

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**“Anemia Aplásica Severa: Perfil clínico, Enero 2001 – Diciembre  
2004,  
H. N. ERM – ESSALUD”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MÉDICO CIRUJANO**

**MARÍA ANGÉLICA YENQUE AGUILAR**

**LIMA – PERÚ**

**2006**

Dedicado a mi familia en especial,  
A dos grandes personas que tienen mucho  
Que enseñar y admiro su perseverancia  
Mi tía Carmen Aguilar y mi abuelita  
María Teodelinda Roncal

Mis agradecimientos  
Al Servicio de Hematología del  
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

# RESUMEN

## INTRODUCCION

La anemia aplásica es un trastorno hematopoyético caracterizado por la presencia de pancitopenia asociada a hipocelularidad de médula ósea y sin presencia de células malignas ni fibrosis.

Podemos hablar de anemia aplásica cuando a una médula ósea hipocelular, se asocia como mínimo en sangre periférica: < 10 grs. de Hemoglobina, plaquetas en < 50 000 x mm<sup>3</sup> y neutrófilos en < 1500 x mm<sup>3</sup> <sup>10</sup>. Según el grado de hipocelularidad en médula ósea y parámetros en sangre periférica tenemos aplasias leves, como la arriba descrita y las severas definidas como: < 7grs de HB, < 20 000 plaquetas y < 500 neutrófilos PMN. Existen formas moderadas (parámetros sanguíneos entre ambos rangos) y extremadamente severas (neutrófilos PMN 200)

La Anemia aplásica severa es conocida por tener diversas etiologías: virales, farmacológicas, inmunológicas, por sustancias químicas. Un buen porcentaje se definen como idiopáticas, de origen y mecanismo desconocido.

El objetivo de este trabajo es determinar el perfil clínico de los pacientes adultos diagnosticados de Anemia Aplásica Severa durante el período comprendido 2001-2004.

## MATERIALES Y METODO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se revisó las historias clínicas de los pacientes adultos con el diagnóstico de Anemia Aplásica Severa atendidos durante el período comprendido entre Enero del 2001 a Diciembre del 2004. Este estudio se llevó a cabo en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Posteriormente se ingresaron los datos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en una base de datos para el respectivo análisis estadístico.

## RESULTADOS

Se encontró:

- La proporción de casos de Anemia Aplásica Severa en adultos atendidos en el Servicio de Hematología del HNERM fue de 14 por cada 10000 pacientes hematológicos.
- En relación al sexo de los pacientes, el masculino representó el 53,3% de los casos.
- La edad más afectada fue la comprendida entre 18 y 45 años con un 70,7%.
- La mayoría de pacientes (76,7%) refirieron proceder de Lima.
- Los tratamientos más usados fueron la terapia inmunosupresora (50%). seguida del Transplante de Médula Ósea alogénico (26,7%) y el tratamiento alternativo (23,3%).

- En relación a la respuesta al tratamiento instaurado: en los pacientes tratados con terapia inmunosupresora se encontró el 23,3% que presentó respuesta completa, el 46,7% respuesta parcial y el 30% que no tuvo respuesta. En cuanto al tipo de respuesta que presentaron los pacientes que fueron a trasplante de médula ósea alogénico, se encontró que ningún paciente tuvo respuesta parcial; el 87,5% que presentó respuesta completa y el 12,5% que no tuvo respuesta. En cuanto al tipo de respuesta para tratamiento alternativo se encontró que ningún paciente presentó respuesta completa, el 57,14% presentó respuesta parcial mientras que el 42,86% no tuvo respuesta.
- En relación al estado de la enfermedad evaluado cuatro meses post tratamiento (se consignó todos los tratamientos), el 39,7% presentó remisión completa; el 44,8% presentó una remisión parcial y el 15,5% no presentó remisión.
- La complicación más frecuente de la terapia inmunosupresora fue la infección (21,21%) de los casos tratados. La complicación más frecuente de trasplante de médula ósea alogénico fue la toxicidad temprana (42,4%).

## **DISCUSION**

La proporción de casos encontrados de AAS durante el período comprendido entre Enero del 2001 a Diciembre del 2004 fue de 14 por cada 10000 pacientes hematológicos. Brodsky y Jones (2005) menciona una incidencia de AAS de 2 casos por millón de habitantes en Europa e Israel<sup>5</sup> a diferencia de Machín García y cols. (1999) refieren que la incidencia encontrada en Cuba fue de 2 a 6 casos por millón de habitantes<sup>11</sup>. En el presente trabajo no hablaremos de incidencia ya que no se estudió a toda la población.

Para Brodsky y Jones (2005), la AAS se presenta con mayor frecuencia entre los 15 a 25 años y hay otro pico pequeño de aparición en mayores de 60 años<sup>5</sup>, coincide con nuestro resultado en el cual se muestra que el mayor porcentaje comprendió el grupo etéreo de pacientes de 18 a 45 años (70,7%). En un estudio realizado en el Hospital Dos de Mayo, Norberto Quesada (1963) encuentra que los grupos etéreos más afectados en relación a la edad correspondieron a la segunda (63,27%) y tercera década (29,9%)<sup>18</sup>.

La diferencia en relación al sexo masculino y femenino no es significativa, lo que concuerda con lo encontrado por Brodsky y Jones, que afecta por igual con mínima diferencia tanto a hombres como a mujeres.<sup>5</sup>

En relación al lugar de procedencia de los pacientes, teniendo en cuenta la historia clínica, la mayoría de pacientes indicaron proceder de Lima.

El grupo etéreo de pacientes de 18 a 45 años es el mayoritario, pero sólo el 30% de ellos presentó donante compatible por lo que el Trasplante de Médula Ósea alogénico se realizó

en el 26.7% de los pacientes y el grupo restante usó la terapia inmunosupresora (50%) y tratamiento alternativo (23.3%).

En lo que concierne al tipo de respuesta que presentaron los pacientes tratados con terapia inmunosupresora se encontró el 23.3% que presentó respuesta completa, el 46.7% que presentó respuesta parcial y el 30% que no tuvo respuesta lo cual demuestra que pocos pacientes llegan a responder de forma adecuada al tratamiento. Marsh (2004) menciona que la mayoría de pacientes tratados con terapia inmunosupresora no logran una respuesta completa; es por ello que no es considerado como la primera opción terapéutica en los pacientes con AAS.

Con respecto al tipo de respuesta que presentaron los pacientes transplantados de médula ósea se obtuvo que ningún paciente presentó respuesta parcial; el 87,5% que presentó respuesta completa y el 12,5% que no respondió a este tratamiento. Brodsky y Jones (2005) mencionan que los pacientes transplantados presentan una respuesta completa en un 70 a 90%<sup>5</sup>. Por lo tanto el Transplante de Médula Ósea Alogénico es considerado el tratamiento de elección que debe realizarse sobretodo si el paciente cumplen con los criterios para ser transplantado (tener Anemia Aplásica Severa, ser menor de 45 a 50 años y tener un hermano HLA idéntico).<sup>10,12</sup>

Con respecto al tipo de respuesta que presentaron los pacientes que recibieron tratamiento alternativo se encontró que ningún paciente presentó respuesta completa; el 57,14% que presentó respuesta parcial y el 42,86% que no tuvo respuesta. Marsh (2004) menciona que el tratamiento alternativo logra respuestas poco significativas y por ello los otros tratamientos antes mencionados son los más utilizados y esto se corrobora con los resultados obtenidos en el presente estudio.

Referente al estado de la enfermedad evaluado cuatro meses post tratamiento, el 38,3% presentó remisión completa de la enfermedad a comparación del 43,3% que presentó una remisión parcial y el 15,5% de los pacientes que no presentaron remisión lo cual indica que la enfermedad no tiene un curso benigno a pesar de que la mayoría de pacientes recibieron un tratamiento oportuno. Si analizamos la mortalidad según el tratamiento observamos que hay una mayor tendencia de mortalidad en los pacientes transplantados de médula ósea (12,5%). Brodsky y Jones (2005) refieren que la mortalidad de los pacientes transplantados se aproxima en un 50% en los pacientes mayores de 40 años.<sup>5</sup>

En orden de frecuencia las complicaciones de los pacientes tratados con terapia inmunosupresora fueron infección, enfermedad del suero, hipertensión arterial, hemólisis, sangrado leve, hiperglicemia, transaminasemia, muerte y sangrado severo.

Dentro de las complicaciones de Transplante de Médula Ósea alogénico casi la mitad de los pacientes (42,4%) presentaron toxicidad temprana. En cuanto a la aparición de la

Enfermedad de Injerto contra Huésped (EICH) según Marsh (2004) la incidencia de EICH crónico varía entre 25 a 35% lo que coincide con nuestro resultado encontrado que fue de 24,2%. En lo referente a las infecciones según Brodsky y Jones (2005) es frecuente su aparición por ello se recomienda el uso de antibióticos al menos 6 meses después del tratamiento usado, en este caso el 27,3% de los pacientes presentó infección y la más frecuente fue la asociada a bacterias (54,55%).

## **CONCLUSIONES**

Se observó una ligera predominancia en el sexo masculino y el grupo etáreo mayoritario fue el de 18 a 45 años. El tratamiento más usado fue la terapia inmunosupresora seguida del trasplante de médula ósea alogénico y el tratamiento alternativo. El 46,7% de los pacientes tratados con terapia inmunosupresora presentó respuesta parcial mientras que el 23,3% presentó respuesta completa. Por el contrario, el 87,5% de los pacientes transplantados de médula ósea presentó respuesta completa y en el grupo restante no hubo respuesta (12,5%). Y en cuanto al tratamiento alternativo el 57,14% presentó respuesta parcial y el 42,86% no tuvo respuesta. De todos los pacientes diagnosticados de Anemia Aplásica Severa el 15,5% no presentó remisión. Las complicaciones más frecuentes tanto de terapia inmunosupresora como de trasplante de médula ósea alogénico fueron la infección y la toxicidad temprana respectivamente.

## **SUMMARY**

### **INTRODUCTION**

Aplastic anaemia is defined as pancytopenia with a hypocellular bone marrow in the absence of abnormal infiltration or increased reticulin. The aetiology of aplastic anaemia is various but most cases of acquired AA are idiopathic. The study aim was to determine the clinical profile of adults diagnosed of Severe Aplastic Anaemia from January 2001 to December 2004.

### **MATERIALS AND METHODS**

It is a descriptive and retrospective study where many clinical stories of adults diagnosed of AAS were reviewed from January 2001 to December 2004. This study was realized at Haematology's Service of Rebagliati Hospital. The dates of these patients were analyzed with a statistic programme.

### **RESULTS**

- The proportion of cases of AAS is 14 per each 10 000 haematologic patients.
- Men represent 53, 3% of studied cases.
- The group more affected was people of 18 to 45 years old (70, 7%).
- Most patients (76, 7%) proceed of Lima.
- The treatment more used was immunosuppressive therapy (50%), followed by allogenic BMT (26, 7%) and alternative treatment (23,3%).
- The response of immunosuppressive therapy was 23, 3% with complete answer; 46, 7% with partial answer and 30%, no answer.
- The response of allogenic BMT was 87, 5% with complete answer and 12, 5% with no answer.
- The response of alternative treatment was 57, 14% with partial answer and 42, 86% with no answer.
- Referent to state of disease followed four months after treatment, 39, 7% presents complete answer; 44, 8% presents partial answer and 15, 5% with no answer.
- The most frequent complication of immunosuppressive therapy was infection (21, 21%) and of allogenic BMT was early toxicity (42, 4%).

### **DISCUSSION**

The proportion of cases of AAS during this period was 14 per each 10 000 haematologic patients. Brodsky and Jones (2005) found an incidence of two cases per million inhabitants in



Europe and Israel; the incidence seems to be four times higher in Latinoamerica, Mexico, China and Brazil.

Norberto Quesada (1963) made a study of Aplastic Anaemia and found that young people were more affected, and it is similar with our results.

There is no significant difference in incidence between males and females. Most patients proceed of Lima.

The inmunosupressive therapy (50%) was most used followed by allogenic BMT (26, 7%) and alternative treatment (23, 3%).

Most patients (46, 7%) present a partial answer to inmunosupressive therapy. Marsh (2004) mentions that inmunosupressive therapy causes partial answer and a few patients answer in a good way. In opposite of allogenic BMT where most people (87, 5%) present complete answer, that's the reason it's considered the first line therapy.

In other way, the alternative treatment shows 57, 14% with partial response and 42, 86%, no answer.

Referent to state of the disease followed four months after treatment, 15, 5% of them don't answer. It shows that Severe Aplastic Anaemia doesn't have a benign course along the time.

The complications of patients treated with inmunosupressive therapy were infection, serum disease, HTA, hemolisis, bleeding and others. The complications of patients with allogenic BMT were early toxicity (42, 4%), chronic GvHD (24, 2%) and infection (27, 3%) and death (6%).

## **CONCLUSSION**

- There is no significant difference in incidence between males and females. The most affected was the group of people with 18 and 45 years. The treatment more used was inmunosupressive therapy (50%) followed by allogenic BMT and alternative treatment.
- 46, 7% of patients present partial answer with inmunosupressive therapy and 23, 3% of patients don't answer.
- With allogenic BMT; 87, 5% presents complete answer and 12, 5% of them don't answer.
- With alternative treatment; 57, 14% presents partial answer and 42, 86% of them don't answer.
- 15, 5% of patients don't answer followed four months after treatment.
- The most frequent complication of inmunosupressive therapy was infection (21, 21%) and of allogenic BMT was early toxicity (42, 4%).

## **ABREVIATURAS USADAS EN LA TESIS**

### **EN CASTELLANO**

PMN: Polimorfonucleares

TMO: Transplante del Médula Ósea

HPN: Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

AAS: Anemia Aplásica Severa

HNERM: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

EICH: Enfermedad de Injerto contra Huésped

HDA: Hemorragia digestiva alta

HDB: Hemorragia digestiva baja

TTO: Tratamiento

HB: Hemoglobina

ENF: Enfermedad

ACV: Accidente cerebrovascular

HTA: Hipertensión arterial

ES: Enfermedad del Suero

GAL: Gammaglobulina antilinfocítica

### **EN INGLES**

BMT: Bone marrow transplantation

GVHD: Graft versus host disease

# INDICE

I. INTRODUCCION .....	12
II. ANTECEDENTES:.....	14
III. MATERIALES Y METODO: .....	17
IV. RESULTADOS .....	25
V. DISCUSION .....	36
VI. CONCLUSIONES .....	40

## I. INTRODUCCION

Las anemias hipoproliferativas son aquellas en las que la médula ósea como “órgano” productor de sangre es marcadamente hipocelular, su producción es insuficiente, siendo incapaz de conservar niveles adecuados de parámetros sanguíneos en condiciones normales y de mayor demanda.

Muchas son las noxas que determinan una médula ósea hipoproliferativa. La anemia aplásica como se le conoce desde 1888 cuando Paul Erlich, quien por primera vez se refirió al caso de una mujer de 21 años que falleció a consecuencia de una profunda anemia o neutropenia<sup>14</sup>. En el examen necrópsico de dicha mujer, se descubrió que la médula ósea era amarilla e hipocelular. Estábamos entonces frente a la primera descripción de esta enfermedad. Es recién con la introducción del examen medular in vivo, en la década de 1930, que se define de manera particular este proceso de otras causas de insuficiencia medular.<sup>14</sup> Entonces ésta es la entidad nosológica que estudiaremos y determinaremos su perfil clínico.

Podemos hablar de anemia aplásica cuando a una médula ósea hipocelular, se asocia como mínimo en sangre periférica: < 10 grs. de Hemoglobina, plaquetas en < 50 000 x mm<sup>3</sup> y neutrófilos en < 1500 x mm<sup>3</sup> <sup>10</sup>. Según el grado de hipocelularidad en médula ósea y parámetros en sangre periférica tenemos aplasias leves, como la arriba descrita y las severas definidas como: < 7grs de Hb, < 20 000 plaquetas y < 500 neutrófilos PMN. Existen formas moderadas (parámetros sanguíneos entre ambos rangos) y extremadamente severas (neutrófilos PMN 200)

Es conocida tener diversas etiologías; virales, farmacológicas, inmunológicas, por sustancias químicas. Un buen porcentaje se definen como idiopáticas, de origen y mecanismo desconocido.<sup>15</sup>

Se reconocen tres mecanismos patogénicos principales: a) lesión de la stem cell, b) defecto del estroma y c) desarrollo de un defecto clonal en la stem cell.<sup>15</sup>

Nuestro interés es diferenciar de manera adecuada a la anemia aplásica de otras anemias hipoproliferativas, las que están asociadas a algunas mielodisplasias, aplasia eritrocitaria pura y mieloptosis a neoplasias no hematológicas.

También es importante definir de manera adecuada lo que se conoce como anemia aplásica como una entidad nosológica, de aquellas condiciones transitorias en que podemos observar diversos grados de hipofunción medular que compromete a una ó todas las series. Así podemos determinar que es importante hacer un diagnóstico diferencial no sólo con las condiciones arriba mencionadas, sino también con la agranulocitosis y la pancitopenia transitoria asociada a quimioterapia.<sup>15</sup>

Es importante también delimitar la aplasia medular de aquellas condiciones pseudohipoproliferativas, como son las condiciones que producen pancitopenia periférica con médula ósea hiper celular, llámense hiperesplenismo, algunos síndromes de mielodisplasia, mal llamados “leucemias aleucémicas” e incluso problemas carenciales como la anemia megaloblástica.<sup>11</sup>

En anemia aplásica, la citopenia periférica observada es variable, compromete de diversa manera y grado a las tres series sanguíneas. Es importante resaltar que existen algunas particularidades en algunas aplasias, como son las aplasias-displasias, en las que debe resaltarse la condición neoplásica de fondo, si bien su manejo puede ser similar, sino idéntico al de aplasia medular idiopática.<sup>15</sup>

Otro particular caso de aplasia medular es el caso de la Hemoglobinuria paroxística nocturna que es un defecto clonal, con severa hipocelularidad que demanda un tratamiento similar al de la aplasia medular idiopática, que no demuestra evidencia clara de neoplasia hematológica como en el caso de la displasia, pero que su carácter clonal obliga a una consideración especial.<sup>15</sup>

No se ha incluido en los casos revisados cuadros de aplasia medular constitucional, como anemia de Fanconi.

El diagnóstico debe realizarse por corte histológico de la biopsia medular. El examen de la muestra obtenida permite comprobar una disminución de la celularidad hematopoyética con aumento de las células grasas. A veces hemorragia e infiltración relativa linfoplasmocitaria <sup>14</sup>.

En el tratamiento de la aplasia severa se procede a escoger entre el trasplante de médula ósea alogénico y la terapia inmunosupresora. Para aquellos que no califican a estas terapias mencionadas se tiene otra opción terapéutica que denominaremos tratamiento alternativo.

Los pacientes deben ser estudiados a fin de determinar si cuentan con un donante histocompatible, lo que permitirá aplicar dicho procedimiento, considerado como primera línea de tratamiento<sup>10,12</sup>. Las condiciones ideales para concretar dicho tratamiento son:

1. Anemia Aplásica Severa.
2. Menor de 45 – 50 años.
3. Si el paciente tiene un hermano HLA idéntico.

Desafortunadamente solo el 20 a 30% de personas estudiadas en Norteamérica y Europa tienen un hermano HLA genotípicamente histocompatible. Es por ello que se elige la terapia inmunosupresora como segunda opción terapéutica.<sup>10,12</sup>

Por lo tanto entendemos que la anemia aplásica es una enfermedad compleja, es por ello que se ha estudiado mediante el presente trabajo los casos diagnosticados y tratados de esta enfermedad. Este estudio se llevó a cabo en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, cuyo objetivo general es determinar el perfil clínico de los pacientes adultos diagnosticados de Anemia Aplásica Severa. Dicha evaluación resaltarán en especial la respuesta al tratamiento instaurado y las complicaciones derivadas de éste. El periodo estudiado fue el comprendido entre el 2001 y el 2004.

## **II. ANTECEDENTES:**

Existe mucha bibliografía publicada sobre el tema, pero muy poca de origen nacional. Dentro de los estudios nacionales realizados acerca de Anemia Aplásica resaltaremos alguno de ellos de acuerdo a su trascendencia. Se encontró un estudio realizado en 1963 por Norberto Quesada Velásquez sobre “Contribución al estudio de anemias aplásticas”<sup>17</sup>, este estudio fue realizado en el Hospital Dos de Mayo con 30 pacientes, recopilados entre los años de 1954 y primera semana de 1963 por el Departamento de Patología. Todos correspondieron al sexo masculino por ser un servicio dedicado exclusivamente a varones.

El límite de edad correspondió a los 13 años que era la edad mínima para ingresar al hospital. Se excluyeron de este estudio pacientes con aplasia medular por mieloesclerosis, leucemias y otras enfermedades capaces de producirlas. Dentro de los resultados encontrados la distribución por edad fue como sigue: 63.27% correspondió a la segunda década, 29.9% a la tercera década, 3.33% a la cuarta y 3.33% a la sexta. Lo cual muestra una alta incidencia en la segunda década y la caída progresiva, hasta menos del 50% en la tercera y la horizontalización con muy baja incidencia después de ésta. Entonces más de la

mitad de los pacientes desarrollaron una evolución total de 6 meses como máximo desde el primer síntoma hasta su fallecimiento, lo cual demostró el curso agudo y alta incidencia de mortandad.<sup>17</sup>

El otro estudio fue realizado también por Norberto Quesada Velásquez sobre “Tratamiento de Anemias Aplásticas”<sup>18</sup>. El material estudiado en el presente trabajo es la recopilación de todos los casos de anemia aplástica controlados en la sección Hematología del Hospital Dos de Mayo por tal motivo de los 90 pacientes solo 6 fueron del sexo femenino y 2 menores de 10 años. Se encontró nuevamente una alta incidencia de pacientes jóvenes en la segunda década de la vida.

De los 24 pacientes catalogados como Anemia Aplástica secundaria, 11 estuvieron en contacto con insecticidas empleados en la agricultura. Las edades de los pacientes oscilaron entre 2 y 78 años estando el 42% y el 27% en la segunda y tercera década de la vida respectivamente. El 63.5% de los casos fueron considerados como anemia aplástica de etiología idiopática y el 33.5% como de etiología secundaria. Es interesante anotar el aumento de pacientes con anemia aplásica que presentaron médula ósea hiper celular. Con el empleo de los andrógenos, el pronóstico de la anemia aplásica mejoró considerablemente. Los pacientes observados con tratamiento no androgénico fallecieron en un 95% al año de hecho el diagnóstico. En cambio con el empleo de testosterona y otros andrógenos se encontró un 32.3% de remisión. Con la Mesterolona se encontró 33% de mejoría y cuando se instala un tratamiento con más de 2 andrógenos en forma sucesiva, el porcentaje de remisión aumentó al 70%. El tratamiento androgénico trajo efectos colaterales a diferencia del uso de la Mesterolona.<sup>18</sup>

Dentro de los estudios internacionales realizados también destacaremos algunos de acuerdo a su importancia. Dentro de ellos hay un estudio denominado “Sobrevivencia después del Transplante de Médula Ósea para Anemia Aplásica Severa”<sup>1</sup> que fue realizado entre Enero 1978 a Diciembre 2001 en 133 pacientes diagnosticados de Anemia Aplásica Severa y que fueron sometidos a TMO alogénico en el Hospital de Saint Louis. El objetivo de este estudio fue determinar los factores asociados a la supervivencia de aquellos pacientes sometidos a TMO. Dentro de estos factores se encontró que tanto la edad indicada para transplante y el grado II a III de Enfermedad de Injerto contra el Huésped son importantes para la supervivencia de estos pacientes. Además con el uso de esteroides para tratar GVHD también precipita a la aparición de osteonecrosis, si se suma la edad del paciente pues definitivamente se aumenta el riesgo. Otro factor importante son las infecciones bacterianas

que se presentó en el 30% de pacientes a los 20 años. Asociado sobretodo al sexo masculino y a la presencia de GVHD crónico. Las infecciones fúngicas y virales también tienen su debida importancia en cuanto a la supervivencia de estos pacientes.<sup>1</sup>

Otro estudio denominado “Sobrevida y Tratamiento de Anemia Aplásica Severa”<sup>13</sup> en el cual se hace una revisión de 10 años en la experiencia de tratamiento utilizado ya sea con transplante de médula ósea alogénico o con terapia inmunosupresora haciendo énfasis en la sobrevida. Es un estudio retrospectivo realizado en todos los pacientes diagnosticados de Anemia Aplásica Severa en el Hospital de Niños de Royal y en el Hospital Royal Brisbane entre 1989 y 1999. Los datos recolectados fueron en cuanto a demografía, características previas al tratamiento y medidas utilizadas, incluyendo la respuesta al tratamiento, sobrevida y complicaciones tardías. Se identificaron 27 pacientes los cuales 12 fueron tratados con terapia inmunosupresora y 15 con transplante de médula ósea. En estos grupos, se independizaron de transfusiones 25% y 100% respectivamente, y la sobrevida fue de 36% y 100% respectivamente. Aquellos tratados con inmunosupresión fueron significativamente de mayor edad. En conclusión aquellos pacientes tratados con transplante de médula ósea mostraron un buen tiempo de sobrevida con una mínima morbilidad mientras que los pacientes tratados con terapia inmunosupresora tuvieron una pobre sobrevida.<sup>14</sup>

El Grupo Europeo de Hematología y Transplante de Médula Osea realizó un estudio prospectivo de 468 pacientes tratados con terapia inmunosupresora entre 1975 – 1986. Aquellos que sobrevivieron más de dos años fueron clasificados como sobrevivientes a largo plazo. La mortalidad de estos 223 sobrevivientes a largo plazo fue de 22% en 8 años y los riesgos de aparición de HPN y mielodisplasias fue de 13% y 15% respectivamente en 7 años. Bacigalupo y colegas reportaron una respuesta de 77% con una sobrevida de 87% en 100 pacientes (cuya edad media era 16 años) tratados con GAL y ciclosporina, prednisona y filgrastima. El riesgo de recaída fue 9%, anormalidades citogenéticas se desarrollaron en un 11% pero la probabilidad de suspender Ciclosporina fue solo de 38% en 5 años. El Instituto Norteamericano de Salud trató 122 pacientes (cuya edad media fue de 35 años) con la combinación de GAL y ciclosporina más Metilprednisolona y fueron seguidos durante un periodo de 8 años. La respuesta fue de 58% y la sobrevida en 7 años fue de 55%, 13% de los pacientes murieron durante el tercer mes de tratamiento, la mayoría por infecciones fúngicas. La recaída fue de 40% y 13 pacientes desarrollaron mielodisplasia<sup>5</sup>.

Judith Marsh publicó un trabajo sobre “Tratamiento de Anemia Aplásica Severa” el cual explica sobre la terapia inmunosupresora y el transplante de médula ósea alogénico, cuyo



uso se ha ido incrementando, evalúa además las respuestas a dichos tratamientos. La supervivencia después de un TMO alogénico es 80-90% pero GVHD y el fracaso de injerto es posible su aparición bajo ciertas condiciones. También comenta sobre los pacientes que fallan con terapia inmunosupresora o aquellos en los que el TMO alogénico no es posible por lo que debe usarse un tratamiento alternativo<sup>13</sup>.

Robert Brodsky y Richard Jones publicaron otro trabajo sobre “Aplasia Medular” mencionando que esta enfermedad es un raro desorden hematopoyético que resulta de la pancitopenia y una médula ósea hipocelular. La fisiopatología de AAS es inmune en la mayoría de los casos. Los linfocitos autoreactivos median la destrucción de las células stem cell hematopoyéticas. Las exposiciones ambientales tales como drogas, virus y toxinas inducen una respuesta inmune en algunos pacientes pero la mayoría de los casos son idiopáticos. La AAS tiene una variedad clínica de presentación, algunos pacientes presentan síntomas leves mientras otros presentan una pancitopenia severa. La AAS puede ser tratada por TMO alogénico como primera opción terapéutica, la terapia inmunosupresora y altas dosis de Ciclofosfamida<sup>5</sup>.

### **III. MATERIALES Y METODO:**

#### **3.1 Diseño del estudio:**

El estudio es descriptivo de tipo retrospectivo, de revisión de casos.

#### **3.2 Definición de la Población en Estudio**

##### **3.2.1 Ubicación**

El estudio fue realizado en pacientes de 18 años y menores de 66 años del HNERM con el diagnóstico de Anemia Aplásica Severa durante el período comprendido entre Enero 2001 a Diciembre 2004. Las historias clínicas fueron ubicadas por medio del Departamento de Estadística e Informática y del Departamento de Hematología del Archivo de Historias Clínicas del HNERM.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes las cuales fueron obtenidas del Departamento de Archivo de Historias Clínicas del HNERM.

### 3.2.2 Criterios de Inclusión

- Los pacientes hombres y mujeres de 18 años y menores de 66 años que presenten los criterios de Anemia Aplásica Severa<sup>10,12</sup>:
  - a) presencia de un mínimo de dos criterios hemoperiféricos siguientes: menos del 1% de reticulocitos, neutrófilos menos de  $0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$  y plaquetas menos de  $20 \times 10^3 / \text{mm}^3$ .
  - b) médula ósea intensamente aplásica (menos del 25% de la celularidad hematopoyética normal) o hipoplasia medular (25-50% de la celularidad hematopoyética normal, pero con más del 70% de células no hematopoyéticas).

### 3.2.3 Criterios de Exclusión

- Aquellos pacientes en los que se descarte Anemia Aplásica Severa por medio del estudio de biopsia de médula ósea.
- Aquellos pacientes que no cuenten con estudio de biopsia de médula ósea a pesar de tener un mielograma sugestivo de Anemia Aplásica Severa.
- Aquellos pacientes hombres y mujeres menores de 18 años y mayores de 65 años que presenten los criterios para Anemia Aplásica Severa.
- Aquellos pacientes diagnosticados de Anemia de Fanconi (con estudio genético confirmatorio).

## 3.3 Variables

### DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

#### I. FILIACION.

Se consignarán datos de sexo, edad y lugar de procedencia en cuanto a características demográficas:

#### 1. SEXO:

Distinción básica encontrada en las especies, basada en el tipo de gametos producidos por el individuo, o categoría en la que los individuos encajan según dicho criterio<sup>3</sup>.

**CLASIFICACION DE LA VARIABLE:** Independiente

**TIPO DE VARIABLE:** Cualitativa

**ESCALA DE MEDICION:** **Nominal**

**INDICADORES:**

- Masculino
- Femenino

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:** El sexo se refiere a dos clasificaciones específicas: **Masculino y Femenino**, este dato se obtiene de la revisión de la Historia Clínica mediante la ficha de inscripción que tiene todo asegurado.

**2. EDAD:**

Tiempo transcurrido desde el nacimiento, esta variable se expresa en años. También es necesario y útil definir el grupo etáreo que se refiere a cada uno de los períodos de vida de acuerdo a un rango de edad.

**CLASIFICACION DE LA VARIABLE:** Independiente

**TIPO DE VARIABLE:** Cuantitativa

**ESCALA DE MEDICION:** De razón

**INDICADORES:**

- Grupo 1: 18 – 45 años
- Grupo 2: 46 – 65 años

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:** Corresponde a los siguientes rangos de edades que serán agrupados de la siguiente forma para evaluar esta variable:

- Grupo 1: 18 – 45 años
- Grupo 2: 46 – 65 años

**3. LUGAR DE PROCEDENCIA:**

Lugar donde se reside al momento del diagnóstico.

**CLASIFICACION DE LA VARIABLE:** Independiente

**TIPO DE VARIABLE:** Cualitativa

**ESCALA DE MEDICION:** Nominal

**INDICADORES:**

- Lima
- Provincias

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:**

- Lima: Corresponde a los distritos del Cono Norte, Cono Sur, Cono Este y Oeste de Lima.

- Provincias: Corresponde a los diferentes departamentos del Perú a excepción de Lima.

## II. TRATAMIENTO.

### **1. TIPO DE TRATAMIENTO:**

Elección terapéutica para una enfermedad específica que tiene como finalidad la remisión parcial o total de dicha enfermedad.

**CLASIFICACION DE LA VARIABLE:** Independiente

**TIPO DE VARIABLE:** Cualitativa

**ESCALA DE MEDICION:** Nominal

#### **INDICADORES:**

- Terapia inmunosupresora
- Transplante de médula ósea alogénico
- Tratamiento alternativo

#### **DEFINICIÓN OPERACIONAL:**

- **La terapia inmunosupresora:** Consiste en el empleo de tres drogas; la Gammablogulina antilinfocítica (10-15 mg/kg peso/EV/d/5 días) o Gammaglobulina antitimocítica (5 mg/kg peso/EV/d/5 días), la Ciclosporina A (10mg/kg peso/VO/d dividido en dos dosis por 10 días, luego se disminuye hasta retirarla completamente al cabo de más o menos un mes) y la Metilprednisolona (3- 5 mg/kg peso/EV/d/10 días, luego del 10° día se pasa a Prednisona en dosis decreciente, retirándola totalmente al cabo de más o menos 1 mes).
- **El transplante de médula ósea alogénico:** Consiste en la reposición de la célula madre hematopoyética de un individuo estudiado previamente sano a un paciente que tiene el defecto de insuficiencia medular.
- **El tratamiento alternativo:** Consiste en la administración de medicamentos inmunosupresores que se administran en forma única o combinada (Ciclosporina, Metilprednisolona, Prednisona, Danazol) en pacientes que no califican para el uso de terapia triple.

### **2. RESPUESTA AL TRATAMIENTO:**

Acción mediante la cual se evalúa con los parámetros laboratoriales la aplicación de un tratamiento dado.

**CLASIFICACION DE LA VARIABLE:** Independiente

**TIPO DE VARIABLE:** Cualitativa

**ESCALA DE MEDICION:** Ordinal

**INDICADORES:**

- Sin respuesta
- Respuesta Parcial
- Respuesta Completa

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:** Para evaluar la respuesta tanto al trasplante de médula ósea alogénico como a la terapia inmunosupresora y tratamiento alternativo se usa la siguiente clasificación que ha sido recientemente propuesta y define así<sup>10,12</sup>:

- **Sin respuesta:** Cuando permanecen los criterios de Anemia Aplásica Severa.
- **Respuesta parcial:** Aquellos pacientes que a pesar de continuar con criterios hematológicos alterados, han logrado por lo menos independizarse de transfusiones y por lo tanto no reúnen los criterios para Anemia Aplásica Severa.
- **Respuesta Completa:**
  1. Hemoglobina > 10 grs.
  2. Neutrófilos > 1500
  3. Plaquetas > 100 000

Este dato se obtiene mediante la revisión de la Historia Clínica a través de los exámenes laboratoriales que tiene cada paciente, siendo útil el **HEMOGRAMA**.

### III. COMPLICACIONES.

Ocurrencia de eventos adversos debido a la aplicación de un tratamiento dado. Es diferente en cada paciente<sup>3</sup>.

**CLASIFICACION DE LA VARIABLE:** Independiente

**TIPO DE VARIABLE:** Cualitativa

**ESCALA DE MEDICION:** **Nominal**

**INDICADORES:**

En el trasplante de médula ósea alogénico consignaremos las siguientes complicaciones por ser las más frecuentes:

- Toxicidad temprana
- Toxicidad tardía
- Enfermedad de Injerto contra huésped
- Fracaso del injerto

- Infecciones
- Muerte

Para la terapia inmunosupresora las siguientes complicaciones, han sido las más observadas:

- Sangrado severo mayor
- Sangrado leve
- Infección
- Reacción adversa
- Muerte

#### **DEFINICIÓN OPERACIONAL:**

- **Toxicidad temprana:** Se refiere a los efectos secundarios agudos en relación a los regímenes pre-transplante. Dentro de ellos se incluye a las náuseas, vómitos, eritema cutáneo, cistitis hemorrágica asociada a Ciclofosfamida, ictericia, retención de líquidos, hepatomegalia dolorosa, es infrecuente la carditis hemorrágica aguda, la mucositis labial.

- **Toxicidad tardía:** Se refiere a aquellos efectos secundarios que se presentan con el tiempo y relacionado a las personas en edad fértil como son la insuficiencia ovárica y azoospermia.

- **Enfermedad de injerto contra el huésped:** Existen dos tipos; la aguda y la crónica. Si aparece durante los 3 primeros meses después del transplante se denomina EICH aguda y si aparece después de este período se denomina EICH crónica.

La EICH aguda se caracteriza por una erupción cutánea maculopapular, eritematosa, anorexia o diarrea persistente, y hepatopatía con aumento de las enzimas respectivas, cuyo diagnóstico requiere de una biopsia cutánea, hepática o endoscópica para su confirmación.

La EICH crónica es similar a un trastorno inmunitario con eritema facial, síndrome de Sjogren artritis, bronquiolitis obliterante y degeneración de los conductillos biliares con colestasis. En la mayor parte de pacientes, la EICH crónica llega a desaparecer, pero puede requerir la administración de tratamiento inmunosupresor durante 1 a 3 años antes de que sea posible interrumpir estos fármacos sin que recidive la enfermedad.

Sólo se consignó los eventos de EICH crónica. Los datos en las historias clínicas fueron insuficientes para poder tipificar sin error los eventos definidos como EICH aguda.

- **Fracaso del injerto:** Pérdida de la función de la médula ósea injertada.

Se ha asociado principalmente a infecciones virales, como Citomegalovirus y virus herpes humano tipo 6.

- **Sangrado severo mayor:** Se considera HDA, HDB, hemorragias cerebrales.

- **Sangrado leve:** Se considera la epistaxis, gingivorragia, petequias.
  - **Infección:** Cuando el paciente se encuentra en estado de neutropenia y presenta:
    1. Alza térmica >38.5° C
    2. Alza térmica persistente de 38 a 38.5° C por 18 – 24 horas
 Enfermedad producida por un virus, bacteria, hongos o parásito confirmado por estudio de cultivo respectivo.
  - **Reacción adversa: se consignarán en las tablas y gráficos sólo las que presentaron mayor frecuencia y comprenden:**
    1. *Hipertensión arterial.* Aumento de presión arterial en relación a la basal del paciente.
    2. *Enfermedad del suero:* Entidad clínica que cursa con fiebre, artralgias y una erupción morbiliforme o urticariforme, de inicio acral y posterior generalización. Ocasionalmente hay glomerulonefritis, serositis o neuritis. Suele ser producida por derivados proteicos como las inmunoglobulinas y antibióticos especialmente el cefaclor.
    3. *Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia:* Aumento de colesterol y triglicéridos respectivamente.
    4. *Hiperglicemia:* Trastorno caracterizado por el aumento de la glucosa en la sangre.
    5. *Transaminasemia:* Aumento de las transaminasas en sangre.
    6. *Hemólisis:* Destrucción de los glóbulos rojos con la consiguiente liberación de hemoglobina y otras sustancias.
  - **Muerte:** Aquellos pacientes que recibieron el tratamiento indicado pero fallecieron por diversas complicaciones.
- Las complicaciones del tratamiento alternativo no han sido consignadas en el presente estudio.

#### IV. ESTADO DE LA ENFERMEDAD A LOS CUATRO MESES POST TRATAMIENTO.

Los siguientes cuadros y gráficos se han elaborado con los resultados de respuesta a tratamiento a los cuatro meses de recibido.

**CLASIFICACION DE LA VARIABLE:** Independiente

**TIPO DE VARIABLE:** Cualitativa

**ESCALA DE MEDICION:** Nominal

**INDICADORES:**

- Remisión Completa
- Remisión parcial
- Sin remisión

#### **DEFINICIÓN OPERACIONAL:**

**Remisión completa.-** Aquellos pacientes que han recibido el tratamiento indicado y reúnan los siguientes criterios:

- Hemoglobina > 10 g/dl
- Plaquetas > 50 000
- Neutrófilos > 1500

**Remisión parcial.-** Aquellos pacientes que a pesar de continuar con criterios hematológicos alterados, han logrado por lo menos independizarse de transfusiones y por lo tanto no reúnen los criterios para Anemia Aplásica Severa.

**Sin remisión.-** Aquellos pacientes que recibieron el tratamiento indicado y permanecen con los criterios de Anemia Aplásica Severa.

#### **7.4 Proceso de captación de la información**

Se ubicaron historias clínicas de los pacientes que son objeto del presente estudio luego se procedió a anotar los datos pertinentes del mismo.

#### **7.5 Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de Datos**

Se utilizó una ficha de recolección de datos para los pacientes diagnosticados de Anemia Aplásica Severa que nos permitió obtener respuestas sobre el problema en estudio (se adjunta después de la Bibliografía).

#### **7.6 Análisis e interpretación de la información**

Se almacenaron los datos obtenidos en el programa de Microsoft Excel 2000; posteriormente se procesaron los datos utilizando el método estadístico generando tablas y obteniendo las respectivas frecuencias.



#### IV. RESULTADOS

**TABLA 1: PROPORCION DE CASOS DE APLASIA MEDULAR EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA. HNERM 2001 - 2004**

PACIENTES ATENDIDOS	2001	2002	2003	2004	TOTAL
CASOS	10161	11843	10037	9758	41799
TOTAL	9	9	22	20	60
INCIDENCIA	8x10000	7x10000	20x10000	20x10000	14x10000

Durante el período comprendido entre Enero del 2001 a Diciembre del 2004 se reportaron 154 pacientes adultos con Diagnóstico de Aplasia Medular (CIE10: 61.3) de los cuales 60 cumplieron con los criterios (clínico y de laboratorio) para dicha enfermedad (38,96% del total). Se realizó el estudio de médula ósea respectivo.

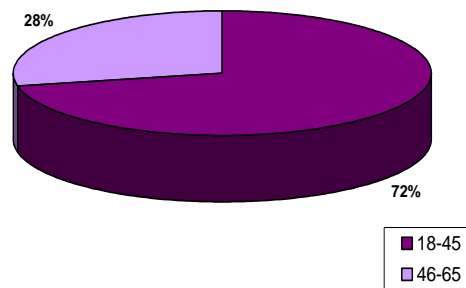
La proporción de casos de Anemia Aplásica Severa en los pacientes adultos que llegaron al Servicio de Hematología del HNERM durante los años 2001 al 2004 fue de 14 casos por cada 10000 pacientes hematológicos de un total de 41799 atendidos por el Servicio durante dicho período.

**TABLA 2: CASOS DE APLASIA MEDULAR SEGUN GRUPO ETAREO. HEMATOLOGIA. HNERM 2001 - 2004**

GRUPO EDAD	CASOS	PORCENTAJE
18-45	43	71.7
46-65	17	28.3
TOTAL	60	100

**FIGURA 2**

**CASOS DE APLASIA SEGUN GRUPO ETAREO  
HNERM 2001 - 2004**

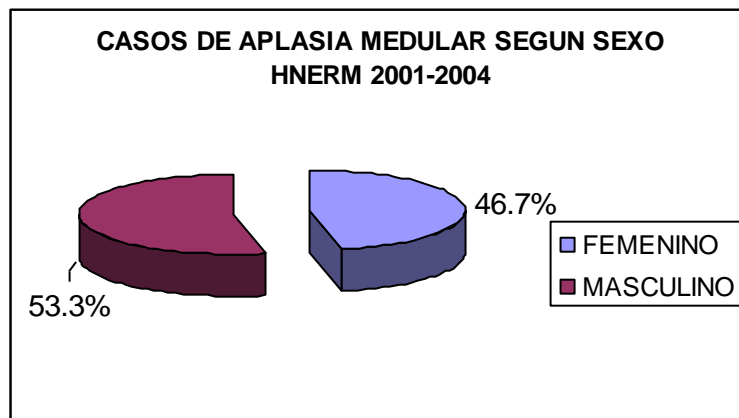


El grupo etáreo de 18 a 45 años representó el 71,7% (43 casos) de los casos mientras que el grupo de 46 años hasta 65 años representó el 28,3% (17 casos).

**TABLA 3: CASOS DE APLASIA MEDULAR SEGUN SEXO.  
HEMATOLOGIA. HNERM 2001 - 2004**

SEXO	CASOS	PORCENTAJE
FEMENINO	28	46.7
MASCULINO	32	53.3
TOTAL	60	100

**FIGURA 3**

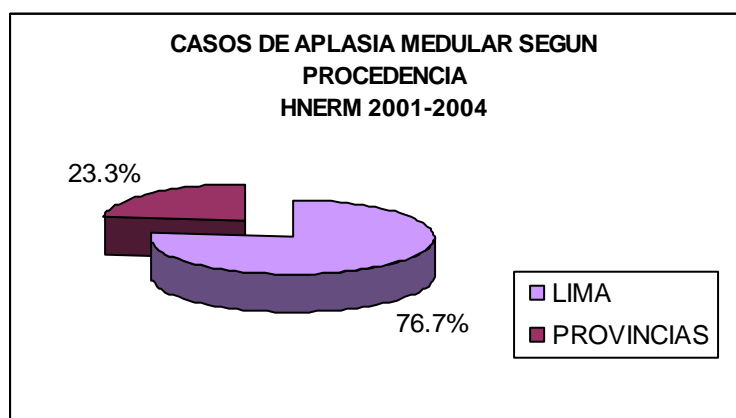


El sexo masculino tuvo una ligera predominancia con un porcentaje de 53,3% (32 casos) mientras que el sexo femenino fue afectado en el 46,7% (28 casos).

**TABLA 4: CASOS DE APLASIA MEDULAR SEGÚN PROCEDENCIA. HEMATOLOGIA. HNERM 2001 - 2004**

PROCEDENCIA	CASOS	PORCENTAJE
LIMA	46	76.7
PROVINCIAS	14	23.3
TOTAL	60	100

**FIGURA 4**

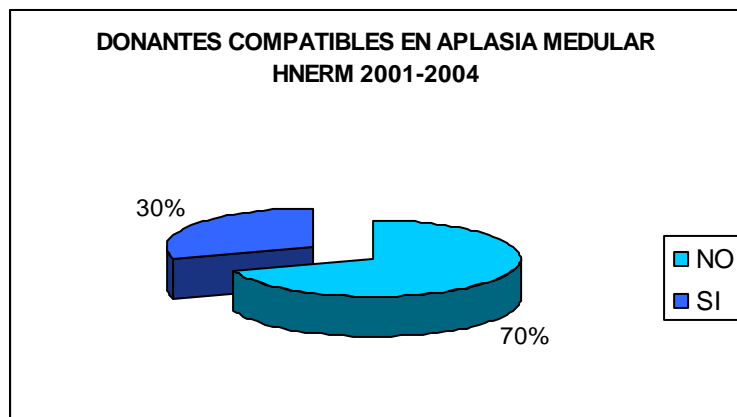


En relación al lugar de procedencia de los pacientes, el 76,7% (46 casos) de ellos indicaron proceder de Lima mientras que el 23,3% (14 casos) de provincias.

**TABLA 5: DONANTES COMPATIBLES EN APLASIA MEDULAR. HEMATOLOGIA. HNERM 2001 - 2004**

DONANTE COMPATIBLE	CASOS	PORCENTAJE
NO	42	70
SI	18	30
TOTAL	60	100

**FIGURA 5**

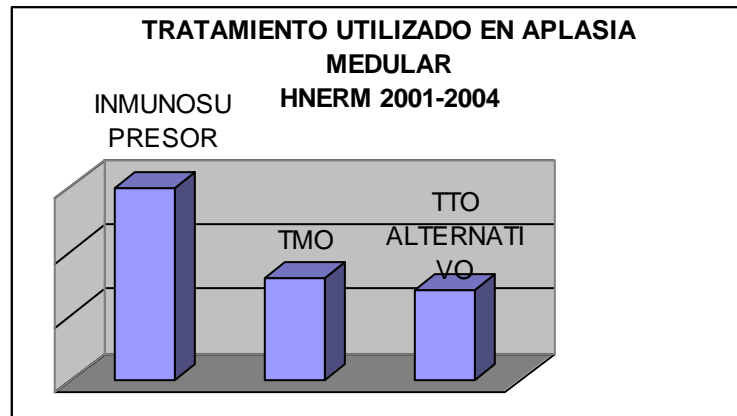


De todos los pacientes estudiados con Anemia Aplásica Severa el 70% (42 casos) no tuvo donante compatible y el 30% (18 casos) sí presentó donante compatible.

**TABLA 6: TRATAMIENTO UTILIZADO EN APLASIA MEDULAR. HEMATOLOGIA. HNERM 2001 - 2004**

TRATAMIENTO USADO	CASOS	PORCENTAJE
INMUNOSUPRESOR	30	50
TMO	16	26.7
TTO ALTERNATIVO	14	23.3
TOTAL	60	100

**FIGURA 6**

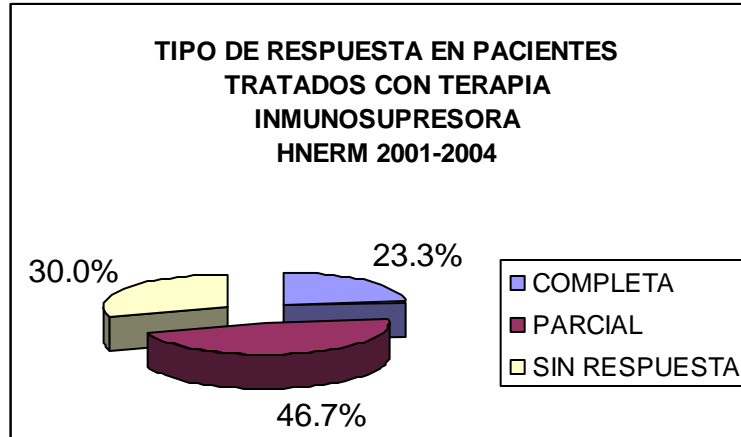


Con respecto al tratamiento usado; el 50% (30 casos) correspondió al tratamiento inmunosupresor, el 26,7% (16 casos) al trasplante de médula ósea alogénico y el 23,3% (14 casos) correspondió al tratamiento alternativo.

**TABLA 7: TIPO DE RESPUESTA EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR TRATADOS CON TERAPIA INMUNOSUPRESORA. HEMATOLOGIA. HNERM 2001 - 2004**

TIPO DE RESPUESTA	CASOS	PORCENTAJE
COMPLETA	7	23.3
PARCIAL	14	46.7
SIN RESPUESTA	9	30
TOTAL	30	100

**FIGURA 7**

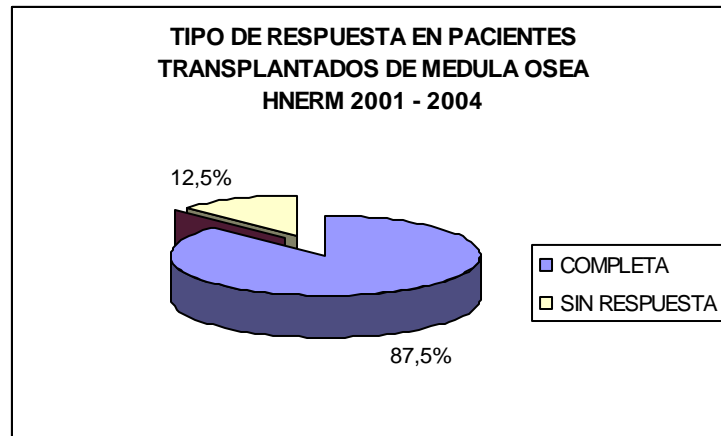


En cuanto al tipo de respuesta que presentaron los pacientes tratados con terapia inmunosupresora se encontró el 23,3% (7 casos) que presentó respuesta completa, el 46,7% (14 casos) que presentó respuesta parcial y en el 30% (9 casos) no hubo respuesta.

**TABLA 8: TIPO DE RESPUESTA EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR TRANSPLANTADOS DE MEDULA OSEA. HEMATOLOGIA. HNERM 2001 - 2004**

TIPO DE RESPUESTA	CASOS	PORCENTAJE
COMPLETA	14	87.5
PARCIAL	0	0
SIN RESPUESTA	2	12.5
TOTAL	16	100

**FIGURA 8**

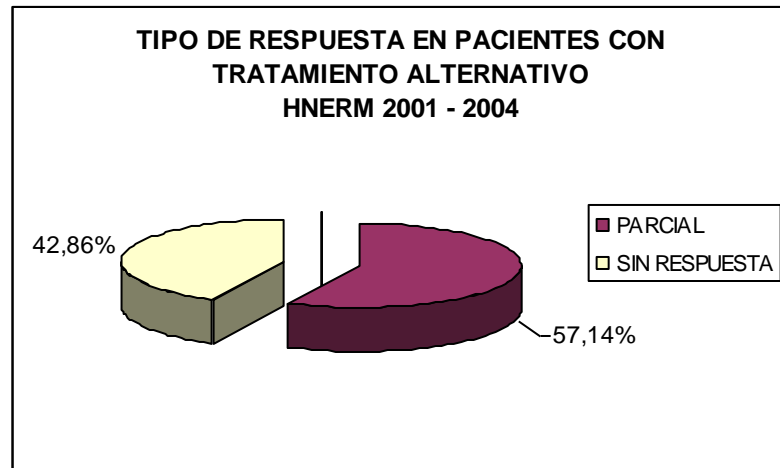


En cuanto al tipo de respuesta que presentaron los pacientes transplantados se encontró que ningún paciente presentó respuesta parcial, el 87,5% (14 casos) presentó respuesta completa y el 12,5% (2 casos) que no tuvo respuesta.

**TABLA 9: TIPO DE RESPUESTA EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR QUE RECIBIERON TRATAMIENTO ALTERNATIVO. HEMATOLOGIA. HNERM 2001 – 2004**

TIPO DE RESPUESTA	CASOS	PORCENTAJE
COMPLETA	0	0
PARCIAL	8	57.14
SIN RESPUESTA	6	42.86
TOTAL	14	100

**FIGURA 9**



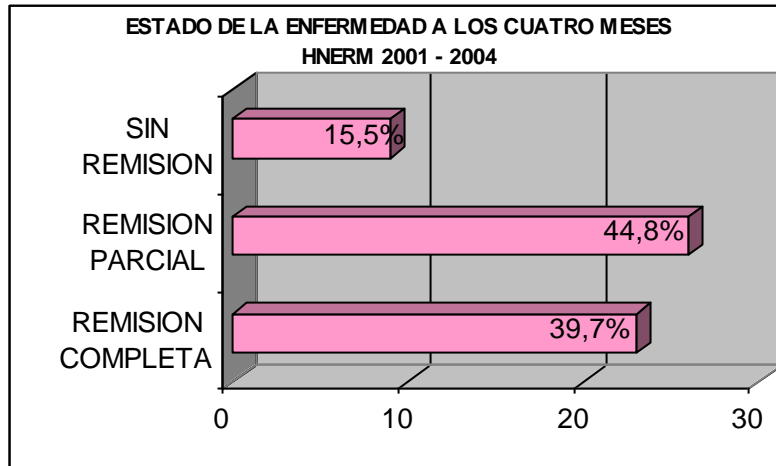
De los pacientes que recibieron tratamiento alternativo, el 57,14% (8 casos) presentó respuesta parcial mientras que el 42,86% (6 casos) no tuvo respuesta. Ningún paciente tuvo respuesta completa.

**TABLA 10: ESTADO DE LA ENFERMEDAD A LOS CUATRO MESES POST TRATAMIENTO. HEMATOLOGIA. HNERM 2001 – 2004 (TODOS LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO)**

ESTADO DE LA ENF. A LOS CUATRO MESES POST TTO.	CASOS	PORCENTAJE
REMISION COMPLETA	23	39.7
REMISION PARCIAL	26	44.8
SIN REMISION	9	15.5
TOTAL	58	100



**FIGURA 10**

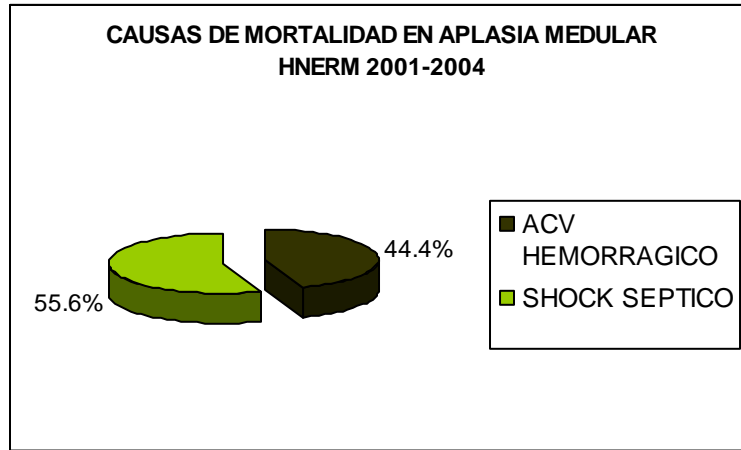


Con respecto al estado de la enfermedad después de cuatro meses de haber recibido el tratamiento indicado; el 39,7% (23 casos) presentó remisión completa; el 44,8% (26 casos) presentó remisión parcial y el 15,5% (9 casos) no presentó remisión.

**TABLA 11: CAUSAS DE MORTALIDAD EN APLASIA MEDULAR. HEMATOLOGIA. HNERM 2001 - 2004 (TODOS LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO)**

CAUSAS MORTALIDAD	CASOS	PORCENTAJE
ACV HEMORRAGICO	4	44.4
SHOCK SEPTICO	5	55.6
TOTAL	9	100

**FIGURA 11**

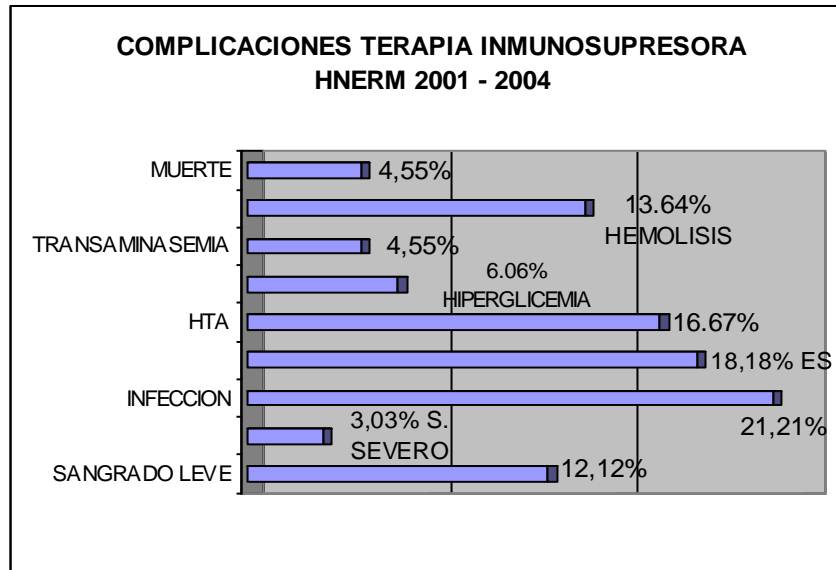


De los pacientes diagnosticados de Aplasia Medular que fallecieron (se consignaron todos los tipos de tratamiento), las causas de mortalidad fueron 44,4% (4 casos) por ACV hemorrágico y el 55,6% (5 casos) por Shock Séptico.

**TABLA 12: COMPLICACIONES DE TERAPIA INMUNOSUPRESORA EN APLASIA MEDULAR. HEMATOLOGIA. HNERM 2001 – 2004 (se consignaron por separado las complicaciones incluidas en el rubro: reacción adversa)**

COMPLICACIONES TERAPIA INMUNOSUPRESORA		
	EVENTOS	PORCENTAJE
<b>SANGRADO LEVE</b>	8	12.12
<b>SANGRADO SEVERO</b>	2	3.03
<b>INFECCION</b>	14	21.21
<b>REACCION ADVERSA:</b>		
1.ENFERMEDAD DEL SUERO	12	18.18
2.HTA	11	16.67
3.HIPERGLICEMIA	4	6.06
4.TRANSAMINASEMIA	3	4.55
5.HEMOLISIS	9	13.64
<b>MUERTE</b>	3	4.55
<b>TOTAL</b>	66	100

**FIGURA 12**

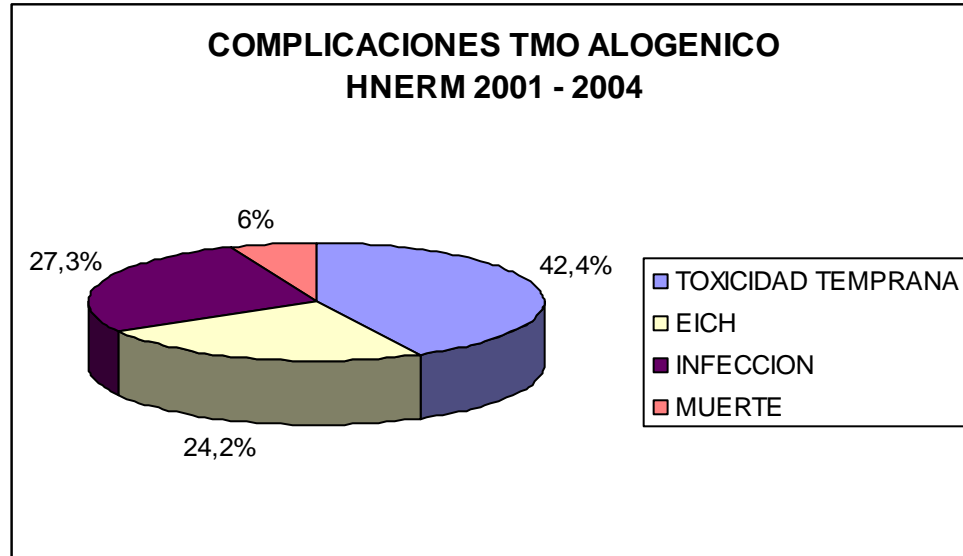


En orden decreciente, las complicaciones que presentaron los pacientes tratados con terapia inmunosupresora fueron: 21,21% presentó infección; 18,18% la enfermedad del suero; 16,67% hipertensión arterial; 13,64% hemólisis; 12,12% sangrado leve; 6,06% hiperglicemia; 4,55% transaminasemia; 4,55% muerte (que se presentó entre los 20 días hasta un año y tres meses de haber recibido el tratamiento) y 3,03% sangrado severo.

**TABLA 13: COMPLICACIONES EN LOS PACIENTES TRANSPLANTADOS. HEMATOLOGIA. HNERM 2001 - 2004**

COMPLICACIONES TMO	EVENTOS	PORCENTAJE
TOXICIDAD TEMPRANA	14	42.4
TOXICIDAD TARDIA	0	0
EICH (crónica)	8	24.2
FRACASO INJERTO	0	0
INFECCION	9	27.3
MUERTE	2	6
TOTAL	33	100

**FIGURA 13**



Dentro de las complicaciones del Transplante de Médula Ósea Alogénico se encontró que el 42,4% presentó toxicidad temprana; el 24,2% presentó Enfermedad de Injerto contra Huésped estadio crónico; el 27,3% presentó infección; el 6% falleció (entre 15 días después hasta los dos años y cinco meses de haber sido transplantado) y ningún paciente presentó toxicidad tardía y/o fracaso del injerto.

## **V. DISCUSION**

Para la realización del presente estudio, se analizaron 154 historias clínicas de pacientes adultos atendidos en el Servicio de Hematología del HNERM con Diagnóstico de Anemia Aplásica Severa CIE10: 61.3. De acuerdo a los criterios de inclusión para el presente trabajo se clasificó sólo a 60 pacientes.

La proporción de casos encontrados de AAS durante el período comprendido entre Enero del 2001 y Diciembre del 2004 fue de 14 por cada 10000 pacientes hematológicos. Brodsky y Jones (2005) menciona una incidencia de AAS de 2 casos por millón de habitantes en Europa e Israel<sup>5</sup> a diferencia de Machín García y cols. (1999) refieren que la incidencia

encontrada en Cuba fue de 2 a 6 casos por millón de habitantes<sup>11</sup>. También se menciona que la incidencia en China, Latinoamérica, México y Brasil es hasta 4 veces superior<sup>20</sup>. En el presente trabajo no hablaremos de incidencia por que no se estudió a toda la población.

Para Brodsky y Jones (2005), la AAS se presenta con mayor frecuencia entre los 15 a 25 años y hay otro pico pequeño de aparición en mayores de 60 años<sup>5</sup>, en nuestros resultados en relación al grupo estudiado, se muestra que el mayor porcentaje fue encontrado en el grupo etáreo de los pacientes de 18 a 45 años (70,7%). Este resultado podría estar sesgado ya que el grupo etáreo de menores de 18 años y mayores de 65 años fueron excluidos del presente trabajo. En un estudio realizado en el Hospital Dos de Mayo por Norberto Quesada (1963) demostró también que los grupos etáreos más afectados en relación a la edad correspondieron a la segunda (63.27%) y tercera década (29.9%)<sup>18</sup>.

La diferencia en relación al sexo masculino y femenino no es significativa, lo que concuerda con lo encontrado por Brodsky y Jones (2005), que afecta por igual con mínima diferencia tanto a hombres como a mujeres.<sup>5</sup>

Con relación al lugar de procedencia, teniendo en cuenta la historia clínica, la mayoría de pacientes (76,7%) indicaron proceder de Lima; pero hay que tener en consideración que estos datos obtenidos para ser confiables necesitan ser verificados con otros documentos que avalen la verdadera procedencia de cada paciente; ya que es práctica común que en la Seguridad Social, los pacientes procedentes de provincias adopten una dirección en Lima con el fin de lograr una atención más rápida.

El grupo etáreo de pacientes de 18 a 45 años es el mayoritario, sólo el 30% de ellos presentó donante compatible por lo que el Transplante de Médula Ósea alogénico se realizó en el 26.7% de los pacientes y el grupo restante usó la terapia inmunosupresora (50%) y tratamiento alternativo (23.3%).

En lo que concierne al tipo de respuesta que presentaron los pacientes tratados con terapia inmunosupresora se encontró el 23.3% que presentó respuesta completa, el 46.7% que presentó respuesta parcial y el 30% que no tuvo respuesta lo cual demuestra que pocos pacientes llegan a responder de forma adecuada al tratamiento. Marsh (2004) menciona que la mayoría de pacientes tratados con terapia inmunosupresora no logran una respuesta completa; es por ello que no es considerado como la primera opción terapéutica en los pacientes con AAS.

Con respecto al tipo de respuesta que presentaron los pacientes transplantados de médula ósea, el 87,5% presentó respuesta completa y el 12,5% no respondió a este tratamiento. Brodsky y Jones (2005) mencionan que los pacientes transplantados presentan una respuesta completa en un 70 a 90%<sup>5</sup>. Es necesario recalcar que los resultados obtenidos en el presente estudio coincidieron con la literatura mundial por lo tanto el Transplante de Médula Ósea Alogénico demuestra ser el tratamiento de elección que debe realizarse sobretodo si el paciente cumplen con los criterios para ser transplantado (tener Anemia Aplásica Severa, ser menor de 45 a 50 años y tener un hermano HLA idéntico).<sup>10,12</sup>

Con respecto al tipo de respuesta que presentaron los pacientes que recibieron tratamiento alternativo se encontró el 57,14% que presentó respuesta parcial y el 42,86% que no tuvo respuesta. Marsh (2004) menciona que el tratamiento alternativo logra respuestas poco significativas y por ello los otros tratamientos antes mencionados son los más utilizados y ésto se corrobora con los resultados obtenidos en el presente estudio.

Referente al estado de la enfermedad evaluado cuatro meses post tratamiento, el 39,7% presentó remisión completa de la enfermedad a comparación del 43,3% que presentó una remisión parcial y el 15,5% de los pacientes no presentaron remisión lo cual indica que la enfermedad no tiene un curso benigno a pesar de que la mayoría de pacientes recibieron un tratamiento oportuno.

En cuanto a la causa de mortalidad en Aplasia Medular, para Brodsky y Jones (2005) la sepsis<sup>5</sup> es la causa más frecuente coincidiendo con este trabajo en donde se encontró que la mayoría de los pacientes fallecieron por Shock Séptico (55,6%).

En orden de frecuencia las complicaciones de los pacientes tratados con terapia inmunosupresora fueron infección, enfermedad del suero, hipertensión arterial, hemólisis, sangrado leve, hiperglicemia, transaminasemia, muerte y sangrado severo.

Dentro de las complicaciones de Transplante de Médula Ósea alogénico casi la mitad de los pacientes (42,4%) presentaron toxicidad temprana. En cuanto a la aparición de la Enfermedad de Injerto contra Huésped (EICH) según Marsh (2004) la incidencia de EICH crónico varía entre 25 a 35% lo que coincide con nuestro resultado encontrado que fue de 24,2%. En lo referente a las infecciones según Brodsky y Jones (2005) es frecuente su aparición por ello se recomienda el uso de antibióticos al menos 6 meses después del tratamiento usado, en este caso el 27,3% de los pacientes presentó infección y la más

frecuente fue la asociada a bacterias (54,55%). En relación a la mortalidad de los pacientes transplantados el 6% falleció. Si analizamos la mortalidad sólo con los dos tratamientos más utilizados (terapia inmunosupresora y TMO alogénico) observamos una tendencia a una mayor mortalidad entre los pacientes que fueron transplantados de médula ósea (12,5%). Brodsky y Jones (2005) refieren que la mortalidad de los pacientes transplantados se aproxima en un 50% en los pacientes mayores de 40 años.<sup>5</sup>

## VI. CONCLUSIONES

- De un total de 154 pacientes con diagnóstico CIE10 61.3 de Anemia Aplásica Severa, sólo 60 de ellos (38,96%) contaban con los criterios de inclusión del presente trabajo.
- La proporción de casos de Aplasia Medular en los pacientes adultos del Servicio de Hematología del HNERM fue de 14 por cada 10000 pacientes hematológicos, ocupando la séptima posición en patologías hematológicas que llegan a Consultorio Externo.
- Los pacientes de 18 a 45 años constituyeron la población mayoritaria en este estudio (70,7%)
- El sexo predominante en los pacientes adultos con Aplasia Medular fue el masculino (53,3%)
- La mayoría de pacientes (76,7%) estudiados refirieron proceder de Lima.
- El tratamiento más utilizado fue la terapia inmunosupresora seguido del Transplante de Médula Ósea Alogénico y luego el tratamiento alternativo.
- El 46,7% de los pacientes tratados con terapia inmunosupresora presentó respuesta parcial mientras que el 23,3% presentó respuesta completa.
- El 87,5% de los pacientes transplantados de médula ósea presentaron respuesta completa.
- En relación a la respuesta obtenida en este estudio con respecto al Transplante de Médula Ósea alogénico coincide satisfactoriamente con los resultados de estudios internacionales.
- De los pacientes que recibieron tratamiento alternativo se encontró el 57,14% que presentó respuesta parcial y el 42,86% que no tuvo respuesta.
- La mayoría de los pacientes (43,3%) presentó una remisión parcial cuatro meses post tratamiento (se consignaron todos los tratamientos).
- El 15,5% de los pacientes diagnosticados de Aplasia Medular no presentaron remisión durante el período de evaluación de cuatro meses post tratamiento.
- La complicación más frecuente de la terapia inmunosupresora fue la infección (21,21%) de los casos tratados y en cuanto a la complicación más frecuente de transplante de médula ósea alogénico fue la toxicidad temprana (42,4%).



## BIBLIOGRAFIA

1. Ades Lionel, Jean-Yves Mary, Robin Marie and cols. Long-term outcome alter bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood. 1 April 2004;103 N° 7: 1-18
2. Blackwell Publishing Ltd. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. British Journal of Haematology, 2003; 123: 782-801.
3. Biber Gabriela y cols. Diccionario Médico de Bolsillo Dorland. Vigésimo cuarta edición. McGraw Hill Interamericana Madrid, España. 1998.
4. Bick RL, Brynes RK, Cline MJ, Kass L, Murano G, Shohet SB. Hematology. Clinical and laboratory practice. St Louis: Mosby, 1993; 471-483.
5. Brodsky Robert and Jones Richard. Aplastic Anaemia. Seminar. 2005 May 7; 365: 1647-1655.
6. Clausen N, Kreuger A, Salmi T, Storm-Mathisen I, Johanneson G. Seven aplastic anaemia in the Nordic countries: a population based study of incidence, presentation course and outcome. Arch Dis Child 1996; 74: 319-322.
7. Harrison. Principios de Medicina Interna. Decimoquinta edición. Mc Graw Hill Interamericana de España S.A.U. 2001
8. Issaragrisil S, Kaufman DN, Anderson T. The incidence and non-drug aetiologies of aplastic anaemia in Thailand. The Tai Aplastic Anaemia Study Group. Eur J Haematol 1996; 60:31-4.
9. JP Kelly, Jurgelon JM, Issaragrisil S, Keisu M, Kaufman DW. An epidemiological study of aplastic anaemia: relationship of drug exposures to clinical feature and outcome. Eur J Haematol Suppl 1996; 60:47-52.
10. Killick S.B., Marsh J.C.W. Aplastic Anaemia: Management. Blood Reviews (2000) 14: 157-171
11. Machin García Sergio y cols. Aplasia Medular Actualización. Revista Cubana de Hematología e Inmunología 1999 15(2) : 79-90

12. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS. A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells (long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic anaemia. Blood 1996; 88: 1983-1991.
13. Marsh Judith. Management of acquired aplastic anaemia. Blood Reviews (2004) 30: 1-7
14. Mollee and cols. Single institution outcomes of treatment of severe aplastic anaemia. Internal Medicine Journal. August 2001; 31: 337
15. Sans Sabrafen. Hematología Clínica. Tercera edición. Mosby Doyma Libros S.A. Madrid, España. 1995
16. Smith MT. Overview of benzene-induced aplastic anaemia. Eur J Haematol Supplement 1996; 60:107-272.
17. Stein Richard, Goodman Stacey. Anemias of Bone Marrow Failure. Clinical Review Article. February 2005: 19-26
18. Quesada Velásquez Norberto. "Contribución al estudio de anemias aplásticas". Tesis de Bachillerato en Medicina General. UNMSM. 1963
19. Quesada Velásquez Norberto. "Tratamiento de Anemias Aplásticas". Tesis de Especialidad en Hematología. UNMSM. 1972
20. Young NS. Aplastic anaemia. Lancet 1995; 346:228-232.
21. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. N Engl J Med 1997; 336:1365-1371.

**FICHA DE PACIENTES CON ANEMIA APLASICA SEVERA**

**FILIACIÓN**

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
 Peso: \_\_\_\_\_  
 Procedencia: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_ N° SS: \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES**

Familiares:  
 Personales:

**FECHA DX (BX MO +++AAS):**

**EXAMENES AUXILIARES AL INGRESO:**

Hemograma: L      N      Linf      Mon      B      E      Hb      Hto      VCM  
 Plaquetas  
 Reticulos      Creat      U      Alb      LDH      Haptoglobina

**OTRAS PRUEBAS:**

Test de Ham      Sucrosa      Set de Hepatitis      HIV  
 EBV      CMV      Estudios Genéticos:  
 Vit B12      Ac. Fólico      ANA      Anti-DNA  
 Rx Tórax      Eco abdominal      Otros:

**TRATAMIENTO UTILIZADO:**

**A. TERAPIA INMUNOSUPRESORA**

**COMPLICACION**

Sangrado ( )      Infección ( )      Rx adversa:  
 HTA ( )      Otros:

**B. TRATAMIENTO ALTERNATIVO:**

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

AL MES

Hemograma  
 L      N      Linf      Hb      Hto      VCM      Plaquetas  
 Reticulos

A LOS 3 MESES

L      N      Linf      Hb      Hto      VCM      Plaquetas  
 Reticulos

A LOS 6 MESES

L      N      Linf      Hb      Hto      VCM      Plaquetas  
 Reticulos

**C. TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA. FECHA:**

**RECIBIO PROFILAXIS GVHD**      SI ( )      NO ( )

ESPECIFICAR

**PRENDIMIENTO**

**DOSIS INFUNDIDA STEM CELL**

**ESQUEMA DE CONDICIONAMIENTO**

AL MES:

L      N      Linf      Hb      Hto      VCM      Plaquetas  
 Reticulos

A LOS 3 MESES

L      N      Linf      Hb      Hto      VCM      Plaquetas  
 Reticulos

A LOS 6 MESES

L      N      Linf      Hb      Hto      VCM      Plaquetas  
 Reticulos

**COMPLICACIONES DEL TMO**

1. TOXICIDAD TEMPRANA

Naúseas ( ) Vómitos ( ) Eritema cutáneo leve ( ) Cistitis hemorrágica ( ) Otros:

2. TOXICIDAD TARDIA

3. ENF. DE INJERTO CONTRA HUESPED

Aguda ( ) Crónica ( ) Bx Fecha

4. FRACASO DEL INJERTO ( )

5. INFECCION

Bacterias ( ) Hongos ( ) P. carinii ( ) Virus ( ) Especificar:

6. OTROS

**ESTADO DE PACIENTES 4 MESES POST TTO**

Remisión completa ( )

Remisión parcial ( )

Sin remisión ( )

**ULTIMA VISITA**

**HEMOGRAMA**

L            N            Linf            Hb            Hto            VCM            Plaq  
Retics