

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

66

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"



INFECCIONES MAS FRECUENTES EN EL NIÑO CON
ANEMIA APLASTICA ADQUIRIDA GRAVE"

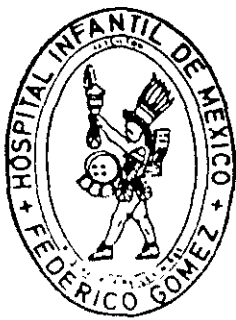
SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2000

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. ANA ITAMAR GONZALEZ AVILA

DIRIGIDA POR:

DR. S. ABEL BELLO GONZALEZ



MEXICO, D. F.

36

FEBRERO 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



REGISTRACION DE
PATENTE

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
“FEDERICO GOMEZ”
MEXICO, D.F.

Tutor: Dr. S. Abel Bello González
Jefe de Dpto. Hematología Pediátrica

A handwritten signature in black ink, appearing to read "S. Abel Bello González", written over a horizontal line.

PATRONES DE INFECCION EN NIÑOS CON ANEMIA APLASTICA ADQUIRIDA GRAVE.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
ANTECEDENTES.....	3
CONCEPTOS SOBRE ANEMIA APLÁSTICA.....	3
COMPLICACIONES INFECCIOSAS DEL HUÉSPED INMUNOCOMPROMETIDO.....	7
ESPECTRO DE INFECCIONES EN EL NIÑO CON ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA.....	12
JUSTIFICACION.....	16
HIPOTESIS GENERAL.....	16
OBJETIVOS.....	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
METODOLOGIA.....	17
RESULTADOS.....	20
MUESTRA.....	20
INFECCIONES.....	20
CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS PROCESOS INFECCIOSOS.....	21
MICROBIOLOGÍA.....	22
MANEJO ANTIMICROBIANO.....	23
CUENTAS DE LEUCOCITOS.....	24
REGÍMENES TERAPÉUTICOS PARA ANEMIA APLÁSTICA.....	24
HOSPITALIZACIONES.....	25
EVOLUCIÓN.....	25
DISCUSION.....	27
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	31
ANEXOS.....	33
TABLA 1. TRATAMIENTO DE LOS EVENTOS INFECCIOSOS POR ENFERMO.....	34
TABLA 2. EPISODIOS INFECCIOSOS POR CASO.....	35
TABLA 3. TIEMPO DE PRESENTACIÓN DEL PRIMER EVENTO INFECCIOSO.....	36
TABLA 4. SITIOS DE INFECCIÓN EN 165 EVENTOS FEBRILES.....	37
TABLA 5. MICROORGANISMOS AISLADOS.....	38
TABLA 6. CIFRAS DE NEUTRÓFILOS ABSOLUTOS.....	39
TABLA 6.1. CIFRAS DE MONICITOS ABSOLUTOS.....	39
TABLA 6.2. CLASIFICACIÓN DE LA RELACIÓN NEUTRÓFILOS / MONOCITOS.....	39
TABLA 7. RÉGIMEN DE TRATAMIENTO PARA ANEMIA APLASTICA.....	40
TABLA 8. DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN POR PACIENTE.....	41
TABLA 8.1. FRECUENCIA DE HOSPITALIZACIÓN POR PACIENTE.....	42
TABLA 8.2. FRECUENCIA DE EVENTOS QUE REQUIRIERON HOSPITALIZACIÓN.....	43
FIGURA 1. TRATAMIENTO DE LOS EVENTOS INFECCIOSOS.....	44
FIGURA 2. PORCENTAJE DE CASOS CON Y SIN HOSPITALIZACIÓN.....	45
FIGURA 3. SITIOS DE INFECCIÓN.....	46
FIGURA 4. RÉGIMENES TERAPÉUTICOS PARA ANEMIA APLÁSTICA.....	47
FIGURA 5. CURVA DE MORBI-MORTALIDAD.....	48

PATRONES DE INFECCION EN NIÑOS CON ANEMIA APLASTICA ADQUIRIDA GRAVE.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los procesos infecciosos constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en el niño con anemia aplástica adquirida, por lo que el reconocimiento oportuno de los procesos febriles se ha convertido en una de las piedras angulares en el manejo de éstos enfermos, en la literatura nacional e internacional la información a éste respecto es limitada, el manejo de la fiebre e infección ha sido extrapolado de las guías desarrolladas para pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia.

Debido a la diferencia que existe entre la neutropenia crónica de la anemia aplástica y la neutropenia secundaria a quimioterapia, -en la primera se desconoce en qué momento se presentará la recuperación medular- es necesario el estudio de las formas clínicas de presentación mas frecuente de los procesos infecciosos para adecuar e inclusive proponer esquemas de tratamiento de acuerdo a las características propias del niño con anemia aplástica adquirida

ANTECEDENTES.

Conceptos sobre Anemia Aplástica.

La anemia aplástica es un desorden heterogéneo caracterizado por pancitopenia periférica, hipocelularidad de la médula ósea variable y la ausencia de una enfermedad maligna o enfermedad mieloproliferativa ⁽¹⁾ El cuadro está integrado por las manifestaciones de la anemia, las que corresponden a los procesos infecciosos (que guarda relación con las alteraciones leucocitarias) y el cuadro hemorrágico determinado por la trombocitopenia ⁽²⁾

La anemia aplástica se caracteriza por anemia crónica arregenerativa, coexistente con neutropenia y trombocitopenia. Se acompaña de una marcada disminución de todas las células hematopoyéticas de la médula ósea. Se observa en ausencia de deficiencia nutricional, procesos infecciosos, malignos, o tóxicos.

La anemia aplástica es una enfermedad grave en la cual el principal órgano productor de células de la sangre muestra inhibición de la hematopoyesis en médula ósea, mediada por citocinas y causada por probablemente por aumento de la apoptosis a nivel de las células tallo, hematopoyéticas CD34+, en la que probablemente juegan un papel preponderante los linfocitos.

Un poco más de las tres cuartas partes de los casos de anemia aplástica corresponden al tipo adquirido, en cuyo desencadenamiento tienen un papel bien establecido algunos agentes mielotóxicos, entre los que se incluye el benzol y sus derivados, de amplia aplicación en la industria de solventes, colorantes, adhesivos, lacas y resinas; fármacos y otros agentes químicos entre los que debe mencionarse el cloramfenicol, los anticonvulsivos como la trimetadiona y metilfenilhidantoina

(mesantoína), la quinacrina, la fenilbutazona, y las sales de oro; los antimetabolitos, los agentes antimitóticos y las radiaciones que se usan en el tratamiento de las neoplasias. Existen infecciones virales que se han relacionado con la anemia aplástica, entre las que se encuentran la hepatitis, la mononucleosis infecciosa, el dengue, la influenza y otras infecciones por virus similares al parvovirus

En 20-25% de los casos puede identificarse un factor genético; constituyen el subgrupo de anemia aplástica constitucional. Este incluye la anemia aplástica tipo Fanconi, la que a menudo se acompaña de otras anomalías congénitas que en orden de frecuencia son: hiperpigmentación cutánea, hipogenitalismo, microcefalia, talla baja, anormalidad de los pulgares, del radio y de los arcos costales, defectos de las vías urinarias, estrabismo y paladar ojival. En otro grupo el único trastorno es la enfermedad hematológica que constituye la variedad de Estren-Dameshek. Un tercer grupo lo constituyen los pacientes con anemia aplástica relacionada con disqueratosis congénita, y por último, algunos enfermos con síndrome de Schwachman-Diamond desarrollan pancitopenia y aplasia de médula ósea.

La incidencia y otros aspectos epidemiológicos de la anemia aplástica son un problema de salud relacionado con el riesgo ambiental creado por el uso indiscriminado de insecticidas de uso doméstico y agrícolas; así como con la exposición a solventes benzólicos usados ampliamente en la industria de los pegamentos y pinturas sintéticas. En los casos reunidos por un periodo de cinco años, de 1989 a 1993, en 33% de los niños la anemia aplástica fue desencadenada por exposición a insecticidas agrícolas o domésticos, solventes benzólicos o a ambos. Los agentes mielotóxicos capaces de desencadenar anemia aplástica son productos químicos de aplicación industrial o para uso en la clínica médica, entre los primeros se encuentran los insecticidas domésticos o agrícolas y los solventes benzólicos, entre los segundos, el cloramfenicol, la aminopirina y sus derivados, y otros medicamentos como la quinacrina, las sulfonamidas y las hidantoínas.

Los procesos febriles en el enfermo con anemia aplástica tienen una gran importancia, ya que uno de los problemas clínicos principales en anemia aplástica son las

infecciones bacterianas diseminadas, las que junto con la hemorragia intracraneal, constituyen las principales causas de fallecimiento. La decisión de usar antibióticos en el paciente neutropénico, y en especial en el que padece anemia aplásica, es de importancia crítica, ya que la ausencia de fagocitos polimorfonucleares acentúa los riesgos concomitantes a la antibioticoterapia. Estos medicamentos producen inhibición de la flora de las vías respiratorias superiores y del intestino grueso, lo que incrementa la posibilidad de complicaciones infecciosas graves, con gérmenes gramnegativos, rebeldes a los antibióticos. La colonización y subsecuente superinfección con bacterias y hongos resistentes es un riesgo del uso prolongado de antibióticos.

Basados en el concepto de que la infección es la causa más probable de fiebre, y en la posibilidad de que una infección en el paciente neutropénico grave puede progresar de un foco oculto a choque séptico en pocas horas, y que, por otro lado, la reacción inflamatoria puede estar atenuada por la carencia de células sanguíneas que participan en la inflamación, se ha recomendado una pronta instalación de antibioticoterapia. Sin embargo es necesario tener en cuenta los siguientes hechos; en la mitad de los procesos febriles de corta duración en el neutropénico, la infección nunca se identifica o ésta es de naturaleza viral y puede ser resuelta sin antibióticos. Además existen otras causas de fiebre, por ejemplo los procesos relacionados con medicamentos, como la fiebre coexistente con andrógenos, la fiebre por antibióticos y reacciones febriles postransfusionales.

El tratamiento de la mayor parte de los casos de anemia aplásica requiere de medidas de sostén como las transfusiones de fracciones sanguíneas, todo lo cual trae asociados fenómenos inmunológicos, que pueden tener un papel en el deterioro del estado clínico hematológico.

En el tratamiento para inducir remisión de las anemias aplásicas adquiridas se consideran dos grupos de pacientes, los que tienen anemia aplásica grave de acuerdo con el criterio internacional (Clasificación de Camitta) y los que tienen anemia aplásica moderada, con menor morbilidad y mortalidad, éste último grupo puede remitir con tratamiento con anabólicos andrógenos y se define porque los enfermos tienen más de 1%

de reticulocitos, más de 500 neutrófilos/ml y más de 20 000 plaquetas en sangre periférica y más del 25% de celularidad en médula ósea. Las dos opciones principales para la terapia de la anemia aplásica intensa son la inmunosupresión, o el trasplante de médula ósea (TMO) alógena para los casos que cuentan con un donador HLA compatible o el TMO singénico para los que tienen un gemelo monocigoto. El tratamiento inmunosupresor requiere medicamentos inmunomoduladores específicos como la globulina antitimocito o la globulina antilinfocito equina (GALE), a dosis de 15mg/kg/día por 5 días.

En fecha reciente se creó un protocolo de inmunosupresión intensiva con Ciclosporina A y Prednisona. Los factores de crecimiento hematopoyético recombinantes (CSF-G y CSF-GM) pueden aumentar las cifras de neutrófilos en algunos enfermos, de manera transitoria, mientras se continúa su administración, esto permite controlar procesos infecciosos graves o bien, realizar procedimientos quirúrgicos indispensables. (3,4,5)

Las infecciones se han vuelto la causa principal de muerte en los pacientes con anemia aplásica y la hemorragia usualmente está asociada con infección concomitante. (1)

Aunque los pacientes con anemia aplásica pueden tener neutropenia prolongada y profunda como principal factor de riesgo para infección, generalmente tienen integridad de las barreras mucosas y un sistema inmune aumentado o intacto. (6) El riesgo y el pronóstico para infecciones bacterianas dependen de una habilidad individual para responder a la infección por la entrega de los neutrófilos a los tejidos, más que al número de neutrófilos en sangre periférica (7).

Los procesos infecciosos observados en los pacientes con neutropenia guardan relación con la gravedad de ésta. Se han observado los siguientes grupos de manifestaciones en los niños con neutropenia: 1. Ulceraciones superficiales en la mucosa oral; estas lesiones se localizan con más frecuencia en la cara interna de las mejillas. 2. Infecciones de vías respiratorias y cavidades anexas. 3. Tejido conjuntivo subcutáneo, abscesos, celulitis y microabscesos en sitios de punción; 4. Flebitis por aplicación de venoclisis. 5. Bronquitis y bronconeumonía. 6. Septicemia (2,8).

Complicaciones infecciosas del huésped inmunocomprometido

El riesgo de infección en el paciente inmunocomprometido, es debido a la interacción de 2 factores: la exposición epidemiológica y su estado neto de inmunosupresión: si la exposición es lo suficientemente grande, aún los individuos inmunológicamente normales pueden desarrollar infecciones que comprometan la vida; si el estado de inmunosupresión es muy grave, la exposición mínima a organismos no patógenos puede resultar en infecciones que comprometan la vida.

La exposición de importancia epidemiológica ocurre en la comunidad y, de mayores consecuencias dentro del ambiente hospitalario. En la comunidad, la exposición epidemiológica incluye las micosis sistémicas geográficamente restringidas (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, y *Histoplasma capsulatum*) *Mycobacterium tuberculosis*, y *Strongyloides stercoralis*. En esos casos la infección primaria puede reactivarse, produciendo infección diseminada; alternativamente la enfermedad diseminada puede ocurrir a partir de la infección primaria.

Dentro del hospital 2 formas de exposición excesiva a microorganismos pueden ser reconocidas: (1) domiciliaria en la cual el aire o agua contaminada, tiene impacto sobre el paciente dentro del hospital (tales eventos usualmente son descubiertos rápidamente debido al agrupamiento de casos en tiempo y espacio); (2) y no domiciliaria, en la cual la exposición epidemiológica ocurre en una localización central tal como una sala de operaciones o radiológica, a la cual gran número de pacientes del hospital son llevados para procedimientos. El descubrimiento de este tipo de exposición puede ser difícil debido a la falta de agrupamiento de casos en tiempo y espacio.

El estado neto de inmunosupresión tiene una función compleja que es determinada por la interrelación de numerosos factores: los defectos inherentemente asociados con la enfermedad subyacente; la naturaleza, duración, y secuencia temporal del tratamiento inmunosupresor desplegado la presencia o ausencia de tales factores como neutropenia, ruptura en la integridad de las superficies mucocutáneas, y cuerpos extraños como catéteres

vasculares, vesicales y biliares, y trastornos metabólicos tales como desnutrición, uremia y quizás hiperglucemia y la presencia de infección por virus inmunomoduladores como citomegalovirus, Epstein-Barr, hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana

Una de las observaciones más importantes en años recientes en pacientes con inmunocompromiso es el reconocimiento de que la duración del inmunocompromiso tiene efecto importante en determinar el tipo de infección propensa a ocurrir, hay un horario de eventos que está relativamente estereotipado para cada condición de inmunocompromiso. De esta manera en pacientes sometidos a quimioterapia quienes se han vuelto gravemente neutropénicos, en los primeros días, las infecciones por bacterias convencionales son la consideración mayor. Después de 2 semanas hay una incidencia incrementada de infecciones invasivas por *Candida* y *Aspergillus*.

Las infecciones bacterianas que ocurren en el niño inmunocomprometido pueden ser dividida en 3 distintas categorías: (1) aquellas debidas a bacterias convencionales que comúnmente causan enfermedad en el huésped normal; (2) aquellas debidas a *Mycobacteria species*; y (3) aquellas debidas a bacterias oportunistas, *Nocardia asteroides* y *Listeria monocytogenes*.

Los síndromes clínicos mayores causados por bacterias convencionales en esos enfermos pueden ser categorizados de la siguiente manera: infección del torrente sanguíneo, frecuentemente asociada con ruptura en la integridad de las superficies mucocutáneas, infección del tracto respiratorio, infección del tracto gastrointestinal, e infección del sistema nervioso central. ^(8,9)

La infección del torrente sanguíneo con bacterias convencionales en ausencia de un sitio claro de infección tiende a ocurrir más comúnmente en pacientes con neutropenia profunda, particularmente inducida por quimioterapia, especialmente después de que la cuenta absoluta de neutrófilos cae por debajo de $100/\text{mm}^3$ ha sido la sepsis por gramnegativos debido a Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa*. En años recientes,

en parte relacionado a profilaxis antimicrobiana, el número de bacteremias documentadas debidas a microorganismos grampositivos (*Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Corynebacteria*, y *Clostridia* spp) es ahora mayor que la debida a gramnegativos^(9,10)

La neumonía por bacterias convencionales es la forma más común de neumonía, ocurriendo en un amplio conjunto de pacientes inmunocomprometidos.

Una vez que la neumonía bacteriana ocurre, la tasa de bacteremia es relacionada no sólo con la virulencia inherente del organismo invasor sino también al nivel de neutropenia presente. En la mayoría de los pacientes inmunocomprometidos, el daño pulmonar inicial debido a patógenos bacterianos es seguido frecuentemente por invasión secundaria por patógenos más oportunistas tales como bacilos gramnegativos resistentes a antibióticos y *Aspergillus* spp.

La infección gastrointestinal ocurre en primer lugar por ruptura de la integridad de la mucosa intestinal que puede llevar a bacteremia o enfermedad focal como absceso perirrectal. Segundo particularmente en pacientes que reciben corticosteroides, la diverticulitis, no infrecuentemente con perforación es un problema común. Finalmente la gastroenteritis bacteriana con alta tasa de bacteremia debida a *Salmonella* spp, *Shigella* spp y otros patógenos intestinales puede ocurrir.⁽¹⁰⁾

La infección del sistema nervioso central en el huésped inmunocomprometido debida a bacterias convencionales puede dividirse en 2 categorías. meningitis debida (1) a bacterias encapsuladas, particularmente en pacientes con defecto en la opsonización; y meningitis o infección parameningea debido a sinusitis, o otitis particularmente en pacientes neutropénicos.

La más importante causa de infección por bacterias oportunistas es por *Listeria monocytogenes*, la cual primeramente afecta a pacientes con defectos de la inmunidad mediada por células. *Listeria* es un bacilo grampositivo cuya puerta de entrada es el tracto gastrointestinal, y su mayor impacto seguido de la invasión del torrente sanguíneo es la

invasión del sistema nervioso central. Los síndromes clínicos observados son bacteremia, algunas veces en establecimiento de una gastroenteritis, y una meningitis subaguda, meningoencefalitis y cerebritis sin meningitis concomitante. *Listeria* tiene predilección particular por el tallo cerebral, a veces produce un síndrome clínico que semeja la polio bulbar.

Nocardia asteroides, es una causa ocasional de infección bacteriana oportunista en pacientes inmunocomprometidos, particularmente aquellos con un defecto en la inmunidad mediada por células. Típicamente el paciente se presenta con tos y fiebre, y uno o más infiltrados focales alcanzando la pleura en las radiografías de tórax. Este organismo tiene gran propensión para invadir los vasos sanguíneos pulmonares y metastatizar a la piel, sistema nervioso central, u otros sitios. ⁽¹⁾

Las infecciones virales pueden dividirse en 3 categorías generales: (1) aquellas como la influenza que ocurre en la comunidad en general, pero cuyos efectos pueden ser profundamente sentidos en los pacientes inmunocomprometidos; (2) aquellas como la hepatitis B, hepatitis C, y HIV, cuyos efectos y curso pueden ser acelerados por el estado de inmunosupresión (particularmente cuando afecta la inmunidad mediada por células), pero que sus manifestaciones son similares en esos pacientes y en la población general; y (3) aquellos virus, particularmente del grupo de herpesvirus, cuyas manifestaciones en el huésped inmunocomprometido son oportunistas ^(9,10)

Como un acercamiento al curso de las infecciones virales en el huésped inmunocomprometido, los efectos clínicos deben ser vistos en una manera más extensa, la cual ha sido clasificada en las siguientes categorías.

(1) *Virus que directamente producen una variedad de enfermedades infecciosas tales como la mononucleosis, neumonía, meningoencefalitis, ulceraciones mucocutáneas y hepatitis.*

- (2) Virus con efectos inmunomoduladores. Por un lado contribuyen al estado de inmunosupresión y esto predispone a infecciones oportunistas y por otro lado participan en la reacción de injerto contra huésped y la tasa de proliferación viral.
- (3) Virus que pueden ser oncogénicos en el huésped inmunocomprometido, como el Epstein-Barr asociado con enfermedad linfoproliferativa y el virus de la hepatitis B asociado con carcinoma hepatocelular.

De todos los virus, los únicos con mayor impacto en el huésped inmunocomprometido son los virus del grupo herpes. Los 5 herpesvirus humanos consisten en Citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), varicela-zoster virus (VZV), herpes simplex 1 y 2 (HSV-1, HSV-2) y herpesvirus 6. Todos estos virus tienen tres características en común que explican su gran impacto sobre el huésped inmunocomprometido: *latencia* – la infección primaria resulta en una enfermedad crónicamente inactiva, capaz de ser reactivada por la instalación de un estado de inmunosupresión, el marcador de tal infección es la presencia de seropositividad-, *asociación celular* –la diseminación viral ocurre de célula a célula por contacto directo, esto vuelve a la inmunidad humoral relativamente ineficiente y la inmunidad celular, más específicamente el complejo mayor de histocompatibilidad limitado, las células citotóxicas virus específicas superiores en controlar dichas infecciones- *oncogenicidad* –todos los virus del grupo herpesvirus deben considerarse potencialmente oncogénicos. El mayor efecto de esos virus ha sido observado en los pacientes receptores de trasplante o hemoderivados con leucocitos viables derivados de individuos seropositivos, y aquellos pacientes con HIV

Las infecciones fúngicas pueden ser divididas en 2 categorías generales: primaria diseminada o reactivación de infección con una de las micosis sistémicas geográficamente restringidas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis y paracoccidioidomicosis); e infecciones oportunistas con agentes que raramente causan infección invasiva en el huésped normal (*Pneumocystis carinii*, *Aspergillus spp*, *Candida spp*, *Cryptococcus neoformans* y Mucoraceae). En la primera categoría hay una variedad de presentaciones clínicas que nos deben llevar a la consideración de esas entidades en los individuos

inmunocomprometidos quienes han sido expuestos: una enfermedad respiratoria subaguda, con infiltrados focales, diseminados o infiltrados miliares en la radiografía de tórax; una enfermedad febril inespecífica; o una enfermedad en la cual los aspectos metastásicos de la infección predominan (manifestaciones mucocutáneas en histoplasmosis y blastomicosis, o manifestaciones del sistema nervioso central en coccidioidomicosis).

Pneumocystis carinii, ahora clasificado como un hongo, es la forma más común de infección oportunista en pacientes con SIDA, en pacientes receptores de trasplante, pacientes con linfoma y aquellos tratados con corticosteroides. La gran mayoría de casos representa instancias de reactivación de una enfermedad presumiblemente que quedó inactiva desde la infancia.

Hasta donde los otros hongos oportunistas están involucrados, 2 patrones clínicos de infección son observados con esos organismos normalmente saprófitos en el huésped inmunocomprometido 1) infección primaria, usualmente a los pulmones, ocasionalmente de los senos paranasales, causada más comúnmente por *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus spp.*, con subsecuente invasión vascular y diseminación metastásica – particularmente a la piel y sistema nervioso central; y 2) secuencial o concomitante infección secundaria, ya sea a los pulmones o vía líneas intravenosas, por *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, o *Tuloropsis glabrata*. El diagnóstico de esas infecciones, junto con las micosis geográficamente restringidas, ha descansado en la biopsia o el ocasional aislamiento de los hemocultivos.⁽⁸⁾

Espectro de infecciones en el niño con anemia aplásica adquirida.

En un estudio de 150 pacientes ingresados en la Clínica Hematológica del National Institute of Health las infecciones del tracto respiratorio son comúnmente definidas el sitio de infección, la neumonía ocurre en más de la mitad de las infecciones del tracto respiratorio. La incidencia de neumonía micótica (ya sea por *Aspergillus* o *Candida*) es de 2-4 veces más que en los pacientes con neutropenia relacionada a quimioterapia.

La neumonía bacteriana fue atribuida a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus coagulasa positivo* y *coagulasa negativo* y *Mycobacterium tuberculosis*. La neumonía por *Pneumocystis carinii* ocurre como complicación al tratamiento con ciclosporina.

Infecciones de oído, nariz y garganta ocurrieron en 41% de los pacientes. La sinusitis es la más frecuentemente definida.

Las bacterias y los hongos fueron aislados del torrente sanguíneo en un tercio de los eventos infecciosos. La fuente de la bacteriemia o fungemia pudo ser definida en 36% de los eventos, de los cuales las infecciones de los tejidos blandos ocurrieron en la mayoría (46%) seguido por neumonía (33%), infección urinaria (13%) e infección del tracto gastrointestinal. Las bacterias gramnegativas fueron 51% de los microorganismos aislados, las grampositivas por 44%, anaerobios 4% y micobacterias en 1%. *Staphylococcus epidermidis* fue el patógeno más frecuentemente aislado, seguido por *Klebsiella pneumoniae* (17%), *Pseudomonas aeruginosa* (14%), *Staph. áureas* (8%) y *E.coli* (6%). El patrón de bacteriemias fue semejante al reportado en pacientes neutropénicos con cáncer.

Las infecciones de tejidos blandos ocurren en un cuarto de los eventos infecciosos en 23% se asociaron con bacteriemias. Esas infecciones tienden a recurrir después de la interrupción del tratamiento antimicrobiano, los microorganismos predominantes fueron bacterias gramnegativas aunque las bacterias anaerobias también juegan un importante papel.

La cavidad oral es el sitio más frecuentemente definido de infección gastrointestinal y la estomatitis o gingivitis ocurren en 2 tercios de las veces. Las infecciones intrabdominales fueron poco frecuentes, pero cuando ocurrieron se asociaron con considerable mortalidad. ⁽¹⁾

La fiebre de origen desconocido ocurrió en 31% y fue frecuente después de la administración de GAL (globulina anti-linfocito) y GM-CSF (factor estimulante de colonias Granulocito-Macrófago) con escalofríos y síntomas de enfermedad del suero. ⁽³⁾

La evaluación del niño con falla medular debe incluir una historia clínica completa y examen físico. El médico debe inquirir acerca de la severidad y frecuencia de las infecciones previas. El examen físico debe incluir un cuidadoso examen de la piel, incluyendo el área perianal, mucosa oral, nódulos linfáticos, bazo e hígado. ⁽⁶⁾

Los criterios para iniciar tratamiento antimicrobiano son aumento de la temperatura mayor a 38.5°C o 2-3 determinaciones de 38°C en un periodo de 12 horas. El régimen debe consistir en potentes antibióticos bactericidas que puedan cubrir a los patógenos más comunes en los pacientes neutropénicos. ^(1,10,11,12)

La elección debe de considerar el patrón de resistencia de cada institución, la fiebre de origen desconocido representa un problema especial debido a que la duración apropiada del régimen no ha sido definida. Cuando la fuente de infección no es documentada, el tratamiento empírico usualmente es continuado por 14 días o hasta la recuperación de la médula ósea; no obstante en los pacientes con anemia aplásica la duración de la neutropenia puede ser por meses o años. En la mayoría de los pacientes es prudente continuar el tratamiento antimicrobiano por 10-14 días y observar cuidadosamente al paciente.

Los pacientes con neutrófilos totales menores de 100/mm³ tienen alto riesgo de desarrollar infecciones micóticas invasivas. Si el paciente persiste febril y no hay fuente obvia de infección se debe excluir infección micótica. Deberá investigarse acerca de la presencia de tos, hemoptisis, dolor pleurítico, congestión nasal, cefalea, dolor facial o descarga nasal.

El examen físico en busca de edema periorbitario, úlceras en paladar, frote pleural, o lesiones cutáneas. También debe realizarse rinoscopia anterior que puede ayudar a detectar signos tempranos y tardíos de sinusitis incluyendo ulceraciones o cambios en la coloración de la mucosa. Se deben tomar estudios radiológicos extensivos para detectar un foco de infección en pulmón o senos paranasales. Cualquier sitio de sospecha con infección debe tener biopsia. El diagnóstico temprano y tratamiento antifúngico agresivo ha demostrado

resultados favorables en los pacientes con cáncer, sin embargo en pacientes con anemia aplástica los resultados son desalentadores. La meta debe ser optimizar la terapia con la esperanza de que pueda ocurrir recuperación medular. ^(10,11,12)

JUSTIFICACION.

Cada año en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se diagnostican de 15 a 20 casos nuevos de Anemia aplástica, una de las principales dificultades es el abordaje de los procesos febriles que en su evolución van a repercutir en el manejo de la enfermedad representando la principal causa de estancia hospitalaria prolongada, y de mortalidad.

El presente estudio pretende categorizar de acuerdo con el grado de neutropenia y la cuenta de monocitos las formas clínicas de presentación habituales de los procesos febriles en el niño con anemia aplástica adquirida y establecer si la terapia de base influye en la gravedad y evolución del proceso infeccioso.

HIPOTESIS GENERAL.

El patrón de infección del niño con anemia aplástica adquirida se relaciona en su aparición frecuencia y evolución directamente con el grado de neutropenia y monocitopenia existente, así como con el tratamiento empleado para la enfermedad y el tiempo de evolución.

El riesgo y número de infecciones en el niño con anemia aplástica es inversamente proporcional a la cuenta absoluta de neutrófilos y monocitos

OBJETIVOS.

Caracterizar las formas clínicas de presentación de las infecciones más frecuentes en el niño con anemia aplástica y determinar su evolución y pronóstico.

JUSTIFICACION.

Cada año en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se diagnostican de 15 a 20 casos nuevos de Anemia aplástica, una de las principales dificultades es el abordaje de los procesos febriles que en su evolución van a repercutir en el manejo de la enfermedad representando la principal causa de estancia hospitalaria prolongada, y de mortalidad.

El presente estudio pretende categorizar de acuerdo con el grado de neutropenia y la cuenta de monocitos las formas clínicas de presentación habituales de los procesos febriles en el niño con anemia aplástica adquirida y establecer si la terapia de base influye en la gravedad y evolución del proceso infeccioso.

HIPOTESIS GENERAL.

El patrón de infección del niño con anemia aplástica adquirida se relaciona en su aparición frecuencia y evolución directamente con el grado de neutropenia y monocitopenia existente, así como con el tratamiento empleado para la enfermedad y el tiempo de evolución.

El riesgo y número de infecciones en el niño con anemia aplástica es inversamente proporcional a la cuenta absoluta de neutrófilos y monocitos.

OBJETIVOS.

Caracterizar las formas clínicas de presentación de las infecciones más frecuentes en el niño con anemia aplástica y determinar su evolución y pronóstico.

JUSTIFICACION.

Cada año en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” se diagnostican de 15 a 20 casos nuevos de Anemia aplástica, una de las principales dificultades es el abordaje de los procesos febriles que en su evolución van a repercutir en el manejo de la enfermedad representando la principal causa de estancia hospitalaria prolongada, y de mortalidad.

El presente estudio pretende categorizar de acuerdo con el grado de neutropenia y la cuenta de monocitos las formas clínicas de presentación habituales de los procesos febriles en el niño con anemia aplástica adquirida y establecer si la terapia de base influye en la gravedad y evolución del proceso infeccioso.

HIPOTESIS GENERAL.

El patrón de infección del niño con anemia aplástica adquirida se relaciona en su aparición frecuencia y evolución directamente con el grado de neutropenia y monocitopenia existente, así como con el tratamiento empleado para la enfermedad y el tiempo de evolución.

El riesgo y número de infecciones en el niño con anemia aplástica es inversamente proporcional a la cuenta absoluta de neutrófilos y monocitos.

OBJETIVOS.

Caracterizar las formas clínicas de presentación de las infecciones más frecuentes en el niño con anemia aplástica y determinar su evolución y pronóstico.

Objetivos específicos:

Determinar la correlación entre la cuenta de neutrófilos y monocitos absolutos y la forma clínica de presentación de los procesos infecciosos del niño con anemia aplásica adquirida y su impacto sobre el pronóstico.

Establecer la relación entre el tratamiento de la anemia aplásica y la presentación clínica de los procesos infecciosos del niño con anemia aplásica adquirida.

METODOLOGIA.

A. Tipo de estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal.

B. Población.

- I. Criterios de inclusión: Todos los niños con anemia aplásica y fiebre vistos durante el periodo de agosto de 1996 a agosto de 1999.
- II Criterios de exclusión: Niños con enfermedad hematológica diferente de la anemia aplásica adquirida que se manifieste con neutropenia y presenten datos de infección
- III. Criterios de eliminación: Pacientes que presenten fiebre secundaria a transfusiones o medicamentos

Objetivos específicos:

Determinar la correlación entre la cuenta de neutrófilos y monocitos absolutos y la forma clínica de presentación de los procesos infecciosos del niño con anemia aplásica adquirida y su impacto sobre el pronóstico.

Establecer la relación entre el tratamiento de la anemia aplásica y la presentación clínica de los procesos infecciosos del niño con anemia aplásica adquirida.

METODOLOGIA.

A. Tipo de estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal.

B. Población.

- I. Criterios de inclusión: Todos los niños con anemia aplásica y fiebre vistos durante el periodo de agosto de 1996 a agosto de 1999.
- II Criterios de exclusión. Niños con enfermedad hematológica diferente de la anemia aplásica adquirida que se manifieste con neutropenia y presenten datos de infección.
- III. Criterios de eliminación Pacientes que presenten fiebre secundaria a transfusiones o medicamentos.

C. Ubicación temporal y espacial.

Pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con diagnóstico de anemia aplásica adquirida o hereditaria, vistos durante el periodo de agosto de 1996 a agosto de 1999

D. Muestra:

Se revisaron en el archivo del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" los expedientes de los pacientes con anemia aplásica que presentaron algún proceso febril agudo, durante el periodo de Agosto de 1996 a 1999.

E. Variables de estudio:

La edad, sexo, número de neutrófilos y monocitos en sangre periférica, clasificación clínica de los procesos infecciosos:

- I. Infecciones sistémicas sepsis, endocarditis.
- II. Infecciones del tracto respiratorio (oidos, senos paranasales, faringe, laringe, neumonía)
- III. Infecciones de piel y tejido subcutáneo (abscesos, celulitis y microabscesos en sitios de punción), flebitis por aplicación de venoclisis.
- IV. Infecciones del tracto digestivo
- V. Infecciones del sistema genitourinario.
- VI. Neuroinfección (meningitis, abscesos).
- VII. Neutropenia y fiebre sin foco identificado.

Clasificación de la anemia aplásica adquirida, tratamiento recibido para la anemia aplásica, terapia antimicrobiana para el cuadro infeccioso, número de hospitalizaciones, tiempo de estancia hospitalaria y estado actual de la enfermedad.

F. Recuento y plan de tabulación.

La información se capturó en una hoja de trabajo y será presentada en forma gráfica en forma de texto y tablas en los casos que así lo requieran.

G. Plan de análisis método matemático de análisis

Los resultados se expresaran empleando estadística básica con medidas de tendencia central y porcentaje

RESULTADOS

En el archivo clínico del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” se realizó de forma retrospectiva revisión de los expedientes clínicos de los enfermos con diagnóstico de anemia aplástica diagnosticados durante el periodo de agosto de 1996 a agosto de 1999. De un total de 60 enfermos se excluyeron 28 casos por las siguientes causas: 10 con pancitopenia periférica sintomática, 10 con pancitopenia asociada a una enfermedad diferente de la anemia aplástica, 5 casos cursaban con anemia aplástica constitucional y 2 niños con anemia aplástica adquirida que no presentaron procesos infecciosos en el periodo de revisión del estudio.

Muestra

Se revisaron 32 expedientes de niños con Anemia aplástica adquirida, los cuales incluyeron 21 varones y 11 mujeres (relación femenino.masculino 1.9:1); con respecto de la edad 50% (16 casos) quedaron en el intervalo de 6-10 años; 34.37% (11 casos) entre 11-15 años; 9.37% (3 casos) entre 1-5 años y 6.25% (2 casos).

31 enfermos se clasificaron como anemia aplástica adquirida grave, (uno de ellos se excluyó por no haber presentado ningún episodio infeccioso) 3 de estos niños desarrollaron síndrome de HPN/AA (HPN= Hemoglobinuria Paroxística Nocturna) 3 enfermos tuvieron anemia aplástica adquirida moderada (1 excluido por no haber presentado procesos infecciosos)

Infecciones

Se observaron 165 episodios de fiebre e infección en 32 enfermos; 119 requirieron manejo intrahospitalario (72.12%) de estos en 25 (15.15%) fue posible continuar el manejo ambulatorio en promedio 72 horas después de su ingreso una vez que las condiciones clínicas del niño lo permitieron; en un caso el tratamiento antimicrobiano se suspendió en

las siguientes 24 horas de haberse iniciado; en 91 de los episodios fue necesario que el tratamiento antimicrobiano se administrara desde un inicio intrahospitalariamente (55.15%).

En 29 episodios fue posible el manejo ambulatorio (17.57%); en 20 episodios (12.12%) no se administró tratamiento antimicrobiano, en 3 de esos episodios los enfermos en cuestión permanecieron hospitalizados, 2 por condiciones diferentes al evento infeccioso y 1 por no disponerse de manejo específico (**Tabla 1 y Figura 1**).

En 14 enfermos (43.75%) el 100% de sus episodios infecciosos requirió manejo intrahospitalario (ya sea parcial o durante todo su esquema antimicrobiano), en 3 enfermos (9.3%) no fue necesario hospitalizarse por algún episodio infeccioso.

El número de episodios infecciosos por niño tuvo un intervalo de 1 a 15 episodios por niño con un promedio de 5.1 episodios por niño. (**Tabla 2**)

El momento de presentación del primer episodio en 22 enfermos (64.7%) fue en el primer mes posterior al diagnóstico. En los siguientes 6 meses posteriores al diagnóstico el 88.2% (n=30) de los niños habían presentado ya su primer episodio infeccioso y a los 11 meses ya el 100% habían presentado el primer episodio. (**Tabla 3**).

El 60% (N=99) del total de los eventos infecciosos se presentó dentro de los primeros 3 meses posteriores al diagnóstico. (**Figura 5**).

Clasificación clínica de los procesos infecciosos.

De los 165 episodios infecciosos observados el 33.3% (N=55) afectaron al tracto respiratorio; siendo las manifestaciones más observadas en el 25.5% de tales eventos: otitis media (N=14); en 20% sinusitis (N=11) y Faringitis en 18.18% (N=10). El segundo lugar lo ocuparon las afecciones del tracto digestivo en el 22.42% (N=37) de estos las

manifestaciones más frecuentes fueron gastroenteritis en el 43.2% (N=16) de dichos episodios, seguidas por afecciones en la mucosa oral: Absceso periodontal en 13.5% (N=5), gingivostomatitis en 16%(N=6) y estomatitis herpética en 10.8% (N=4).

En el 18.8% (N=31) no se identificó el foco infeccioso (Neutropenia y fiebre sin foco infeccioso). En 8.5% de los episodios (N=14) se consideró afección sistémica.

El 9 1% (N=15) de los episodios febriles afectó piel y tejidos subcutáneos, siendo las manifestaciones más frecuentes celulitis (asociada y no a sitios de punción) en 53.3% (N=8) de tales eventos y en el 26.6% (N=4) abscesos subcutáneos

Las infecciones del tracto genitourinario ocuparon el 7.9% (N=13) de los episodios y de estos la manifestación más observada fue como infección de vías urinarias en el 84.6% (N=11) de los episodios..

En el grupo estudiado no se observaron infecciones que afectaran el sistema nervioso central.(Tabla 4.0; Figura 3)

Microbiología.

En la mayoría de los pacientes en quienes se realizó cultivos no fue posible aislar ningún microorganismo; en el 25% de los casos se obtuvieron cultivos positivos. de los hemocultivos positivos los gérmenes aislados fueron: Staphylococo coagulasa negativo en 2 niños; los bacilos gramnegativos observados: *Enterobacter* en 2, *Klebsiella pneumoniae* en 1, *Serratia* en 1, *E. coli* en 1, *Pseudomonas aeruginosa* en 2; *Burkholderia cepaciae* en 1 en 1 niño se obtuvo serología positiva para *Histoplasma* y en otro se observaron estructuras filamentosas en el frotis del hemocultivo compatibles con Actinomicetos (probablemente *Aspergillus*). En un niño se obtuvo toxina de *Clostridium difficile* en sangre

Los microorganismos aislados en urocultivo fueron: *Enterobacter*, *Enterococo*, *E. coli* y *Klebsiella*

En estudio coproparasitoscópico de pacientes con sintomatología gastrointestinal se observaron: *Giardia lamblia* en 2, *Endolimax nana*, *Ascaris lombricoides* y *Entamoeba histolytica*.(Tabla 5)

Manejo antimicrobiano

Los esquemas antimicrobianos fueron muy diversos y variaron de acuerdo con la localización del foco infeccioso del germen aislado y de la gravedad del cuadro observado; los esquemas se orientaron al sitio específico de afección y la decisión de iniciar manejo antifúngico se realizó tomando en cuenta las recomendaciones internacionales; por lo general se utilizaron regimenes con cefalosporinas de 2ª, 3ª, y 4ª generación, carbapenems, quinolonas, aminoglucósidos etc. Los esquemas más utilizados en orden de frecuencia son: cefalotina-amikacina en casos en los que no se tenía el foco infeccioso identificado; le siguen: cefuroxima-amikacina, dicloxacilina-amikacina, clindamicina-amikacina, cefotaxima-amikacina, ceftazidima-amikacina, en forma combinada con algunas de las cefalosporinas ya mencionadas se utilizó: vancomicina, imipenem, ciprofloxacina, aztreonam, perfloxacina, cefepima, metronidazol, y penicilina G sódica cristalina. Como antivirales se utilizaron tanto aciclovir como ganciclovir y como antifungico Anfotericina B.

De los antimicrobianos utilizados en forma ambulatoria en orden de frecuencia: amoxicilina/clavulanato, amoxicilina, trimetoprim/sulfametoxazol, nitrofurantoína, cefalexina, ceftriaxona, miconazol y aciclovir

Cuentas de leucocitos.

De los 165 episodios febriles en el 73% (N=120) las cuentas de neutrófilos se observaron por debajo de 500 células/mm³ En el 12% (N=20) su determinación fue de 500-1000/mm³ en 15% (N=25) se encontraron cifras mayores de 1000/mm³(**Tabla 6**)

En relación a las cifras de monocitos sólo en el 90% de los episodios se contó con su determinación, en 27% (N=45)de los episodios las cifras de monocitos eran menores de 50/mm³ en el 32% (N=52) se encontraron de 51-150/mm³ y en 31% (N=51) mayores de 150/mm³.(**Tabla 6.1**)

En el 90% de los episodios en que se pudo contar con determinación de monocitos y neutrófilos se realizó una clasificación en la cual se tomó en cuenta la relación entre grado de neutropenia y monocitopenia en el momento del proceso infeccioso observándose que el 60% de los eventos se encuentran en el grupo I (neutropenia menor de 500/mm³) (**Tabla 6.2**)

Los enfermos 11, 12, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26 y 29 fueron en quienes se observó en más del 80% de sus episodios febriles que pertenecían al grupo I.

Regímenes terapéuticos para anemia aplásica.

En 9 niños (28%) se administró Globulina Antilinfocito (GAL), 3 (9.3%) recibieron sólo ciclosporina A, a 8 niños (25%) se les administró primotestón de manera exclusiva y 4 niños (12.5%) por sus condiciones clínicas no fue posible dar tratamiento para la enfermedad.

De los niños que recibieron GAL en 4 (12.5%) se utilizó posteriormente ciclosporina como parte de su tratamiento; en 2 (6.25%) se utilizó primotestón y

ciclosporina en regímenes alternos y en 3 (9.4%) se utilizó primotestón posterior al uso de GAL.

En 8 niños (25%) se utilizó ciclosporina A y primotestón en forma alterna para el tratamiento de su enfermedad

En 16 niños (50%) se utilizó como parte de la terapéutica prednisona en todos los casos que se utilizó GAL y como parte del tratamiento cuando se utilizó primotestón o ciclosporina. (Tabla 7 Figura 4)

Hospitalizaciones.

Sólo 2 enfermos no ameritaron ninguna hospitalización desde su diagnóstico por procesos infecciosos, el promedio de días hospital por paciente fue de 51.6 días, con intervalos desde 3 hasta 155 días

Los enfermos 19, 22, 25 y 26 desde el momento de su diagnóstico y hasta su defunción permanecieron hospitalizados con estancias de 111, 101, 53 y 145 días respectivamente

Los enfermos 16 y 17 también permanecieron por largo tiempo hospitalizados, el primero 122 días previos a su traslado a otra institución y el segundo 155 días por la gravedad de su estado clínico (Tabla 8 y 8.1)

Evolución.

Al momento del presente estudio el estado de los niños con respecto a la enfermedad se encontraron en remisión completa 10 enfermos (31.2%); en remisión parcial

4 enfermos (12.5%), fallecieron 8 enfermos (25%), se trasladaron a otra institución y ya no hubo seguimiento en el HIM en 3 niños (9.4%), 4 niños (12.5%) se desconocía su estado por abandono, se había dado de alta por mayoría de edad a 2 enfermos (6.25%), y 1 niño no había entrado en remisión (3.1%).

Los niños que fallecieron ocurrió dentro de los primeros 6 meses posteriores al diagnóstico en 8 de 9 enfermos, (el porcentaje de sobrevida a 6 meses es del 62.5%) sólo 1 niño tuvo una sobrevida de 7 años 7 meses posteriores al diagnóstico.(Figura 5)

En los 8 enfermos que fallecieron se encontró proceso infeccioso activo cuando ocurrió el deceso, en 2 se encontró asociación con deterioro neurológico. En 6 (75%) de estos pacientes se aisló en el hemocultivo el microorganismo responsable, en 2 de ellos fue ocasionada por Hongos (Actinomicetos e Histoplasma), y en los 4 restantes correspondieron a gramnegativos (Bacilo gramnegativo sin identificarse 1, Klebsiella y Enterococo 1, Pseudomonas 1, Burkholderia cepacia y Staphylococo 1).

De los 9 enfermos que recibieron tratamiento con GAL al momento del estudio 8 se encontraban en remisión (uno de ellos en remisión parcial) y falleció 1 caso quien se encontraba en recaída en el periodo de estudio (con una sobrevida de 7.7 años posterior al diagnóstico). 2 de los casos en remisión completa recibieron tratamiento con primotestón.

Con lo que respecta a la respuesta con el protocolo con ciclosporina A 10 se encuentran en remisión, (5 de ellos se encuentran dentro de los que recibieron GAL), 2 fallecieron y 1 no ha alcanzado la remisión. De 3 casos se desconocía su estado, 2 de ellos por abandono y 1 por traslado a otra institución

Con el uso de primotestón se encuentran en remisión 3 de los casos que lo recibieron como única terapéutica, un caso se encuentra en remisión parcial y 2 fallecieron, y de 2 se desconocía su estado al momento del estudio por abandono.

DISCUSION

Las infecciones constituyen la principal causa de morbi-mortalidad en el enfermo con anemia aplásica, las infecciones bacterianas, en su mayoría son causadas por bacterias convencionales, y para el manejo de los procesos febriles se han desarrollado una serie de guías en las cuales se ha recomendado la instalación de tratamiento antimicrobiano empírico modificado de acuerdo con la epidemiología propia de cada institución, en éste estudio ha sido posible identificar las principales manifestaciones clínicas de éstos enfermos.

Tomando en cuenta el estudio de Weinberger (desarrollado en el NIH National Institute of Health), se puede observar un comportamiento similar de las principales manifestaciones de los procesos infecciosos, ya que al igual que en dicho estudio, el aparato respiratorio (Grupo II de nuestra clasificación) constituye el principal sitio de afección, sin embargo en ese estudio la principal manifestación la constituyen las infecciones pulmonares graves, en la población estudiada en el Hospital Infantil de México se observan principalmente las afecciones de oídos, nariz y garganta, y en segundo término las infecciones pulmonares. El segundo sitio en el estudio del NIH se comentan las afecciones de piel y tejidos subcutáneos, en nuestra serie de enfermos observamos las afecciones del tracto digestivo (Grupo IV), en cuanto a la manifestación principal observamos las gastroenteritis y las afecciones de la mucosa oral, (ellos observan principalmente estas últimas).

En el estudio comentado las bacteremias de origen oscuro (en este estudio las clasificamos como neutropenia y fiebre sin foco identificado Grupo VII) constituyen aproximadamente el 50% de los procesos febriles en pacientes con neutropenia profunda, lo cual en el grupo estudiado se observa en aproximadamente la tercera parte de los casos; así mismo se reporta que en aproximadamente la tercera parte de los eventos de bacteremia se aísla el patógeno, en nuestro estudio este hallazgo es del 4.5% de los eventos, y no existen diferencias en cuanto a los patógenos reportados constituyendo las bacterias gramnegativas los principales patógenos

Es de importancia resaltar que en la serie de Weinberger y en la nuestra no se presentaron en ningún caso neuroinfección (Grupo VI) por lo que esto podría estar hablando de que los neutrófilos probablemente desempeñan un papel secundario en la protección al sistema nervioso central y tal vez existen otros mecanismos como la barrera hematoencefálica que desempeñan un papel mas importante en la protección de este sistema

En cuanto al comportamiento de las infecciones de origen viral en el enfermo con anemia aplástica se pudo observar o bien que son las mismas que ocurren en la población general pero con efectos profundos por el estado de inmunosupresión, y por otro lado también en algunos casos un comportamiento oportunista

Las infecciones de tipo micótico se han observado como un problema frecuente en el paciente con neutropenia grave, en el estudio del NIH y en la serie revisada se observa que ocurren asociadas a daño pulmonar previo en pacientes que han recibido antimicrobianos de amplio espectro, en forma de superinfecciones.

Se pudo comprobar que las infecciones más graves ocurren cuando las cifras de neutrófilos se encuentran por debajo de $500/\text{mm}^3$ y así mismo aquellas con desenlace fatal se observaron cuando las cifras fueron menores de $100/\text{mm}^3$, sin embargo se pudieron observar episodios infecciosos aún con neutrófilos mayores de $1000/\text{mm}^3$ lo cual pudiera estar en relación a la capacidad de su llegada a los tejidos, estos mismos son los que cursan con monocitopenias importantes.

Se establece relación en cuanto al número de episodios infecciosos, la estancia hospitalaria prolongada y empleo de antimicrobianos de amplio espectro e inclusive anfotericina B en aquellos pacientes con neutrófilos totales menores de $100/\text{mm}^3$, en estos pacientes a su vez no se observó respuesta al tratamiento para la anemia aplástica (o por sus condiciones no se pudo proporcionar), a la inversa, las cifras de neutrófilos mayores a $500/\text{mm}^3$ las infecciones más leves, el menor número de episodios infecciosos, menor

tiempo de estancia hospitalaria y de hospitalizaciones se observó en los casos en los que la remisión de la enfermedad se logró con el régimen utilizado

CONCLUSIONES

La anemia aplásica afecta en mayor proporción a los niños del sexo masculino con una mayor propensión a ocurrir en el grupo en edad escolar.

Nuestra población está constituida principalmente por pacientes con anemia aplásica grave, quienes son los que presentan el mayor número de complicaciones infecciosas.

Existe correlación entre el grado de neutropenia y monocitopenia y las formas de presentación clínica de los procesos infecciosos, en el 60% de los eventos se observó neutropenia severa acompañado de monocitopenia de grado variable, por lo que un factor de riesgo para el paciente con anemia aplásica adquirida grave es el tener neutropenia menor de 500/mm³ y cifras de monocitos menor a 150/mm³ siendo necesaria la hospitalización y el uso de antimicrobianos en la misma proporción de eventos.

En los enfermos en que se observó neutropenia de curva plana permanentemente menor de 500/mm³ fueron quienes presentaron los cuadros de mayor gravedad que requirieron mayor estancia hospitalaria y uso de antimicrobianos de más amplio espectro, constituyendo los procesos infecciosos la principal causa de mortalidad en el grupo estudiado.

En nuestro medio las infecciones del tracto respiratorio que afectan oídos, nariz y garganta, afecciones de la mucosa oral, y gastroenteritis constituyen la principal forma clínica de presentación de los eventos infecciosos lo cual es dependiente de la cifra de neutrófilos y monocitos observadas en el enfermo por lo que es necesario preservar la integridad de éstas barreras mucosas que constituyen la principal vía de entrada para los

tiempo de estancia hospitalaria y de hospitalizaciones se observó en los casos en los que la remisión de la enfermedad se logró con el régimen utilizado

CONCLUSIONES

La anemia aplásica afecta en mayor proporción a los niños del sexo masculino con una mayor propensión a ocurrir en el grupo en edad escolar.

Nuestra población está constituida principalmente por pacientes con anemia aplásica grave, quienes son los que presentan el mayor número de complicaciones infecciosas

Existe correlación entre el grado de neutropenia y monocitopenia y las formas de presentación clínica de los procesos infecciosos, en el 60% de los eventos se observó neutropenia severa acompañado de monocitopenia de grado variable, por lo que un factor de riesgo para el paciente con anemia aplásica adquirida grave es el tener neutropenia menor de 500/mm³ y cifras de monocitos menor a 150/mm³ siendo necesaria la hospitalización y el uso de antimicrobianos en la misma proporción de eventos.

En los enfermos en que se observó neutropenia de curva plana permanentemente menor de 500/mm³ fueron quienes presentaron los cuadros de mayor gravedad que requirieron mayor estancia hospitalaria y uso de antimicrobianos de más amplio espectro, constituyendo los procesos infecciosos la principal causa de mortalidad en el grupo estudiado.

En nuestro medio las infecciones del tracto respiratorio que afectan oídos, nariz y garganta, afecciones de la mucosa oral, y gastroenteritis constituyen la principal forma clínica de presentación de los eventos infecciosos lo cual es dependiente de la cifra de neutrófilos y monocitos observadas en el enfermo por lo que es necesario preservar la integridad de éstas barreras mucosas que constituyen la principal vía de entrada para los

microorganismos En nuestro hospital sólo en el 20% de los eventos no se documenta ni clínica ni bacteriológicamente la fuente de infección lo cual representa la tercera forma de presentación de los eventos infecciosos en el paciente aplástico grave.

El "periodo crítico" en el enfermo con anemia aplástica adquirida grave lo constituyen los primeros 6 meses posteriores al diagnóstico ya que es en este tiempo cuando se presenta la mayor morbi-mortalidad Existe un segundo periodo a partir del año de evolución que aunque es de menor magnitud que en los primeros 6 meses tenemos nuevos eventos que favorecen la mortalidad y que probablemente sea condicionado por la respuesta del enfermo a la terapia con inmunosupresores.

En cuanto al régimen empleado para el tratamiento de la anemia aplástica los 3 protocolos empleados en el Hospital Infantil de México son efectivos para lograr la remisión sin embargo se observa que en los enfermos que reciben GAL se presenta la remisión en un tiempo más corto, así mismo la sobrevida es mayor en este grupo de enfermos, el número de eventos infecciosos y el grado de neutropenia y monocitopenia es menor al observado en otros grupos.

BIBLIOGRAFIA.

- 1 Weinberger M Approach to management of fever and infection in patients with primary bone marrow failure and hemoglobinopathies. *Hematol Oncol Clin of North Am* 7(4): 865-85; 1993
- 2 Dorantes S El diagnóstico del paciente con pancitopenia En *Diagnóstico de los problemas hematológicos en pediatría*. Ediciones médicas Hosp Infant Mex, 77-114:1997.
- 3 Bello González SA. Síndromes de pancitopenia periférica En: *Síndromes Hematológicos en pediatría* McGraw Hill Interamericana, 79-87 1998
4. Camitta BM, Storb R, Thomas D. Aplastic anemia *New Engl J Med*;306(11):645-52,1982
- 5 Vlachos A, Lipton JM. Bone marrow failure in children *Current Opinion In Ped.* 1996, 8:33-41
- 6 Bemini JC Diagnosis and management of chronic neutropenia during childhood. *Ped Clin North Am*:43(3) 773-92;1996
- 7 Dale DC, Liles C How many neutrophils are enough?. *The Lancet* 351:1752-53:1998.
- 8 Koll BS, Brown AE. Changing patterns of infections in the immunocompromised patient with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 7(4),753-69 1993.
- 9 Rubin RH, Ferraro MJ Understanding and diagnosing infectious complications in the immunocompromised host *Current Issues and trends Hematol Oncol Clin North Am*7(4);795-812 1993.

10. Pizzo PA, Rubin M, et al. The child with cancer and infection, I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventives strategies. *Journal of Pediatrics*; 119(5):679-94;1991

11. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Pizzo P, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25 551-73

12. Chanock SJ. A review of Antibacterial and antifungal therapy in the febrile child with neutropenia induced by antineoplastic therapy. *Intern J Ped Hematol Oncol* 4(5) 459-72;1997

TABLA 1
Tratamiento de los eventos infecciosos por paciente.

ENFERMO	# DE EVENTOS	TRATAMIENTO				TOTAL DE HOSPITALI ZACIONES	EVENTOS SIN HOSPITAL IZACION
		AMBULATORIO		HOSPITALARIO			
		S / AB	C / AB	AMB/TH	HOSP		
1	4	1	1	1	1	2	2
2	4	1	1	1	1	2	2
3	5	3*	1	1	0	3	2
4	2	0	2	0	0	0	2
5	3	0	0	0	3	3	0
6	4	0	1	3	0	3	1
7	9	3	4	2	0	2	7
8	4	2	0	2	0	2	2
9	9	0	1	4	4	8	1
10	1	0	0	1	0	1	0
11	7	1	2	2	2	4	3
12	6	1	0	1	4	5	1
13	1	0	0	1	0	1	0
14	1	1	0	0	0	0	1
15	2	2	0	0	0	0	2
16	6	0	0	2	4	6	0
17	5	0	0	0	5	5	0
18	1	0	0	0	1	1	0
19	7	0	0	0	7	7	0
20	8	0	3	1***	4	5	3
21	6	1	1	0	4	4	2
22	10	1**	0	0	9	10	0
23	15	3	5	0	7	7	8
24	1	0	0	0	1	1	0
25	5	0	0	0	5	5	0
26	11	0	1	0	10	10	1
27	1	0	0	0	1	1	0
28	2	0	0	0	2	2	0
29	7	0	0	2	5	7	0
30	4	0	2	0	2	2	2
31	4	0	0	0	4	4	0
32	10	0	4	1	5	6	4
TOTAL	165	20	29	25	91	119	46
PCTAJE	100	12.12	17.58	15.15	55.15	72.12	27.87

- *2 cursó intrahospitalario
- **cursó intrahospitalario
- ***en las siguientes 24h se interrumpió el tratamiento

TABLA 2
EPISODIOS INFECCIOSOS POR CASO

# EVENTOS/PACIENTE	FRECUENCIA DE EPISODIOS INFECCIOSOS
0	0
1	6
2	3
3	1
4	6
5	3
6	3
7	3
8	1
9	2
10	2
11	1
12	0
13	0
14	0
15	1
TOTAL	32

TABLA 3
Presentación del primer episodio en relación al diagnóstico

TIEMPO DE PRESENTACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1ª semana	13	40.62
2ª semana	3	9.37
3ª semana	1	3.1
1 mes	5	15.6
2º mes	4	12.5
3er mes	1	3.1
4º mes	1	3.1
5º mes	2	6.25
6º mes	0	0
7º mes	0	0
8º mes	0	0
9º mes	1	3.1
10º mes	0	0
11º mes	1	3.1
TOTAL	32	100%

TABLA 4
SITIOS DE INFECCION EN 165 EVENTOS FEBRILES EN PACIENTES CON
ANEMIA APLASTICA

SITIO DE INFECCION	# DE CASOS	PORCENTAJE
I SISTEMICAS	14	8.5
Sepsis Bacteriana	3	
Endocarditis	1	
Mediastinitis	1	
Micóticas	2	
Tifoidea	1	
Exantemáticas	6	
II TRACTO RESPIRATORIO	55	33.4
Resfriado común	6	
Faringitis	10	
Otitis media	14	
Sinusitis	11	
Neumonía	7	
Neumonía nosocomial	5	
Absceso Pulmonar	2	
III PIEL Y TEJIDO SUBCUTANEO	15	9.0
Celulitis	8	
Abscesos subcutáneos	4	
Micosis superficiales	1	
Hidrosadenitis	1	
Acné impetiginizado	1	
IV TRACTO DIGESTIVO	37	22.4
Estomatitis herpética	4	
Gingivostomatitis	7	
Absceso periodontal	5	
Gastroenteritis	16	
Absceso perianal	1	
Colitis neutropénica	1	
Colitis	1	
pseudomembranosa		
Colitis por CMV	1	
Absceso hepático	1	
V SISTEMA GENITOURINARIO	13	7.9
Infección de vías urinarias	12	
Vulvitis	1	
Balanitis	1	
VI NEUROINFECCION	0	0
VII NEUTROPENIA Y FIEBRE SIN FOCO IDENTIFICADO	31	18.8
TOTAL	165	100

TABLA 5
Microorganismos aislados

ESPECIMEN	MICROORGANISMOS
Hemocultivo	<i>Staphylococcus</i> (2), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1), <i>Enterobacter cloacae</i> (1), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1) <i>Serratia marcescens</i> (1), <i>Burkholderia cepacia</i> (1), <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Actinomyces</i> (1), Serología para <i>Coccidioides immitis</i>
Urocultivo	Enterococo (1), <i>E. Coli</i> (1), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1), <i>Enterobacter cloacae</i> (1)
Aspirado de Absceso	<i>Morganella morganii</i> + <i>Estreptococo</i> (1)
Coproparasitoscópico	<i>Giardia lamblia</i> (2), <i>Endolimax nana</i> (1), <i>Ascaris</i> <i>lumbricoides</i> (1), <i>Entamoeba histolytica</i> (1)

TABLA 6
CIFRAS DE NEÚTROFILOS

	CIFRAS DE NEÚTROFILOS			TOTAL
	<500	500-1000	>1000	
TOTAL	120	20	25	165
PCTAJE	73	12	15	100

TABLA 6.1
CIFRAS DE MONOCITOS

	CIFRAS DE MONOCITOS			TOTAL
	<50	50-150	>150	
TOTAL	45	52	51	148
PCTAJE	27	32	31	90

TABLA 6.2
RELACION DE NEÚTROPENIA Y MONOCITOPENIA

GRUPO		I	II	III	TOTAL
		<500	501-1000	>1000	
A	<50	37 (23%)	5 (3%)	0	42 (25%)
B	50-150	41 (25%)	7 (4%)	6 (4%)	54 (33%)
C	>150	22 (13%)	13 (8%)	17 (10%)	52 (32%)
TOTAL		100 (61%)	25(15%)	23(14%)	148 (90%)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 7
REGIMEN DE TRATAMIENTO PARA ANEMIA APLASTICA

REGIMEN TERAPEUTICO	# DE ENFERMOS BAJO REGIMEN	PORCENTAJE
CICLOSPORINA A	3	9.3
PRIMOTESTON	8	25
GAL* + CYA**	4	12.5
CYA / PRIMOTESTON	8	25
GAL / CYA / PMT***	2	6.25
GAL / PMT	3	9.37
NADA	4	12.5
TOTAL	32	99.92
PREDNISONA†	16	50

TABLA 8
DIAS DE HOSPITALIZACION POR PACIENTE

ENFERMO	EVENTOS TOTALES	DIAS/HOSPIT AL/PACIENTE
1	4	47
2	4	10
3	5	4
4	2	18
5	3	61
6	4	28
7	9	4
8	4	4
9	9	127
10	1	3
11	7	31
12	6	68
13	1	5
14	1	0
15	2	0
16	6	122
17	5	155
18	1	10
19	7	111
20	8	38
21	6	46
22	10	101
23	15	136
24	1	8
25	5	53
26	11	145
27	1	18
28	2	25
29	7	93
30	4	28
31	4	64
32	10	89
TOTAL	165	1652

TABLA 8 1
 FRECUENCIA DE HOSPITALIZACIONES POR PACIENTE

DIAS/HOSPITAL/PACIENTE	FRECUENCIA
0	2
1-5	5
6-10	3
11-15	0
16-20	2
21-30	3
31-40	2
41-50	2
51-60	1
61-70	3
71-80	0
81-90	1
91-100	1
101-110	1
111-120	1
121-130	2
131-140	1
141-150	1
151-160	1

TABLA 8.2
 FRECUENCIA DE HOSPITALIZACIONES POR ENFERMO

# EVENTOS/PACIENTE	FRECUENCIA DE EPISODIOS C/HOSPITALIZACION
0	3
1	5
2	6
3	3
4	3
5	4
6	2
7	3
8	1
9	0
10	2
TOTAL	32

Tratamiento con Antimicrobianos

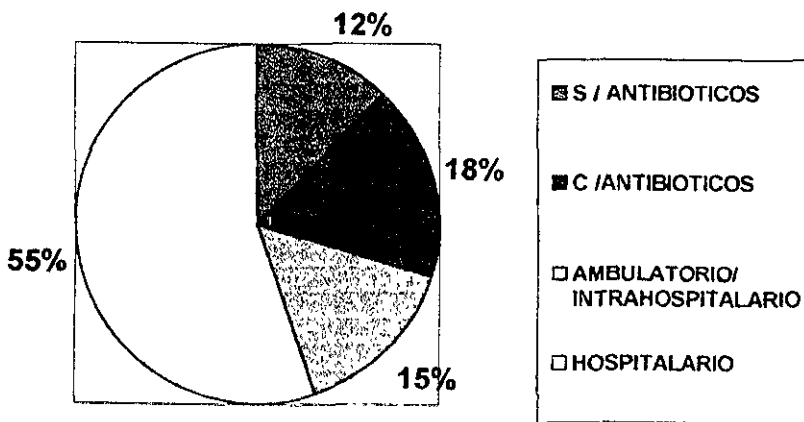


FIGURA 1

PORCENTAJE DE CASOS CON Y SIN HOSPITALIZACION.

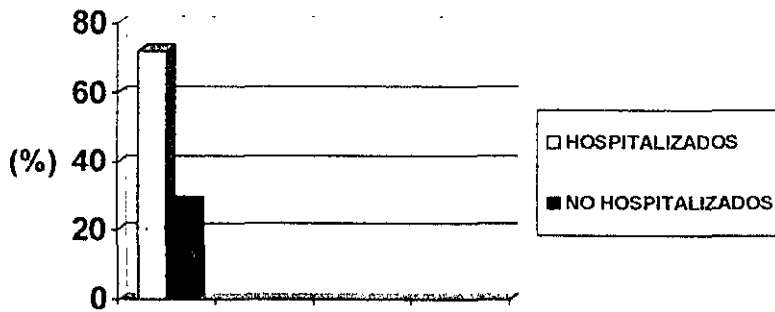


Figura 2

Localización de los Procesos Infecciosos

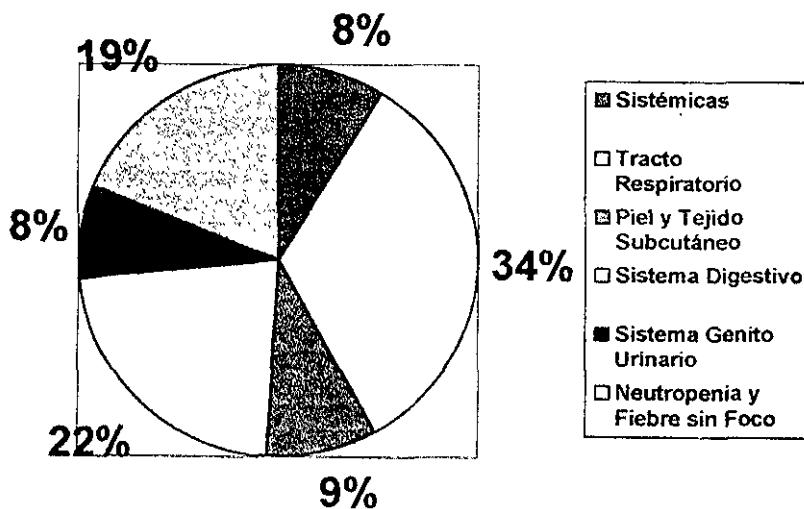


FIGURA 3

REGIMENES TERAPEUTICOS PARA ANEMIA APLASICA

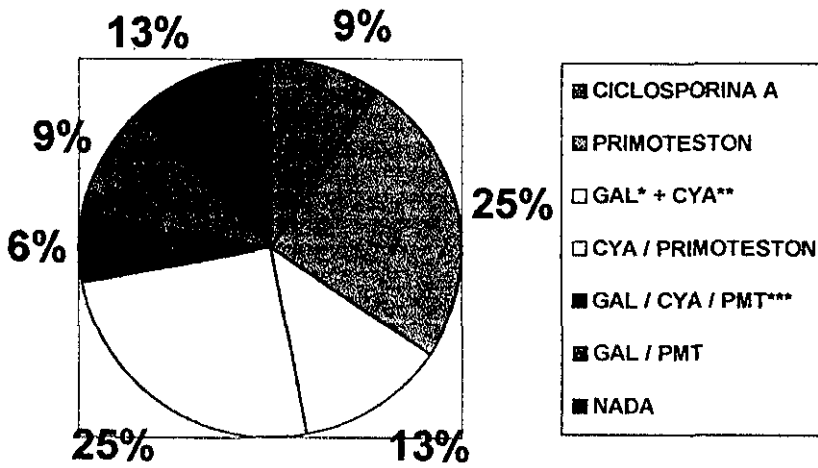


FIGURA 4

Sobrevivencia y Presentación de los Eventos Infecciosos en Enfermos con Anemia Aplástica

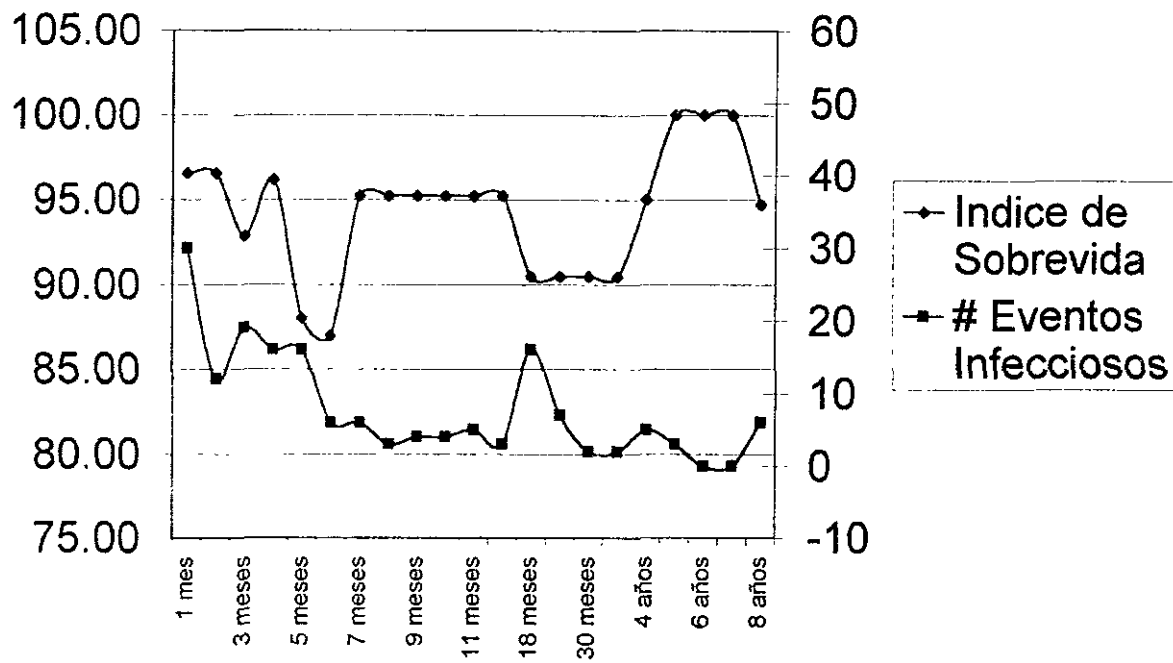


FIGURA 5