

FRECUENCIA DE PACIENTES QUE PRESENTAN APLASIA MEDULAR POSTERIOR A INGESTA DE PRODUCTOS PARA ADELGAZAR

Dr. Carlos Freire¹, MD. Mayra Borja², Dra. Mayra Ordóñez³.

Especialista en Hematología Hospital Alcívar 1

Especialista de Medicina Crítica y Medicina Interna Hospital Alcívar 2

Posgradista de Medicina Interna UEES 3

RESUMEN

ABSTRAC

INTRODUCCIÓN: La aplasia medular es una patología que pertenece al síndrome de falla medular, caracterizada por reducción importante del número de células progenitoras de las tres series hematopoyéticas. Su etiología puede ser congénita y adquirida; siendo la adquirida la más frecuente. Se estudian las terapéuticas más efectivas como los inmunosupresores y el trasplante de médula ósea de hermano o de un donante que sea histocompatible (HLA IDÉNTICO), teniendo ventajas y desventajas para cada paciente, según su grupo etario entre otras condiciones.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Objetivo: Determinar la frecuencia de la aplasia medular posterior a ingesta de productos para adelgazar, en pacientes hospitalizados, y determinar los principales factores de riesgo.

Diseño de Investigación: El método de estudio será observacional, retrospectivo ya que es una muestra de pacientes en un tiempo determinado.

Población y Muestra: El estudio está basado en las historias clínicas de pacientes hospitalizados en el Hospital Alcívar durante el año 2019, con diagnóstico de aplasia medular posterior a ingesta de productos para adelgazar.

Métodos: Se tomaron como evidencias para el estudio las historias clínicas de los pacientes que estuvieron en el área de Hospitalización del Hospital Alcívar con diagnóstico de aplasia medular posterior a ingesta de productos para adelgazar.

Resultados: Cuarenta y dos pacientes cumplieron criterio diagnóstico de Aplasia Medular. De estos el 40% fueron mayores de 40 años, 80% de los pacientes tuvieron un diagnóstico de aplasia medular adquirida y el 20% de los pacientes un diagnóstico de aplasia medular congénita.

PALABRAS CLAVES: Aplasia medular series hematopoyéticas, anemia aplásica.

INTRODUCTION: Spinal aplasia is a pathology that belongs to the spinal failure syndrome, characterized by a significant reduction in the number of progenitor cells of the three hematopoietic series. Its etiology can be congenital or acquired; being the acquired one, the most frequent. The most effective therapeutics are studied, such as immunosuppressants and bone marrow transplantation from a brother or from a donor that is histocompatible (HLA IDENTICAL), having advantages and disadvantages for each patient, according to their age group among other conditions.

MATERIALS AND METHODS:

Objective: To determine the frequency of medullary aplasia after ingestion of weight loss products in hospitalized patients and to determine the main risk factors.

Research Design: The study method will be observational, retrospective since it is a sample of patients at a certain time.

Population and Sample: The study is based on the medical records of hospitalized patients at the Alcívar Hospital during 2019, with a diagnosis of spinal aplasia after ingestion of weight loss products.

Methods: The medical records of the patients who were in the Hospitalization area of the Alcívar Hospital with a diagnosis of medullary aplasia after ingesting weight loss products were taken as evidence for the study.

Results: Forty-two patients met the diagnostic criteria for Medullary Aplasia. Of these, 40% were older than 40 years. 80% of the patients had a diagnosis of acquired medullary aplasia and 20% of the patients a diagnosis of congenital medullary aplasia.

KEY WORDS: Hematopoietic series marrow aplasia, aplastic anemia.

INTRODUCCIÓN

La Aplasia Medular es una enfermedad que se la define como la ausencia total o parcial de los precursores hematopoyéticos en la médula ósea, dando lugar a una pancitopenia en sangre periférica, produciendo una serie de síntomas característicos que están ocasionados por la disminución de leucocitos en sangre que se conoce como leucopenia y provoca gran susceptibilidad a contraer enfermedades infecciosas, plaquetopenia que provoca hemorragias ante mínimos traumatismos y deficiencia de hematíes que da origen a anemia y dificulta la llegada de oxígeno a los distintos órganos del cuerpo. La anemia provocada por aplasia medular se conoce como anemia aplásica. (1)

La aplasia medular es un trastorno poco frecuente, pues se estima que se producen entre 2 y 4 casos por millón de habitantes y año. Puede obedecer a múltiples causas que clásicamente se dividen en 2 grupos: congénitas y adquiridas. Las congénitas se deben habitualmente a trastornos genéticos, como en la anemia de Fanconi el Síndrome de Schwachmann-Diamond: se caracteriza por insuficiencia pancreática, displasia metafisaria y neutropenia hipoplásica. Aplasia asociada a disqueratosis congénita (muy poco importante). (2)

Las adquiridas son con frecuencia de causa idiopática, hablamos de aquellas en las que no se identifica una causa desencadenante (>70% de los casos) y secundaria (<30% de los casos). Atribuible a radiaciones ionizantes:

Dosis altas (>10 Gy) dan lugar a una AM fulminante, difícilmente superable sin rescate hematopoyético. Pequeñas dosis de forma prolongada: exposición laboral, tratamiento de la espondiloartritis anquilopoyética dan lugar a una pancitopenia de tipo crónico. Fármacos: Dosis/tiempo dependientes: citostáticos, fludarabina, cloranfenicol. Dosis independientes (mecanismo idiosincrásico): cloranfenicol, butazonas, indometacina, sales de oro, anticonvulsivantes, antipalúdicos, acetazolamida, antitiroideos, antidepresivos, penicilamina, sulfonamida, alopurinol, ticlopidina. Productos químicos: Derivados del benceno y otros hidrocarburos (tolueno, xilol, etc.), algunos insecticidas (DDT, lindane, pentaclorofenol).

Virus: Hepatitis seronegativas (no A - no B - no C): 5-10% de los pacientes con AM adquirida. Aún no se ha identificado un agente infeccioso causal. Otros Virus: VIH, VEB, HHV-6 (en especial en el post-trasplante hematopoyético). El CMV y el parvovirus B19 pueden afectar a una o varias líneas hematopoyéticas, pero no suelen producir verdaderas AM. Los virus de las hepatitis A ó B pueden ocasionar, excepcionalmente, AM. No parece existir relación entre el VHC y la AM.

Otras causas: se han observado casos de AM en el curso de: timoma, hiperplasia tímica, fascitis eosinofílica (10%), artritis reumatoide, lupus eritematoso, enfermedad injerto contra huésped y gestación (entidad conocida como "AM asociada a la gestación"). En conjunto, un 25%

de los pacientes diagnosticados de AM después de los 50 años de edad, presenta una enfermedad autoinmune concomitante. (3)

El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas secundarias a la pancitopenia: fatiga, astenia, palpitaciones, taquicardia, palidez cutáneo-mucosa, equimosis, petequias, gingivorragia, hemorragias viscerales e infecciones frecuentes. En el aspirado y en la biopsia de MO además de la hipocelularidad con depresión de los 3 sistemas hemopoyéticos, 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.(4)

La presencia 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.(5)

La Aplasia Medular es generalmente de origen autoinmune: linfocitos T alorreactivos que ocasionan destrucción de la celularidad hematopoyética. Se ha encontrado asociación entre la AM y el HLA de clase II DR2 (DRB1 15), algunos polimorfismos nucleotídicos en genes de citocinas (como el IFN- γ) y mutaciones hereditarias en genes del complejo de la telomerasa. Estos y otros podrían ser factores predisponentes para el desarrollo de AM, al favorecer la lesión autoinmune del tejido hematopoyético. (6)

Los 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 ferrocinético.(5) En algunos estudios la edad, la etiología, las cifras de hemoglobina y la celularidad de la MO no tienen valor pronóstico aislado.(7).

Aunque existen varias formas de clasificar la severidad de la enfermedad,(8) internacionalmente son aceptados los criterios de Camitta⁴⁴ que definen como Anemia Aplásica severa: 1. Médula Ósea con menos del 25 % de la celularidad normal o menos del 50 % de celularidad con menos del 30 % de tejido hematopoyético y 2. al menos 2 de los 3 estudios periféricos siguientes: número absoluto de neutrófilos menor de 500/m L, plaquetas menores que 20,000/m L y anemia con porcentaje de reticulocitos corregido menor de 1%. La neutropenia severa (menor de 200/m L) determina un subgrupo muy severo de peor pronóstico. (9)

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 Trasplante de médula Ósea o a la supresión del proceso inmunológico. (10)

El tratamiento curativo de elección en los pacientes jóvenes es el Transplante de médula ósea, ya que reemplaza las células progenitoras hematopoyéticas por Médula Ósea normal. Las principales desventajas son que sólo una minoría de los pacientes tienen un hermano HLA-idéntico que pueda ser donante además de las complicaciones graves relacionadas con este proceder como infecciones, neumonitis intersticial y enfermedad injerto contra huésped (EICH).(11) El fallo del injerto ocurre con mayor frecuencia que en otras patologías, especialmente en pacientes politrans-fundidos.(12) En la actualidad este tratamiento tiene una sobrevida global del 50 al 90 % entre los 3 y 10 años de seguimiento.(13) 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 la mejoría de los tratamientos de apoyo.(14) 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.(15)

El Transplante de médula ósea de donantes no familiares fenotípicamente idénticos, precedidos de RA intensivos es eficaz en niños y adultos jóvenes sin donante familiar que no respondan a la IS convencional.(16) El trasplante de donantes parcialmente compatibles se ha realizado poco, con resultados no satisfactorios.(17) Actualmente se emplean otras fuentes alternativas como las células progenitoras de la sangre periférica y del cordón umbilical.(18)

Otro de los tratamientos también empleados menos invasivos, pero no menos importante y eficaz con resultados óptimos es la Inmunosupresión; esta terapéutica ha demostrado su eficacia en la AA, teniendo un 40 a 80 % de respuesta a una droga o a la combinación de éstas. Las recaídas se producen en el 30 % de los enfermos y la respuesta a un segundo ciclo es en general buena.

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. Esta recuperación sólo parcial se cree que se deba a una inhibición mantenida de la MO por los linfocitos o a una pérdida irreversible de las células progenitoras.(19)

Dentro de 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.(20) La administración de gammaglobulinas se puede acompañar de aumento transitorio de las enzimas hepáticas, manifestaciones tóxicas de tipo anafilácticas y más frecuentemente de enfermedad del suero. Estas 2 últimas complicaciones pueden ser atenuadas con la asociación de corticosteroides.

La CsA 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. Con su uso se describen resultados contradictorios, algunos comunican hasta el 50 % de remisión inicial sin diferencias significativas con la GAL y otras respuestas ocasionales.(21) El tratamiento empleado con esta droga requiere el monitoreo continuo y ajuste de la dosis según los niveles de creatinina presentes en sangre. 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.(22)

El uso de Corticosteroides como tratamiento de IS a dosis altas ha sido muy discutida. 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 y otros lo contradicen. Es importante destacar que los corticosteroides aún en dosis bajas producen toxicidad significativa.(23)

Los Andrógenos producen respuesta hematológica ocasionalmente, pero no aumentan la sobrevida. Se anuncia una mortalidad de más del 60 % en los primeros meses en pacientes tratados solamente con andrógenos y corticosteroides. Algunos beneficios se describen cuando se asocian con otros inmunosupresores, específicamente en aplasias moderadas y mujeres.(24)

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 gránulo-macrófago (FEC-GM) farmacológicos puede aumentar el número de neutrófilos, pero generalmente en pacientes con mielopoyesis residual y sin neutropenia severa. 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.(25)

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. Están indicados para acelerar la recuperación de los neutrófilos después del trasplante, durante la IS para estimular temporalmente la producción de los

granulocitos y en el paciente neutropénico crónico que no responde a la terapia convencional.(26) 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 esta 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.(27)

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes del departamento de archivos con diagnóstico de aplasia medular en el área de hospitalización del Hospital Clínica Alcívar en la ciudad de Guayaquil. Se incluyeron pacientes con criterios de ingreso al área de hospitalización, el tamaño de muestra se calculó con un total de 42 pacientes.

Para la obtención de información se utilizó un formato de recolección de datos que incluye variables clínicas y epidemiológicas de interés, la evaluación de la condición, la información de manejo clínico.

A partir de los formatos se generó una base de datos en Excel, en donde se llevó el registro de cada uno de los pacientes, con cada una de sus variables demográficas, al igual que otras variables de resultado.

RESULTADOS

Cuarenta y dos pacientes cumplieron criterio diagnóstico de Aplasia Medular. De estos el 40% fueron mayores de 40 años y 60% menores de 40 años (tabla 1), el 80% de los pacientes tuvieron un diagnóstico de aplasia medular adquirida y el 20% de los pacientes un diagnóstico de aplasia medular congénita (tabla 2).

El 67% se presentaron como Aplasia Medular Severa y el 33% como Aplasia Medular muy severa.

Cabe indicar que de estos pacientes con diagnóstico de Aplasia medular de causa adquirida el 69% son de causa idiopática y el 31% son de causa secundaria (tabla 3), de estos el 12% con antecedente de exposición a tóxicos y drogas, el 7% con antecedente de hepatitis seronegativa previa al diagnóstico, el 5% fármacos y el 7% con enfermedad autoinmune.

APLASIA MEDULAR		
GRUPO ETARIO	PACIENTES	PORCENTAJE
MAYORES DE 40 AÑOS	17	40%
MENORES DE 40 AÑOS	25	60%

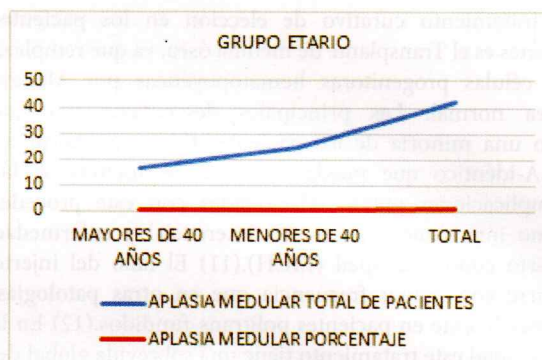


TABLA 1.- PROMEDIO DE EDAD.

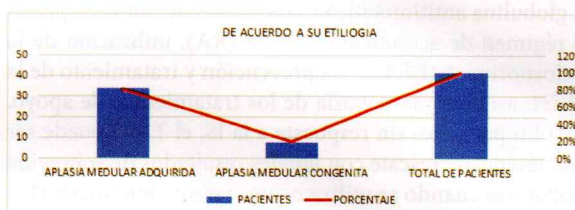


TABLA 2.- TOTAL DE PACIENTES DE ACUERDO A SU ETIOLOGÍA.

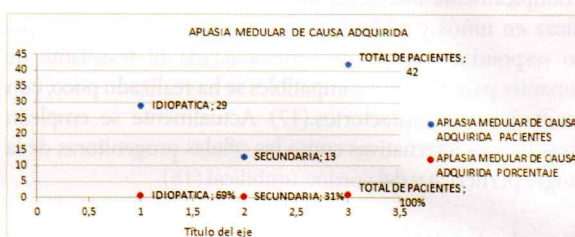


TABLA 3.- APLASIA MEDULAR DE CAUSA ADQUIRIDA.

DISCUSIÓN

La Aplasia Medular es una patología que pertenece al Síndrome de Falla Medular, caracterizada por reducción importante del número de células progenitoras de las tres series hematopoyéticas en médula ósea y pancitopenia en sangre periférica. Se ha reportado el 80% de los pacientes tuvieron un diagnóstico de aplasia medular adquirida y el 20% de los pacientes un diagnóstico de aplasia medular congénita.

De los 42 pacientes dos tercios, fueron catalogados de causa idiopática, siendo menos frecuente la causa secundaria, de esta causa se reportó que los pacientes con antecedentes de exposición a tóxicos y drogas tenían la mayor incidencia en pacientes jóvenes y los de menor incidencia los pacientes que consumen fármacos entre ellos productos para bajar de peso. Los pacientes de menor de 40 años de edad son un grupo de mayor riesgo, el 60% presentan aplasia medular. En nuestro estudio encontramos una incidencia baja en comparación con otros estudios de aplasia medular.

El diagnóstico de Aplasia Medular es por medio de un análisis de sangre básico, se observa la existencia de anemia, trombopenia y/o neutropenia, de intensidades variables. Pero la prueba fundamental para el diagnóstico es la biopsia ósea.

CONCLUSIÓN

Por su periodicidad la aparición de aplasia medular en nuestro medio por consumo de productos para bajar de peso es mínima, pero se ha incrementado en los últimos años, siendo más frecuentes en mujeres que en hombres, por la presión actual de mantener estándares de perfección teniendo consecuencias perjudiciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ehrlich P. Über einem fall von anämie mit bemerkungen über regenerative veränderungen des knochenmarks. Charité-annalen 1888; 13: 301-9.
2. Chauffard M. Un cas d'anémie perniceuse aplastique. Bull Sco Med d'Hop 1904; 21: 313-7.
3. 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.
4. 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: 319-22.
5. Young NS. Aplastic anaemia. Lancet 1995; 346: 228-32.
6. Smith MT. Overview of benzene-induced aplastic anaemia. Eur J Haematol Suppl 1996; 60: 107-272.
7. 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 plastic anemia. Blood 1996; 88: 1983-91.
8. Kelly JP, 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.
9. Bick RL, Brynes RK, Cline MJ, Kass L, Murano G, Shohet SB. Hematology. Clinical and laboratory practice. St Louis: Mosby, 1993; 471-83.
10. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. N Engl J Med 1997; 336: 1365-71.
11. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis associated aplastic anemia. N Engl J Med 1997; 336: 1059-64.
12. Nissen C. The pathophysiology of aplastic anemia. Semin Hematol 1991; 28: 313-9.
13. Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion -associated graft-versus-host disease. N Engl Med 1990; 323: 315-21.
14. Hoffman R, Young NS, Ershler WB, Mazure E, Gerwitz A. Diffuse fasciitis and aplastic anemia: a report of four cases revealing and unusual association between rheumatologic and hematologic disorders. Medicine 1982; 61: 373-81.
15. Aitchison RGM, Marsh JCW, Hows JM, Russel NH, Gordon-Smith EC. Pregnancy associated aplastic anaemia: a report of five cases and review of current management. Br J Haematol 1989; 73: 541-5.
16. Hinterberger W, Rowlings PA, Hinterberger-Fisher M, Gibson J, Jacobsen N, Klein JP. Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. Ann Intern Med 1997; 126: 116-22.
17. Mikhailova N, Sessarego M, Fugazza G, Caimo A, De-fillippi S, Van-Lint MT. Cytogenetic abnormalities in patients with aplastic anemia. Rinsho Ketsueki 1996; 37: 604-9.
18. Hashino S, Imamura M, Tanaka J, Kobayashi S, Musashi M, Kasai M. Transformation of severe aplastic anemia into acute myeloblastic leukemia with monosomy 7. Ann Hematol 1996; 72: 337-9.
19. Scopes J, Bagnara M, Gordon-Smith EC, Ball SH, Gibson FM. Haematopoietic progenitor cells are reduced in aplastic anaemia. Br J Haematol 1994; 85: 425-30.
20. Manz CY, Nissen C, Wodnar-Filipowicz A. Deficiency of CD34+, c-Kit+ and CD34+ 38 - hematopoietic precursors in aplastic anemia after immunosuppressive treatment. Am J Hematol 1996; 52: 264-74.
21. Scopes J, Atkinson R, Ball SH, Gordon-Smith EC, Gibson FM. Aplastic anemia: evidence for dysfunctional bone marrow progenitors cells and the corrective effect of granulocyte colony-stimulating factor in vitro. Blood 1996; 87: 3179-85.
22. Kovacs E, Nissen C, Speck B. Repair of UV-induced DNA damage in aplastic anaemia: changes after treatment with antilymphocyte globulin (ALG). Eur J Haematol 1987; 40: 430-6.
23. Caligaris Cappio F, Novarino A, Camussi G, Gavosto F. Immune complexes in aplastic anaemia. Br J Haematol 1980; 45: 81-7.
24. Melenhorst JJ, Fibbe WE, Smits S, Willemze R, Landegent JE. Aplastic anaemia patients with clonal X-chromosome inactivation pattern in hematopoietic cells exhibit polyclonal TCR gamma and IgH gene rearrangements. Br J Haematol 1996; 93: 326-32.
25. Melenhorst JJ, Fibbe WE, Struyk L, Elsen PJ van der, Willemze R, Landegent JE. Analysis of T cells clonality in bone marrow of patients with acquired aplastic anaemia. Br J Haematol 1997; 96: 85-91.
26. Young NS. The problem of clonality in aplastic anemia: Dr Dameshek's Riddle, restated. Blood 1992; 79: 1385-92.
27. Socie G. Could plastic anaemia be considered a pre-leukaemic disorder? Eur J Haematol Suppl 1996; 60: 60-3.

Correspondencia:

Dr. Carlos Freire
Email: alprechtcefa@hotmail.com