Detectar las Traslocaciones Cromosómicas Conocidas.

#### f. Diagnóstico Diferencial.

Las Carencias de Vitamina B12 o de Folato deben Sospecharse por la Historia y hay que Excluir las usando las Pruebas Sanguíneas Adecuadas.

A veces, se observa Displasia de la Médula Ósea en las Infecciones Víricas Agudas, en las Reacciones a Fármacos o en las Intoxicaciones por Productos Químicos.

Más Difícil [y arbitrario] es Distinguir entre la MDS con Médula Hipocelular y la Aplasia Medular, o entre una Anemia Rebelde con Exceso de Blastos en Transformación Maligna y una Leucemia Aguda en Fase Inicial.

#### g. Pronóstico.

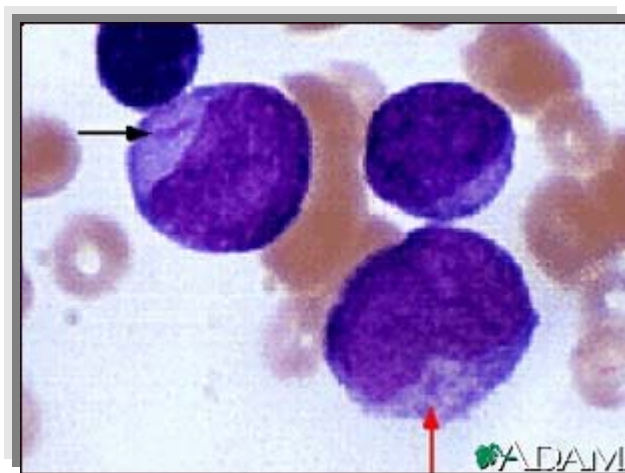
La **Mediana de la Supervivencia Varía Mucho** Según el Tipo de Clasificación de la FAB [1982], y de Acuerdo con los Cálculos del IPSS Oscila entre unos **Años**, en los Pacientes con **Anemia del Síndrome 5q-** o con **Anemia Sideroblástica**, y unos pocos **Meses** para los casos de **Anemia Rebelde con Exceso de Blastos** o de **Pancitopenia Grave Asociada a la Monosomía 7**.

Casi todos los Pacientes Fallecen como Consecuencia de las Complicaciones de la Pancitopenia, y No por la Transformación Leucémica.

Posiblemente, un Tercio de los Pacientes Muera Debido a Otras Enfermedades Ajenas a la MDS.

El Empeoramiento Brusco de la Pancitopenia, la Aparición de Nuevas Alteraciones Cromosómicas mientras se realizan los Análisis Citogenéticos Seriados y el Aumento del Número de Blastos, son todos ellos, Signos de Mal Pronóstico.

En la MDS Secundaria a un Tratamiento Quimioterápico, el Pronóstico es Muy Desfavorable, Independientemente del Tipo de FAB, y la Mayoría de los Pacientes Evoluciona, en pocos meses, a una Leucemia Mieloide Aguda Resistente.



#### **h. Tratamiento.**

En general, el Tratamiento de la MDS No es Satisfactorio.

Sólo el Trasplante de Células Madre, Permite la Curación.

Se han Descrito Cifras de Supervivencia del 40%, pero los Pacientes de Más Edad están especialmente predispuestos a Sufrir la Mortalidad y Morbilidad Inherentes al Tratamiento.

Los Casos con Datos Pronósticos más favorables y con una evolución natural más benigna, tienen un Pronóstico mucho Mejor que los Pacientes Portadores de las Variedades Más Malignas.

Sorprendentemente, se obtienen resultados equivalentes con el Trasplante de un Donante Compatible No Emparentado, aunque la mayoría de las Series incluye a Pacientes más Jóvenes y mucho más concretos.

Se ha considerado que la MDS, es especialmente Resistente a las Pautas de la Quimioterapia Citotóxica, pero su Resistencia al Tratamiento, probablemente, no es mayor que la de la Leucemia Mieloide Aguda de los Ancianos, en quienes los Efectos Tóxicos de los Fármacos suelen ser Mortales, y las Remisiones, si se consiguen, son Breves.

Se han Administrado Dosis Bajas de Fármacos Citotóxicos basándose en su Poder de "Diferenciación". Las Respuestas al Arabinósido de Citosina No se Traducen en una Supervivencia Más Prolongada. Ahora se está estudiando el Etopósido y la 5-Azacitidina.

La Amifostina, un Tiofosfonato Orgánico que Inhibe la Apoptosis, puede Elevar los Recuentos Sanguíneos, pero sus Efectos Tóxicos son Importantes.

El Empleo de Inmunodepresores, como la GAT [Globulina Antitimocítica] y la Ciclosporina, que son Eficaces en la Anemia Aplásica, pueden Inducir Remisiones Prolongadas en un Elevado Porcentaje de Pacientes con Anemia Rebelde, sobre todo si tienen la Médula con Escasa Celularidad o Sin Alteraciones Citogenéticas.

Los Factores del Crecimiento Hematopoyético pueden Aumentar los Recuentos Sanguíneos, pero, como ocurre en la mayoría de los estados de Insuficiencia Medular, han sido más eficaces en los Pacientes que tenían Pancitopenia de Intensidad Mínima.

El Tratamiento Exclusivo con G-CSF no ha logrado Prolongar la Supervivencia en un ensayo comparativo.

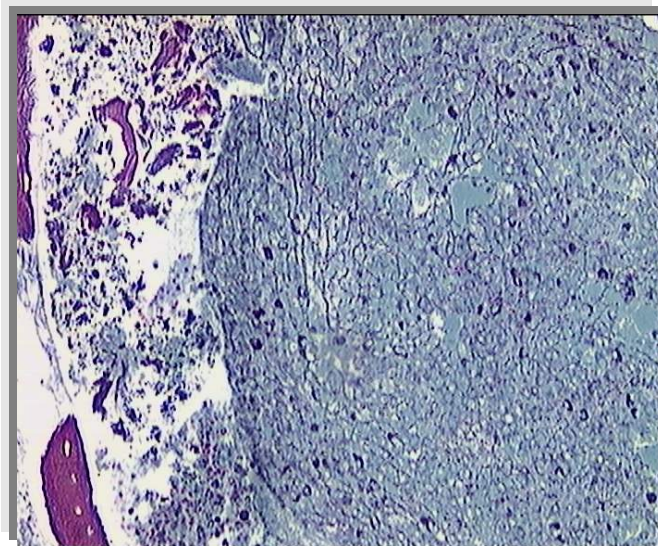
El Empleo Simultáneo de G-CSF y Eritropoyetina, ha Elevado los Recuentos Sanguíneos en un tercio a la mitad de los Pacientes, pero No está Probado que Mejore la Supervivencia.

Los Mismos Principios sobre Cuidados de Sostén, que se han Descrito para la Anemia Aplásica, se pueden Aplicar a la MDS.

Como muchos Pacientes seguirán con Anemia durante muchos años, las Transfusiones de Hematíes deben ir Acompañadas del uso de Quelantes del Hierro para Evitar la Hemocromatosis Secundaria.

#### IV. Anemia Mieloptísica.

La **Fibrosis de la Médula Ósea**, Acompañada habitualmente de unos Hallazgos Característicos, en el Frotis Sanguíneo, conocidos como Leucoeritroblastosis, puede ser una Enfermedad Hematológica **Primaria**, denominada **Mielofibrosis** o **Metaplasia Mieloide**, o puede ser un Proceso **Secundario**, llamado **Mieloptisis**.



La **Mieloptisis**, o **Mielofibrosis Secundaria**, es un Proceso Reactivo.

La Fibrosis puede ser una Reacción a la Invasión de la Médula por Células Tumorales, casi siempre de un Cáncer Epitelial de Mama, Pulmón y Próstata, o de un Neuroblastoma.

También, puede aparecer Fibrosis Medular en las infecciones por Micobacterias [*Mycobacterium tuberculosis* y *M. Avium*], por Hongos o por el VIH.

El Depósito de los Lípidos Dentro de las Células en la Enfermedad de Gaucher y la Desaparición del Espacio Medular Consecutiva a la Ausencia de Remodelación Osteoclástica en la Osteoporosis Congénita también puede producir Fibrosis.

La Mielofibrosis Secundaria es una Secuela Tardía de la Radioterapia o del Empleo de Fármacos Radiomiméticos.

Habitualmente, los Procesos Infecciosos o Malignos Subyacentes son Evidentes.

La Fibrosis Medular, también puede ser un Hallazgo en diversos Procesos Hematológicos, especialmente en la Leucemia Mieloide Crónica, el Mieloma Múltiple, los Linfomas, el Mieloma y la Tricoleucemia.

La Fisiopatología Comprende tres Manifestaciones Características:

- Proliferación de los Fibroblastos en el Espacio Medular [Mielofibrosis],
- Ocupación de la Diáfisis de los Huesos Largos por Tejido Hematopoyético, y
- Más Específicamente en Localizaciones Extramedulares, como el Bazo, el Hígado y los Ganglios Linfoides [Metaplasia Mieloide], y
- Eritropoyesis ineficaz.

La Etiología de la Fibrosis se Desconoce, pero lo más probable es que consista en una Producción de Factores del Crecimiento que ha escapado a su regulación normal: se ha implicado al Factor del Crecimiento Obtenido de las Plaquetas y al Factor de Crecimiento Transformador.

La Regulación Anormal de otras Hemopoyetinas, podría Determinar que las Células Productoras de los Hematíes se Localizaran en los Tejidos No Hematopoyéticos y se Desligaran de los Procesos habitualmente Equilibrados de la Proliferación y Diferenciación de las Células Madre.

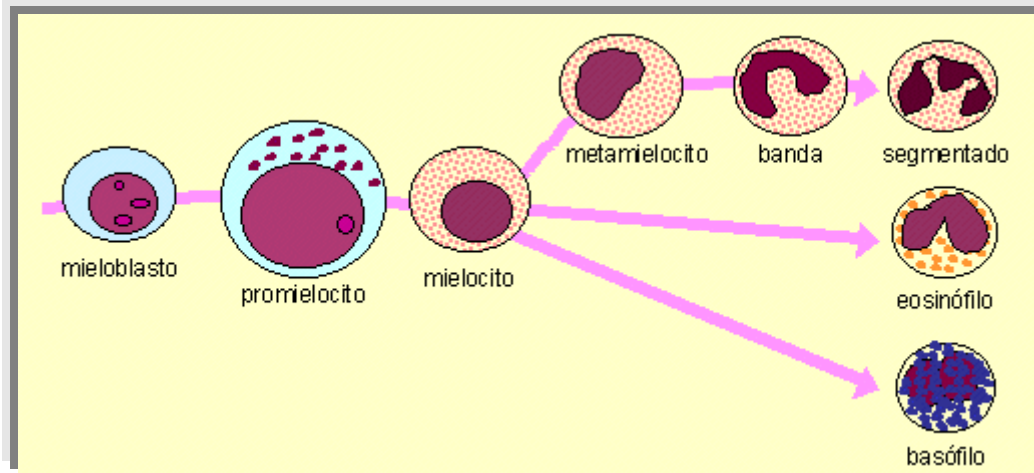
En la **Mielofibrosis**, Destaca especialmente la **Pancitopenia**, a pesar del Número Extraordinariamente Elevado de Células Progenitoras Hematopoyéticas que Circulan por la Sangre.

En la **Mielofibrosis Secundaria**, Predomina la **Anemia**, que suele ser **Normocítica Normocrómica**.

El Diagnóstico se sospecha al Descubrirse en el Frotis la Leucoeritroblastosis característica.

La Forma de los Hematíes es muy Anormal, observándose en la Sangre Periférica Hematíes Nucleados, Hematíes en Lágrima y con Otras Deformidades.

Suele haber Leucocitosis, que a veces simula una Reacción Leucemoide, con Aparición de Mielocitos, Promielocitos, y Mieloblastos Circulantes.



<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hemopoyesis/mielo/index.htm>

Las Plaquetas pueden ser Abundantes y con frecuencia su Tamaño es Gigante.

La Imposibilidad de Aspirar la Médula Ósea, la Típica "Punción Blanca" [debido a la Fibrosis], a veces, permite Sospechar el Diagnóstico Antes de Descalcificar la Biopsia.

La Evolución de la Mielofibrosis Secundaria Depende de su Etiología, que suele ser un Tumor Metastásico o un Proceso Hematológico Maligno en Fase Avanzada.

Hay que Excluir las Causas Tratables, Especialmente la Tuberculosis o los Hongos.

Las Transfusiones de Sostén pueden Aliviar los Síntomas.



**Consultas y Sugerencias:**

José Ignacio A. Soler Díaz. [jisolerdi@telefonica.net](mailto:jisolerdi@telefonica.net)

Jorge Martínez de la Cámara y Salmerón: [jorge@uritolab.com](mailto:jorge@uritolab.com)

[Volver al Inicio del Capítulo VI.](#)

***Fin.***