

## ANEMIA APLÁSICA: UN RETO EN NUESTRO MEDIO

### APLASIC ANEMIA: A CHALLENGE IN BOLIVIA

Cabrera-Aguilar W<sup>1</sup>, Tejada-Arteaga S M<sup>2</sup>

1. Médico Hematóloga. Hospital Materno Infantil. Caja Nacional de Salud. Docente de Hematología. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés.

2. Médico internista, Hospital del Norte.

**Autor para correspondencia:**

Dra. Wendy Cabrera Aguilar, Av. 6 de agosto 2464. La Paz - Bolivia, cabrerawen55@gmail.com

**PALABRAS CLAVES:** Anemia aplásica, inmunosupresión, ciclosporina, globulina antitímocito.

**KEYWORDS:** *Aplastic anemia, immunosuppression, cyclosporine, antithymocyte globulin.*

### INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica (AA) se caracteriza por pancitopenia periférica e hipocelularidad en médula ósea<sup>1</sup>. En la mayoría de los casos es primaria o idiopática aunque en algunos casos puede ser secundaria a infecciones, tóxicos, medicamentos, irradiación o embarazo<sup>2, 3</sup>. A nivel internacional la incidencia de la AA es de 2 casos por cada millón de habitantes por año. Se presenta a toda edad pero con mayor frecuencia en gente joven (15 a 25 años) y en mayores de 60 años<sup>1,2</sup>; esto puede variar según la región<sup>4</sup>. A nivel nacional no contamos con datos epidemiológicos de esta entidad. En el servicio de Hematología del Hospital Materno Infantil de la Caja Nacional de Salud se reporta que la AA corresponde al 2% de todas las enfermedades hematológicas diagnosticadas, 4.6% de las hemopatías no malignas y 8.7% de todas las anemias (2008 al 2018).

Los mecanismos involucrados en la patogénesis de esta enfermedad son: toxicidad directa en las células hematopoyéticas multipotenciales, un defecto en el microambiente estromal de

la médula ósea necesario para el desarrollo de células hematopoyéticas, liberación y producción alterada de factores hematopoyéticos de crecimiento multilinaje, inmunosupresión humoral o celular de las células multipotenciales de la médula ósea y erosión progresiva de los telómeros de los cromosomas<sup>2</sup>.

Las manifestaciones clínicas se relacionan con el grado de anemia, neutropenia y trombocitopenia. El sangrado es la manifestación más frecuente. El diagnóstico se confirma con la biopsia de médula ósea donde se analiza cuali-cuantitativamente las células residuales<sup>5</sup>.

El tratamiento incluye medidas de soporte que deben instaurarse de inmediato, porque se trata de una urgencia hematológica y se requiere además apoyo transfusional, profilaxis de sangrados y manejo de las infecciones<sup>1, 2</sup>. Cuando se trata de una AA secundaria es primordial el manejo específico de la entidad<sup>7</sup>.

El tratamiento de la AA depende de la edad y la severidad de la enfermedad establecidos por los criterios de Camitta (Cuadro N° 1)<sup>6,8,12</sup>. El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) alogénico es la opción curativa en niños y pacientes menores de 40 años siempre que sea factible<sup>7, 9</sup>. La inmunosupresión con globulina antitímocito (GAT) o anti linfocito (GAL) combinada con ciclosporina es el tratamiento inmunosupresor para pacientes mayores de 40 años con AA severa o muy severa y AA no severa que requiere tratamiento<sup>1, 3, 8, 9, 12</sup>.

**Cuadro N° 1. Criterios de Camitta: severidad en Anemia Aplásica**

Severa	Médula ósea con celularidad <25%, o 25-30% con <30% de células hematopoyéticas residuales Dos de los siguientes 3: - Neutrófilos <0.5x10 <sup>9</sup> /L - Plaquetas <20x10 <sup>9</sup> /L - Reticulocitos <20x10 <sup>9</sup> /L
Muy severa	Los criterios de la severa pero neutrófilos <0.2 x 10 <sup>9</sup> /L
No severa	Aquellos que no cumplen criterios de la severa o de la muy severa para anemia aplásica

Fuente: *BJHaematol*2009;147:43-70

En los últimos años se está evaluando el *eltrombopag* que es un agonista del receptor de la trombopoyetina aprobado para la púrpura trombocitopénica idiopática y ha demostrado resultados prometedores en pacientes con AA combinado a inmunosupresores o que no responden a inmunosupresión<sup>8, 10, 11</sup>.

### CASO

Paciente de 50 años de edad, procedente y residente de la ciudad de La Paz - Bolivia, sin antecedentes clínicos ni quirúrgicos de importancia.

Consulta por cuadro clínico de aproximadamente 3 semanas de evolución, caracterizado por presentar malestar general, astenia, adinamia, hiporexia, disnea, palidez, equimosis en miembros inferiores, hematuria, deposiciones melénicas y tos con expectoración mucosanguinolenta. Acudió inicialmente al servicio de Emergencias de Hospital Obrero N° 1 donde fue valorada y donde se decidió su internación para luego ser transferencia al servicio de Hematología del Hospital Materno Infantil.

Al examen físico se evidenció que la paciente tenía la piel y mucosas pálidas y signos vitales dentro de parámetros normales. Sin adenomegalias, sistema cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen blando, depresible, no doloroso, sin visceromegalias. Genitourinario sin particularidades. Extremidades con múltiples áreas equimóticas y petequias. Sin alteraciones neurológicas.

En los exámenes complementarios iniciales se

evidenció pancitopenia con hematocrito: 12%, hemoglobina: 4g/dl, VCM: 120 fL, leucocitos: 2340/uL, neutrófilos: 900/uL, plaquetas: 9000/uL, reticulocitos corregidos: 0.8%. El frotis de sangre periférica con anisocitosis micro y macrocitos, normocrómicos, sin células extrañas y plaquetas escasas. La punción aspirativa de médula ósea resultó acelular. La biopsia ósea reportó datos compatibles con aplasia medular por celularidad muy disminuida (menor al 25%).

La serología viral para VIH, VHB, VHC y TORCH, perfil inmunológico y Test de Coombs fueron negativos. La ferritina sérica normal (69mg/dl). Ecografía de rastreo abdominal: con datos de esteatosis hepática leve y edema de pared vesicular. Endoscopia digestiva alta reportó gastritis atrófica.

Inicialmente recibió apoyo transfusional, vitamina B12 (1 mg/día) y ácido fólico (5mg/día) con mejoría leve y transitoria del cuadro.

Una vez confirmado el diagnóstico de AA severa se inició manejo conciclosporina (10 mg/kg peso/día con reajustes según ciclosporinemia), corticoide (prednisona 1 mg/kg peso/día) y factor estimulante de colonias granulocíticas (10ug/kg peso/día) pero no se evidenció aumento estable de los eritrocitos ni de las plaquetas y continuó con alto requerimiento transfusional.

A los cuatro meses del diagnóstico recién llegó al país la importación tramitada y se pudo iniciar tratamiento con Globulina antitimocito (GAT) (a 15 mg/kg peso/día por 5 días) combinado con corticoide (metilprednisolona 5mg/kg peso/día), factor estimulante de colonias granulocíticas (10ug/kg peso/día) y ciclosporina (10 mg/kg peso/día). La respuesta al tratamiento fue lenta pero favorable evidenciado, recién a los 4 meses de iniciado el tratamiento con GAT, un aumento del recuento plaquetario mayor a 30 x 10<sup>9</sup>/L. Fue externada luego de 7 meses de internación y 4 meses de iniciado el tratamiento con GAT.

Posteriormente asistió a controles semanales por la consulta externa.

Continuó con ciclosporina (a dosis de mantenimiento según ciclosporinemia) durante un año y se mantiene asintomática con pancitopenia leve, sin requerimiento transfusional y realizando sus actividades cotidianas.

## DISCUSIÓN

El tratamiento de la AA severa y muy severa con TCH alogénico está indicado en menores de 40 años y no siempre es factible por motivos como ser comorbilidades, falta de donante entre otros. Con éste se espera un 80-90% de sobrevida a largo plazo en menores de 20 años. La sobrevida disminuye con cada década de la vida y en pacientes mayores de 40 años se reduce al 50%<sup>2</sup>.

El tratamiento de inmunosupresión combinado (GAT + ciclosporina) está indicado en pacientes mayores de 35-40 años con AA severa o muy severa y en AA no severa que requiere tratamiento<sup>2, 8, 9</sup>.

En el caso se presenta una mujer en la 5ª década de la vida con el diagnóstico de AA severa idiopática cuyo tratamiento toma tiempo para iniciarse por la inaccesibilidad al medicamento inmunosupresor pues no se encontraba disponible en Bolivia, no se contaba con ninguna importadora farmacéutica para este medicamento y se tuvo que tramitar su importación desde Argentina. Una vez sometida a manejo inmunosupresor con GAT, corticoides y ciclosporina, con buena tolerancia a los mismos y a los 10 meses presenta respuesta completa. La GAT tiene como mecanismo de acción la destrucción de los linfocitos T citotóxicos, responsables de la destrucción de células hematopoyéticas<sup>1, 2</sup>.

## REFERENCIAS

- Hoffman R, Edward J, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, et al. *Hematology Basic Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
- Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri MA. *William Hematology*. 9th ed. New York: Mc-Graw Hill; 2016.
- Scheinberg P, Nuñez O, Weinstein B, Scheinber P, Biancotto A, Colin O. Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2011; 365:430-8
- Mayani H. Síndrome de Falla Medular. México, D.F: *Revista de Hematología* Vol 5, No. 1, 2004.
- Sánchez E, María A, Vélez R, Benítez H, Díaz S, Cárdenas E, et al. Estudio y tratamiento de la anemia aplásica en México una perspectiva sobre el estado actual. México, D.F: *Revista de Hematología* Vol 5, No. 1, 2004.
- Serdan G, Karpovitch L. Acquired aplastic anemia: a demographic, clinical, and therapeutic survey of a single institution in Mexico City. *RevHematolMex*. Abril 2016, 17(2):81-89
- Zylberman M, Turdo K, Odzac A, Arcondo F, Albert N, Silvina M. Anemia aplásica asociada a Hepatitis, informe de un caso. *Medicina (Buenos Aires)* 2015; 75:175 -177.
- Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187-207.
- Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2017; 18(12): 70.
- Konishi A, Nakaya A, Fujita S, Satake a, Nakanishi T, Azuma Y et al. Evaluation of eltrombopag in patients with aplastic anemia in real-world experience. *Leuk Res Rep*. 2019; 11: 11-13.
- Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O. et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2017; 376:1540-1550.
- Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2009;147(1):43-70.

El presente caso de AA es una entidad que requiere atención especializada. En nuestro medio es dificultosa pues la accesibilidad a los medicamentos es limitada y, si bien la paciente no tenía indicación para TCH, el TCH alogénico aún no se realiza en Bolivia debido a su complejidad y por ende no es accesible a ningún paciente.

Ante estas limitaciones es una necesidad impulsar el TCH alogénico en nuestro medio con capacitaciones al personal de salud, mejorar infraestructura y accesibilidad a medicamentos. Además, será importante seguir los estudios que evalúan al *eltrombopag* pues sus resultados al momento son prometedores para la AA y podría constituirse en un fármaco oral alternativo que ayudaría al manejo de pacientes con AA en nuestro medio.

## CONCLUSIONES

Se concluye que el tratamiento con inmunosupresión combinada es una buena opción para el manejo de AA grave en mayores de 40 años en nuestro medio, con tolerancia adecuada aunque respuesta lenta. Es necesario impulsar el TCH alogénico en nuestro medio, para el tratamiento de pacientes cuya mejor opción de tratamiento sea éste, mejorar la accesibilidad a GAT y seguir los resultados de nuevas alternativas como el *eltrombopag*.