



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE SALUD PÚBLICA

CARRERA DE MEDICINA

TRABAJO DE TITULACIÓN:

MODALIDAD: ANÁLISIS DE CASOS

“APLASIA MEDULAR”

Presentado para optar el grado académico de:

MÉDICO GENERAL

AUTOR

JEANCARLO ALEXANDER TORRES SÉMPER

Riobamba – Ecuador

2019



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA
CARRERA DE MEDICINA

TRABAJO DE TITULACIÓN:
MODALIDAD: ANÁLISIS DE CASOS

“APLASIA MEDULAR”

Presentado para optar el grado académico de:

MÉDICO GENERAL

AUTOR: JEANCARLO ALEXANDER TORRES SÉMPER

DIRECTOR: DR. MAURO OSWALDO ALULEMA ALVARO

Riobamba – Ecuador

2019

Los juicios expuestos en el siguiente caso clínico con el tema: “APLASIA MEDULAR”, como también contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuestas son de mi exclusiva responsabilidad, como autor del presente trabajo.

Riobamba, junio 2019

@2019, Jeancarlo Alexander Torres Sémper

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, JEANCARLO ALEXANDER TORRES SÉMPER, declaro que soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en el Trabajo de Titulación modalidad Análisis de Casos y que el patrimonio intelectual generado por la misma pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Jeancarlo Alexander Torres Sémper

C.C.: 0604249532

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA
CARRERA DE MEDICINA

El Tribunal del trabajo de titulación certifica que: El trabajo de titulación: Tipo: Análisis de casos, **APLASIA MEDULAR**, realizado por el señor: **JEANCARLO ALEXANDER TORRES SÉMPER**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del trabajo de titulación, El mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.


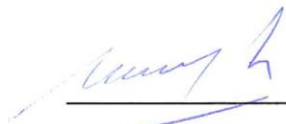

	FIRMA	FECHA
Dra. Silvia Aracelly Proaño Lucero PRESIDENTE DEL TRIBUNAL		<u>10. Junio. 2019</u>
Dr. Mauro Oswaldo Alulema Álvaro DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN		<u>10. Junio / 2019</u>
Dra. Nilvia Bienvenida Serrano Gámez MIEMBRO DE TRIBUNAL		<u>10- Junio - 2019</u>

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	ix
ABSTRACT	x
CAPITULO I	
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Metodología.....	1
<i>1.1.1. Estrategia de búsqueda</i>	<i>1</i>
<i>1.1.2. Criterio de elegibilidad.....</i>	<i>1</i>
<i>1.1.3. Selección de estudios y recopilación de datos</i>	<i>1</i>
1.2. Anemia aplásica	1
<i>1.2.1. Concepto</i>	<i>1</i>
1.3. Epidemiología.....	2
1.4. Etiología.....	3
1.5. Manifestaciones clínicas	5
1.6. Diagnóstico	5
1.7. Pronóstico	7
1.8. Tratamiento.....	8
CAPITULO II	
2. PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO	9
2.1. Presentación de caso clínico	9
<i>2.1.1. Anamnesis</i>	<i>9</i>
2.2. Examen físico	10
<i>2.2.1. General</i>	<i>10</i>
<i>2.2.2. Examen físico regional y por sistemas</i>	<i>10</i>
<i>2.2.3. Impresión diagnóstica.....</i>	<i>12</i>
<i>2.2.4. Estudios de laboratorio indicados.....</i>	<i>13</i>
<i>2.2.5. Tratamiento</i>	<i>15</i>
2.3. Seguimiento de caso clínico.....	16

2.4.	Diagnóstico diferencial	20
2.4.1.	<i>Diagnóstico definitivo:</i>	23
2.4.2.	<i>Tratamiento</i>	23
CAPITULO III		
3.	HALLAZGOS	24
3.1.	Discusión.....	24
CONCLUSIONES.....		26
BIBLIOGRAFÍA		
ANEXOS		

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1: Clasificación de los síndromes de insuficiencia medular	2
Tabla 2-1: Diagnóstico diferencial. Causas de anemia aplásica adquirida	5
Tabla 3-1: Agentes etiológicos como contaminantes ocupacionales o ambientales con relación a la anemia aplásica	6
Tabla 4-1: Drogas en las que ha sido comunicada la relación con anemia aplásica.	6
Tabla 5-1: Clasificación de la severidad de la AAa.....	7
Tabla 1-2: Exámenes de laboratorio con los que es referida la paciente	12
Tabla 2-2: Biometría hemática.....	13
Tabla 3-2: Perfil de coagulación	14
Tabla 4-2: Química sanguínea	15
Tabla 5-2: Biometrías hemáticas de evolución	19
Tabla 6-2: Diagnóstico diferencial. Síndrome Mielodisplásico.....	20
Tabla 7-2: Diagnóstico diferencial. Hemoglobinuria paroxística nocturna	21
Tabla 8-2: Diagnóstico diferencial. Leucemia aguda	22
Tabla 9-2: Diagnóstico diferencial. Anemia aplásica adquirida	22
Tabla 10-2: Diagnóstico diferencial. Origen anemia aplásica adquirida	22

LISTA DE ABREVIACIONES

AA	Anemia aplásica
FMO	Fallo medular óseo
AAa	Anemia aplásica adquirida
TMO	Trasplante de médula ósea
TIS	Terapia inmunosupresora
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna
GFI	Glicosilfosfatidilinositol
IFN - γ	Interferón γ
HLA	Antígeno leucocitario humano
NKT	Células T asesinas naturales
LGL	Células linfocíticas granulares grandes
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
HPGDR	Hospital General Docente de Riobamba
Hb	Hemoglobina
Hto	Hematocrito

RESUMEN

Este trabajo de titulación presenta una revisión de literatura y análisis de caso con relación a Anemia aplásica adquirida. Se sintetiza información actual en aspectos como epidemiología, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de dicha entidad, permitiendo correlacionar dicho contenido con el caso clínico analizado. Se estudia el caso de una paciente femenina de 23 años quien presenta un cuadro clínico de gingivorragia persistente y astenia de 15 días de evolución, en quien además se realiza el hallazgo de una pancitopenia marcada por lo que se inicia el estudio de múltiples patologías causantes de un fallo medular. Se proponen leucemia aguda, síndromes mieloproliferativos, hemoglobinuria paroxística nocturna y anemia aplásica adquirida, realizándose múltiples estudios complementarios para definir el diagnóstico. Causas infecciosas son evaluadas una vez que se define como diagnóstico anemia aplásica adquirida, llegando finalmente al origen idiopático. En relación al tratamiento se describe el manejo terapéutico abordado y la evolución de la paciente hasta que finalmente fallece después de dos meses desde el inicio del estudio de su condición.

Palabras clave: <TECNOLOGÍA Y CIENCIAS MÉDICAS>, <MEDICINA>, <APLASIA MEDULAR>, <ANEMIA APLÁSICA>, <ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA>, <SÍNDROMES DE FALLO MEDULAR>, <SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS>.



ABSTRACT

This degree work established as a literature review and case analysis in relation to acquired aplastic anemia. Current information with respect to epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis and treatment of so-called entity is synthesized, allowing and correlating the aforementioned content with the clinical case analyzed. A 23-year-old female case is studied since the patient shows a clinical pattern of persistent gingivorrhagia and an asthenia of 15 days of evolution, in whom additionally, was found a marked pancytopenia, that is why, it is started a study about multiple pathologies which cause a marrow failure. Acute leukemia, myeloproliferative syndromes, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and acquired aplastic anemia are proposed, thus multiple complementary studies are carried out to define the diagnosis. Infectious causes are evaluated once acquired aplastic anemia is diagnosed, eventually reaching an idiopathic origin. In relation to the treatment, the therapeutic management and the patient evolution are described until finally she dies after two months since the beginning of the study about her condition.

Key words: <MEDICAL SCIENCES AND TECHNOLOGY>, <MEDICINE>, <BONE MARROW APLASIA>, <APLASTIC ANEMIA>, <ACQUIRED APLASTIC ANEMIA>, <MARROW FAILURE SYNDROMES>, <MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES>.

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Metodología

1.1.1. *Estrategia de búsqueda*

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la anemia aplásica en internet. La búsqueda abarcó artículos publicados en los últimos 4 años. Se consultaron bases de datos: PubMed, SciELO, LILACS y Cochrane con la utilización de varios descriptores tanto en inglés como en español. Se incluyeron artículos en el idioma inglés y español. Se han circunscrito 10 artículos los mismos que centran su descripción en el objeto de estudio.

1.1.2. *Criterio de elegibilidad*

Los estudios elegibles incluyeron artículos de investigación, revisiones sistemáticas, guías de diagnóstico y tratamiento, los mismos que debían describir nociones actuales en relación con la fisiopatología de la enfermedad, criterios de diagnóstico, opciones terapéuticas y comparaciones de la eficacia de estas.

1.1.3. *Selección de estudios y recopilación de datos*

El procedimiento para la selección comenzó con la revisión del título, excluyendo los manuscritos sin ninguna correlación clara con el objetivo de estudio. Se siguió con la discriminación de aquellos estudios que cumplieran con el criterio de actualidad, para posteriormente de acuerdo con los restantes criterios de elegibilidad incluir los que cumplieran con los mismos en su totalidad.

1.2. Anemia aplásica

1.2.1. *Concepto*

La aplasia medular es un trastorno en el que se produce un fallo de la médula ósea (FMO). Fue descrito por primera vez por Paul Ehrlich quien reportó a un paciente con esta condición en

1888, posteriormente Chauffard utilizo el término anemia aplásica (AA) para nombrar a dicha condición (Aplasia Medular. Actualización, 1999, p.79).

La AA puede ser hereditaria o adquirida. La anemia aplásica adquirida (AAa) se caracteriza por hipoplasia de la médula ósea y pancitopenia significativa (Clucas et al., 2019: pp. 152-159). Existen otras patologías que cursan con citopenias ya sean globales o selectivas y por lo tanto se asemejan con la AAa como lo muestra la siguiente tabla.

Tabla 1-1: Clasificación de los síndromes de insuficiencia medular

Insuficiencias medulares	Adquiridas	Congénitas o constitucionales
Globales		
	AA adquirida	Anemia de Fanconi
		Disqueratosis congénita
Selectivas		
Eritroblastopenias	Aplasia pura de serie roja	Síndrome de Blackfan-Diamond (eritrogénesis imperfecta)
	Timoma (del 30 – 50% de las secundarias)	
	Neoplasias	
	Conectivopatías (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, etc.)	
	Infección por parvovirus B19	
	Fármacos (antiepilépticos, isoniazida, sulfamidas, azatioprina, etc.)	
Trombocitopenias		
	Idiopática	Amegacariocítica con o sin ausencia de radio
	Farmacológica	
Neutropenias		
	Idiopática	Síndrome de Kostmann
	Farmacológica/ tóxicas	Disgenesia reticular

Fuente: (Anemia aplásica. Hemoglobinuria paroxística nocturna, 2016, p.1162).

1.3. Epidemiología

La incidencia de AAa varía con la edad y la ubicación geográfica. En Europa y América del Norte, la incidencia es de 2-3 casos por millón de habitantes al año y es 2-3 veces más alta en el este de Asia. La proporción de sexos observada es cercana a 1: 1 (Clucas et al., 2019: pp. 152-

159). La edad de inicio es bimodal, con picos en la adultez temprana entre los 15 – 25 años y en los ancianos entre 65 – 69 años (León et al., 2018: pp. 175-182).

Australia busca generar avances importantes en el entendimiento de esta entidad al crear el sistema de Registro Australiano de Anemia Aplásica el mismo que busca:

Identificar y cuantificar aspectos clave de la AAA, como la incidencia, las asociaciones causales y la eficacia de las modalidades de tratamiento en la población australiana. El sistema esta formado por los principales hospitales australianos, el primer informe se recopiló el 2013 y hasta el momento se registran 130 casos. Con la tasa actual de acumulación de información se obtendrán datos estadísticos válidos sobre la exposición étnica, toxinas causales y otras influencias en la génesis de la enfermedad y el impacto en los resultados de los programas de tratamiento actuales y emergentes de una manera representativa de la población general. (Clucas et al., 2019: pp. 152-159)

1.4. Etiología

En cuanto a la etiología de la AAA, la misma que aún no ha sido esclarecida por completo llega a dilucidarse con:

La introducción de trasplante de medula ósea (TMO) como tratamiento para pacientes con FMO se pudo determinar que la recuperación del paciente después de un deterioro, propio del rechazo al trasplante, un proceso conocido como regeneración autóloga de la hematopoyesis, se debía a la terapia inmunosupresora (TIS) de acondicionamiento previo que recibía el paciente. Dado que la TIS produce remisión y, a menudo, cura de AAA en más del 70% de los casos, se puede inferir legítimamente que, al menos en una gran mayoría de los casos, el mecanismo principal de FMO en la AAA es un proceso autoinmune. (Luzzato y Risitano, 2018: pp. 1-19)

Para entender la patogenia de la AAA es importante hablar de la hemoglobunuria paroxística nocturna (HPN) una rara patología que muchas se superpone en el curso de la AAA.

La HPN se caracteriza por la presencia de una gran población de células eritrocíticas que, como resultado de una mutación somática inactivadora en el gen PIGA ligado al cromosoma X,

tienen una deficiencia de todas las proteínas que normalmente están asociadas a la membrana celular a través de la molécula de glicosilfosfatidilinositol (GFI). Debido a que esta deficiencia incluye las proteínas del complemento reguladoras de superficie CD59 y CD55, los glóbulos rojos carentes de GFI son notablemente sensibles a la lisis por el complemento activado. Clínicamente, la HPN se caracteriza por la tríada de hemólisis severa, trombosis y citopenias, con elevación de los reticulocitos y lactato deshidrogenasa sérica además de hiperplasia eritroide en la médula ósea, siendo notablemente distinta de la AAa. Sin embargo, la relación entre esta entidad con la AAa se establece al definir que su cuadro clínico puede superponerse intermitentemente. Debido a esto, el desarrollo de HPN en pacientes con AAa se consideró como una "complicación" de la TIS, deduciéndose posteriormente que la TIS había permitido a los pacientes de AAa sobrevivir y desarrollar la HPN por sí mismos. Otro vínculo interesante fue el hallazgo de que los glóbulos rojos altamente sensibles al complemento, que ahora se sabe que presentan deficiencia de GFI, no son infrecuentes en pacientes con AAa. Se sugirió entonces que la HPN se desarrolla porque las células madre (CM) con mutaciones PIGA pueden escapar del daño sufrido por aquellas sin mutaciones PIGA en un paciente con AAa. (Luzzato y Risitano, 2018: pp. 1-19)

Al analizar la precedente información podemos sustentar aun más la etiología autoinmune de la AAa, pero además de esto, se puede develar un mecanismo por el cual la TIS tiene la capacidad de generar, en estos pacientes, una respuesta por parte de la médula ósea que le permite sobreponerse al daño autoinmune a expensas de mutaciones génicas en las células madre.

Ahora, para ahondar más en la etiología de la AAa, se deben tomar en cuenta posibles mecanismos y líneas celulares específicas que estarían involucradas en la reacción autoinmunitaria nociva para la médula ósea:

Tomando en consideración que la TIS es eficiente en el tratamiento de la AAa, surgen dos posibilidades. Por un lado, una variedad de anomalías en la médula ósea puede producir, como su vía común final, un nivel local de interferón γ (IFN - γ) y otras citoquinas suficiente para causar un daño grave a la mayoría de CM. Por otro lado, un pequeño subconjunto de células T, puede reconocer una diana molecular específica en las CM, manteniéndose el IFN - γ relevante como vía de daño celular. Estas dos posibilidades no son mutuamente excluyentes. La evidencia indirecta de la participación de las células T CD4 + es la representación excesiva de ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) en pacientes con AAa. Las células T CD8 + activadas son citotóxicas para las células de la médula ósea, principalmente a través de la secreción de IFN - γ . El mismo, puede ser producido por células T CD4 +, células T CD8 + y células T asesinas naturales (NKT), todas las cuales se incrementan en pacientes con AAa. Los trastornos de las células similares a NKT (células linfocíticas granulares grandes, LGL)

pueden asociarse con citopenias únicas o múltiples. Las LGL segregan receptores Fas solubles que están elevados en el suero de los pacientes con AAa; Dicho receptor a su vez se sobreexpresa en células CD34 + de pacientes con AAa, lo que concuerda con la susceptibilidad a la apoptosis de las CM. (Luzzato y Risitano, 2018: pp. 1-19)

Nos damos cuenta entonces, que este grupo de células capaces de secretar IFN - γ , las mismas que se encuentran anormalmente aumentadas en pacientes con AAa, junto con la actividad de un tipo específico de linfocito T que desencadena una susceptibilidad aumentada a la apoptosis de células madre en la médula ósea pueden ser considerados los factores principales por los que se produce la pancitopenia característica de la AAa.

1.5. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son resultantes de las citopenias que presenta el paciente, entre algunas tenemos: fatiga, equimosis frecuentes, petequias, menorragias, y sangrado de mucosas, siendo las infecciones menos frecuentes en la etapa inicial de la AAa.

En un estudio denominado Grupo Cooperativo Francés para el estudio epidemiológico de la anemia aplásica, el 87% de los pacientes tenía una Hb: <100 g/l en el momento del diagnóstico, el 94% tenía un recuento de neutrófilos: <1,5x10⁹/L y el 99% tenía un recuento de plaquetas: <100x10⁹/L. En 5-10% de pacientes, un marcador no viral positivo para hepatitis puede preceder a la AAa. (Clucas et al., 2019: pp. 152-159)

1.6. Diagnóstico

El diagnóstico de AAa se produce en el contexto de citopenia/pancitopenia e hipoplasia/aplasia de MO con exclusión de otras causas conocidas de insuficiencia de MO. Una anamnesis detallada y el examen físico centrado en excluir los trastornos que imitan esta patología es crucial (Clucas et al., 2019: pp. 152-159).

Tabla 2-1: Diagnóstico diferencial. Causas de anemia aplásica adquirida

Síndromes mielodisplásicos
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Leucemias agudas
Síndromes linfoproliferativos
Mielofibrosis
Metástasis medulares
Enfermedades autoinmunes

Hiperesplenismo
Anemia megaloblástica
Hepatopatía crónica
Tuberculosis medular
Sepsis

Fuente: (Anemia aplásica. Hemoglobinuria paroxística nocturna, 2016, p.1162).

Se debe buscar un historial de exposición a drogas, alcohol y toxinas en los últimos 6 meses. Se debe indagar por enfermedades recientes o embarazos, así como pruebas de patologías reumatológicas o autoinmunes y enfermedades malignas (Clucas et al., 2019: pp. 152-159).

Tabla 3-1: Agentes etiológicos como contaminantes ocupacionales o ambientales con relación a la anemia aplásica

Benceno y otros solventes (evidencia basada en grandes estudios)
Pesticidas agrícolas: organoclorados (ej.: lindano), organofosforados y carbamatos (principalmente reportes de casos)
Drogas recreacionales: metanfetaminas, éxtasis, etc. (reportes de casos)

Fuente: (Síndromes de Fallo Medular, 2012, p.367).

Realizado por: Torres Sémpér, Jeancarlo, 2019.

Tabla 4-1: Drogas en las que ha sido comunicada la relación con anemia aplásica.

Grupos de drogas	Drogas
Antibióticos	Cloranfenicol, sulfonamidas, cotrimoxazol, linezolid.
Antiinflamatorios	Oro, penicilamina, fenilbutazona, indometacina, diclofenaco, naproxeno, sulfasalazina, piroxicam.
Anticonvulsivantes	Fenitoína, carbamacepina
Antitiroideos	Carbimazol, tiouracilo.
Antidepresivos	Fenotiazinas
Antidiabéticos	Clorpropamida, tolbutamida
Antimaláricos	Cloroquina
Otros	Mebendazol, tiazidas, alopurinol.

Fuente: (Síndromes de Fallo Medular, 2012, p.367).

Para el diagnóstico de AAa es necesario contar con una biometría hemática la misma que reporte al menos dos de los siguientes criterios: hemoglobina (Hb) : <10 g/dL, plaquetas: <50 x 10³/ μL y neutrófilos: <1.5 x 10³/ μL, además de una biopsia de médula ósea que indique hipocelularidad (menos de 25% de tejido hematopoyético en la celularidad total) y la ausencia de infiltrados anormales o fibrosis. Estos son los denominados criterios de Camitta, que fueron descritos en 1974 y aún son válidos para el diagnóstico de AAa.

Es posible clasificar la gravedad de la AAa, tomando en consideración el grado de neutropenia que presente el paciente.

Gravedad de la AAa	Neutrófilos
Muy severa	$0-0.2 \times 10^9/L$
Severa	$0.21-0.5 \times 10^9/L$
No severa	$>0.5 \times 10^9 \times 10^9/L$

Tabla 5-1: Clasificación de la severidad de la AAa

Fuente: (Clucas et al., 2019: pp. 152-159).

Realizado por: Torres Sémpér, Jeancarlo, 2019.

La AAa severa también requiere que la celularidad de la MO sea $\leq 25\%$ y además de una neutropenia marcada, requiere bien un recuento de plaquetas: $\leq 20 \times 10^9/L$ o un recuento de reticulocitos: $\leq 20 \times 10^9/L$. Los casos muy severos cumplen con los criterios AAa severa con un conteo mas bajo de neutrófilos (Clucas et al., 2019: pp. 152-159).

Las pruebas moleculares son cada vez más importantes y están fácilmente disponibles, para la detección de mutaciones asociadas con el síndrome hereditario de FMO y neoplasias mieloides de gran valor tanto para el pronóstico como para la toma de decisiones terapéuticas. Las pruebas específicas para el síndrome hereditario de FMO están disponibles y deben realizarse para excluir dicha entidad incluso en aquellos casos sin características fenotípicas extramedulares típicas, especialmente en pacientes más jóvenes. Las pruebas moleculares se prefieren sobre las pruebas tradicionales difíciles de reproducir como la prueba de fragilidad cromosómica. (Clucas et al., 2019: pp. 152-159)

1.7. Pronóstico

La supervivencia media de los pacientes con AAa no tratados es de 3 a 6 meses con solo el 20% de supervivientes en el primer año.

La mayoría de los pacientes fallece por hemorragia o infección. Sin embargo, con un tratamiento precoz, el 75% de los pacientes con AAa tienen posibilidades de curación. Aquellos pacientes con AAa menos grave y que no requieren transfusiones de hematies o de plaquetas pueden ser tratados de forma conservadora, ya que existen casos ocasionales de recuperación espontánea. (Anemia aplásica. Hemoglobinuria paroxística nocturna, 2016, p.1159-1169)

1.8. Tratamiento

El abordaje de la AAa se basa en tres elementos básicos:

1. Evitar la exposición al agente causal si este es conocido.
2. *Tratamiento* de soporte. Basado en transfusiones sanguíneas cuando las manifestaciones clínicas sugieran anemia, en caso de hemorragias activas transfusión de plaquetas y el uso de antibióticos en caso de infecciones.
3. Tratamiento específico, que involucra dos opciones:
 - a. Trasplante de progenitores hematopoyéticos:

El trasplante alogénico de CM consiste en la infusión de células progenitoras hematopoyéticas de un donante sano HLA-compatible para reconstituir la hematopoyesis y la inmunidad del receptor. Previamente se administra un régimen de preparación llamado tratamiento de acondicionamiento que consiste en la combinación de gammaglobulina antitimocítica y ciclofosfamida, cuya finalidad es lograr una adecuada inmunosupresión en el receptor para evitar el rechazo de las células infundidas del donante. El trasplante de CM es el tratamiento de elección en pacientes con AAa grave o muy grave, en menores de 50 años y que disponen de un donante HLA compatible, habitualmente un hermano. (Anemia aplásica. Hemoglobinuria paroxística nocturna, 2016, p.1159-1169)

- b. Tratamiento inmunosupresor, el mismo que se basa en la combinación de globulina antitimocítica y ciclosporina. Como desventaja respecto al trasplante con el TIS son más frecuentes las recaídas (25-35%) y a largo plazo existe un riesgo de evolución clonal (síndrome mielodisplásico, leucemia aguda, HPN) (Anemia aplásica. Hemoglobinuria paroxística nocturna, 2016, p.1159-1169).

Una vez que se han revisado aspectos básicos con respecto a la AAa, los mismos que sientan conceptos claros para una mejor comprensión del caso clínico por analizarse, se procede a presentar el caso de una paciente de 23 años con un cuadro clínico caracterizado por astenia generalizada, gingivorragia persistente y petequias. Realizándose, además, el hallazgo de una pancitopenia marcada a partir de la realización de estudios de laboratorio. Se describe el manejo inicial de la paciente atendiendo a las necesidades prioritarias relativas al estado de insuficiencia medular que presentó, los estudios realizados en un centro de salud de segundo nivel y el tratamiento instaurado mientras se busca la referencia a un tercer nivel. Se habla del proceso por el cual, a partir de pruebas realizadas en un centro de salud de tercer nivel se brindó un diagnóstico, descartando patologías de mayor prevalencia e instaurando tratamiento.

CAPITULO II

2. PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO

2.1. Presentación de caso clínico

2.1.1. Anamnesis

2.1.1.1. Datos de Filiación

Paciente de 23 años de edad, genero femenino, soltera, nacida y residente en Alausí, residencia ocasional: Santo Domingo, instrucción: primaria, ocupación: quehaceres domésticos, religión: católica, no posee seguro de salud.

2.1.1.2. Antecedentes personales

- **Patológicos:**
 - No refiere

- **Habitos:**
 - Alimenticio: 2 veces al día
 - Miccional: 3 -4 veces al día
 - Defecatorio: 2 veces al día
 - Alcohol, tabaco y drogas no refiere.

- **Antecedentes gineco-obstétricos:**
 - Gestas: 0 Partos: 0 Abortos: 0 Cesáreas: 0
 - Menarquía: 13 años.

2.1.1.3. Motivo de consulta

Sangrado de las encías.

2.1.1.4. Enfermedad actual

Paciente refiere que hace 15 días como fecha real y aparente presenta gingivorragia, de inicio súbito, de progresiva cantidad, la misma que se acompaña de dolor en las encías, halitosis y astenia. Al persistir cuadro clínico, acude a odontólogo quien envía estudios de laboratorio e

indica la necesidad de acudir al Hospital de Alausí, ciudad donde reside. Es referida al Hospital General Docente de Riobamba (HPGDR) el día 12/12/2018.

2.1.1.5. Revisión de Sistemas

Hemolinfopoyético:

Paciente indica que desde aproximadamente un mes observa formación de equímosis a partir de traumatismos triviales, además de aparición esporádica de lesiones petequiales predominantemente en las extremidades.

2.2. Examen físico:

2.2.1. General

- Signos vitales:
 - Tensión arterial : 120/70
 - Frecuencia cardiaca: 74 latidos por minuto.
 - Frecuencia respiratoria : 20 respiraciones por minuto.
 - Saturación de O₂: 94% al aire ambiente.
- Datos antropométricos:
 - Peso: 63.2 kg
 - Talla: 1.63 m
 - IMC: 23.7
- Piel presencia de palidez generalizada.

2.2.2. Examen físico regional y por sistemas

- Cabeza:
 - Ojos: Escleras anictéricas, pupilas isocóricas, fotorreactivas a la luz y la acomodación.
 - Nariz: Fosas nasales permeables.
 - Boca: Estigmas de sangrado, piezas dentales en regular estado general.
 - Lengua no se evidencia glositis.

- Cuello:
 - Móvil, no se palpan adenopatías.
 - Tiroides Grado 0.

- Tórax:
 - Simétrico, expansibilidad conservada.
 - Se observan petequias diseminadas en región escapular derecha. Imagen 1.

- Pulmones:
 - Murmullo vesicular conservado en ambos campos pulmonares. No se auscultan ruidos sobreañadidos.

- Cardiovascular:
 - R1 y R2 rítmicos, hipofonéticos, no se auscultan soplos.

- Abdomen:
 - Se evidencian petequias en hemiabdomen derecho. Imagen 2.
 - Suave, depresible, no doloroso a la palpación superficial o profunda, ruidos hidroaereos presentes.
 - No se palpan visceromegalias.

- Sistema osteomioarticular:
 - Presencia de equimosis diseminadas en miembros inferiores.
 - Pulsos distales presentes, no edemas.
 - Extremidades con tono, fuerza y movilidad conservados.
 - No se evidencia dolor a la palpación de estructuras óseas.

- Sistema hemolinfopoyético:
 - No se palpan adenopatías, en región cervical, torácica, axilar o poplíteas.
 - No se evidencia esplenomegalia.

Tabla 6 1-2: Exámenes de laboratorio con los que es referida la paciente

BIOMETRIA HEMÁTICA	RESULTADO
Glóbulos blancos	1 100/mm ³
Neutrófilos	15%
	150 mm ³
Monocitos	1%
Linfocitos	1%
Globulos rojos	1 250 000/mm ³
Plaquetas	98 000/mm ³
Hematocrito	12%
Hemoglobina	3.9 mg/dl
Velocidad de sedimentación globular	85 mm/hora
TIEMPOS DE COAGULACIÓN	
TP	23.4 seg
Tiempo de coagulación	13 min
Tiempo de sangría	36 min
VIH	
Prueba VIH 4ta generación	NO REACTIVO

Realizado por: Torres Sémper, Jeancarlo, 2019.

2.2.3. *Impresión diagnóstica*

- Aplasia medular
- Leucemia

Análisis.

Tomando en consideración los siguientes datos: antecedente de gingivorragia persistente y astenia indicadas en la anamnesis, la palidez generalizada y presencia de petequias en region dorsal, abdominal y miembros inferiores se puede preveer un problema en la coagulación. Los estudios de laboratorio con los que es referida la paciente corroboran la alteración de la coagulación al poner en evidencia el bajo número de plaquetas, sin embargo además se identifica pancitopenia con valores bajos en todas las líneas celulares. Tomando en cuenta esta información nos encontramos frente a un síndrome de fallo medular. Ya que la paciente no presenta antecedentes que puedan orientarnos a un fallo medular congénito, se proponen causas adquiridas de fallo medular. Al existir múltiples patologías que tomar en consideración cuyo diagnóstico demanda de estudios de los cuales no se dispone en el establecimiento de salud de segundo nivel donde ingresó la paciente (estudios inmunofenotípicos, citogenéticos, biopsia de médula ósea, entre otros), se manifestó la necesidad de transferencia a tercer nivel. Con los

datos que se dispone y tomando en cuenta la prevalencia de patologías que son causantes de pancitopenia en nuestro medio se proponen los siguientes diagnósticos. Anemia aplásica tomando en cuenta los criterios para diagnosticar la misma, al menos dos de los siguientes datos: Hb : <10 g/dL, plaquetas: <50 x 10³/ μL y neutrófilos: <1.5 x 10³/ μL, de los cuales el paciente presenta dos; valores de hemoglobina y neutrofilos bajos. Leucemia aguda tomando en cuenta la pancitopenia que comunmente presenta y la alta frecuencia con la que este tipo de cancer es causante de esta alteración. Ambas patologías demandan de biopsia de médula ósea para esclarecer su diagnóstico. Debido a esto el diagnóstico definitivo de la paciente se brinda después de la realización de esta prueba y otras descartando causas de pancitopenia.

2.2.4. Estudios de laboratorio indicados

Tabla 7 2-2: Biometria hemática

	RESULTADO	VALOR REFERENCIAL
Glóbulos blancos	1.3	4.32 – 10.42 ×10 ³ /uL
Neutrófilos	19.4	55 – 65%
	260	mm ³
Monocitos	5.1	4 – 8%
Linfocitos	74.3	25 – 35%
Eosinófilos	1.1	0.5 – 4.0%
Basófilos	0.1	0.0 – 0.5%
Glóbulos rojos	1.02	4.27 – 5.45 ×10 ⁶ /uL
Hematocrito	11.5	37.9 – 47%
Hemoglobina	3.80	12.70 – 16.20 g/dL
MCV	113.0	80.7 – 95.4 fL
MCH	37.6	27.5 – 32.6 pg
MPV	8.6	9.0 – 12.3 fL
Contaje de Plaquetas	30	194 – 382 ×10 ³ /uL
Grupo sanguíneo y Factor	O RH positivo	

Realizado por: Torres Sémpér, Jeancarlo, 2019.

Análisis:

Los resultados de esta biometría hemática ratifican la pancitopenia identificada inicialmente y añaden un valor de plaquetas que cumple con los criterios diagnósticos de anemia aplásica.

Frotis de sangre periferica:

Serie Roja: Presencia de anisocitocis y poiquilocitocis con predominio de lacrimocitos y microcitocis con hipocromía central marcada, aglomeraciones de eritrocitos en pilas de moneda (Roleaux)

Serie blanca: leucopenia confirmada

Plaquetas: presencia de microplaquetas

Análisis:

La presencia de eritrocitos de menor tamaño, forma variada predominantemente lacrimocitos, indican la presencia de formas inmaduras de celulas de estirpe roja que salen de la médula ósea en un intento por compensar la deficiencia de las mismas. La presencia del fenómeno de eritrocitos agrupados en “pila de monedas” podría correlacionarse con un estado inflamatorio, producto de la etiología de la anemia aplásica (autoinmunitaria).

Tabla 8 3-2: Perfil de coagulación

	RESULTADO	VALOR REFERENCIAL
Tiempo de tromboplastina TTP	25.10	20.00 – 45.00 seg
TP	17.40	10.00 – 13.50 seg
TP %	39.70	70.00 – 100.0 %
INR	1.59	0.10 – 2.00

Realizado por: Torres Sémpér, Jeancarlo, 2019.

Análisis:

Se evidencia una alteración del tiempo de tromboplastina, sin embargo, el valor del INR es normal por lo que se indica que esta variación no es mayor. No se alteran los tiempos de coagulación ya que los factores que se evalúan con los mismos no están afectados, sin embargo el número deficiente de plaquetas altera el proceso de coagulación normal.

Tabla 9 4-2:Química sanguínea

	RESULTADO	VALOR REFERENCIAL
Glucosa	96.0	74.0 – 106.0 mg/dL
Creatinina	0.63	0.55 – 1.02 mg/dL
BUN	12.9	7.0 – 18 mg/dL
PERFIL DE ELECTROLITOS		
Na (Sodio)	134.0	136.0 – 145.0 mmol/l
K (Potasio)	3.90	3.50 – 5.10 mmol/l
Cl (Cloro)	103.0	98.0 – 107.0 mmol/l

Realizado por: Torres Sémper, Jeancarlo, 2019.

Analisis:

En este examen no se evidencia alteraciones.

2.2.5. Tratamiento

1. Dieta blanda gástrica.
2. Cuidados de enfermería.
3. Control de signos vitales cada 6 horas.
4. Reposo absoluto.
5. Aislamiento respiratorio (uso de mascarilla, restringir visitas)
6. Medidas de protección
7. Cloruro de sodio al 0.9% 1000 cc pasar intravenoso a 40 ml/h
8. Cefazolina 1g intravenoso cada 8 horas.
9. Ranitidina 50 mg intravenoso cada 12 horas.
10. Hidrocortisona 100mg intravenoso cada 12 horas.
11. Metoclopramida 10 mg intravenoso cada 12 horas.
12. Paracetamol 500 mg via oral por razones necesarias.
13. Transfundir 8 concentrados de plaquetas en este momento (previamente se transfundió 3 concentrados de globulos rojos).
14. Control de hemoglobina y hematocrito transfusional.
15. Transferencia a tercer nivel urgente.

2.3. Seguimiento de caso clínico

En el día de ingreso al servicio de medicina interna del HPGDR (13/12/2018) paciente presentaría aparente reacción adversa a la cefazolina, por lo que se suspendería su administración. Imagen 3. En la misma fecha se reciben resultados de laboratorio postransfusión : Hb: 6.80 g/dL y Hto: 20.4%, lo que indica mejoría con respecto a los valores iniciales gracias a las medidas de transfusión de componentes sanguíneos que se instauraron.

El día 17/12/2018 al examen físico, a partir de la valoración por odontología, se identifica lesión infecciosa a nivel de premolares con retracción de encía y secreción por lo que se decide administrar amoxicilina 1 g via oral cada 8 horas, además se añade prednisona 20 mg via oral cada día en la mañana, se suspende la hidrocortizona. Dicho tratamiento se mantendría hasta la referencia a tercer nivel de la paciente.

La paciente es referida al Hospital Eugenio Espejo el día 19/12/2018, en donde sería valorada por especialista en hematología. En la historia clínica realizada en dicho hospital se registra hallazgo de adenopatía inguinal bilateral de 1.5 cm. Se dispone como plan diagnóstico la realización de aspirado medular con inmunofenotipos y citogenética, exámenes para citomegalovirus, Epstein Baar, parvovirus B19 y estudios inmunológicos ANA, ANCA, C3, C4, antismith, antifosfolipídicos, anticardiolipina.

Se indica el siguiente diagnóstico:

- Pancitopenia severa
- Leucemia aguda en estudio.

Se instaura el siguiente tratamiento.

1. Dieta blanda gastrica hipoproteica todo cocido sin lácteos
2. Cloruro de sodio 0.9% 1000 ml pasar intravenoso a 80 ml/hora.
3. Ampicilina sulbactam 3 g intravenoso cada 6 horas.
4. Omeprazol 40 mg intravenoso cada día

5. Paracetamol 1 g via oral cada 8 horas.

El día 20/12/2018 paciente presenta episodio de gingivorragia, además se reciben resultados de laboratorio con hemoglobina de 8 g/dL. Se decide realizar buchadas con ácido tranexámico dos veces al día, transfundir 1 concentrado de globulos rojos a goteo continuo en 3 horas y posteriormente se transfunde 6 concentrados de plaquetas.

Día 22/12/2018 por clínica del paciente se decide transfundir 1 concentrado de globulos rojos a goteo continuo en 3 horas.

Día 25/12/2018 se indica una Rx AP de tórax, por presentar tos en moderada intensidad, en la misma que no se encuentran hallazgos patológicos. Imagen 4.

Se reciben resultados de exámenes: ANCA, ANA, C3, C4, antismith, antifosfolipídicos, anticardiolipina, todos negativos.

Día 27/12/2018 se reciben resultados de inmunofenotipos, los cuales se reportan como “no concluyentes de leucemia aguda”.

Día 30/12/2018 se decide filiar pancitopenia con aplasia medular por lo que se añade al tratamiento los siguientes fármacos:

1. Prednisona 60 mg via oral cada día.
2. Ciclosporina 100 mg via oral cada 12 horas.
3. Tramadol 100 mg diluido en 200 ml de cloruro de sodio al 0.9% pasar intravenoso cada 8 horas.

En la misma fecha paciente presentas picos febriles después de haberse mantenido afebril, por lo que se cataloga con fiebre de foco a determinar, se rota antibioticoterapia y se decide compensar con hemocomponentes por anemia y trombocitopenia severa. Se añade al tratamiento:

1. Ciprofloxacino 400 mg intravenoso cada 12 horas.
2. Cefepime 2 g intravenoso cada 8 horas.
3. Transfundir 1 concentrado de globulos rojos intravenoso en 3 horas a goteo progresivo
4. Transfundir 6 concentrados de globulos rojos intravenoso a chorro.

Día 01/01/2019 se reciben resultados de exámenes de laboratorio con relación a citomegalovirus y Epstein Baar. Se evidencia virus Epstein Baar 25 copias por lo cual se decide anexar antiviral para cubrir dicho espectro. Se añade al tratamiento:

1. Aciclovir 800 mg via oral cada 6 horas.

Día 02/01/2019 se decide realizar biopsia de médula ósea y pruebas citogénéticas de la muestra, las mismas que son negativas. El estudio concluye: “Muestra de difícil estudio por marcada hipocelularidad donde se identifica predominio de linfocitos B de fenotipo inmaduro y 6% de blastos de fenotipo B”.

Día 03/01/2019 se indica transfundir un concentrado de glóbulos rojos en bolo, además tomografía simple y contrastada de cráneo, cuello, tórax, abdomen y pelvis para descartar presencia de neoplasias e infiltración a médula ósea. Dichos estudios imagenológicos no reportan hallazgos patológicos. Imágenes 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11. Se recibe además resultados de parvovirus B19 los mismos que son negativos.

Día 04/01/2019 se decide transfundir un concentrado de glóbulos rojos en 3 horas a goteo progresivo. Se indica alta al paciente, con el siguiente tratamiento:

1. Ciclosporina 100 mg via oral cada 12 horas.
2. Prednisona 60 mg via oral cada 24 horas.
3. Ciprofloxacino 500 mg via oral cada 12 horas.

Día 09/01/2019 se realiza control por consulta externa. Paciente no refiere molestias y no se realizan hallazgos patológicos al examen físico, se mantiene tratamiento. Se indica consulta de control 23/01/2019,

Día 20/01/2019 realizo visita domiciliaria a la paciente, quien refiere astenia marcada. Al examen físico presenta lesiones petequiales a nivel de región infraclavicular izquierda, muñecas y miembros inferiores. Imágenes 12, 13, 14, 15. Abdomen: suave, depresible, doloroso levemente a la palpación profunda de forma difusa, ruidos hidroaéreos presentes.

Día 21/01/2019 paciente es referida al HPGDR desde el Hospital de Alausí, por presentar cuadro clínico de dolor abdominal de aproximadamente 17 horas de evolución que se acompaña de náusea que llega al vómito y deposiciones diarreicas. Al examen físico dolor en hemiabdomen derecho con focalización en fosa iliaca derecha, McBurney positivo. Es

ingresada a críticos en el servicio de emergencia donde valora cirujano y determina diagnóstico de apendicitis, además de la necesidad de referir a un tercer nivel. Se realiza ecografía de abdomen superior y pélvico la misma que concluye lo siguiente: edema de la grasa mesentérica en fosa iliaca derecha, asociado a signos inflamatorios del ciego, a descartar tiflitis. Imágenes 16 y 17.

Día 22/01/2018, paciente permanece con inestabilidad hemodinámica toda la madrugada se cataloga potencialmente como choque mixto hipovolémico vs distributivo séptico, con soporte de vasoactivos los mismos que no se pueden disminuir o retirar. En la mañana se evidencia síncope súbito y neurodeterioro, por componente trombocitopénico no se descarta accidente cerebrovascular hemorrágico como posibilidad inicial. Paciente presenta parada cardio respiratoria, permanece en ritmo refractario no desfibrilable (asistolia) por lo cual fallece.

Tabla 10 5-2: Biometrías hemáticas de evolución

BIOMETRIA	16/12/2018	18/12/2018	20/12/2018	25/12/2018	30/12/2018	03/01/2019	09/01/2019	21/01/2019	VALOR REFERENCIAL
Glóbulos blancos	1.5	0.7	1.9	1.8	1.04	1.15	1.56	0.50	4.32 – 10.42 ×10 ³ /uL
Neutrófilos	20.7	18.5						50.6	55 – 65%
			90	80	60	70	150		mm ³
Monocitos		2.9						4.1	4 – 8%
			20	20	20	20			mm ³
Linfocitos	74.8	77.4						42.4	25 – 35%
			1860	1700	950	1060			mm ³
Eosinófilos		0.8						1.1	0.5 – 4.0%
				10		0			mm ³
Basófilos		0.4						1.8	0.0 – 0.5%
				0		0			mm ³
Glóbulos rojos		2.34							4.27 – 5.45 ×10 ⁶ /uL
Hematocrito	22.2	23.5	23	29.10	23	24.50	35	26.5	37.9 – 47%
Hemoglobina	7.5	8.10	8.4	10.30	8.2	8.50	11	8.70	12.70 – 16.20 g/dL
MCV	101	100						92	80.7 – 95.4

									fL
MCH		34.4						30.3	27.5 – 32.6
									pg
MPV		7.6							9.0 – 12.3 fL
Contaje de Plaquetas	43	34	22	27	13	20	11	1	194 – 382
		(contaje manual en placa/m ³)							×10 ³ /uL

Realizado por: Torres Sémpér, Jeancarlo, 2019.

Análisis:

Se puede observar que los valores de glóbulos blancos de la paciente tanto el valor total como las líneas celulares individuales mejoraron con la instauración de la terapia inmunomoduladora, al filiarse la pancitopenia con aplasia medular. Los valores de los linfocitos fueron siempre mayores a los de los otros leucocitos, esto probablemente por el origen autoinmunitario de la anemia aplásica, en donde linfocitos tipos CD4, CD8 y NK debido a la producción de INF - γ afectan a las CM en la médula ósea. Los valores de las plaquetas, tuvieron un descenso progresivo. Se evidencia que el día de ingreso de la paciente al HPGDR por apendicitis aguda, los valores de leucocitos alcanzaron su punto mas bajo, siendo los neutrófilos predominantes en esta circunstancia y no los linfocitos como típicamente sucedía, esto probablemente por el proceso infeccioso que presentaba la paciente. Las plaquetas alcanzaron de la misma forma sus valores más bajos en este fecha.

2.4. Diagnóstico diferencial

Tabla 116-2: Diagnóstico diferencial. Síndrome Mielodisplásico

Síndrome mielodisplásico	Caso clínico
Antecedente de gingivorragia. Palidez generalizada, petequias, adenopatías inguinales.	Presente
Citopenia constante en al menos una de las líneas celulares: eritroide (Hb< de 11 g/dl), granulocítica (neutrófilos < 1.5x10 ⁹ /l) o megacariocítica (plaquetas <100x10 ⁹ /l).	Presente

Displasia en al menos 10% de la celularidad medular, en al menos una de las líneas celulares eritroide, granulocítica y/o megacariocítica o >15% de sideroblastos en anillo.	Ausente
--	---------

Fuente: (Luzzato y Risitano, 2018: pp. 1-19).

Elaborado por: Torres Sémper, Jeancarlo, 2019.

Tabla 12 7-2: Diagnóstico diferencial. Hemoglobinuria paroxística nocturna

Hemoglobinuria paroxística nocturna	Caso clínico
Antecedente de gingivorragia. Palidez generalizada, petequias, adenopatías inguinales.	Presente
Hemólisis severa	Ausente
Tendencia a la trombosis	Ausente
Citopenia con valores altos de reticulocitos	Ausente
Altos valores de lactato deshidrogenasa	No se dispone de la prueba
Hiperplasia eritroide en la médula ósea	Ausente

Fuente: (Luzzato y Risitano, 2018: pp. 1-19).

Realizado por: Torres Sémper, Jeancarlo, 2019.

Tabla 13 8-2: Diagnóstico diferencial. Leucemia aguda

Leucemia aguda	Caso clínico
Antecedente de gingivorragia. Palidez generalizada, petequias, adenopatías inguinales.	Presente
Pruebas citogenéticas: E2A/PBX, CBFb – MYH11, RUNX1 – RUNX1T1	Ausente

Elaborado por: Torres Sémper, Jeancarlo, 2019.

Tabla 14 9-2: Diagnóstico diferencial. Anemia aplásica adquirida

Anemia aplásica adquirida	Caso clínico
Hb: <10 g/dL	Presente
Plaquetas: <50 x 10 ³ / μL	Presente
Neutrófilos: <1.5 x 10 ³ / μL	Presente
Médula ósea hipocelular (menos de 25% de tejido hematopoyético en la celularidad total)	Presente
Ausencia de infiltrado anormal o fibrosis.	Presente

Fuente: (Clucas et al., 2019: pp. 152-159).

Realizado por: Torres Sémper, Jeancarlo, 2019.

Tabla 15 10-2: Diagnóstico diferencial. Origen anemia aplásica adquirida

Anemia aplásica adquirida	
Causas	Caso clínico
Altas dosis de radiación	Paciente no presenta antecedente
Agentes citotóxicos: ciclofosfamida, busulfan, fludarabina.	Paciente no consumía dicha medicación
Reacciones idiosincrásicas a drogas no citotóxicas.	Paciente no se encontraba ingiriendo medicación al presentar clínica asociada a pancitopenia.
Infecciones virales.	Los resultados de las pruebas fueron negativos para

	Citomegalovirus, Parvovirus B19
Virus de Hepatitis, Citomegalovirus, parvovirus B19	Clinica no sustentaba patología hepática y las pruebas para los dos últimos virus fueron negativas. (Basnayake, Kannagara, Athauda, Welagedara, & Hemachandra, 2016).
Epstein Barr	Si bien la prueba para este virus fue positiva, se demanda de fiebre recurrente, esplenomegalia y evidencia de hemofagocitosis en la biopsia de médula ósea para sustentar la asociación, elementos que no estuvieron presentes.
Idiopática	

Realizado por: Torres Sémpér, Jeancarlo, 2019.

2.4.1. Diagnóstico definitivo:

Anemia aplásica adquirida idiopática

2.4.2. Tratamiento

1. Ciclosporina 100 mg via oral cada 12 horas.
2. Prednisona 60 mg via oral cada 24 horas.
3. Ciprofloxacino 500 mg via oral cada 12 horas.

CAPITULO III

3. HALLAZGOS

3.1. Discusión

La AAa, no es un diagnóstico común. El hallazgo de pancitopenia en un paciente determina el inicio de una investigación amplia que debe considerar una gran gama de patologías que presentan esta característica, iniciando por aquellas que son mas frecuentes y conocidas en nuestro medio, aunque de prevalencia baja en general, hasta aquellas de las cuales aún no se conoce lo suficiente y son sumamente raras.

La AAa idiopática, es un diagnóstico que solo puede considerarse una vez que se hayan descartado multiples patologías, principalmente aquellas de origen neoplásico. En este caso, el estudio inicial se oriento específicamente a la leucemia aguda como causa de la pancitopenia, teniendo en consideración que los resultados de los estudios citogenéticos en primer lugar, previo a la realización de los estudios inmunofenotipicos, hubieran marcado la pauta para la mayor investigación de otras patologías causantes de pancitopenia. Las pruebas inmunofenotípicas hubieran tenido mayor impacto si se hubieran realizado en el contexto de una alteración génica que permita sospechar de leucemia aguda.

La realización de una biopsia de médula ósea, además de un aspirado medular, que nos permita descartar patologías como HPN ó síndromes mieloproliferativos, adquiere aun mayor relevancia una vez que las pruebas para leucemia aguda no sean concluyentes. En este caso, la biopsia permitió determinar características morfológicas y de concentración celular en el tejido óseo claves, que permitieron encaminar el estudio hacia la AAa.

Una vez sentado el diagnóstico de AAa, se propone el reto de indagar la causa del fallo medular, que en este caso resulto complejo, teniendo en cuenta que antecedentes de exposición a radiación o fármacos citotóxicos estuvieron descartados desde la primera consulta. Las causas infecciosas surgen entonces como una etiología a considerarse. Si bien en este caso se descartaron infecciones virales por citomegalovirus o parvovirus B19, existio un resultado positivo para Epstein Barr.

La pancitopenia asociada a este virus esta dada en el contexto del denominado síndrome hemofagocítico cuyos criterios diagnósticos incluyen citopenias (las cuales presentaba el paciente), estudios de química sanguínea (valores de triglicéridos, fibrinógeno) y hallazgos en la biopsia de médula ósea (hematofagocitosis), criterios que pudieron indagarse de manera más amplia para descartar aún con mayor sustento esta posible etiología.

En relación al tratamiento, las medidas de sostén, inmunoglobulina anti timocítica y ciclosporina constituyen la primera línea. La ciclosporina, el corticoide y la cobertura antibiótica parecieron ser suficientes para mantener estable al paciente en este caso, sin embargo, la dificultad para acceder a una atención especializada de forma regular, acorde con la peculiar patología en estudio, constituyo un factor relevante para poder realizar un seguimiento estrecho al paciente que permitiera identificar exacerbaciones que demanden de tratamiento inmediato. El tratamiento con inmunoglobulina anti timocítica o el trasplante de medula ósea fueron opciones terapéuticas cuya viabilidad no pudo ser analizada en este paciente.

CONCLUSIONES

La AAa es una entidad muy poco estudiada en nuestro medio y de la cual aún no se conoce el mecanismo etiopatogénico exacto.

La pancitopenia es un hallazgo de laboratorio que debe impulsar el estudio de las múltiples patologías que la causan, tomando en cuenta la prevalencia de las mismas y realizando pruebas esenciales para el diagnóstico diferencial, que permitan avanzar hacia patologías menos frecuente pero que no pueden dejar de considerarse en estas circunstancias.

La falta de investigación de la AAa en nuestro medio, hace que la probabilidad de diagnosticar dicha entidad disminuya, subestimando su prevalencia e imposibilitando por lo tanto disponer de opciones terapéuticas que permitan tratar a pacientes en graves condiciones.

BIBLIOGRAFÍA

Machín García, Sergio.; Svarch, Eva.; Dorticos Balea, Elvira. “Aplasia Medular. Actualización”. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [en línea], 1999, (Cuba) 15(2), pp. 79-90. [Consulta: 15 de febrero 2019]. ISSN 1561-2996. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol15_2_99/hih01299.pdf

Clucas, Danielle.; Fox, Lucy C.; Wood, Erica M.; Hong, Frank S.; Gibson, John.; Bajel, Ashish.; Szer, Jeff.; Blombery, Piers.; McQuilten, Zoe K.; Hiwase, Devendra.; Firkin, Frank.; Cole-Sinclair, Merrole F. “Revisiting acquired aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management”. *Internal Medicine Journal* [en línea], 2019, (Australia) 49(2), pp. 152-159. [Consulta: 15 de febrero 2019]. ISSN 1445-5994. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30324755>

Salido Fierrez, E.; Cabañas Perianes, V.; Moraleda Jiménez, J.M. “Anemia aplásica. Hemoglobinuria paroxística nocturna”. *Medicine* [en línea], 2016, (España) 12(20), pp. 1159-1169. [Consulta: 15 de febrero 2019]. ISSN 0304-5412. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-anemia-aplasica-hemoglobinuria-paroxistica-nocturna-articulo-S030454121630186X>

León, Pilar.; Cardemil, Daniela.; Osorio, Rocío.; Peña, Camila.; Valladares, Ximena.; Puga, Bárbara.; Cabrera, María Elena. “Aplasia medular adquirida, experiencia en un hospital público de referencia”. *Revista Médica de Chile* [en línea], 2018, (Chile) 146(2), pp. 175-182. [Consulta: 15 de febrero 2019]. ISSN 0034-9887. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000200175

Luzzatto, Lucio.; Risitano, Antonio M. “Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia”. *British Journal of Haematology* [en línea], 2018, (Inglaterra) 182(6), pp. 758-776. [Consulta: 15 de febrero 2019]. ISSN 1365-2141 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29974931>

Elena, Graciela.; Milovic, Vera.; Ramos, Anahí.; Rossi, Blanca de los Milagros.; Touliet, Valeria. Síndromes de fallo medular. *Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento* [en línea], 2017, (Argentina)

Basnayake, B., Kannangara, T., Athauda, B., Welagedara, W., & Hemachandra, K. Epstein - Barr Virus Associated Hemophagocytic Syndrome. *Journal of Case Reports*, 2016. 210-213.

Killick, S., Bown, N., Cavenagh, J., Dokal, I., Foukaneli, T., Hill, A., Marsh, J. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *British Journal Of Haematology*, 2015.187-207

ANEXOS

Anexo A: Imágenes



Imagen 1 Petequias en región escapular derecha



Imagen 2 Petequias en región abdominal

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS**

1. INFORMACIÓN DEL PACIENTE							
NOMBRE O INICIALES DEL PACIENTE		EDAD	SEXO	PESO	TALLA	N° HISTORIA CLÍNICA	
Clara Elizabeth Rolán Toaquiza		23	F <input checked="" type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	63,2		282369	
2. INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA				Fecha inicio de RAM:	Fecha Fin de Ram:		
DESCRIPCIÓN DE LA RAM: Paciente que aproximadamente una hora posterior a la administración de antibioterapia Cefazolina 1gr, primera dosis, presentando rash alérgico en región cutánea del rostro y edema periorbitario				HISTORIA CLÍNICA RELEVANTE DEL PACIENTE: Paciente refiere que hace 15 días a su ingreso presenta gingivorragia de moderada cantidad pero permanente por lo que recibe tratamiento en facultativo particular, pero al exacerbarse el cuadro con cefalea y astenia generalizada por lo que acude a consulta privada donde solicitan exámenes de laboratorio con cifras hematológicas alarmantes y es referida a esta casa de salud al momento en espera de transferencia a 3er Nivel			
3. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO (Información de los medicamentos administrados. Marque con una X los medicamentos sospechosos)							
NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	LOTE	FECHA INICIO	FECHA FIN	DOSIS DIARIA	VIA DE ADMINIS.	INDICACIÓN
1. Cefazolina	Cefazolina	0818027	13/12/18	13/12/18	1gr	Intra venosa	2gramo / 8 horas
2.							
3.							
4.							
5.							
4. DESENLACE							
RAM desapareció al suspender el medicamento? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		RAM desapareció al reducir la dosis del medicamento? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		RAM reapareció al administrar de nuevo el medicamento? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		Morial <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> Recuperado sin secuelas <input checked="" type="checkbox"/> En recuperación <input type="checkbox"/> NO recuperado <input type="checkbox"/> Desconoce <input type="checkbox"/> Malformación <input type="checkbox"/> Requirió o prolongó hospitalización <input type="checkbox"/> Otro (especificar)	
5. INFORMACIÓN DEL NOTIFICADOR							
NOMBRE:		PROFESIÓN:		LUGAR DE TRABAJO:			
DIRECCIÓN:				TELÉFONO:		FIRMA:	
MAIL:							
6. SOLO PARA USO DE CNFV Y COMITES DE FV. CLASIFICACIÓN DE RAM							
IMPUTABILIDAD:				GRAVEDAD:		CÓDIGO ATC:	ÓRGANO AFECTADO:
PBD	PBB	PSB	DUD	L	M	G	región cutánea
FECHA Y SELLO DE EVALUACIÓN							
N° NOTIFICACIÓN:				FECHA DE NOTIFICACIÓN:			
PROVINCIA: Chimborazo		RAM HA SIDO COMUNICADA POR OTRA VIA NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> (especificar)		TIPO DE INFORME: INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/>		ORIGEN: AMBULATORIO <input type="checkbox"/> HOSPITALARIO <input checked="" type="checkbox"/>	

Imagen 3 Reporte de reacción adversa medicamentosa



Imagen 4 Rx de AP de Tórax

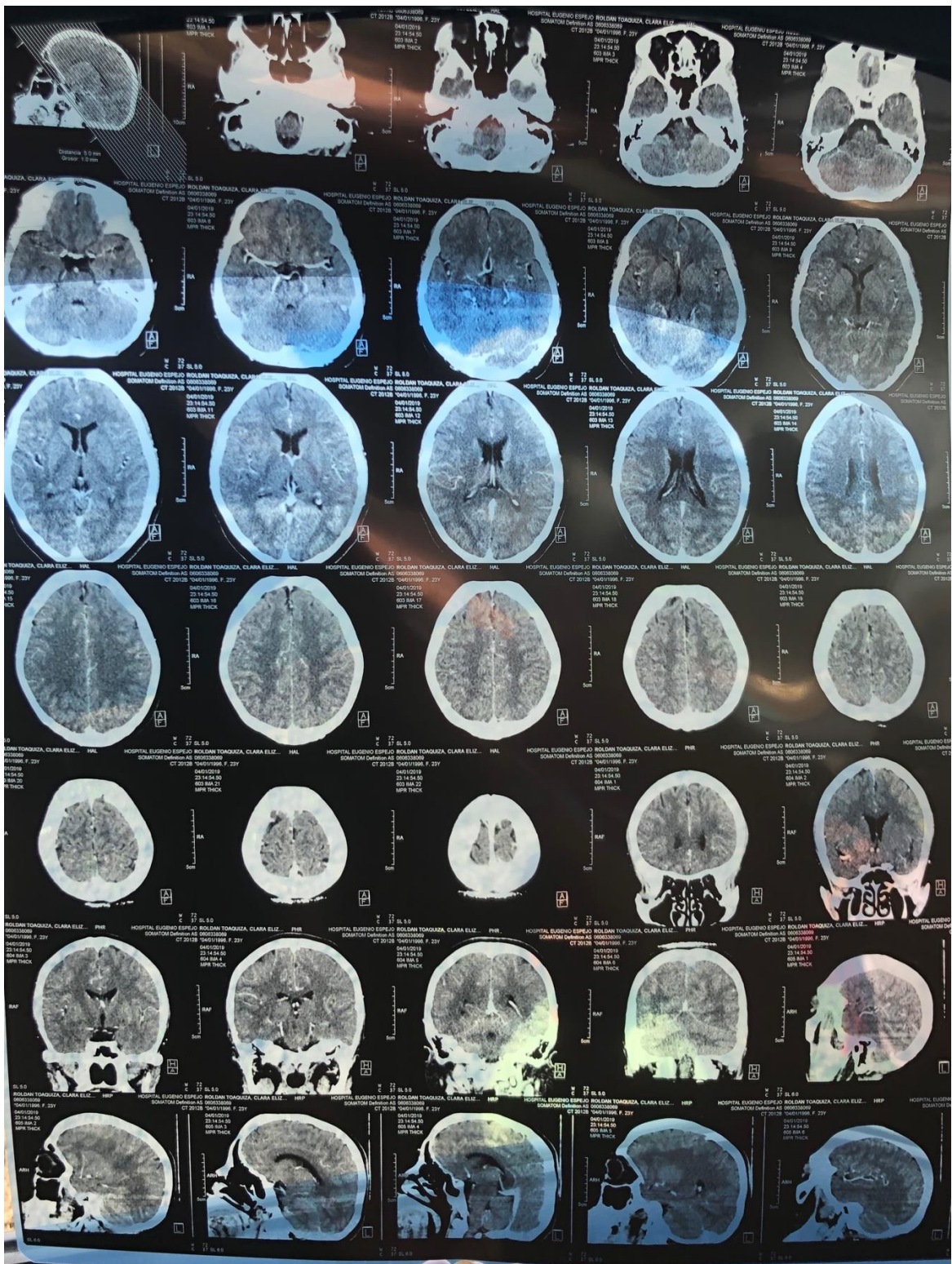


Imagen 5 TAC contrastada de cráneo.

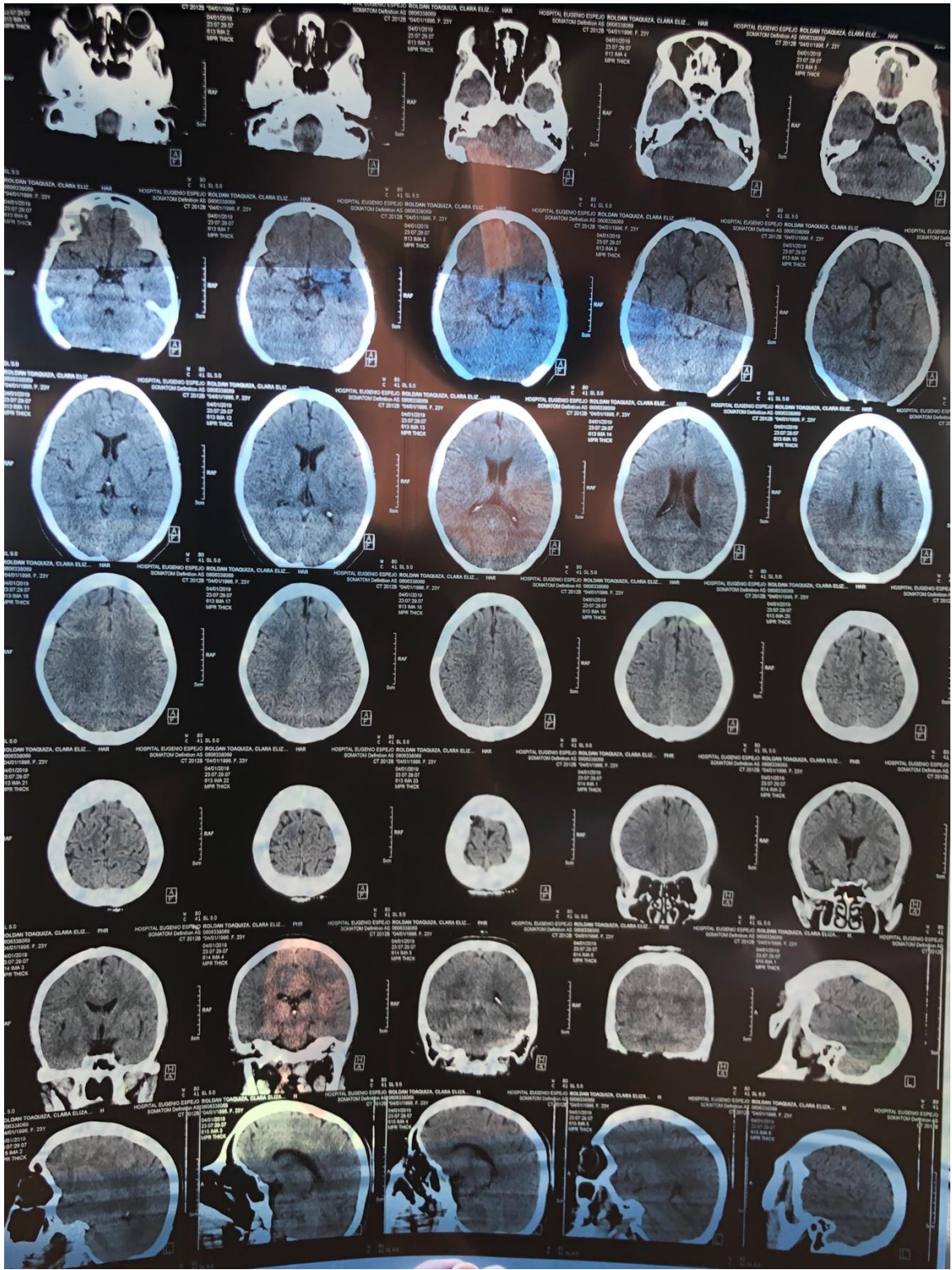


Imagen 6 TAC Simple de cráneo.

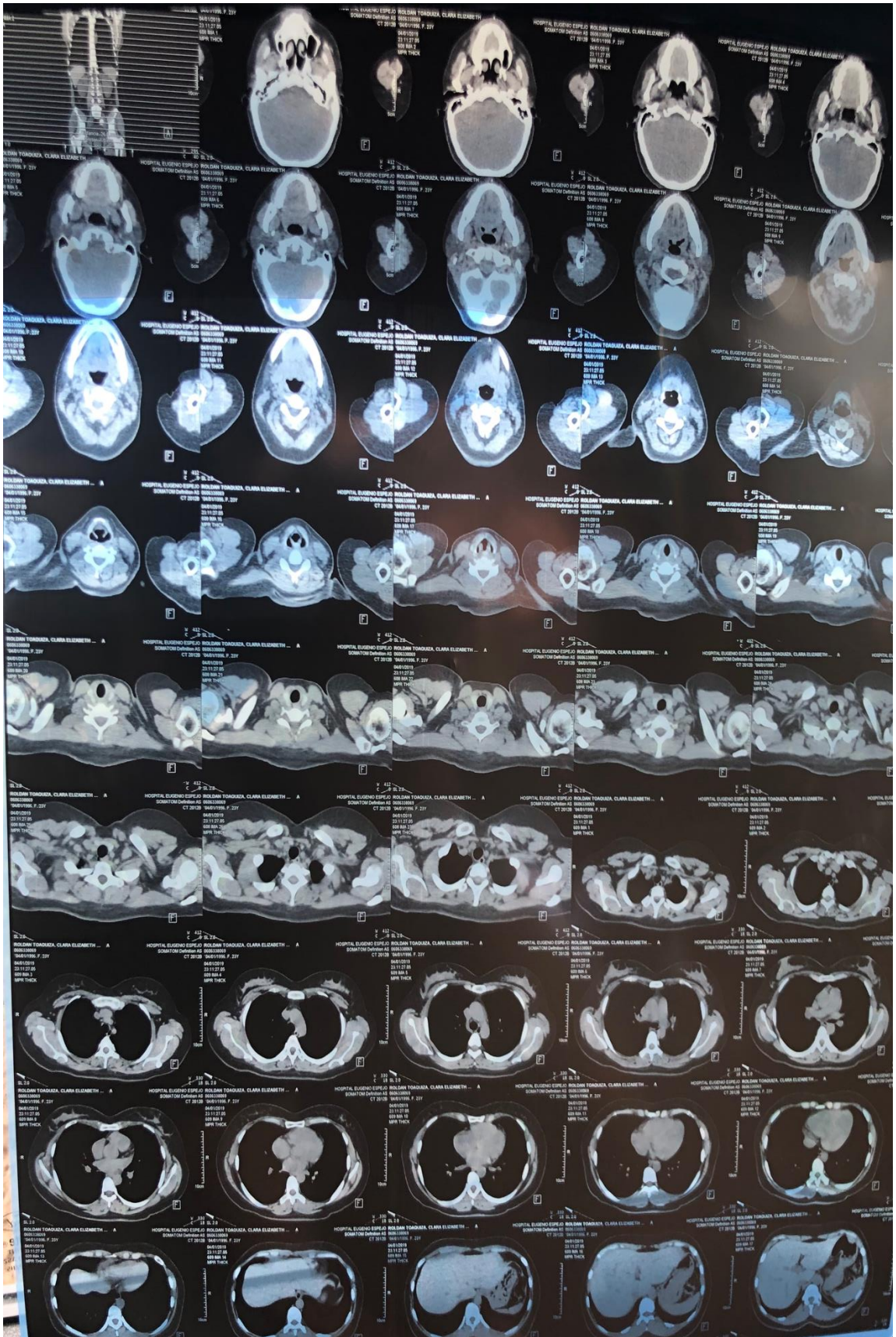


Imagen 7 TAC Simple de cuello y tórax.



Imagen 8 TAC contrastada de tórax.

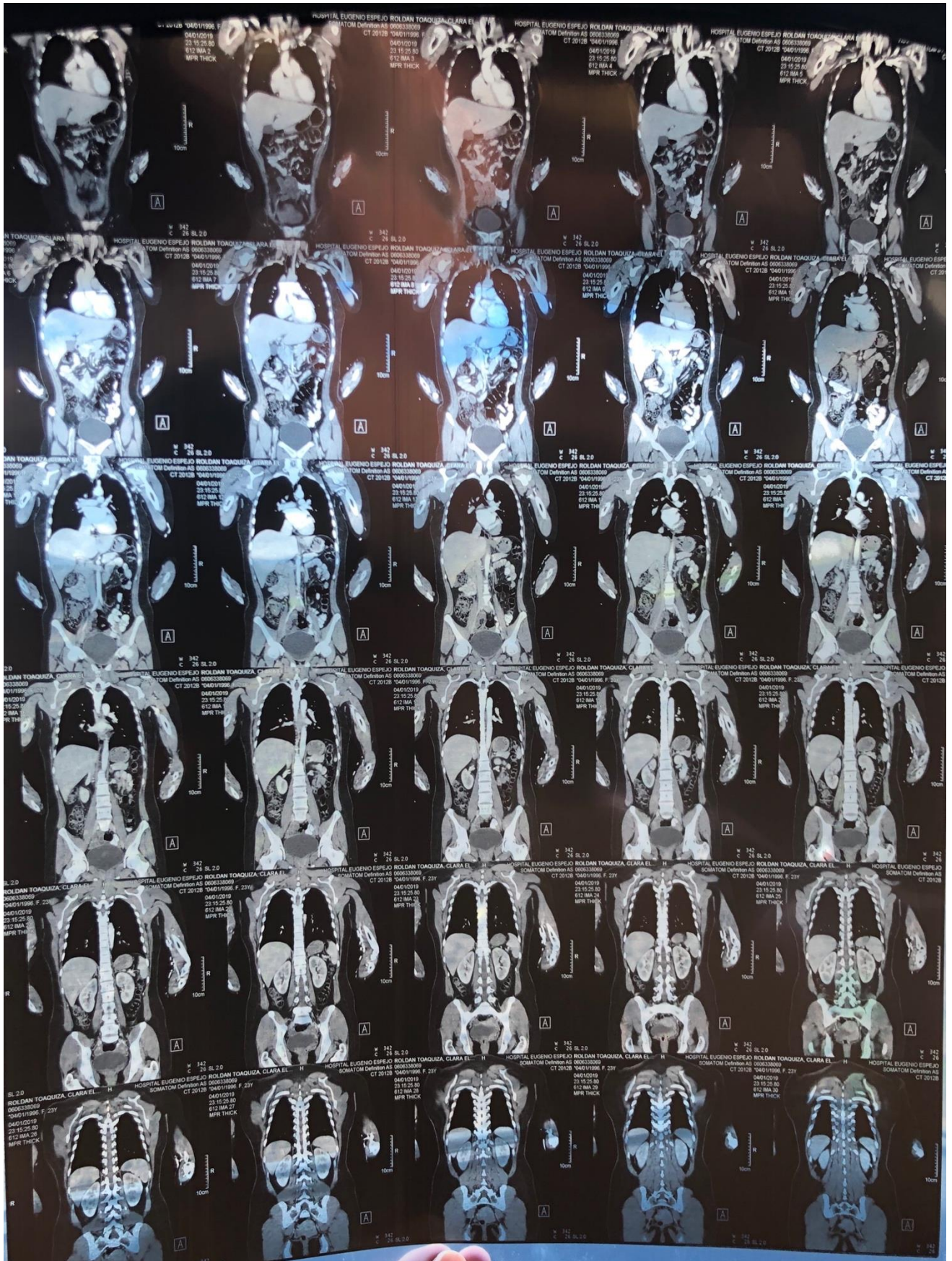


Imagen 9 TAC contrastada de tórax, abdomen y pelvis.

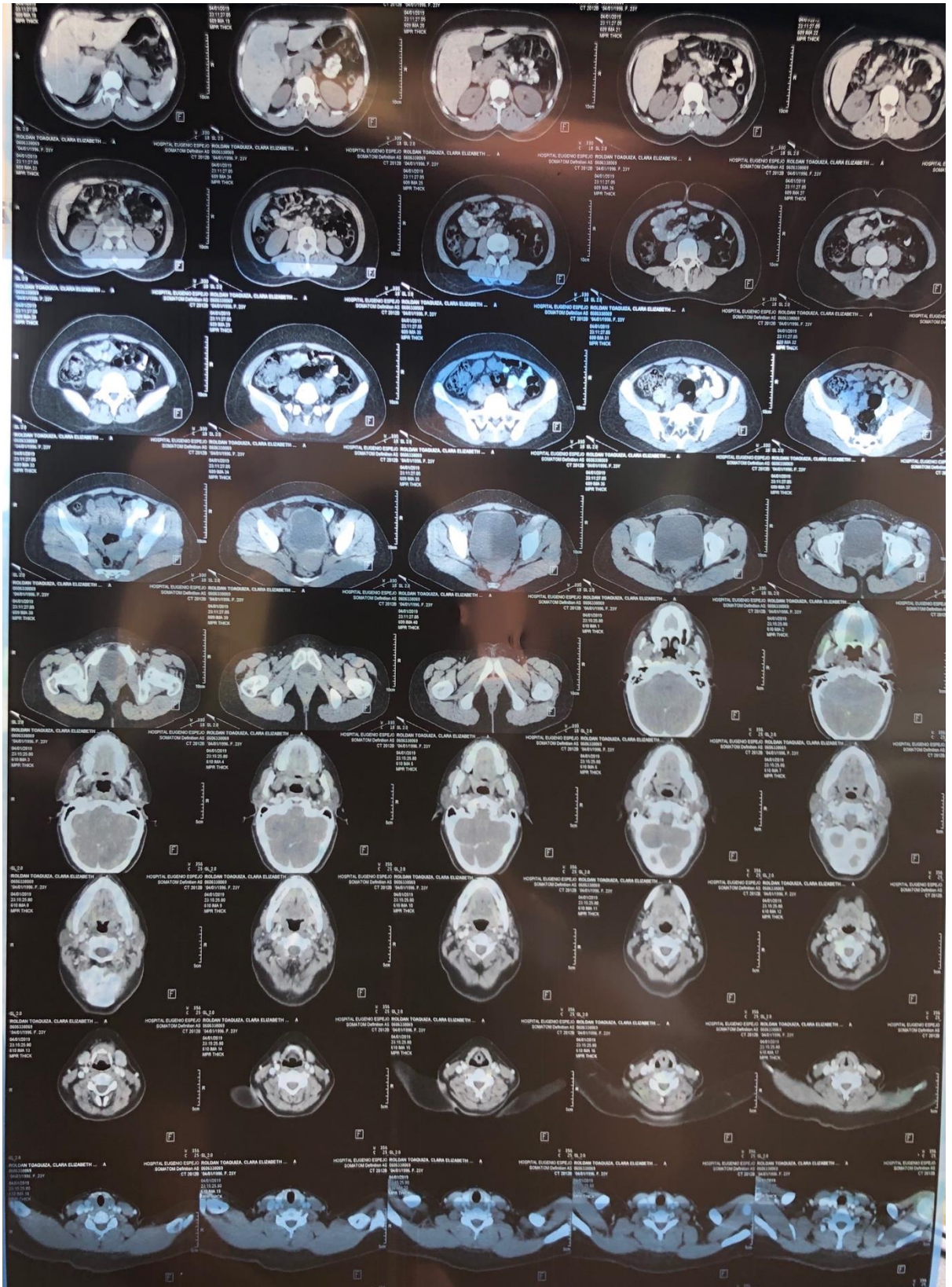


Imagen 10 TAC contrastada de cintura escapular, abdomen y pelvis.

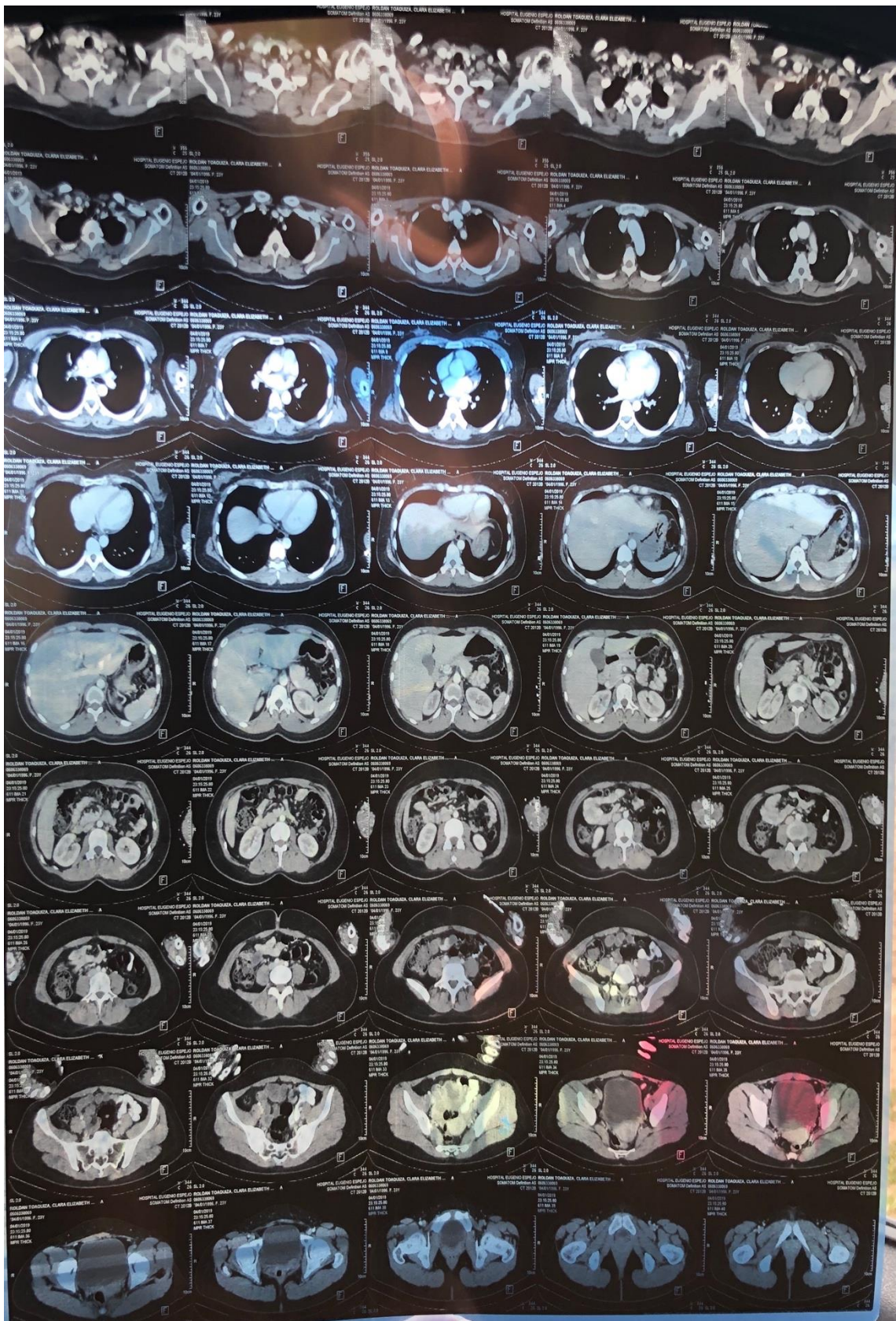


Imagen 11 TAC contrastada de abdomen y pelvis.



Imagen 12 Petequias región infraclavicular derecha



Imagen 13 Petequias en tercio distal cara anterior de antebrazo izquierdo.



Imagen 14 Petequias en tercio distal cara anterior de antebrazo derecho.



Imagen 15 Petequias diseminadas en miembros inferiores.

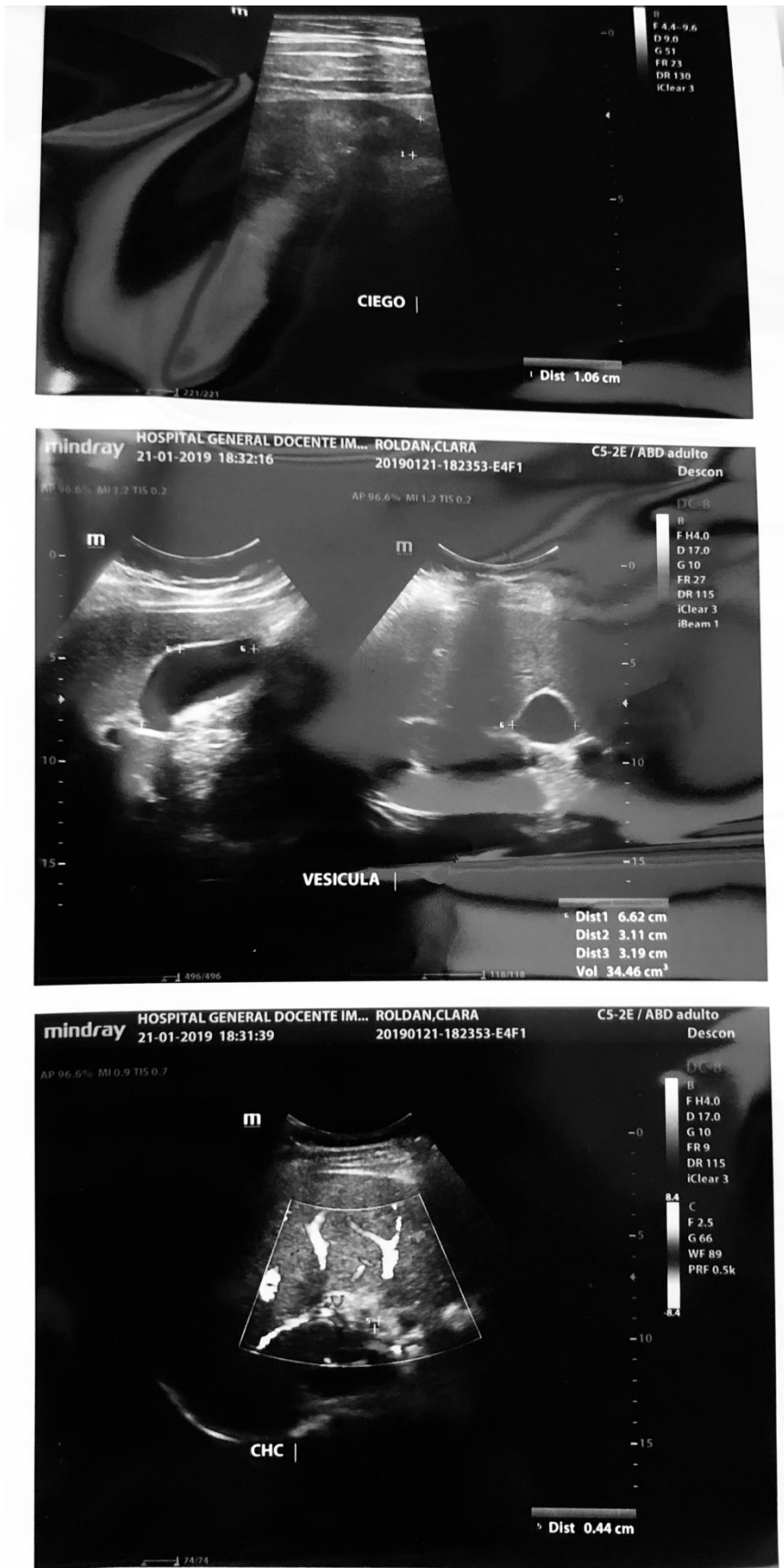


Imagen 16 Ecografía de Abdomen superior y Pélvico



Imagen 17 Ecografía de Abdomen Superior y Pélvico