

112406

3

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"**

**"EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES EN
NIÑOS CON ANEMIA PLASTICA"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN :

HEMATOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

DRA. ANA ITAMAR GONZALEZ AVILA

DIRIGIDA POR :

DR. JOSE JUAN MORALES

DR. S. ABEL BELLO GONZALEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

2007





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).

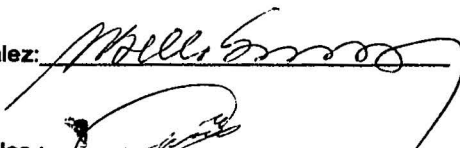
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

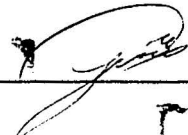
"EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES EN NIÑOS CON
ANEMIA APLÁSTICA"

AUTOR: Dra. Ana Itamar González Avila

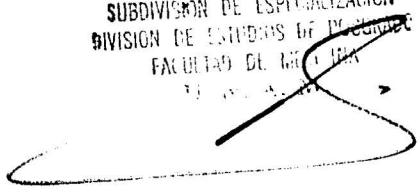
TUTOR: Dr. S. Abel Bello González:



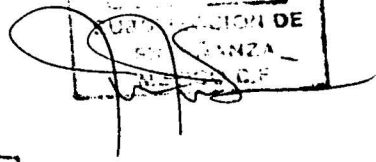
DIRECTOR: Dr. José Juan Morales:



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INFANTIL
DE MEXICO
México D. F. Octubre 2001
SUBDIVISION DE
DEFENSA
MEXICO D.F.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres porque con su cariño, trabajo y esfuerzo he logrado trazar un camino en la vida realizar mis sueños y metas, por su amor incondicional y por todos los bellos momentos.

A mi madre: Como un homenaje póstumo porque tus enseñanzas y cuidados me ayudaron a emprender el camino de la vida y a entender que con esfuerzo y dedicación se puede alcanzar cualquier meta... en fin, por confiar siempre en mí.

A mi padre por tu amor y apoyo incondicional durante todo este tiempo, por el apoyo, la confianza y los cuidados que aún me procuras.

A mis hermanos (Hugo, Paco, Ibeth y Luisa) por la confianza, el apoyo y los gratos momentos, por ser mis amigos.

A Genoveva por sus cuidados y cariño por ser una segunda madre para mí, a Mateo, Blanca, Vicente (y todos mis cuñados y cuñadas) por todo el apoyo, confianza y la paciencia.

A mis sobrinos Raísa, Luisito, Isaac, Mauricio, Jenny y "Lolito" por su alegría.

A mis maestros: Dr. Marquez, Dr. Arvizu, y Dr. Bello por enseñarme el amor por la hematología, pero sobre todo por confiar en mí.

AL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO por abrirme las puertas, a los niños de México que han contribuido para mi formación Y A TODOS MIS AMIGOS médicos y enfermeras que han trabajado junto a mí y que han confiado.

GRACIAS CHRIS: Por ser mi amigo, confidente, por tus palabras de apoyo, por tu tolerancia, por todo lo que he aprendido junto a ti, por estar a mi lado durante todo este tiempo, por tu sentido del humor, por este trabajo...por todo lo que eres.

GRACIAS DIOS POR TODOS Y TODO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES	1
ANEMIA APLASTICA	1
Conceptos generales.....	1
Etiología.....	5
Terapia.....	5
Medidas de soporte.....	7
¿Cuál es la definición de curación?	9
Evolución a largo plazo.....	10
Complicaciones.....	11
Factores que predisponen a la infección.....	13
Espectro de infecciones.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	18
JUSTIFICACIÓN:	19
OBJETIVO GENERAL:	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	20
METODOLOGÍA:	21
A. TIPO DE ESTUDIO:	21
B. POBLACIÓN	21
C. UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL:	22
D. VARIABLES DE ESTUDIO	22
E. RECuento Y PLAN DE TABULACIÓN.	23
F. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	24
RESULTADOS:	25
ASPECTOS DEMOGRÁFICOS	25
ETIOPATOGENIA	26
CLASIFICACIÓN	27
CLÍNICA AL INGRESO:	27
TIEMPO DE SEGUIMIENTO:	27
DESTINO FINAL:	27
INGRESOS Y PRINCIPALES CAUSAS DE HOSPITALIZACIÓN:	28
TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA	29
PRINCIPALES INFECCIONES:	29
MICROBIOLOGÍA:	33
ASPECTOS HEMATOLOGÍCOS AL INGRESO:	34
EVENTOS HEMORRÁGICOS	36
MODALIDAD TERAPÉUTICA.	37
REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES.	38
EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO	38
CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA:	41

ANTECEDENTES.

ANEMIA APLASTICA.

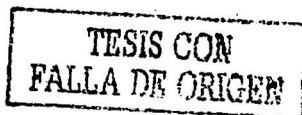
Conceptos generales.

La anemia aplásica es definida como pancitopenia y una médula ósea vacía. Aunque no es una enfermedad común tiene un impacto social en desproporción con su incidencia. Epidemiológicamente tiene un patrón de variación geográfica opuesto al de las leucemias con una alta incidencia en los países en desarrollo. (1)

Antes del advenimiento del trasplante de médula ósea alogénico(TMO) y de la terapia inmunosupresora con Globulina Antilinfocito (GAL), la mayoría de los enfermos con anemia aplásica morían frecuentemente de complicaciones de su enfermedad. (2)

Se caracteriza por anemia crónica arregenerativa coexistente con neutropenia y trombocitopenia esto es, pancitopenia periférica, es un proceso patológico que se observa en ausencia de deficiencia nutricional, procesos infecciosos o malignos(3)

La instalación puede ser insidiosa, con una caída gradual de los eritrocitos que ocasiona palidez, debilidad y fatiga, o puede ser más dramática con fiebre, escalofríos y faringitis u otras infecciones resultantes de la neutropenia. Secundario a la trombocitopenia, frecuentemente se observa petequias, equimosis y sangrados en el cuadro inicial. Linfadenopatías o esplenomegalia no son observadas ordinariamente, tales hallazgos sugieren infección reciente u otro diagnóstico como leucemia o linfoma (4)



Los criterios de Camitta han sido universalmente aceptados para la clasificación de la anemia aplásica, se define como enfermedad grave la presencia de 2 de 3 de las cifras hematológicas de: cifras absolutas de neutrófilos menores de 500/mcl, plaquetas menores de 20,000/mcl y reticulocitos menores del 1% en sangre periférica y celularidad en médula ósea menor al 20%. La neutropenia extrema (<200/mcl) define una enfermedad muy grave, con el peor pronóstico. (5)

Las cifras hematológicas determinan la presentación y el pronóstico. Los síntomas de anemia y hemorragia mucocutánea usualmente incitan en la búsqueda de atención médica. El pronóstico está directamente relacionado con las cifras de sangre periférica, particularmente el número de neutrófilos: <200 granulocitos/mcl define la categoría de enfermedad muy grave. Aún en los inicios del siglo XXI frecuentemente mueren dentro de días a semanas por falla cardíaca congestiva, hemorragia profusa o infección diseminada; sepsis bacteriana recurrente o invasión fúngica a órganos críticos secundario a las alteraciones hematológicas. (1)

La reticulocitopenia y la ausencia de blastos circulantes, junto con una biopsia de médula ósea hipocelular son los datos que sugieren anemia aplásica. La falla medular constitucional, especialmente la anemia de Fanconi, puede presentarse en la edad adulta sin los típicos estigmas físicos, el diagnóstico se establece por el análisis cromosómico de sangre periférica después de estrés clastogénico. Algunas veces la etiología constitucional es sospechada a pesar de los estudios cromosómicos normales, los signos físicos tales como uñas anormales de la disqueratosis congénita o los signos neurológicos del síndrome ataxia/pancitopenia periférica. (3)

La anemia de Fanconi es un desorden autosómico recesivo caracterizado por pancitopenia progresiva, con anomalías congénitas diversas, y una predisposición aumentada a malignidad. El diagnóstico puede sospecharse fácilmente en un niño con un fenotipo constitucional típico y pancitopenia, sin embargo en aproximadamente el 30% de los casos no existen las alteraciones características ni tampoco hay evidencia de historia familiar. (6)

Un poco más de las tres cuartas partes de los casos corresponden al tipo adquirido, tienen un papel bien establecido el benceno y sus derivados, fármacos y otros agentes químicos como el cloramfenicol, los anticonvulsivos, la quinacrina, fenilbutazona y las sales de oro, los antimetabolitos y las radiaciones. Existen infecciones virales que se han relacionado con anemia aplástica como son la hepatitis, la mononucleosis infecciosa, el dengue, la influenza y parvovirus B19. (3)

Grandes estudios prospectivos indican una incidencia anual de 2 casos nuevos / millón en Europa e Israel. La tasa es mucho más alta en países subdesarrollados.

La característica de la anemia aplástica es una médula ósea vacía, y reducción de la hematopoyesis. El examen morfológico visual revela una ausencia de megacariocitos y de precursores eritroides y mieloides, los estudios de imagen de la columna vertebral muestran uniformemente el reemplazo de la médula ósea por grasa. La medición de células CD34+ por citometría de flujo demuestra marcada reducción. Los estudios en medios de cultivo semisólido muestran una función muy reducida de la capacidad de formación de colonias de estos precursores. Por estimación de estos estudios es probable que los pacientes se presenten con pancitopenia periférica cuando el número de células tallo progenitoras es menor del 1%.

La viabilidad y diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas depende de factores de crecimiento específicos, principalmente producidos por las células del estroma. Los estudios de laboratorio muestran una función normal del estroma en los pacientes con anemia aplásica y los niveles sanguíneos circulantes o la producción de citocinas es normal e incluso elevado en la mayoría de los pacientes.

Ciertamente la forma más común de falla hematopoyética es la iatrogénica –la aplasia transitoria que sigue posterior al uso de quimioterapia o radioterapia. El benceno también se ha observado que afecta directamente la médula ósea. Los pacientes con anemia aplásica de adquisición en la comunidad tienen historia de exposición a tales agentes. El metabolismo de estos puede llevar a la formación de intermediarios tóxicos que pueden unirse a las proteínas, DNA o RNA y llevar a daño celular. Tal mecanismo requiere de cantidades extremadamente bajas de metabolitos tóxicos.

Una gran cantidad de estudios de laboratorio apoya la hipótesis de que en la mayoría de los pacientes con anemia aplásica adquirida, los linfocitos son los responsables de la destrucción del compartimiento hematopoyético. Esas células producen un factor soluble inhibitorio que se ha identificado como interferón gamma, y la activación de respuesta de células T del tipo TH1 fue inferida de la excesiva producción de interferón, factor de necrosis tumoral e interleucina-2. El resultado de éste proceso de destrucción inmunitaria es mediado por el receptor celular Fas y activación de otras vías intracelulares que llevan a la detención del ciclo celular y apoptosis así como a liberación de óxido nítrico. (1,8)

Etiología.

Muy frecuentemente la anemia aplásica puede ocurrir sin una historia previa sugestiva de exposición y es catalogada como idiopática. En contraste en otras ocasiones existe historia nebulosa de exposición a agentes químicos, radiaciones, medicamentos y hepatitis.

La anemia aplásica que sigue posterior a reacción idiosincrásica a medicamentos es quizá de 1/100,000 a 1/200,000 individuos expuestos al medicamento.

Los factores del huésped han sido sugeridos por alta frecuencia de antígenos específicos del sistema de histocompatibilidad. HLA-DR2 es aproximadamente 2 veces más frecuente, entre japoneses un haplotipo específico (DRB*1501) ha sido fuertemente asociado con respuesta a la ciclosporina-enfermedad dependiente. (1)

Terapia.

En series recientes se ha reducido la mortalidad por mejoría en las terapias de soporte como lo son las transfusiones de plaquetas y el uso de antibióticos bactericidas. En un estudio retrospectivo de 1967-1974 el peor pronóstico en pacientes gravemente afectados (según la clasificación de Camitta) aún se debe a mortalidad temprana sólo en una minoría, fueron más significativos los pacientes refractarios a la sustitución con plaquetas resultante de una aplasia de larga evolución irreversible, siendo las hemorragias la principal causa de mortalidad. (2)

La patología subyacente puede ser tratada con el reemplazo de las células hematopoyéticas mediante trasplante de médula ósea o subyugar el ataque de los linfocitos mediante terapias inmunosupresoras. Las tasas de supervivencia reportadas son tan altas como 90%.

A finales de 1960 Mathé utilizó la globulina antilinfocito (GAL) como parte del régimen de acondicionamiento para trasplante de médula ósea, observado efecto benéfico en enfermos con anemia aplástica, demostrándose posteriormente que con éste tratamiento era innecesaria la infusión de células hematopoyéticas progenitoras (9)

La inmunosupresión se ha utilizado en pacientes quienes no son candidatos para trasplante de médula ósea ya sea secundario a la edad o a la falta de un donador HLA compatible. La globulina antitimocito equina (GATe) y la globulina antilinfocito de conejo (GAL) son las utilizadas. Las respuestas hematológicas ocurren en 40-50% en quienes recibieron GAL o GAT sola. Para enfermos con anemia aplástica grave la adición de ciclosporina ha mejorado la respuesta y las tasas de supervivencia las cuales han sido de 70-80% y entre los enfermos que responden, la supervivencia a 5 años es del 90%.(10, 11, 12, 13)

Los andrógenos en sus diversas formulaciones han sido empleados durante muchas décadas y ocasionalmente son efectivos particularmente si la falla hematopoyética no es completa, el mecanismo de acción en la anemia aplástica no está entendido pero puede estar relacionado a inmuno-modulación más que al efecto sobre la producción de eritropoyetina.

Durante las décadas de 1970-1980 se utilizó en centros europeos la terapia combinada con andrógenos y GAL realizándose entonces estudios comparativos y observándose tasas de respuesta del 31% para aquellos pacientes que recibieron sólo andrógenos y del 71% para los que recibieron GAL y andrógenos particularmente se han reportado mejores resultados en mujeres con neutropenia menor de 500/mm³. (7)

Existe una mínima justificación para la utilización de corticosteroides como tratamiento primario o su uso crónico para prevenir el sangrado, no existen diferencias en las tasas de sobre vivencia en enfermos en los que ha sido utilizada la terapia con esteroides y a largo plazo las complicaciones asociadas con su uso son mayores como lo son la necrosis avascular de la cabeza del fémur o el incremento para la susceptibilidad a infecciones bacterianas sistémicas o micóticas.

La terapia con factores de crecimiento puede ser de ayuda en la anemia aplásica refractaria sobre todo en enfermos que han recibido terapia inmunosupresora, con mejorías significativas en las cuentas de sangre periférica después de administración por periodos relativamente prolongados de eritropoyetina. GM-CSF(Factor estimulante de colonias granulocito-macrófago) y factor de células tallo, observándose en la evolución menor estancia hospitalaria y menor propensión a la infección consistentes con recuperación en las cifras de neutrófilos, proporcionando protección contra la morbilidad y mortalidad asociada con infección, mientras la terapia inmunosupresora comienza a actuar; sin embargo los enfermos con cifras bajas de neutrófilos al momento del diagnóstico tienen pocas posibilidades de responder. (1,9,2, 14)

Medidas de soporte.

La anemia y trombocitopenia pueden corregirse mediante transfusiones. La transfusión de glóbulos rojos debe utilizarse para lograr niveles de hemoglobina compatibles con actividad física usualmente arriba de 7-9g/dl. La colección de plaquetas por aféresis y leucoreducción mediante el uso de filtros son medidas que reducen la aloinmunización. La fiebre y neutropenia deben ser tratadas agresivamente con antimicrobianos parenterales de amplio espectro y debe agregarse terapia antifúngica en caso de fiebre persistente. Los detalles en atención a la higiene oral y lavado de manos y evitar daños menores o exposición causal a agentes infecciosos pueden reducir el riesgo de complicaciones. (1,4)

Quando los pacientes con anemia aplásica se encuentran febriles se deben obtener cultivos de sangre, orina y cualquier lesión sospechosa, e iniciarse antimicrobianos sin esperarse resultados de cultivos.

Los pacientes neutropénicos que comienzan a estar febriles tienen 60% de probabilidad de estar infectados. Si la cuenta de neutrófilos es igual o menor de 100/mm³, aproximadamente 20% o más de los episodios febriles podrán estar asociados con bacteriemias. Estas son causadas principalmente por bacilos gram-negativos (*E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) y cocos gram-positivos, particularmente estafilococo coagulasa negativo. Los hongos son causa común de infecciones secundarias entre pacientes que han recibido cursos de antibióticos de amplio espectro. Dichos pacientes son difíciles de evaluar ya que por la granulocitopenia se observa disminución de la respuesta inflamatoria.

Aunque la terapia antimicrobiana empírica es necesaria el uso excesivo de estos medicamentos puede asociarse con colonización por organismos adquiridos en el hospital, la emergencia de organismos resistentes, exposición a efectos secundarios, y gastos innecesarios.(15,16)

En el pasado las transfusiones de granulocitos se utilizaron diariamente con la finalidad de reducir la mortalidad a corto plazo por infecciones, sobre todo en enfermos con Aspergilosis documentada o infecciones bacterianas a todo tipo de antibióticos (4)

¿Cuál es la definición de curación?

Después del tratamiento ya sea con inmunosupresión o TMO la recuperación periférica frecuentemente es incompleta. Por esto si se utilizara para medir la respuesta a la terapéutica una recuperación completa de la función hematopoyética, la mayoría de los enfermos con anemia aplásica nunca estarían curados.

La mayoría de las respuestas después de la inmunosupresión comienzan después de 4 meses del tratamiento. En la mayoría de los casos una falta de respuesta a los 8 meses debe ser considerada falla terapéutica.

Ha sido requerido que las cuentas hematológicas persistan arriba de los niveles específicos por 1 semana a 2 meses antes de que la biometría hemática inicial sea utilizada para evaluar la respuesta de neutrófilos.

La supervivencia libre de eventos es la medida de elección para evaluar la respuesta al tratamiento específico. Una falla a supervivencia libre de eventos ocurre después de una falla a respuesta, recaída, desarrollo de enfermedades clonales tardías o muerte por cualquier causa. La supervivencia refleja por un lado, no sólo el tratamiento primario sino también el efecto de cualquier terapéutica de rescate.
(8,17)

Criterios de respuesta a tratamiento modificados de Champlin.(8,10)

	Anemia aplásica grave	Anemia aplásica moderada
Ninguno	Aún grave	Empeora o no entra en los criterios de mejoría siguientes:
Parcial	Independiente de transfusiones completa	Independiente de transfusiones (a)
Completa	Hemoglobina normal para la edad neutrófilos > 1500/mcl Plaquetas > 150,000	Mismos criterios que para enfermedad grave

Evolución a largo plazo.

La remisión ha sido observada en todos los grupos. En el estudio de Heimpele, de 113 enfermos la remisión parcial o completa se alcanzó en 47% con una supervivencia a 8 años. En pacientes que corresponden al grupo de anemia aplásica muy grave se alcanzaron tasas del 16%. Después de la remisión las recaídas fueron observadas raramente. Está en contraste con esto la situación de los enfermos que mejoraron después de la terapia inmunosupresora, mostrando una tasa de recaída de 35% después de 14 años. (2)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La anemia aplásica está fuertemente relacionada con otros síndromes de falla medular. Mielodisplasia, hemoglobinuria paroxística nocturna y anemia aplásica son fácilmente confundidas en un paciente con pancitopenia y médula ósea hipocelular. (1)

En pacientes tratados con inmunosupresión y trasplante el riesgo relativo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloblástica aguda es relativamente alto y muestra incremento después de 10 años de remisión con una probabilidad del 26% después de 15 años(2)

Complicaciones

Los procesos febriles en el enfermo con anemia aplásica tienen una gran importancia, ya que uno de los problemas clínicos principales son las infecciones bacterianas diseminadas, las que junto con la hemorragia intracraneana constituyen las principales causas de fallecimiento. Basado 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 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 antibióticoterapia. (3)

La definición de fiebre y neutropenia es la presencia de una cifra aislada de temperatura oral mayor o igual a 38.3° C en ausencia de causas ambientales obvias de fiebre. Una temperatura mayor o igual a 38° C por lo menos por una hora indica un estado febril.(15, 16)

La administración empírica de antibióticos de amplio espectro es necesaria para los pacientes neutropénicos debido a que los métodos de diagnóstico disponibles actualmente no son suficientemente rápidos, sensibles o específicos para identificar o excluir una causa bacteriana. Algunos autores consideran que en

ausencia de un signo claro de infección, la presencia de fiebre que se observa dentro de las primeras 6h posteriores a la administración de algún derivado sanguíneo es menos probable que sea de origen infeccioso.

La búsqueda debe incluir signos y síntomas sutiles en sitios más comúnmente infectados como el periodonto, faringe, esófago inferior, pulmón, perineo -incluyendo el ano-, lesiones cutáneas, sitios de punción de aspirado de médula ósea, fondo de ojo y tejidos periungueales. Se deben coleccionar especímenes para cultivo. (15,16)

Se han observado los siguientes grupos de manifestaciones en los niños neutropénicos: 1 ulceraciones superficiales en la mucosa oral, se ha observado que los puntos hemorrágicos evolucionan en pocos días a la necrosis superficial, algunas veces se observa nada más la erosión superficial y otras se encuentran restos de tejido, depósito de fibrina e infiltración hemorrágica se localizan con frecuencia en la mucosa de carrillos, en las encías y en las amígdalas; 2 infecciones de vías respiratorias altas y cavidades anexas, 3 en tejido subcutáneo: abscesos, celulitis y microabscesos en sitios de punción, 4 flebitis por aplicación de venoclisis 5 neumonía y 6 sepsis. (19)

La infección sigue siendo una causa importante de muerte en el enfermo con anemia aplásica y la hemorragia está usualmente asociada con infección. A pesar del impacto en el pronóstico, los datos con relación al patrón de infecciones han sido limitados, aún recientemente. La relativa rareza de la anemia aplásica hace difícil a una sola institución estudiar un número significativo de pacientes. Consecuentemente el manejo de fiebre e infección en el enfermo con anemia aplásica frecuentemente ha sido extrapolado de las guías desarrolladas para pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia. Durante el periodo de 1978 a 1989 fueron evaluados retrospectivamente 150 pacientes quienes fueron ingresados al Clinical Hematology Branch de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). Este estudio ha demostrado que hay diferencias en el patrón de

infecciones, sus factores de riesgo asociados y el pronóstico cuando se compara con aquellos pacientes neutropénicos con cáncer.

Factores que predisponen a la infección.

Aunque los pacientes con anemia aplásica pueden tener neutropenia prolongada y profunda como principales factores de riesgo para infección, generalmente reciben tratamiento inmunosupresor, y tienen un sistema inmune intacto o aún aumentado y las barreras mucosas intactas.

El estudio del NIH analizó 150 pacientes. 83% de los pacientes estudiados se clasificaron como anemia aplásica grave ya sea aguda (58%) o crónica (25%), y 65% se desconocía la etiología del desorden. Se hizo un seguimiento por una media de 1.2 años (intervalo 4 días a 6.6 años). Al finalizar el estudio 58 pacientes habían muerto (39%) 36 (62%) por infección.

103 pacientes (69%) desarrollaron fiebre, se documentó infección en 73 (49%). El diagnóstico específico de infección se realizó en 200 oportunidades. 2/3 de los diagnósticos se realizaron sobre la base de la evidencia microbiológica y el restante con la evidencia clínica. Los agentes etiológicos comunes fueron bacterias (67%) hongos (23%), virus (7%) y parásitos (3%).

En los pacientes con fiebre se encontró una cifra de neutrófilos absolutos baja (media de 183 células/mm³) y de monocitos (72/mm³). Los pacientes que estaban febriles usaban catéteres centrales 3 veces más frecuentemente (40% vs. 13%). Los enfermos que desarrollaron infecciones fúngicas invasivas tuvieron niveles significativamente más bajos de neutrófilos y monocitos, al igual que los episodios que resultaron en muerte del paciente. El factor más importante para desarrollar infección grave fatal es el grado de neutropenia y monocitopenia..

Espectro de infecciones.

Tracto respiratorio: Fue el sitio más común de infección (32%) y las neumonías ocurrieron en más de la mitad de las infecciones. 16 de 35 eventos de neumonía (46%) fueron ocasionadas por hongos ya sea *Aspergillus* (12 pacientes) o *Cándida* (2 pacientes) todos los enfermos murieron. La incidencia de neumonía micótica es por lo menos 2-4 veces mayor que la observada en neutropenia y cáncer.

La neumonía bacteriana se documentó en 8 pacientes y se atribuyó a *Pseudomonas aeruginosa* en 5, *Staphylococcus* 4, *Staphylococcus coagulans* positivo 1 y *Mycobacterium tuberculosis* 1. 4 de los 5 pacientes con infección por *Pseudomonas* murieron aunque 2 de ellos tenían infección concomitante por hongos.

Las infecciones de oído, nariz y garganta ocurrieron en 41% de los eventos, la mayoría de los cuales (61%) no fueron documentados microbiológicamente. La sinusitis fue la más frecuentemente definida y el agente etiológico específico se demostró en 7 pacientes (3 con *Aspergillus* y 2 con *Cándida*).

Bacteriemias y fungemias: Bacterias y hongos se aislaron en hemocultivo en 1/3 de los eventos infecciosos. La fuente pudo definirse en 36% de los eventos, de los cuales las infecciones de tejidos blandos ocurrieron en la mayoría (46%), seguido por neumonía (33%), infección de vías urinarias (13%) y del tracto gastrointestinal (8%). Se aislaron organismos gramnegativos en 51%, grampositivos 44%, anaerobios 4% y micobacterias 1%. En promedio el agente único más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus epidermidis* (19%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* (17%), *Pseudomonas aeruginosa* (14%), *Staphylococcus aureus* (8%) y *Escherichia coli* (6%). Candidemia se documentó en 8 pacientes todos ellos fallecieron.

Infecciones de tejidos blandos: Ocurrieron en ¼ de los eventos infecciosos, 23% estuvieron asociados con bacteremia. Estas infecciones tienden a recurrir

después de discontinuar la terapia antimicrobiana. Los organismos predominantes fueron las bacterias gramnegativas aunque los anaerobios tienen una participación importante. Las infecciones perirectales tuvieron un curso fulminante en 4 enfermos.

Infecciones gastrointestinales: La cavidad oral fue el sitio más común y la estomatitis o gingivitis ocurrió en 2/3 de los eventos. Herpes simplex se aisló en 7 de 13 casos (64%) y *Cándida albicans* en 2. Las infecciones intrabdominales fueron poco comunes, pero cuando se presentaron estuvieron asociadas con morbilidad y mortalidad considerables (2 pacientes desarrollaron colitis neutropénica).

Fiebre de origen desconocido. Se observó en 31% de los eventos febriles fue muy frecuentemente observada posterior a la administración de globulina antilinfocito o Factor estimulante de colonias.

La duración de los antibióticos para los pacientes en quienes no se ha observado recuperación medular es problemática. De 16 enfermos en quienes el tratamiento se interrumpió en menos de 7 días, 2 recayeron con bacteremia después de 4-10 días respondiendo rápidamente al reinicio de la terapia antimicrobiana. En 24 de 89 (27%) la fuente de la infección fue subsecuentemente documentada y se observó eventualmente muerte en 5 pacientes.

Como en los pacientes neutropénicos con cáncer la fiebre puede ser el único signo de infección en los enfermos con falla medular. Debido a que las infecciones bacterianas pueden ser rápidamente progresivas y fatales si no son tratadas es importante iniciar terapia antimicrobiana empírica de amplio espectro cuando es detectada la fiebre. Los criterios para iniciar terapia antibiótica son una cifra aislada igual o mayor de 38.5°C o 2 o 3 temperaturas de 38°C en 12 horas. La neutropenia se define como una cifra de neutrófilos menor de 500/mm³. El

régimen antimicrobiano debe consistir en antibióticos bactericidas potentes que cubran la mayor parte de los patógenos bacterianos.

La elección del régimen debe considerar el patrón de resistencia de cada institución. Cuando la fiebre persiste por más de 7 días mientras el paciente está neutropénico o recurre después de 7 días debe agregarse anfotericina B al régimen inicial. Las modificaciones en el régimen inicial deben realizarse con frecuencia particularmente si el periodo de neutropenia es prolongado.

Todos los pacientes con cifras de neutrófilos menores de $500/\text{mm}^3$ deben ser tratados con antimicrobianos bactericidas, por vía intravenosa y con las dosis terapéuticas máximas. Los enfermos afebriles que se encuentran profundamente neutropénicos (neutrófilos menores de $200/\text{mm}^3$) y con signos y síntomas compatibles con infección también deben recibir antimicrobianos de amplio espectro empíricamente.

Las infecciones polimicrobianas o infecciones secuenciales no son raras. Los pacientes que reciben antibióticos de amplio espectro por periodos prolongados pueden tener una reducción en el número de bacterias de la flora intestinal que sintetizan menaquinonas ocasionando hipoprotrombinemia y sangrado.

Históricamente la infección ha sido documentada sólo en aproximadamente 40-70% de los episodios febriles y microbiológicamente documentada sólo en la mitad de esos episodios. Los microorganismos gram-positivos se han documentado en 60-70% de esas infecciones.

Por lo menos 3 días de tratamiento antibiótico son requeridos para determinar la eficacia del régimen inicial. El tratamiento futuro es basado en si la fiebre ha sido resuelta y si la condición clínica del paciente se ha deteriorado.

La fiebre que persiste por más de 3 días en pacientes en quienes no se ha identificado el sitio o microorganismo sugiere: una infección de origen no bacteriano; una infección bacteriana resistente a los antimicrobianos utilizados; una segunda infección; niveles séricos o tisulares inadecuados del medicamento empleado; fiebre por medicamentos, o infección en un sitio avascular (abscesos).

Si en la reevaluación no se ha delimitado la causa y la fiebre persiste, con relación al manejo se debe elegir una de las siguientes opciones: 1) continuar el tratamiento con los antibióticos iniciales, 2) cambiar o agregar antibióticos, 3) agregar anfotericina B al esquema con o sin cambios en el esquema inicial.

La fiebre de origen desconocido se presenta como un problema particular ya que la duración apropiada del régimen antimicrobiano específico no se ha definido. En la mayoría de los pacientes es prudente continuar la terapia por 10-14 días y posteriormente observación cuidadosa del paciente. En pacientes en quienes la fiebre es asociada con alguna terapia (GAL, FEC, transfusión) la interrupción temprana con vigilancia estrecha está indicada.

Debido a la alta incidencia de infecciones micóticas y a la fatalidad de las mismas en el enfermo con anemia aplásica, en pacientes con neutrófilos menores de 100/mm³ y, fiebre persistente se debe realizar la búsqueda exhaustiva para hongos, deberá interrogarse específicamente síntomas como tos, hemoptisis, dolor pleurítico, congestión nasal, cefalea, dolor facial o descarga nasal. En el examen físico deberán buscarse edema peri-orbital, úlceras palatinas, frote pleural o lesiones cutáneas. La rinoscopia anterior puede ayudar a identificar signos tempranos o tardíos de sinusitis incluyendo ulceraciones o cambios de coloración de la mucosa. Se deberán realizar estudios radiológicos de extensión. La meta es optimizar la terapia con la esperanza de la recuperación medular. (15,16,20)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La anemia aplásica aunque no es una enfermedad frecuente constituye un problema serio de salud como consecuencia de las complicaciones que lleva consigo.

Es común observar dentro de la evolución del niño con anemia aplásica complicaciones asociadas a la pancitopenia periférica como lo son exacerbación de la anemia, complicaciones hemorrágicas e infecciones. A este respecto la infección constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos enfermos; y tomando en cuenta que la neutropenia crónica es uno de los aspectos clínicos principales de la enfermedad, el conocer los factores que pueden influir en su inicio, curso y presentación constituyen uno de los aspectos importantes del manejo de la enfermedad.

Es necesario por lo tanto identificar los espectros clínicos de presentación de las complicaciones de tipo infeccioso en el niño con anemia aplásica y los factores que pueden influir en su evolución como lo son la terapia propia para la anemia aplásica, la presencia concurrente de complicaciones hemorrágicas y el grado de recuperación hematológica.

JUSTIFICACIÓN:

La anemia aplásica constituye una enfermedad hematológica grave que si bien es cierto es poco frecuente, desde el punto de vista de salud pública tiene una gran trascendencia por el impacto social que provocan las complicaciones asociadas a la pancitopenia secundaria a falla medular.

En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" cada año se diagnostican entre 10-15 casos nuevos de anemia aplásica, y comúnmente se pueden observar complicaciones agudas al inicio de la misma que pueden ser de tipo hemorrágico o infeccioso, siendo el abordaje de los procesos febriles uno de las principales factores que van a influir en el curso clínico de la enfermedad representando la principal causa de estancia hospitalaria prolongada y de mortalidad.

La intención de este estudio es por lo tanto, categorizar las principales modalidades clínicas de infección en el niño con anemia aplásica grave y si en la evolución de los mismos influyen además de la neutropenia crónica propia de la enfermedad, la terapéutica empleada para la enfermedad y la presencia de otras complicaciones asociadas a dicha patología.

OBJETIVO GENERAL:

Describir los procesos infecciosos observados en niños con anemia aplásica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1. Describir de acuerdo con la Clasificación internacional de Camita la distribución en grupos de los niños con anemia aplástica atendidos en el Hospital Infantil de México.**
- 2. Describir la distribución conforme a factores etiopatogénicos de la anemia aplástica y la proporción de los mismos en niños atendidos en el hospital Infantil de México.**
- 3. Describir las principales manifestaciones de complicaciones asociadas a la anemia aplástica en niños del hospital Infantil de México.**
- 4. Describir la influencia a largo plazo de la terapia de base en la evolución de los niños con anemia aplástica.**
- 5. Describir los eventos infecciosos causales de hospitalización en niños con anemia aplástica atendidos en el Hospital Infantil de México**
- 6. Describir la mortalidad de los eventos de infección en niños con anemia aplástica atendidos en el Hospital Infantil de México.**
- 7. Describir los agentes etiológicos implicados en los procesos infecciosos de niños con anemia aplástica (bacterianas, micóticas, virales).**
- 8. Describir el foco de origen de los procesos infecciosos en niños con anemia aplástica atendidos en el Hospital Infantil de México.**

METODOLOGÍA:

A. TIPO DE ESTUDIO:

Propósito de estudio: Descriptivo

Diseño del estudio: Estudio de casos

Características:

Por el control de la maniobra: Observacional descriptivo.

Por la dirección del análisis: Retrospectivo

Por el número de mediciones: Transversal

B. POBLACIÓN

I. Criterios de inclusión:

Todos los niños de ambos sexos con diagnóstico de anemia aplásica vistos en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el periodo de 1990 a 2000.

II. Criterios de exclusión:

Todos los niños que hayan sido vistos en el "Hospital Infantil de México Federico Gómez" y que cursen con pancitopenia periférica por otra causa diferente a anemia aplásica.

III. *Criterios de eliminación:*

Que los datos requeridos para el análisis no se encuentren consignados en el expediente.

C. UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL:

Se realizó revisión retrospectiva en el archivo clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica adquirida o hereditaria durante el periodo de enero de 1990 a diciembre de 2000.

D. VARIABLES DE ESTUDIO

Variable dependiente: Anemia aplásica grave se define como la presencia de 2 de 3 de las siguientes manifestaciones en sangre periférica:

1. Cuenta de neutrófilos menor de 500/mm³
2. Cuenta de reticulocitos menor a 1%
3. Cuenta de plaquetas menores a 20,000/mm³
4. En médula ósea celularidad menor del 20%

En la variedad clínica muy grave se va a observar cifra de neutrófilos menor a 100/mm³ y las demás variables sin cambios.

La variedad no grave (o moderada) no cumple los criterios de la enfermedad grave.

Variables independientes: Edad al inicio (meses), sexo (M o F), número de hospitalizaciones, causa de hospitalizaciones, tiempo de estancia hospitalaria, número de transfusiones (producto), historial de complicaciones hemorrágicas, tratamiento empleado para la anemia aplásica y tiempo de duración del mismo, estado actual de la enfermedad, agente etiológico de los procesos infecciosos espectro clínico de infecciones:

- I. Infecciones sistémicas: Sepsis, endocarditis, micosis sistémica abscesos de localización diversa.
- II. Infecciones del tracto respiratorio (oidos, senos paranasales, garganta, neumonía)
- III. Infecciones de piel y tejidos subcutáneos (celulitis, abscesos subcutáneos, celulitis o flebitis por punción)
- IV. Infecciones del tracto digestivo (boca, gastroenteritis, parasitosis, colitis neutropénica)
- V. Infecciones del sistema genitourinario.
- VI. Neuroinfección (meningitis, abscesos)
- VII. Neutropenia y fiebre sin foco infeccioso identificado

E. RECUESTO Y PLAN DE TABULACIÓN.

La información fue capturada en un formato especial, el cual contempla los aspectos estudiados y vaciada a una base de datos (Excel).

F. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizarán pruebas de tendencia central (suma, promedio, mediana) y estimación de incidencias para los eventos infecciosos

RESULTADOS:

ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

En el archivo clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se realizó de manera retrospectiva la revisión de los expedientes clínicos de los enfermos con anemia aplásica diagnosticados durante el periodo de enero de 1990 a enero de 2000. De un total de 150 enfermos se excluyeron 15 por contar con diagnóstico de enfermedad diferente a anemia aplásica, 60 no fueron incluidos por no contarse con el expediente completo.

Se revisaron 75 expedientes de los cuales 50 (66.6%) correspondieron a sujetos del sexo masculino y 25 (33.3%) del sexo femenino.

La edad al inicio de los síntomas tuvo un rango de 13 a 203 meses, con un promedio de 106 meses (8 años) y mediana de 102 meses con la siguiente distribución:

Tabla 1. Edad de inicio de síntomas.

Edad	N	%
1-12	0	0
13-60	0	0
61-108	35	46.6
109-203	32	42.6

La edad al ingreso al hospital Infantil de México tuvo un rango de 15 a 205 meses, con un promedio de 105 meses y mediana de 104, con la siguiente distribución

Tabla 1.2. Edad al ingreso al HIM

1-12	0	0
61-108	35	46.6

En cuanto a lugar de procedencia la mayoría son originarios del D.F. y estado de México (n = 38, 50.6%) y en orden decreciente de la zona centro, siendo Puebla (n = 8, 10.6%); Veracruz (n=7, 9.3%), Hidalgo (n=6; 8%) Guanajuato (n=6, 8%), y el resto Oaxaca (n=3, 4%); Querétaro (n=2, 2.6%), Michoacán, Guerrero, Jalisco, San Luis Potosí y BCN (n= 5, 6.6%).

ETIOPATOGENIA

Dentro del grupo de anemia aplásica adquirida en 46 casos (61.2%) se identificó como factor desencadenante la exposición a mielotóxicos siendo los fertilizantes en 20 casos (26.6%), insecticidas en 20 casos (26.6%) estos de uso doméstico o agrícola, y solventes en 6 casos (8%). En 18 niños (24%) no se identificó el factor desencadenante y por lo tanto fueron clasificados como idiopática; y en 4 (5.3%) se tuvo antecedente de evento infeccioso (hepatitis). En el grupo estudiado se observaron 7 casos (9.3%) de tipo constitucional (o hereditario) siendo la anemia de Fanconi la descrita en todos ellos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CLASIFICACIÓN

La variedad grave se diagnosticó en 24 pacientes (32%); 9 pacientes fueron de tipo muy grave (9%), y 42 pacientes se clasificaron como moderado(56%) de acuerdo con la clasificación de Camitta.

CLÍNICA AL INGRESO:

Se observó síndrome anémico en el 100% de los casos, síndrome purpúrico en 90% y síndrome infeccioso en 33.3% (n = 25)

TIEMPO DE SEGUIMIENTO:

El seguimiento total de 75 niños fue de 2029 meses con un rango de 112 a 1 mes y un promedio de 27 meses y una mediana de 15 meses.

DESTINO FINAL:

En el estudio se observó una mortalidad del 23.3% (n = 19) y una densidad de mortalidad del 11.2 defunciones por 100 personas /año (py). Estos pacientes se siguieron en promedio por 21 meses y una mediana de 6 meses con un rango de 112 a 1 mes.

En 30 pacientes (40%) continúan vivos y en seguimiento al momento de terminado el estudio y en 26 pacientes se desconoce su estado clínico ya que dejaron de acudir a la clínica.

INGRESOS Y PRINCIPALES CAUSAS DE HOSPITALIZACIÓN:

Se observaron 241 hospitalizaciones, siendo las siguientes causas: la principal fue por infecciones en 84 eventos (34.8%), hemorragia en 58 eventos (24%), pancitopenia periférica en estudio en 56 eventos (23%), anemia descompensada en 34 eventos (14%), administración de tratamiento en 24 eventos (9.9%), -ya sea como causa aislada o combinadas entre sí- con la siguiente distribución:

Tabla 2. Principales causas de hospitalización

Neutropenia y fiebre	63	26.1
Pancitopenia en estudio	38	15.7
Administración de tratamiento	19	7.9
Anemia sec. a hemorragia	10	4.1
Hipertensión sec a tto.	4	1.5
Infección + hemorragia	4	1.5
Complicación quirúrgica	2	0.8
Anemia + hipertensión	1	0.4
Hemorragia + admón. Tto.	1	0.4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De 241 ingresos, el intervalo fue de 1 a 22 para cada paciente, la mayoría de los pacientes (n = 63, 84%) se hospitalizaron entre 1 y 5 veces observándose la siguiente frecuencia:

Tabla 2.1. Frecuencia de ingresos

25	1	25
7	3	21
4	5	20
4	7	28
1	9	9
1	12	12
75		241

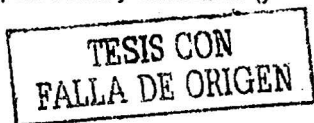
TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA

El rango varió de 323 a 1 día, con un total de 6327 días y un promedio de 26 días.

PRINCIPALES INFECCIONES:

Se observaron en total 279 eventos infecciosos lo cual corresponde a una incidencia de 165 eventos/100py*(eventos por 100 personas / año)

De acuerdo con la clasificación inicial por aparatos y sistemas el principal sistema afectado es el respiratorio con las faringitis, sinusitis, otitis y neumonías n = 91, seguido por tracto digestivo siendo las principales manifestaciones observadas gastroenteritis, gingivoestomatitis absceso periodontal y candidiasis (y



en menor grado otras manifestaciones como colitis neutropénica, absceso perianal, hepático y hepatitis) n = 73, a continuación se observó neutropenia y fiebre sin foco evidente n = 48; seguida por las infecciones de piel y tejidos blandos subcutáneos n = 28; Las infecciones con manifestación sistémica (sepsis, choque séptico, endocarditis y absceso mediastinal) le siguieron en orden decreciente n = 15, las infecciones de tipo viral (varicela, herpes simplex) n = 11, infecciones del tracto genitourinario n = 10 y otras (meningitis 1, artritis séptica 1 y endoftalmitis postraumática 1) n = 3.

La mayoría de los eventos infecciosos se observaron entre el primer y sexto ingreso.

Durante el primer ingreso se observaron 96 eventos infecciosos (33.8%), en el segundo 80 eventos (28%), en el tercero 27 (9.5%), durante el cuarto y quinto ingreso se observaron 10 eventos (3.5%) en cada uno, en el sexto 14 eventos (5%), cuantificándose en estos 6 ingresos 237 eventos infecciosos que corresponde al 83.4%. Llama la atención que los pacientes que se ingresaron más de 7 veces y presentaron eventos infecciosos durante su internamiento culminó en defunción, del ingreso 7 al 22 se identificaron 42 eventos infecciosos y de estos 38 culminó en defunción.

En 14 pacientes (18.6%) no se observó ningún tipo de evento infeccioso que ameritara hospitalización, en dos de ellos se observó faringitis y en uno gastroenteritis, por lo que recibieron manejo ambulatorio. De este grupo la totalidad corresponden a la variedad adquirida de anemia aplásica, 6.6% (n = 5) de tipo grave, 12% (n = 9) de tipo no grave. En ninguno de estos enfermos se observó defunción y 10.6% se encuentran vivos al momento del estudio (n = 8). Así mismo en éste grupo se observó el menor número de ingresos siendo en su mayoría sólo 1 (n = 12) con un tiempo de estancia hospitalaria de 1 a 73 días con un promedio de 16.1 días y una mediana de 10.5 días.

TABLA 3 INCIDENCIA TIPO DE INFECCIONES

Fiebre sin foco	22	15.9	26	84.3
Neumonía	14	10.12	12	38.9
Gingivostomatitis	11	7.95	14	45.4
Gastroenteritis	9	6.5	9	29.1
Sepsis / choque	5	3.61	6	19.5
Candidiasis	2	1.45	7	22.7
Colitis neutropénica	5	3.61	2	6.5
Absceso periamigdalino	1	0.72	0	0
Herpes simple	1	0.72	2	6.5
Endocarditis	0	0	3	9.7
Meningitis	0	0	1	3.2
Absceso mediastinal	0	0	1	3.2
Endoftalmitis	0	0	1	3.2
Parotiditis	1	0.72	0	0

*eventos/100 personas / año

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3.1 Incidencia de eventos infecciosos en la población estudiada

Evento	Casos	Incidencia
Fiebre sin foco	48	28.4
Fiebre delgado	25	15.6
Neumonía	26	15.4
Gingivoestomatitis	25	14.8
Sinusitis	18	10.6
Gastroenteritis	18	10.6
Orfitis	11	6.5
Sepsis/choque	11	6.5
Candidiasis	9	5.3
Colitis	7	4.1
Neutropénica	3	1.8
Herpes simple	3	1.8
Endocarditis	3	1.8
Absceso pulmonar	2	1.2
Neumocistis carinii	1	0.6
Artritis séptica	1	0.6
Absceso perianal	1	0.6
Endoftalmitis postraumática	1	0.6

* eventos /100 personas / año

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MICROBIOLOGÍA:

Se documentó en hemocultivos en 37.5% (n = 42) de los casos el agente infeccioso, siendo el agente más aislado estafilococo coagulasa negativo, y en segundo lugar *E. coli*, seguido por *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* y *Klebsiella*, en un caso hubo comprobación de agente micótico (actinomiceto).

Dentro de los urocultivos positivos (n = 29), el agente más frecuentemente aislado fue *E. coli* en 12 , seguido por levaduras en 6.

En los casos que se sospechó faringitis por *Pseudomonas* se logró aislar el agente en exudado faringeo en 7 oportunidades.

Tabla 4. Resultados en hemocultivos

Hemocultivos centrales	16
Hemocultivos periféricos	285
# de ingresos	112
<i>Staph. Coagulasa negativo</i>	Central 5 Periférico 13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Periférico 5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Periférico 3
Actinomiceto	Periférico 1
<i>Burkholderia cepacia</i>	Periférico 1
Bacilo gramnegativo no tipificado	Periférico 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ASPECTOS HEMATOLÓGICOS AL INGRESO:

La cifra promedio de hemoglobina fue de 5.3 g/dl con un rango de 11-2 g/dl y mediana de 5.2 g/dl.

La cifra de Leucocitos en promedio fue de 2900 /mm³ con un rango de 8300 a 900 /mm³ y mediana de 2500 /mm³.

La cifra de neutrófilos absolutos en promedio fue de 500/mm³ con un rango de 5000 a 0/mm³ y mediana de 420/mm³.

La cifra de monocitos en promedio fue de 120/mm³, con un rango de 660 a 0/mm³ y mediana de 100.

La cifra de plaquetas en promedio fue de 14,000/mm³, con un rango de 120,000 a 1,000/mm³ y mediana de 10,000/mm³.

La cifra de reticulocitos en promedio fue 5.36% con un rango de 7.5 a 0% y mediana de 5.2%

Se realizó biopsia de médula ósea en 36 pacientes (48%) reportándose celularidad menor al 20% en 28 (37.3%) y mayor o igual a 20% en 8 (10.6%).

Tabla 5. Hemoglobina al ingreso

<3	12	16	12	16
6.1-8	14	18.6	65	66.6
>10	1	1.3	75	100

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 6.1 Leucocitos al ingreso

1000 o menor	2	2.6	2	2.6
2001-3000	27	36	50	66.6
>4000	15	20	75	100

Tabla 6.2 Neutrófilos absolutos al ingreso

<50	6	8	6	8
101-200	9	12	25	33.3
501-1000	25	33.3	70	93.3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 9.4 Monocitos al ingreso

50	22	29.3	22	29.3
101-150	8	10.6	56	74.6

Tabla 3.4 Plaquetas al ingreso

<5000	23	30.6	23	30.6
20,001-50,000	12	16	72	96

EVENTOS HEMORRÁGICOS.

Se observaron en total 1176 eventos hemorrágicos lo cuál da una incidencia de 695 eventos por 100 personas por año, las principales manifestaciones hemorrágicas son epistaxis 31%, gingivorragia 28.4% y sangrado en piel (púrpura) 26.3%.

El sangrado a nivel de sistema nervioso central se presentó en 51 oportunidades y tuvo una incidencia de 30 eventos /100 personas / año

En 18 pacientes (24%) no se observó ningún tipo de evento hemorrágico, en 44 (58.6%) se observó más de un tipo de manifestación hemorrágica. De los pacientes que fallecieron en 13 (68.4%) se presentó hemorragia a nivel de SNC con una incidencia dentro de éste grupo de 90.8 eventos por 100 personas por año.

Tabla 10. Principales manifestaciones hemorrágicas

Tipo de manifestación	N	Media	Mediana	Rango	n° de pacientes	Incidencia #
Epistaxis	386	6.4	4	1 a 30	57	216.4
Púrpura	310	6.7	5	1 a 30	46	183
SNC	37	3.7	2.5	1 a 10	10	21.8
OTROS SITIOS	54	4.5	2.5	1 a 17	13	31.9

Incidencia # eventos/100 personas/año

SNC= Sistema nervioso central

STD= Sangrado de Tubo digestivo

MODALIDAD TERAPÉUTICA.

Los tratamientos empleados han sido con Ciclosporina A, andrógenos (principalmente enantato de testosterona*), prednisona y Globulina antilinfocito (GAL). Durante el periodo de estudio 33 pacientes recibieron ciclosporina (44%) durante un periodo de 1 a 82 meses, en promedio 8.5 meses, 54 pacientes recibieron primotestón* (72%), durante un periodo de 1 a 97 meses, con un promedio de 21.9 meses; 52 pacientes han recibido prednisona (69.3%) durante 1 a 103 meses en promedio 16.7 meses. En 18 pacientes (24%) se administró un curso de GAL equina (sólo un paciente recibió un segundo curso con GAL de conejo por 3 días).

REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES.

Se administraron en total 1157 transfusiones con concentrados eritrocitarios en promedio 15 transfusiones con un rango de 1 a 73 transfusiones por paciente; 1726 transfusiones de concentrados plaquetarios con un promedio de 23 por paciente y un rango de 1 a 73, 5 pacientes recibieron transfusiones con granulocitos y 28 pacientes recibieron factor estimulante de colonias.

Todos los pacientes se transfundieron con concentrados eritrocitarios y 7 pacientes (9.3%) no recibieron ninguna transfusión con concentrados plaquetarios.

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO.

Durante el periodo de seguimiento se reportó en 2 casos hemoglobinuria paroxística nocturna (incidencia de 1.1 casos por 100 personas por año) no se presentó en ninguno de los casos síndrome mielodisplásico o leucemia mieloblástica.

Se alcanzó remisión parcial en 43 casos (57%) en promedio dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento; en 21 (28%) se observó remisión completa en promedio 22 meses posteriores al inicio del tratamiento; se presentó recaída en 9 (12%) de los pacientes observándose dentro de los 17 meses siguientes al inicio de tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

1. De acuerdo con lo referido en la literatura, en el grupo estudiado se observó principalmente anemia aplásica de tipo adquirido, teniendo como factor etiopatogénico exposición a mielotóxicos; dentro de este grupo se observa principalmente la variedad grave y muy grave de la clasificación de Camitta.
2. Esta enfermedad se observó predominantemente en varones, el grupo principalmente afectado corresponde a los escolares siendo su mayor incidencia a partir de los 8 años de edad.
3. La principal causa de hospitalización en estos enfermos es secundaria a complicaciones tanto de tipo infeccioso como hemorrágico.
4. Se observa una incidencia elevada de infecciones, y como es referido en la literatura se observan principalmente a nivel del tracto respiratorio y gastrointestinal ocasionando un elevado índice de ingresos; dentro del grupo de pacientes que fallecieron además de observarse este mismo grupo de espectro de infecciones se observaron infecciones graves de letalidad elevada.
5. Dentro de las causas bacterianas de infección y conforme a lo reportado en la literatura el agente infeccioso aislado más frecuentemente corresponde a *Staphylococcus coagulasa* negativo y dentro de los agentes gramnegativos se encontraron agentes agresivos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella*. No obstante que sólo en un caso se tuvo comprobación micótica de la infección en este caso reportado se observó como antecedente curso prolongado de antimicrobianos de amplio espectro.
6. Dentro de los aspectos hematológicos se observó en un porcentaje elevado de los casos anemia grave al momento del ingreso; por otro lado independiente de la evolución y el origen etiopatogénico se observó neutropenia y trombocitopenia graves en la mayoría de los casos
7. Se observó una incidencia elevada de eventos hemorrágicos, aún mayor que la observado para los eventos infecciosos, lo cual contribuye a un

elevado incide de ingresos, siendo comunes las hemorragias a nivel mucocutáneo, sin embargo y tal como ha sido reportado en la literatura las hemorragias en sistema nervioso central contribuyen en forma importante con múltiples ingresos, estancia hospitalaria prolongada y mortalidad elevada.

8. Se observó un número elevado de requerimientos de hemoderivados lo cuál puede estar en relación con una incidencia elevada de eventos hemorrágicos y posiblemente en relación a respuesta a la terapéutica utilizada en este grupo de pacientes.
9. Los resultados en relación al tratamiento en cuanto a sobrevida libre de eventos no han sido favorables, observándose un bajo número de remisiones, sin embargo el número de recaídas es menor que lo reportado en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA:

1. New insights into the pathophysiology of acquired citopenias. I. Acquired aplastic anemia. Young NS. American Society of Hematology Education Program Book 2000: 18-24.
2. Aplastic anemia before bone marrow transplantation and antilymphocyte globuline. Heimpel H. Acta haematol 2000; 102:11-15.
3. Síndromes de pancitopenia periférica. En: Síndromes hematológicos en Pediatría. Bello SA 1ª edición, 1998 editorial Mc Graw Hill latinoamericana pp 79-87.
4. Aplastic anemia. Shadduck RK. En: Williams hematology 6th edition, 2000 editorial Mc Graw Hill latinoamericana pp 238-248.
5. Aplastic anemia. Young NS. Lancet 1995; 346:228-32
6. Constitutive elevation of serum alpha-fetoprotein in Fanconi anemia. Cassinat B, Guardiola P et al. Blood 2000, 96 (3):859-63
7. Results of immunosuppression in aplastic anemia. Marsh JCW. Acta Haematol 2000: 28-32
8. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. Young NS, Maciejewsky J. et al. The New England Journal Medicine 336, 19 (8); 1997:1367-71.
9. The treatment of severe acquired aplastic anemia. Young NS, Barret JA. Blood 85; (12), 1995:3367-77
10. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al. N Engl J Med 1991; 324:1297-304.
11. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and GM-CSF for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. Bacigalupo A, Saracco BP, Di Bona E, et al. Blood 2000; 95: 1931-34.
12. Antilymphocyte globuline, Cyclosporine, and G-CSF in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA) a pilot study of the EBMT SAA

- working party. Bacigalupo A, Broccia G, Corda W et al. *Blood* 85, (5), 1995:1348-53.
13. Multicenter Randomized study comparing cyclosporine A alone and antilymphocyte globuline with prednisone for treatment of severe aplastic anemia. Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Baruchel A, et al. *Blood* 79 (10), 1992: 2540-2546.
 14. Long Term GM-CSF and immunosuppression in the treatment of acquired severe aplastic anemia. Hord JD, Gay JC, Whitlock JA, et al. *Journal of pediatric hematology/oncology* 17(2): 140-44, 1995.
 15. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. *The Journal of Infectious Diseases* 1990;161:381-96.
 16. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. *Clinical infectious Diseases* 1997; 25:551-73.
 17. Predictive factors for cure after immunosuppressive therapy of aplastic anemia Violler R, Tichelli A. *Acta haematol* 2000; 103:55-62.
 18. What is the definition of cure for aplastic anemia?. Camitta BM. *Acta haematol* 2000; 103: 16-18.
 19. El diagnóstico del paciente con pancitopenia. En: *Diagnóstico de los problemas hematológicos en pediatría*. Dorantes L. 1ª edición 1997. Editorial Mc Graw Hill latinoamericana pp 77-114.
 20. Approach to management of fever and infection in patients with primary bone marrow failure and hemoglobinopathies. Weinberger M. *hematology/Oncology Clinics of North America* 7(4);1993:865-85.