

CONSIDERACION DE ALGUNOS PROBLEMAS QUE PLANTEA LA ANEMIA REFRACTARIA¹

SAMUEL DORANTES,^{2,3} CARLOS ALVAREZ-AMAYA,³ GERMÁN ALFÉREZ³
Y ROGELIO PAREDES³

Se presentan en forma resumida las observaciones realizadas en niños con diagnóstico de anemia refractaria que ingresaron al Hospital Infantil de México entre 1957 y 1969 y se comentan en relación con las observaciones realizadas en otros centros.

Al buscar explicación sobre el hecho que entre 1957 y 1962, unos niños habían respondido satisfactoriamente a nuevas formas de tratamiento y otros no, se encontró una respuesta favorable fundamentalmente en aquellos que tenían más de 500 neutrófilos por mm³ de sangre, más de 10% de neutrófilos maduros en médula ósea y más de 2% de reticulocitos. Observaciones en un total de 239 pacientes estudiados en el hospital y en otros centros, han confirmado el valor de estos datos en el pronóstico de los pacientes, con implicaciones importantes en el manejo global de estos enfermos.

En los procesos infecciosos de estos pacientes, puede jugar algún papel, el descenso de la concentración de IgG, IgA o IgM.

No se encontró una respuesta única de los neutrófilos a la infección: la caída de los mismos durante un brote febril se observó principalmente en procesos infecciosos severos. La mitad de las septicemias que se acompañaron de descenso en los neutrófilos, fueron causadas por gérmenes Gram negativos.

En el estudio comparativo de los efectos terapéutico y colaterales de testosterona y androstenolona, se concluyó que debe eliminarse la aplicación parenteral y que puede utilizarse la androstenolona, sin mengua del efecto terapéutico. (GAC. MÉD. MÉX. 100: 1149, 1970).

EN ESTA comunicación se utiliza el término de anemia refractaria para designar una condición caracterizada

por anemia determinada por un defecto severo en la eritropoyesis, que no está ligada a infección, proceso maligno, endocrinopatía, insuficiencia renal crónica, ni deficiencia de factor nutricional conocido; está acompañada en la ma-

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 20 de mayo de 1970.

² Académico numerario.

³ Hospital Infantil de México.

yor parte de los casos de plaquetopenia, neutropenia e imagen de aplasia de la médula ósea, aunque ésta puede presentar grados variables de celularidad; cuando existe la última situación se observa como regla general, deterioro progresivo de la imagen de la médula, en el paciente dejado a su evolución natural. El término es por lo tanto sinónimo de anemia aplásica, cuando dentro de ésta se incluyen aún los casos en los que la médula ósea es hipocelular, normocelular o hipercelular.¹⁻⁴

Se justifica plenamente la discusión del tema, por el elevado índice de letalidad de la condición, y porque la atención de estos pacientes requiere de las instituciones hospitalarias: trabajo muy satisfactorio en los laboratorios de Hematología y Bacteriología, instalación adecuada que permita sustraer al enfermo del contacto con agentes químicos que se utilizan comúnmente en los hospitales y que elimine las posibilidades de infección intrahospitalaria, buenos recursos desde el punto de vista del banco de sangre y finalmente, medicamentos costosos.

Este trabajo, tiene por objeto dar a conocer en forma resumida, los resultados de las observaciones llevadas a cabo sobre esta enfermedad en el Hospital Infantil de México, durante los últimos años, dirigiendo la atención hacia las implicaciones pronósticas y diagnósticas de las cifras de neutrófilos por una parte y por la otra hacia los resultados obtenidos con el tratamiento comparativo a base de testosterona y androstenolona.

Todos los pacientes que constituyeron la base de estas observaciones, lle-

naron los requisitos de diagnóstico señalados en el primer párrafo y para satisfacerlos, se recurrió a los métodos de estudio señalados en una comunicación anterior.³ Cuando en estos pacientes se presentaba un episodio de infección, se manejaba en general en la forma descrita por Alférez y colaboradores.⁵

Valor pronóstico y diagnóstico de la cifra de neutrófilos

Al llevar a cabo en 1962, una valoración del tratamiento de esta condición, se llegó a la conclusión de que la transfusión de sangre fresca con equipo de plástico, el empleo de testosterona y corticoesteroides y la práctica de esplenectomía, esta última sólo en casos en quienes se demostraba una condición hematológica muy especial,⁶ habían mejorado en forma muy clara el pronóstico de la anemia refractaria. Al buscar explicación al hecho evidente de que unos niños habían respondido al tratamiento y otros no, se encontró que estas medidas habían beneficiado fundamentalmente a los pacientes que tenían a su ingreso más de 2% de reticulocitos, más de 500 neutrófilos por milímetro cúbico de sangre y más de 10% de neutrófilos maduros en la médula ósea.⁷

Como estos hallazgos tenían implicaciones trascendentes, se decidió revalorar la situación tres años después, cuando se disponía de un total de 54 pacientes y se encontró que de 25 niños que tenían a su ingreso 500 neutrófilos o menos por mm³ de sangre, fallecieron 22 y que en cambio, de los pacientes

que ingresaron con más de 500 neutrófilos, fallecieron 8 y se recuperaron 21; la diferencia era significativa con p inferior a 0.001; la tabla 1 ilustra la relación entre el número de neutrófilos y el pronóstico. También se encontró que cuando la médula ósea contenía 10% de neutrófilos maduros o menos, la posibilidad de muerte era mayor, dado que en estas condiciones fallecieron 20 pacientes y sólo se recuperaron dos; la diferencia en evolución con los pacientes que tenían más de 10% de neutrófilos maduros en médula ósea, era significativa con una p inferior a 0.005. Aunque se trate de un renglón diferente, es conveniente señalar que también se encontró diferencia significativa si los pacientes tenían 2% o menos de reticulocitos o una cifra mayor.³ A conclusiones semejantes, llegaron Najean y sus colaboradores, empleando un sistema diferente de valoración en 116 casos: clasificaron las pancitopenias idiopáticas en formas agudas, que eran

cuadros muy graves que determinaron la muerte en 6 meses o en menos; formas subagudas que determinaron la muerte en el segundo semestre de su evolución y finalmente, en formas crónicas con una evolución superior a un año y de las cuales sobrevivían en el momento del informe las tres quintas partes de los pacientes. Encontraron diferencia significativa entre las cifras de neutrófilos por mm^3 correspondientes a los dos primeros grupos y la encontrada en el tercer grupo, ya que el primero tenía un promedio de 1070, el segundo de 990 y el tercero de 1740 neutrófilos por mm^3 . También encontró relación entre la cifra de reticulocitos por mm^3 y la evolución de los pacientes.⁸ En una serie de 69 pacientes recientemente descrita por Sánchez Medal y colaboradores,⁴ se encontró que de 24 pacientes que ingresaron con 500 neutrófilos o menos, murieron 18 y se recuperaron 6, mientras que de 45 enfermos que ingresaron con más de 500 neutrófilos o menos, murieron 18 y se recuperaron 27; la diferencia era significativa con p inferior a 0.01. También existía relación entre la cifra inicial de reticulocitos y la evolución, dado que de aquellos pacientes que ingresaron con más de 1% de reticulocitos murieron 5 y sobrevivieron 18, mientras que de aquellos que ingresaron con una cuenta de 1% o menos, murieron 31 y sobrevivieron 15; la diferencia era significativa con una p inferior a 0.001. Aunque Bloom y Diamond demostraron que el nivel de hemoglobina F constituye un buen índice pronóstico,⁹ dado que de 18 pacientes con menos de 400 mg de hemoglobina F por 100 ml de sangre

TABLA 1

RELACION ENTRE NUMERO DE NEUTROFILOS POR mm^3 AL INGRESO Y EVOLUCION FINAL DE 54 PACIENTES

Número de neutrófilos	Niños que fallecieron	Niños que se recuperaron
Menos de 100	7	1
100 a 199	5	1
200 a 299	4	1
300 a 399	3	0
400 a 499	3	0
500 a 599	3	4
600 a 699	2	3
700 a 799	0	0
800 a 899	1	1
900 a 999	1	5
Más de 1000	1	8

murieron 17, mientras que de 12 que tenían más de 400 mg sólo murió uno, puede pensarse que todavía en el momento actual es más importante dar valor como índice pronóstico a la cifra de neutrófilos, puesto que ésta constituye un índice susceptible de ser modificado por la prevención y el manejo adecuado de los procesos infecciosos y automáticamente plantea la necesidad de disponer de unidades hospitalarias con facilidades de aislamiento, tanto respecto a ciertos agentes químicos como a infecciones intrahospitalarias. Esta necesidad quedó ilustrada en el informe de Paredes y colaboradores, sobre la muerte de pacientes con anemia refractaria por infección intrahospitalaria, en la cual, la fuente de contagio estuvo constituida por enfermos con infecciones supuradas.¹⁰

La relación entre la cifra inicial de neutrófilos y el pronóstico, encontrado en el total de 239 pacientes correspondientes a las tres series analizadas en el párrafo anterior, hace pensar que el pronóstico es influido desfavorablemente por la neutropenia en la medida que ésta y las condiciones de internamiento favorecen el desarrollo de procesos infecciosos. La relación entre neutropenia e infección, ha sido mostrada tanto en pacientes con anemia refractaria, como en pacientes con leucemia aguda: a) En el estudio de 52 procesos infecciosos observados en 29 pacientes con anemia refractaria, 36 procesos se consideraron graves y ocurrieron en pacientes que tenían entre 333 y 557 neutrófilos por mm^3 , mientras que los 16 procesos restantes se clasificaron como leves y ocurrieron en pacientes que tenían entre

1 420 y 2 240 neutrófilos por mm^3 de sangre; se encontró que la diferencia en los promedios respectivos era significativa con p inferior a 0.01.¹¹ b) En pacientes con leucemia aguda, Aguirre, Silva, Alayola, López y Berumen, encontraron una relación muy clara entre la severidad de la neutropenia y la frecuencia con que aislaban germen en hemocultivos sembrados periódicamente; por ejemplo 6 de 13 hemocultivos resultaron positivos cuando los pacientes tenían entre 0 y 250 neutrófilos; en cambio, cuando los pacientes tenían más de 2,000 neutrófilos, solamente encontraron un cultivo positivo contra 12 negativos.¹²

Aunque las observaciones relatadas en los párrafos anteriores, no dejan ningún lugar a duda sobre la relación entre cifra de neutrófilos y desarrollo de infecciones, es oportuno señalar que en el desarrollo de éstas, pueden jugar papel importante otros factores: recientemente en nuestro país y en el extranjero, se describió depresión de los niveles de IgG, de IgM o de IgA en cierto porcentaje de los enfermos con anemia refractaria.^{10, 13, 14} De 15 pacientes estudiados por Paredes y Toro, tres mostraron depresión selectiva en el nivel de IgM, dos casos depresión selectiva de IgG y un caso, de presión de IgA. El paciente Núm. 1 tenía 27 mg de IgM por 100 ml de suero contra un valor esperado para su edad de 65 ± 25 ; el paciente Núm. 2 ingresó con cifra normal de IgM pero dos meses después tenía 37 mg en contra de 79 ± 33 (normal para su edad) y el paciente Núm. 14 tenía a su ingreso una deficiencia exactamente de la misma mag-

nitud que la observada en el caso Número 2. El caso Núm. 4 tenía 760 mg de IgG en comparación a un valor normal de $1,124 \pm 235$; dos meses después persistía la alteración. El caso Núm. 11 tenía a su ingreso 860 mg de IgG, correspondiéndole un valor normal igual al del caso anterior; y finalmente el caso Núm. 12 tuvo 67 mg de IgA, correspondiéndole un valor normal de 129 ± 45 . De estos cinco pacientes solamente llamó la atención desde el punto de vista de procesos infecciosos, que en el caso Núm. 2 se desarrollara acné muy grave (explicable por la testosterona) con una infección secundaria importante por *Staphylococcus aureus*, verrugas en antebrazo izquierdo y mollusco contagioso y que el caso Núm. 14 presentó dos cuadros de septicemia, el primero por *Staphylococcus aureus* coagulasa positiva y el segundo por *Klebsiella aerobacter*, instalándose éstos cuadros cuando el enfermo tenía más de 600 neutrófilos por mm^3 .¹⁰

Pasando ahora al problema del efecto de los procesos infecciosos sobre la cuenta de neutrófilos, puede señalarse que la idea general es que las infecciones determinan en los pacientes con anemia refractaria, una caída importante en la cuenta de neutrófilos. Los hallazgos de Vincent y de Gruchy,¹¹ están totalmente de acuerdo con esta idea general: encontraron que la cuenta de neutrófilos descendió en 44 de 49 episodios infecciosos y que en 33 ocasiones alcanzaron un valor inferior a la mitad del original; el efecto era más marcado tratándose de procesos infecciosos severos, ya que un promedio de 430 neutrófilos por mm^3 descendió a un promedio

de 83 durante la infección grave, mientras que con las infecciones leves se observó caída de un promedio de 1,780 a un promedio de 1,000 por mm^3 . Los autores mencionados encontraron también, de acuerdo con la observación general, que la presencia de infección, especialmente de las formas severas, determinaba al mismo tiempo descenso en la cifra de plaquetas, que frecuentemente se acompañaba de sangrado importante.

Sin embargo en un momento dado surgió justificadamente la duda de que todos los agentes infectantes, tuvieran el mismo efecto sobre la cuenta de neutrófilos en sangre y se decidió iniciar un trabajo con las siguientes características:⁵ una vez establecido el diagnóstico de anemia refractaria, se iniciaba la cuantificación del número de neutrófilos dos veces por semana, tomando la muestra mientras el paciente estaba en decúbito y en ayuno; una sola persona tomó a su cargo todas las cuentas de leucocitos, siguiendo la técnica que reduce el error a un mínimo tolerable.¹⁵ Al ingreso del paciente se buscaba intencionadamente proceso infeccioso mediante exploración clínica y la práctica de tres urocultivos, tres coprocultivos, cultivo de exudado faríngeo, examen general de orina, prueba de Mantoux con P.P.D. y pruebas de fijación en superficie. En cada episodio febril el paciente era explorado por varios médicos del servicio y a continuación se discutía en grupo sobre la localización de la infección y los estudios pertinentes. Si el proceso infeccioso era evidente, se iniciaban cultivos de la secreción o de la colección y se sembra-

ban hemocultivos seriados en frascos de Ruiz Castañeda por duplicado, con 5 ml de sangre en cada uno de los frascos.¹⁶ En esta forma se estudiaron 29 procesos infecciosos ocurridos en 16 niños con anemia refractaria entre el primero de diciembre de 1967 y el 31 de diciembre de 1968. Pronto se hizo evidente que las cifras de neutrófilos no seguían una evolución por mesetas con un nivel más alto en los períodos libres de infección y más bajo cuando el paciente se había infectado, sino que por el contrario las cuentas podían seguir una tendencia al descenso progresivo, o presentarse como mesetas seguidas de ascenso, observándose en otros casos cifras constantemente muy bajas y finalmente en otros pacientes oscilaciones muy marcadas. Por tanto, era imposible la mayoría de las veces, comparar promedios obtenidos durante los brotes de infección con promedios previos y sólo pudo establecerse que un proceso infeccioso no se acompañaba de cambios, determinaba o se acompañaba de descenso o bien de tendencia al ascenso. Sobre esta base se encontraron seis procesos febriles, que no se acompañaron de cambio apreciable en la cifra de neutrófilos y 12 períodos febriles que determinaron o se acompañaron de ascenso progresivo de los neutrófilos. Por otra parte, en los 11 procesos febriles restantes se encontró una imagen diferente: en 9 hubo descenso de los neutrófilos y en dos se observaron cifras muy bajas durante toda su estancia que no pudieron compararse con cuentas fuera del período de infección, porque ingresaron y continuaron infectados.

Resultó muy interesante cotejar las infecciones diagnosticadas y la variación en las cuentas de neutrófilos: de los 11 brotes febriles que se acompañaron de descenso de los neutrófilos o de una baja permanente, seis eran septicemias, dos por *Klebsiella aerobacter*, una por *Echerichia coli*, dos por *Staphylococcus aureus* y una por germen no identificado; en cambio, de 18 procesos febriles que se acompañaron de ascenso de neutrófilos o conservación de los mismos, solo dos brotes correspondieron a septicemia por *Staphylococcus aureus*, uno a artritis por este germen, otro a bronconeumonía en la que también participó *Staphylococcus aureus*; otro proceso correspondió a neumonía, uno a varicela y el resto a infecciones locales. Pudo establecerse por lo tanto, que no es correcta la idea de que los procesos infecciosos se acompañan en los pacientes con anemia refractaria de un patrón único de respuesta y que la caída de neutrófilos se observa principalmente en procesos infecciosos graves, como septicemias, que en la mitad de los casos fueron causadas por germen Gram negativo. Por tanto, parece lícito en el momento actual utilizar las variaciones en las cuentas de neutrófilos, como un dato más de ayuda en el diagnóstico de los procesos infecciosos de éstos pacientes. Muy probablemente las discrepancias entre el trabajo de Alférez y cols. y el de Vincent y de Gruchy, pueden explicarse porque en el segundo quedaron incluidos mayor número de procesos infecciosos severos incluyendo mayor número de septicemias por gérmenes Gram negativos.

Tratamiento comparativo a base de testosterona y de androstenolona

En el año de 1959, Shahidi y Diamond iniciaron el empleo de testosterona en el tratamiento de los niños con anemia refractaria. En el curso de los años siguientes se hizo evidente que el empleo de esta hormona había modificado en forma muy importante el pronóstico de la anemia refractaria en la niñez.^{9 7 17 18} El hecho de que algunos niños presentaran grados muy avanzados de virilización, determinó que Seip substituyera la testosterona por metandrostenolona en dos pacientes¹⁹ y que Khalil e Ibrahim emplearan fluoximesterona en otros dos pacientes, con resultados semejantes a los obtenidos con testosterona. En 1964, Sánchez Meda, Pizzuto, Torre-López y Dérbez²¹ informaron que de 19 pacientes (que incluían 3 niños de 6, 12 y 13 años respectivamente de edad), obtuvieron remisión en 10, utilizando oximetolona en lugar de testosterona. Varios autores confirmaron la utilidad de la oximetolona, de la noretandrolona, de la metandrostenolona y de la androstenolona.²²⁻²⁶ Surgió dentro del grupo de los autores, la duda sobre las ventajas y desventajas de substituir la testosterona por alguno de los anabólicos mencionados; pero ya que los informes sobre estos eran muy alentadores, se consideró conveniente iniciar un estudio del efecto comparativo entre enantato de testosterona aplicado por vía intramuscular, enantato de androstenolona por la misma vía y acetato de androstenolona por vía oral.

Se incluyeron en el estudio todos los

pacientes en quienes se estableció el diagnóstico definitivo de anemia refractaria, que ingresaron al hospital del mes de junio de 1967 al mes de mayo de 1969, a excepción de seis, que murieron en las tres primeras semanas. A su ingreso, cada paciente era sometido a un sorteo para decidir cuál de las tres sustancias le correspondía como base de su tratamiento. La droga se administró a razón de 2 mg por kilogramo de peso corporal y por día. Todos los pacientes que exhibían más de 500 neutrófilos por mm³ de sangre y que no estaban infectados, recibieron además 12 mg/m² de superficie corporal de beta-metilprednisona, cuya administración se suspendía ante la primera manifestación de proceso infeccioso. Se reunieron 32 pacientes de los cuales 13 recibieron enantato de testosterona por vía intramuscular, registrándose el fallecimiento de siete pacientes. Cinco pacientes recibieron enantato de androstenolona por vía intramuscular, registrando el fallecimiento (hasta el momento del informe) de tres pacientes; y finalmente, 14 pacientes recibieron acetato de androstenolona por vía oral, registrándose la muerte de siete pacientes. Se concluyó que las tres sustancias manifestaron un efecto terapéutico similar. Pudo establecerse que por azar, los tres grupos habían quedado integrados por pacientes de gravedad comparable, de tal modo que la condición hematológica de ingreso, valorada por la cifra de neutrófilos en sangre y en médula y por la cuenta de reticulocitos, no influyó en el resultado del estudio. Empleando una escala de cruces para valorar gruesamente el efecto virilizante, se encontró

un efecto acentuado del enantato de testosterona y un efecto claramente menor con el acetato de androstenolona administrado por vía oral; el efecto virilizante de la androstenolona intramuscular era menos marcado que el de la testosterona a los dos meses de tratamiento, pero era muy semejante a los cuatro meses e incluso ligeramente superior a los seis meses. Fue necesario suspender el enantato de testosterona en una enferma por la gravedad del acné; en esta paciente se observó también en relación con el tratamiento, hiperpigmentación de la piel y de la mucosa oral y acantosis nigricans, que desaparecieron al suspender la testosterona. En otro paciente tratado con testosterona, se observó hiperpigmentación de la piel y la mucosa oral, con engrosamiento cutáneo muy marcado en las axilas y en el cuello, con surcos profundos hipopigmentados, lo que en conjunto recordaba la piel del chimpancé. Finalmente debe señalarse la presentación de abscesos en la región glútea en dos pacientes, en relación con las aplicaciones por vía intramuscular.²⁷

Es interesante señalar que no se comprobó en este trabajo que la administración aislada del andrógeno detuviera el crecimiento y que la administración simultánea de andrógeno y corticoesteroide permitieran que el niño continuara creciendo; en cambio se encontró una relación lineal positiva con un valor r de 0.9, entre aumento en peso y aumento en talla.²⁷

Se concluyó que debía preferirse la vía oral y que podía sustituirse la testosterona por la androstenolona, sin mengua del efecto terapéutico y con

disminución importante del efecto virilizante.²⁷

REFERENCIAS

1. Ehrlich, P.: *Über einen Fall von Anämie, mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks*. Charité Ann. 13: 300, 1888.
2. Bomford, R. R. y Rhoads, C. P.: *Refactory anemia*. Quart. J. Med. 10: 175, 1941.
3. Dorantes, S.; Vázquez, J.; Soto, R.; Toro, A.; Arias, J.; Bello, A.; Arias, N.; Alvarez, C. y Ajuria, E.: *El pronóstico de la anemia refractaria*. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) 22: 491, 1965.
4. Sánchez-Medal, L.; Gómez-Leal, A.; Duarte, L. y Rico, M. G.: *Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia*. Blood 34: 283, 1969.
5. Alférez, J. G.; Dorantes, S.; Joachin, A.; Bello, A. y Márquez, J. L.: *Relación entre el agente etiológico de un proceso infeccioso en pacientes con anemia refractaria y las modificaciones en el número de neutrófilos*. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) 26: 573, 1969.
6. Loeb, V.; Moore, C. V. y Dubach, R.: *The physiologic evaluation and management of chronic bone marrow failure*. Am. J. Med. 15: 499, 1953.
7. Dorantes, S.; Soto, R.; Vázquez, J.; Toro, A. y Arias, J.: *Avances en el tratamiento de la anemia refractaria*. En: *Actualizaciones en Pediatría*. Terapéutica. México, Ed. Médicas del Hosp. Inf. Méx. 1962, p. 151.
8. Najean, Y.; Bernard, J.; Wainberger, M.; Dresch, C.; Boiron, M. y Seligmann, M.: *Evolution et pronostic des pancytopenies idiopathiques*. N. R. F. Hémat. 5: 639, 1965.
9. Bloom, G. E. y Diamond, L. K.: *Prognostic value of fetal hemoglobin levels in acquired aplastic anemia*. New Eng. J. Med. 278: 304, 1968.
10. Paredes, R.; Toro, A. y Dorantes, S.: *Determinación de inmunoglobulinas en anemia refractaria*. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) 26: 717, 1969.
11. Vincent, P. C. y de Gruchy, G. C.: *Complications and treatment of acquired aplastic anaemia*. Brit. J. Haemat. 13: 977, 1967.
12. Aguirre, A.; Silva, M.; Alayola, M. L.; López, R. y Berumen, G.: *Flora bacteriológica e infecciones secundarias en*

- la leucemia aguda del niño. Rev. Instituto Nac. Cancerol. 1: 190, 1956.
13. Paredes, R.: *Las inmunoglobulinas en la anemia refractaria*. Tesis para la Maestría en Ciencias. Pediatría. Hosp. Inf. Méx., 1968.
 14. Soothill, J. F.: *Classification of immunological deficiency diseases*. Proc. Roy. Soc. Med. 61: 881, 1968.
 15. Ham, H. H.: *A Syllabus of Laboratory Examinations in Clinical Diagnosis*. Cambridge, Ed. Harvard University Press., 1957.
 16. Ruiz-Castañeda, M.: *A practical method for routine blood cultures in brucellosis*. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 64: 114, 1947.
 17. Shahidi, N. T. y Diamond, L. K.: *Testosterone-induced remission in aplastic anemia*. Amer. J. Dis. Child. 98: 293, 1959.
 18. Shahidi, N. T. y Diamond, L. K.: *Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types: further observations in 24 cases*. New Eng. J. Med. 264: 953, 1961.
 19. Scip, M.: *Aplastic anemia treated with anabolic steroids and corticosteroids*. Acta Pediat. 50: 561, 1961.
 20. Khalil, M. e Ibrahim, A. H.: *The treatment of aplastic anemia with anabolic steroids*. Acta Pediat. 51: 201, 1962.
 21. Sánchez-Medal, L.; Pizzuto, J.; Torre-López, E. y Dérbez, R.: *Effect of oxymetholone in refractory anemia*. Arch. Intern. Med. 113: 721, 1964.
 22. Romero, F. y Rosales, H. J.: *Empleo de la oximetolona a dosis bajas en el tratamiento de la anemia refractaria*. Sangre 10: 365, 1965.
 23. Najean, Y.; Dresch, C.; Schaison, G.; Chassigneux, J.; Jacquillat, C. y Bernard, J.: *Etude de l'effet de l'androgénothérapie au cours des insuffisances médullaires*. Presse Méd. 74: 2537, 1966.
 24. Reynafarje, G. y Faura, J.: *Erythrokinetics in the treatment of aplastic anemia with methandrostenolone*. Arch. Intern. Med. 120: 654, 1967.
 25. Zittoun, R.; Bernadou, A.; Blanc, C. M.; Bilski-Pasquier, G. y Bousser, J.: *La méténolone dans le traitement des insuffisances médullaires*. Presse Méd. 76: 445, 1968.
 26. Mc Credie, K. B.: *Oxymetholone in refractory anaemia*. Brit. J. Haemat. 17: 265, 1969.
 27. Alvarez-Amaya, C.; Dorantes, S., y Sedas, T.: *Comparación del efecto de dos andrógenos en anemia refractaria*. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.). 26: 729, 1969.

COMENTARIO OFICIAL

LUIS SÁNCHEZ-MEDAL¹

EL INTERESANTE trabajo del doctor Dorantes constituye una más de las valiosas contribuciones del grupo que dirige en el Hospital Infantil el conocimiento y manejo de diversos problemas hematológicos. Con su característica acuciosidad ha estudiado inteligentemente algunos de los problemas que plantea la anemia aplástica y su tratamiento. Permítaseme, por ello, ini-

ciar este comentario expresándole a él y a sus colaboradores mi felicitación por su trabajo.

Con la brevedad debida comentaré varios de los puntos tratados por él. Considero que el minucioso análisis hecho del valor pronóstico de la neutropenia y los datos altamente significativos presentados demuestran, sin discusión, que la neutropenia extrema va unida, en la anemia aplástica, a una elevada letalidad y obligan a trabajar en la búsqueda de las medidas adecuadas para

¹ Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

- la leucemia aguda del niño. Rev. Instituto Nac. Cancerol. 1: 190, 1956.
13. Paredes, R.: *Las inmunoglobulinas en la anemia refractaria*. Tesis para la Maestría en Ciencias. Pediatría. Hosp. Inf. Méx., 1968.
 14. Soothill, J. F.: *Classification of immunological deficiency diseases*. Proc. Roy. Soc. Med. 61: 881, 1968.
 15. Ham, H. H.: *A Syllabus of Laboratory Examinations in Clinical Diagnosis*. Cambridge, Ed. Harvard University Press., 1957.
 16. Ruiz-Castañeda, M.: *A practical method for routine blood cultures in brucellosis*. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 64: 114, 1947.
 17. Shahidi, N. T. y Diamond, L. K.: *Testosterone-induced remission in aplastic anemia*. Amer. J. Dis. Child. 98: 293, 1959.
 18. Shahidi, N. T. y Diamond, L. K.: *Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types: further observations in 24 cases*. New Eng. J. Med. 264: 953, 1961.
 19. Scip, M.: *Aplastic anemia treated with anabolic steroids and corticosteroids*. Acta Pediat. 50: 561, 1961.
 20. Khalil, M. e Ibrahim, A. H.: *The treatment of aplastic anemia with anabolic steroids*. Acta Pediat. 51: 201, 1962.
 21. Sánchez-Medal, L.; Pizzuto, J.; Torre-López, E. y Dérbez, R.: *Effect of oxymetholone in refractory anemia*. Arch. Intern. Med. 113: 721, 1964.
 22. Romero, F. y Rosales, H. J.: *Empleo de la oximetolona a dosis bajas en el tratamiento de la anemia refractaria*. Sangre 10: 365, 1965.
 23. Najean, Y.; Dresch, C.; Schaison, G.; Chassigneux, J.; Jacquillat, C. y Bernard, J.: *Etude de l'effet de l'androgénotherapie au cours des insuffisances médullaires*. Presse Méd. 74: 2537, 1966.
 24. Reynafarje, G. y Faura, J.: *Erythrokinetics in the treatment of aplastic anemia with methandrostenolone*. Arch. Intern. Med. 120: 654, 1967.
 25. Zittoun, R.; Bernadou, A.; Blanc, C. M.; Bilski-Pasquier, G. y Bousser, J.: *La météolone dans le traitement des insuffisances médullaires*. Presse Méd. 76: 445, 1968.
 26. Mc Credie, K. B.: *Oxymetholone in refractory anaemia*. Brit. J. Haemat. 17: 265, 1969.
 27. Alvarez-Amaya, C.; Dorantes, S., y Sedas, T.: *Comparación del efecto de dos andrógenos en anemia refractaria*. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.). 26: 729, 1969.

COMENTARIO OFICIAL

LUIS SÁNCHEZ-MEDAL¹

EL INTERESANTE trabajo del doctor Dorantes constituye una más de las valiosas contribuciones del grupo que dirige en el Hospital Infantil el conocimiento y manejo de diversos problemas hematológicos. Con su característica acuciosidad ha estudiado inteligentemente algunos de los problemas que plantea la anemia aplástica y su tratamiento. Permítaseme, por ello, ini-

ciar este comentario expresándole a él y a sus colaboradores mi felicitación por su trabajo.

Con la brevedad debida comentaré varios de los puntos tratados por él. Considero que el minucioso análisis hecho del valor pronóstico de la neutropenia y los datos altamente significativos presentados demuestran, sin discusión, que la neutropenia extrema va unida, en la anemia aplástica, a una elevada letalidad y obligan a trabajar en la búsqueda de las medidas adecuadas para

¹ Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

proteger a estos pacientes por el tiempo suficiente para que la terapéutica con androstanos pueda actuar. En nuestro estudio,¹ al que hizo referencia el doctor Dorantes, todos los pacientes con menos de 250 neutrófilos por mm³ fallecieron en el curso de los dos primeros meses, esto es, antes de que pudieran recibir el tratamiento con androstanos por el tiempo mínimo requerido para ser eficaz. A un nivel menor de neutropenia nuestros datos no mostraron influencia de la magnitud de aquélla en el pronóstico, pero el número de casos es insuficiente y por ello es desaconsejable derivar conclusiones de su análisis.

Nuestros datos igualmente apoyan el que la cifra reticulocitaria tiene valor pronóstico. Al respecto es interesante mencionar cómo los resultados de pruebas tan simples como la cuenta reticulocitaria en ocasiones tienen mayor valor que los de pruebas muy elaboradas, en el caso particular, los estudios de ferrocínica con hierro radioactivo. En efecto se ha observado que el grado de anomalía en la depuración del ⁵⁹Fe del plasma y en su incorporación a los eritrocitos no constituyen un elemento útil para el pronóstico.^{2, 3}

El doctor Dorantes menciona que el nivel de hemoglobina F tiene gran valor pronóstico. El estudio en que se basó la presunción anterior⁴ no ha sido comprobado y nuestros resultados al igual que los de otros grupos,⁵ son totalmente opuestos a que un nivel de hemoglobina F inferior a 400 mg vaya unido a un pronóstico desfavorable. En un análisis de 16 pacientes encontramos que el promedio de hemoglobina F en los casos que respondieron al tratamiento fue inferior al de los casos que no respondieron y, con una excepción, los 10 pacientes que respondieron tuvieron menos de 400 mg de hemoglobina F por 100 ml de sangre.

La mención que hace el doctor Dorantes de que Seip⁶ y Khalil⁷ publicaron antes que nosotros, que algunos androstanos diferentes de la testosterona eran útiles en el tratamiento de la anemia aplásica es correcta.

Creo justo, sin embargo, aclarar que en uno de ellos se utilizó la testosterona para inducir la remisión y que la metandrostenolona se empleó como terapéutica de mantenimiento solamente.⁶ Por lo que toca a Khalil, empleó fluoximesterona, androstano con actividad virilizante muy similar a la de la testosterona y cuyo efecto eritropoyético era conocido desde varios años antes por haberse empleado en el tratamiento del cáncer de la mama. Nuestras observaciones sobre el empleo de oximetolona en la anemia aplásica, como el propio doctor Dorantes sabe, no sólo se iniciaron varios años antes de las publicaciones mencionadas, sino que fueron las primeras en que se usó un compuesto de baja actividad virilizante para inducir la remisión en la anemia aplásica. Las ideas prevalentes en 1959, cuando iniciamos el empleo de la oximetolona, y en los años siguientes eran en el sentido de que el efecto eritropoyético de los androstanos era secundario a su actividad virilizante.

Los resultados del estudio que comento no mostraron diferencia entre la actividad terapéutica de la metenolona o androstano y la de la testosterona. Me parece natural se haya encontrado lo anterior, pues la diferencia en actividad terapéutica de los androstanos en uso no es lo suficientemente grande como para que un estudio de un número limitado de casos permita demostrarla. Creo, sin embargo, y conmigo otros investigadores clínicos⁸ que algunos androstanos como la oximetolona y aún la misma metenolona tienen mayor actividad terapéutica que la testosterona, en tanto que aquéllas han resultado eficaces en el tratamiento de la anemia aplásica del adulto, situación en la que la testosterona ha resultado de escasa o nula utilidad.

REFERENCIAS

1. Sánchez-Medal, L.; Gómez-Leal, A.; Duarte, L. y Rico, M. G.: *Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia*. Blood 34: 283, 1969.

2. Najean, Y., C.; Dresch, C.; Schaison, G.; Chassigneux, J.; Jacquillat, C. y Bernard, J.: *Etude de l'effet de l'androgénothérapie au cours des insuffisances médullaires*. Presse Méd. 74: 2537, 1966.
 3. McCredie, K. B.: *Oxymetholone in refractory anemia*. Brit. J. Haemat. 17: 265, 1969.
 4. Bloom, G. E. y Diamond, L.: *Prognostic value of fetal Hb levels in acquired aplastic anemia*. New Engl. J. Med. 278: 304, 1968.
 5. Bomchil: *Comunicación personal*.
 6. Seip, M.: *Aplastic anemia treated with anabolic steroids and corticosteroids*. Acta Ped. 50: 561, 1961.
 7. Khalil, M. e Ibrahim, A. H.: *The treatment of aplastic anemia with anabolic steroids*. Acta Paed. 51: 201, 1962.
 8. Dameshek, W.: En: Seligmann, M.: *Confrontations thérapeutiques: Insuffisance médullaire chronique*. Nouv. Rev. Franç Hemat. 6: 408, 1966.
 9. Allen, D. M.; Fine, M. H.; Necheles, T. F., y Dameshek, W.: *Oxymetholone therapy in aplastic anemia*. Blood 32: 83, 1968.
 10. Zittoun, R.; Bernadou, A.; Blanc, C. M.; Pilski-Pasquier, G., y Bousser, J.: *La météolone dans le traitement des insuffisances médullaires*. Presse Méd. 76: 445, 1968.
 11. Furuhjelm, U. y Eklund, J.: *Treatment of aplastic anemia with anabolic steroids and corticosteroids*. Ann. Paediat. Fenn. 12: 89, 1966.
-