



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**NEUTROPENIA CÍCLICA. EXPERIENCIA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA (INP), DE 1977-2006.**

T E S I S
**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

P R E S E N T A :
MARÍA DE JESÚS AMBRIZ MORENO

TUTORES DE TESIS:
**DRA. SARA ELVA ESPINOZA PADILLA
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA**



México, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Neutropenia Cíclica. Experiencia del
Instituto Nacional de Pediatría (INP), de 1977-2006.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

María de Jesús Ambriz Moreno

TUTORES DE TESIS

Dra. Sara Elva Espinoza Padilla
Dr. Ignacio Mora Magaña

Neutropenia Cíclica. Experiencia del
Instituto Nacional de Pediatría (INP), de 1977-2006.

DR. JOSÉ N REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

Dr. Francisco J. Espinosa Rosales
Profesor Titular del Curso de Inmunología Pediátrica

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla
Tutora

Dr. Ignacio Mora Magaña
Co-Tutor

Dedicatoria

A Dios por mi existencia.

A mi Padre por su ejemplo de vida.

A mi Madre por su fortaleza.

A mis hermanos: Diana, Vicente, Enrique, Bogart, Yara y Jesús Efrén.

En especial aquellas personas que me enseñaron el verdadero significado del amor y la amistad.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Pediatría por permitir mi crecimiento académico.

Al Dr. Renato Berrón Pérez y Dr. José Gpe. Huerta López por sus conocimientos, ejemplo de vida y darme la oportunidad de crecer profesionalmente.

A mis profesores de los servicios de Alergia e Inmunología Clínica por sus enseñanzas, tiempo y amistad.

A mis tutores: Sara Elva Espinosa Padilla e Ignacio Mora Magaña, por su paciencia, tiempo y apoyo incondicional.

Al Dr. Noel Rodríguez Pérez por creer en mí, apoyarme y su enseñanza diaria.

INDICE

Dedicatoria	3
Agradecimiento	4
Índice	5
Resumen	6
Antecedentes	7
Planteamiento del Problema	22
Justificación	24
Objetivos	25
Material y Métodos	26
Resultados	28
Discusión	32
Conclusiones	38
Bibliografía	39
Cuadros	44
Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos	49
Anexo 2. Definición Operacional de Variables	55

RESUMEN

ANTECEDENTES: Neutropenia cíclica (NC) es una alteración que se caracteriza por episodios de neutropenia intensa que se repiten cada 3 semanas y permanece constante. El descenso del número de neutrófilos alcanza un nivel entre 0 y 500/ml Dura 3-7 días. Es de aparición esporádica. Comienza en la lactancia. Hay fiebre, malestar general, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías cervicales, coincidiendo con los períodos de neutropenia. Este proceso se considera benigno pero, algunos pacientes adquieren infecciones importantes como neumonía, bacteriemia, peritonitis o necrosis intestinal con septicemia. El diagnóstico molecular del gen ELA2, es determinante. El pronóstico es bueno. **OBJETIVO:** Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con Neutropenia Cíclica en el INP. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se realizó una revisión cualitativa de la literatura y los expedientes clínicos para recabar información de los pacientes durante el periodo de enero de 1977 a diciembre de 2006; registrando: edad, sexo, consanguinidad, inmunizaciones, peso, talla, características clínicas relacionadas con el diagnóstico, tipos de infecciones y gérmenes causales, datos de laboratorio, tratamiento utilizado y complicaciones. **RESULTADOS:** 7 casos, edad promedio 29 ± 3 meses, 71% masculinos, presentación clínica típica sin complicaciones graves, diagnóstico clínico y de laboratorio, tratamiento con inmunoestimulantes disminuye la frecuencia de complicaciones y de infecciones aún en fase de neutropenia. **CONCLUSIONES:** el comportamiento clínico fue similar a lo reportado, observamos que el uso de antibiótico profiláctico, Cápside de *Staphylococcus aerus* y factor de transferencia mejoró sus condiciones clínicas, disminuyendo la severidad de los cuadros infecciosos y las complicaciones durante la fase de neutropenia.

ANTECEDENTES

El diagnóstico diferencial en los pacientes con infecciones de repetición es muy cambiante debido a la complejidad del sistema inmune. La similitud en la presentación clínica de las alteraciones de los neutrófilos, anticuerpos y complemento dificulta establecer el diagnóstico.

Los lactantes y escolares acuden frecuentemente al Pediatra por infecciones de repetición asociándose a otras enfermedades crónicas (alergia, desnutrición, antecedente de prematurez, etc.) y no reciben una evaluación completa para descartar inmunodeficiencias primarias.

Una evaluación clínica que nos permite orientarnos en este tipo de niños es tener en cuenta uno de los siguientes antecedentes en el periodo de un año.

1. Dos o más infecciones bacterianas sistémicas (sepsis, meningitis, osteomielitis)
2. Infecciones respiratorias severas (neumonías, sinusitis)
3. Infecciones bacterianas (celulitis, otitis media supurada, linfadenitis)
4. Presencia de infección en un sitio inusual (hepatitis, absceso cerebral)
5. Infecciones por patógenos inusuales (neumonía por *Aspergillus*, Candidiasis diseminada, infecciones por *Serratia marsescens*, *Nocardia* sp, *Burkholderia cepacia*)
6. Infecciones de gravedad inusual
7. Gingivitis crónica o úlceras aftosas recurrentes.¹

Los mecanismos de neutropenia en niños, incluyen decremento en la producción de neutrófilos, incremento en la destrucción, secuestro, dilución y combinación de estos mecanismos, como se muestra en la Cuadro 1.²

Cuadro 1.- principales causas de
Neutropenias Hereditarias

Desordenes con predominio de neutropenia aislada
 Síndrome de Kostmann
 Neutropenia Cíclica
 Mielokatesis
 Enfermedad por almacenamiento de Glucógeno tipo 1b
 Síndrome de Bart
 Síndrome de Chediak-Higashi
 Disgenesis Reticular
 Neutropenia asociada a múltiples citopenias
 Síndrome de Shwachman-Diamond
 Diskeratosi congénita
 Trombocitopenia amegacariocita congénita
 Anemia de Fanconi
 Neutropenia asociada a inmunodeficiencias
 Agammaglobulinemia ligada a X
 Hipogammaglobulinemia
 Inmunodeficiencia común variable
 Síndrome de Híper IgM
 Síndrome autoinmune linfoproliferativo
 Linfocitosis hematofagocítica
 Síndrome de Griscelli

Dror Y, Sung L. Hematol Oncol Clin N Am 2004

La producción de neutrófilos y linfocitos en sangre varía con la edad en individuos sanos, los neutrófilos predominan al nacimiento y disminuyen rápidamente en los primeros días de vida; durante la infancia constituyen el 20-30% y a los 5 años la proporción neutrófilos/linfocitos es igual. Desde la pubertad y en etapa adulta abarcan el 70% de los leucocitos en la circulación. En niños sanos del 20-70% de los leucocitos totales pueden ser neutrófilos.

Neutropenia: se define como disminución en el número absoluto de neutrófilos segmentados y en banda en la sangre. Su clasificación depende del número de neutrófilos encontrados. Ver cuadro 2.

La cuenta total de neutrófilos (CTN) se determina multiplicando el total de leucocitos por el porcentaje de bandas y segmentados, el rango normal oscila entre $1.5-8 \times 10^3$ /mcrL para la población en general; $1.5-8 \times 10^9$ /L para caucásicos mayores de 6 años; 30% de afroamericanos pueden tener niveles tan bajos 1×10^3 /mcrL (1×10^9 /L).¹

Cuadro 2.- Clasificación de neutropenia según el numero de células

Tipo	Neutrófilos Totales (mm3)
Leve	1000 a 1500
Moderada	500 a 1000

Cuadro 2.- Clasificación de neutropenia según el número de células

Tipo	Neutrófilos Totales (mm ³)
Grave	Menos 500

Boxer LA. Pediatrics in review 2003.

La neutropenia cíclica (NC) es un desorden hematopoyético raro caracterizado por oscilaciones periódicas crónicas en la CTN, de lo normal a una neutropenia severa; la duración de cada ciclo define el número de días entre dos picos o niveles, es cerca de 21 días (14-36 días). La fase neutropénica puede durar entre 3 a 10 días; las oscilaciones de monocitos y reticulocitos es recíproca a los neutrófilos, siendo su pico máximo durante la neutropenia.³

INCIDENCIA

La frecuencia de este desorden no está bien documentado, se basa en referencia de áreas metropolitanas en Estados Unidos de Norteamérica, es estimada en 1/1, 000,000 (Dale DC). En la literatura hasta el 2003 se habían publicado 136 estudios, siendo el primero en 1910 por Leale y fue ampliamente estudiado por Rutledge en 1930.⁴

La actual incidencia, frecuencia genética y presentación familiar no está clara. La presentación puede ser congénita, esporádicamente adquirida o menos común el tipo familiar. Hay 20 casos de NC familiar reportados desde 1950 a 1980. Palmer y colaboradores 1996, reportaron una serie de 9 familias caucásicas (una de ellas Nativos Cherokee americanos) estableciendo diferencias en presentación clínica, gravedad, gémenes involucrados y pronóstico.⁵

Peng HW (2000) reporta el caso de una familia china el padre y 3 hijos varones con presencia de neutropenia cíclica congénita, con decremento en el factor sérico de células madre (FSCM), así como en cuenta total y motilidad de espermatozoides. En el análisis cromosómico se observó inversión paracéntrica del Cromosoma Y (p11.2; q11.23) en todos los casos, correlacionando como posible etiología el nivel de FSCM con las moléculas que se involucran en la NC.^{6,7}

ETIOPATOGENIA

Durante la última década se ha establecido que la causa principal de la NC y neutropenia congénita severa(NCS) es una la mutación del gen ELA2, en el cromosoma 19p13.3, este gen codifica la enzima elastasa de los neutrófilos que es una serinproteasa presente en los gránulos de los leucocitos.^{8,9}

La elastasa leucocitaria, es una enzima sintetizada en los precursores de los neutrófilos, es una de las principales componentes que interfieren en el desarrollo de los gránulos primarios del neutrófilo. La enzima es normalmente procesada en el aparato de Golgi posteriormente empaquetada en los gránulos como una enzima totalmente activa. La célula es probablemente protegida de la actividad enzimática de la neutrófilo elastasa (NE) durante la síntesis, por los péptidos terminales que se enclavan justo antes de empaquetarla. En estos procesos de NC y NCS la enzima no es normalmente inhibida o debidamente empaquetada causando daño celular durante su desarrollo. Un ejemplo natural de la mutación del gen ELA2 resulta en la destrucción de neutrófilos antes de que entren a la circulación.¹⁰⁻¹⁴

Los estudios realizados sobre la patogénesis de la NC demuestra claramente que hay una aceleración de la apoptosis en los precursores de los neutrófilos y es la causa mas probable de la disminución de neutrófilos.¹⁵ Las oscilaciones en la cuenta sanguínea en NC son atribuibles a un exceso rotación celular en los compartimentos primarios, unidos a un sistema de amplia regulación por una retroalimentación negativa hacia los tejidos periféricos.^{16,17} La apoptosis acelerada puede ser mediada por una alteración en la expresión de factores proapoptósicos, Bcl-2, o acumulación e inducción de proteínas de desdoblamiento rápido.¹⁸⁻²²

El gen que codifica la elastasa leucocitaria (neutrófilo elastasa) es fuertemente asociado con otras serin-proteasas, proteasa 3 y captetina G, además de empaquetamiento en los gránulos de los neutrófilos. El gen tiene 5 exones, la figura 1 muestra la organización del genoma, el cual consiste en 5 exones y 4 entrones, abarcando 5000 pares de bases de genoma DNA, la sustitución, delección, translocación o inserción en la posición se han reconocido en pacientes con NC y NCS. En la NC el defecto se ha observado en la unión de

entrón 4 y exón 5, mientras que en NCS se observa a lo largo de todo el gen, figura 2. Esto explica la necesidad de extender el tiempo de conteo seriado, sobretodo en pacientes con diagnóstico de NC basado en pocos conteos, características clínicas y disminución de la maduración de los promielocitos en la medula ósea.

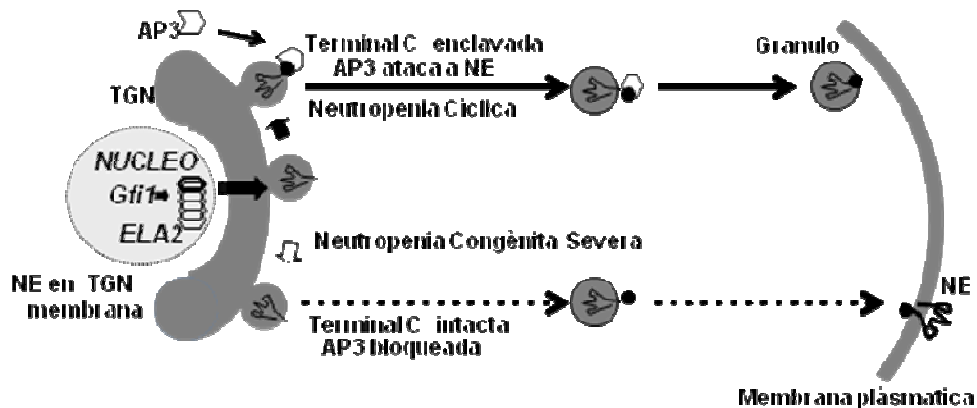


Figura 1. Modelo propuesto del proceso normal y patológico en el procesamiento y transporte de la elastasa del neutrófilo. El producto del gen ELA2, neutrófilo elastasa (NE) se observa en la membrana del aparato de Golgi. Si es enclavado por la terminal C, cuando la NE interactúa con AP3, es transportado a los gránulos donde la NE se modifica a su forma soluble. Si la terminal C permanece intacta, la interacción con AP3 es bloqueada y hay un defecto en la distribución de la NE en plasma y otras membranas. En NCS la delección de AP3, favorece una mutación en la señalización a favor de la configuración transmembrana de la NE incrementando su paso a la fase transmembranal. En la NC, la mutación altera el segmento transmembranal a favor de un cambio soluble acumulado en los gránulos. Berliner N. Hematology 2004.

Un seguimiento a largo tiempo de pacientes con NCS reveló que algunos individuos en diferentes periodos de su vida pueden tener oscilaciones de CNT (NC) y pueden tener CNT persistentemente bajo (NCS). Estas diferencias clínicas y genéticas pueden crear dudas entre las diferentes enfermedades.^{13,23}

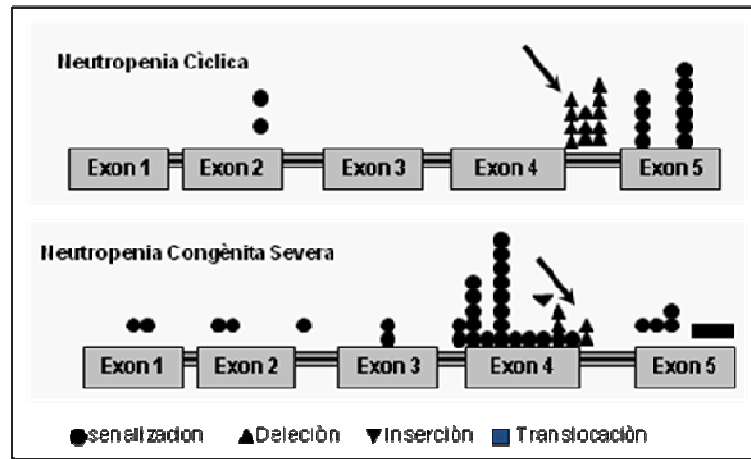
CUADRO CLINICO.

Los individuos con NC son usualmente descubiertos después del nacimiento o durante el primer año de vida, basado en la presencia de fiebre recurrente y úlceras orales, además de las oscilaciones en la CTN.

Los pacientes sin tratamiento tienen inflamación recurrente de orofaringe, ellos son particularmente propensos a desarrollar úlceras orales en intervalos aproximados de 3 semanas. Celulitis de localización perianal durante los periodos de neutropenia. Las bacteriemias son raras, el mayor riesgo de muerte es debido

a enterocolitis
necrotizante,
peritonitis y
sepsis por
Clostridium y/o
E. coli.²⁴

Palmer y
colaboradores
en 1996,



Aprikyan and Dale. Current Opinion in Immunology 2001

estudiaron 9 casos familiares de NC (30 niños, 14 adultos) reportando recaídas de 5 ó mas ocasiones al año; los síntomas fueron mas severos en niños que adultos. Más del 60% de los individuos con NC tuvieron ulceraciones orales, gingivitis, linfadenopatías, fiebre, faringoamigdalitis, fatiga o infecciones dérmicas. El 30%, más de 5 episodios al año de sinusitis, otitis, cefalea o depresión; otro 20% reportaron dolor óseo o abscesos dentales; otro 10% reportaron neumonía, bronquitis, diarrea o úlceras orales. Las hospitalizaciones fueron variables de un rango de cero a múltiples al año; las principales razones de admisión fueron sepsis (porcentaje no muy claro); deshidratación por fiebre, vomito, diarrea y/o anorexia; celulitis de cadera, cara o periné; neumonía; drenaje de abscesos; gingivitis necrotizante estomatitis; excepcionalmente dolor abdominal. Infecciones de vías urinarias de forma ocasional al igual que meningitis, artritis séptica y pielonefritis. 5, 10,25.

Fig. 2. Estructura del genoma del gen de neutrófilo elastasa, donde se

observan las alteraciones de la NC y NCS, nótese que algunas mutaciones ocurren en la misma posición en ambas patologías (señaladas con flechas).

No se reportó sepsis neonatal. Incluso la mayoría estuvieron asintomáticos hasta los 6 a 9 meses. Solamente se reportó un caso diagnosticado al nacimiento por presencia fiebre y otitis media con inadecuada respuesta a antibióticos, ocurriendo el segundo episodio a las 3 semanas.

Las principales ausencias escolares fueron en la fase neutropénica por dolor muscular, fatiga, ulceraciones dolorosas y otros síntomas pobremente especificados.

La frecuencia de los síntomas en adultos sugiere mejoría con la edad, comparados con los niños, se reportaron sinusitis, cefalea, dolor óseo más comúnmente, además úlceras orales, fatiga, gingivitis de forma prominente; las menos comunes infecciones dérmicas, fiebre, linfadenopatías y faringitis. Sobre todo las hospitalizaciones en adultos fueron menos frecuentes así como las ausencias laborales. La presentación crónica más reportada, fueron pérdidas dentales por gingivitis crónica, abscesos dentales, pérdida de hueso alveolar.⁵

Ocho mujeres reportaron en conjunto 25 embarazos con complicaciones en 9, una mujer tuvo 3 productos prematuros, antes de las 32 semanas de gestación. No se asoció con malformaciones congénitas y no se encontraron alteraciones cíclicas en otros órganos.

En otra serie reportada por Rezaei y colaboradores, en población Iraní, con neutropenia por diversas causas, encontró en los pacientes con NC, durante la fase neutropénica mostraron infecciones en cavidad oral (úlceras aftosas), lesiones en área perianal e infecciones dérmicas, además de gingivitis, úlceras y abscesos dentales.²⁶

La NC no se ha asociado con incremento en el riesgo de malignidad o conversión a leucemia²⁷, sin embargo se han reportado 3 casos: Toledano en 1977 describe un lactante 7 meses con neutropenia recurrente antes de desarrollar leucemia linfoblástica aguda (LLA). El caso de Lensink 1986, una mujer de 20 años, desarrolla NC 63 días antes del diagnóstico de LLA.

Recientemente en 2002, Goraya y colaboradores reportan el caso de un niño de 4 años con 2 episodios previos de neutropenia aunado a fiebre, faringoamigdalitis necrotizante, además de lesiones necróticas en cabeza, mejorando el conteo total de neutrófilos en 3 días; en un segundo episodio un cuadro similar mejorando la neutropenia al sexto día; al realizar aspirado de medula ósea se encuentra blastos compatibles con LLA.²⁸

GÉRMENES

Los principales gérmenes aislados a nivel de piel *Fusobacterium necrophorum* con endotoxinas dermonecrótica, citoplásmica y hemolítica; *Prevotella intermedia*, *Streptococo* alfa hemolítico, *Actinomyces* sp.⁴

En las formas graves sobretodo enterocolitis y peritonitis se aíslan principalmente *Clostridium septicum* y *sphenoides*. *E coli*.^{1, 5,29}

DIAGNOSTICO CLÍNICO

Típicamente con úlceras orales, faringitis y fiebre recurrente regularmente cada 3 semanas, además de inflamación e infección en senos paranasales, vías respiratorias superiores e inferiores. Dolor abdominal y signos de abdomen agudo frecuentemente relacionados con sepsis y bacteriemia de úlceras clónicas, incluyendo lesiones en área perianal. Por lo general los niños están sanos en lo periodos no neutropénicos.¹⁰

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico requiere de la CTN, de forma diaria o 3 veces a la semana por 4 a 6 semanas, algunos individuos pueden tener una CTN tan baja como 200/L durante 3 a 5 días en intervalos de 3 semanas; las variaciones incluyen ciclos mas largos o cortos a 3 semanas (5% de los pacientes pueden reducir la amplitud de las oscilaciones) o bien el mismo individuo puede tener ciclos variantes siendo mas frecuente en niños que adultos.

Puede haber otras oscilaciones celulares incluyendo linfocitos, eósinofilos y plaquetas. Usualmente son recíprocos los incrementos de monocitos y reticulocitos a la neutropenia.¹⁰

MEDULA ÓSEA

Se observan disminución en la maduración de los neutrófilos, en la fase de promielocito o mielocito a la formación de neutrófilo. Puede haber un incremento en médula ósea de monocitos y eósinofilos.^{3,10}

MOLECULAR

El diagnóstico molecular del gen ELA2, el cual codifica la elastasa leucocitaria, es determinante para corroborar la patología. Para individuos con neutropenia cíclica bien documentada y conocimiento de que algún miembro de la familia es afectado por la misma enfermedad, la detección de la mutación puede ser hasta de 100%. Para individuos con neutropenia congénita la detección de la mutación es hasta 80%.

Cuadro 3.- Estudio Genético Molecular Utilizado en Neutropenias relacionadas con ELA2

Método de Estudio	Mutaciones detectadas	Frecuencia de mutaciones detectadas		Estudio disponible
		Neutropenia Cíclica	Neutropenia Congénita	
Análisis secuencial	ELA2	90-100%	38-80%	Examen clínico

[Aprikyan, Ancliff, Bellanne-Chantelot, 9 30, 31](#)

Estudio estratégico para un caso probable.-

- El diagnóstico depende de CTN, obtenidos en los intervalos específicos.
- El examen de la médula ósea es una herramienta útil para confirmar el diagnóstico y descartar mielodisplasia o leucemia
- El encontrar la mutación del gen ELA2 establece el diagnóstico genotípico de la neutropenia relacionada con gen ELA2.^{7, 10,17}

TRATAMIENTO

El manejo convencional incluye tratamiento oportuno de la fiebre e infecciones con antibióticos. En casos severos de dolor abdominal requiere manejo estricto incluso hospitalización para evitar complicaciones de peritonitis y sepsis. Incluso se ha indicado antibiótico profiláctico en pacientes con infecciones frecuentes y severas.²⁵

Tratamiento de manifestaciones primarias.

Factor estimulante de colonias de granulocitos (F-ECG). Los efectos benéficos del F-ECG se descubrieron en 1966 y se introdujo en la regulación y tratamiento hematopoyético en 1981 y finalmente se demostró su utilidad para NC en 1989. El tratamiento con F-ECG es efectivo para incrementar la CTN en neutropenia cíclica y congénita, disminuye la gravedad de las infecciones así como las complicaciones en individuos frecuentemente afectados.³²

En NC, el F-ECG sólo se utiliza en los periodos de neutropenia severa, por lo general son cortos y limitados. El tratamiento se ha utilizado desde los primeros meses de vida sin causar efectos adversos en crecimiento, desarrollo incluso en embarazo.³³

El tratamiento de neutropenia cíclica requiere de inyección diaria o alternada de F-ECG a dosis normales de 2 µg/kg/día; los individuos con neutropenia congénita requieren dosis más altas 5-10 µg/kg/day.³⁴

Los efectos adversos de F-ECG incluye dolor óseo y cefalea, esplenomegalia, osteoporosis. Vasculitis, rash, artralgias y de forma infrecuente glomerulonefritis.³³ Lubitz en su revisión de 2001 reporta además náusea, vómito, incremento de fosfatasa alcalina y ácido úrico, esplenomegalia asintomática, casos esporádicos de alopecia transitoria y trombocitopenia. No hay afectación intelectual, endocrina, esquelética y del desarrollo sexual.^{14, 32,34}

PREVENCIÓN

La Buena higiene dental y las visitas regulares al dentista (varias veces al año) y el cuidadoso lavado y enjuague dental; así como acudir a tratamiento médico especializado cuando se presenten lesiones o infecciones.

SOBREVIDA

Por lo general la NC no se ha asociado a enfermedades mieloproliferativas, aún cuando se ha utilizado el F-ECG; pero si hay referencias de mortalidad por sepsis, peritonitis y enterocolitis necrozante en los periodos de neutropenia, por lo que se recomienda:

- Evaluaciones generales por los padres y médicos tratantes varias veces al año.
- Revisión de cuentas sanguíneas varias veces al año.
- Estudio citogenético de médula ósea porque se ha asociado a monosomía 7 y transformación maligna.

En la revisión bibliográfica que realizamos, pudimos encontrar que la mayoría de los diagnósticos de neutropenia cíclica se han basado en la presentación clínica, correlacionándose con la fase neutropénica. Muy pocos estudios han corroborado el diagnóstico molecular de ELA2 y que engloban una información completa de la Neutropenia Cíclica. Aprikyan y colaboradores en 2001, su estudio se basa en las alteraciones de la médula ósea en las diversas causas de neutropenia realiza una revisión extensa en neutropenia congénita severa y cíclica. Por su parte Mongil 2002 y Boxer 2003 nos muestra en su revisión un interesante abordaje para el estudio de fiebre persistente y neutropenias, incluyendo los datos más relevantes en cada una de las patologías. Bellane en 2004 reporta un registro amplio de neutropenia en Francia, con revisión general de neutropenia. Palmer 1996 muestra información general, pero no incluye información genética ni molecular ya que en esas fechas aún no conocía ampliamente el defecto genético. De toda la información recabada sobre neutropenia cíclica, sólo la revisión de Dale y colaboradores en 2007 incluye de forma completa y actualizada todo sobre neutropenia, su clasificación, características clínica, diagnóstico clínico, de laboratorio, molecular, consejo genético, tratamientos empleados y complicaciones de los mismos, además del pronóstico. Ver cuadro 4.- Revisión de la literatura.

Cuadro 4.- Revisión de la Literatura

Autor País y Año	Epidemiología	Etiopatogenia	Diagnóstico	Manifestaciones Clínicas	Tratamiento
Ancliff PJ, et al. 2002 Inglaterra	Caso familiar con mosaico	Alteraciones genéticas y su análisis			
Aprikyan AAG, et al. 2001 EUA		Describe el defecto en el gen	Molecular		
Aprikyan AGG, et al 2001 EUA	Casos familiares de NC y NCS	Alteraciones celulares en el neutrófilo	Clínico, laboratorial, médula ósea	Fiebre, infecciones orales, dérmicas, respiratorias	F-ECG y efecto en médula ósea
Aprikyan AGG, et al 2002 EUA		Mutaciones de ELA2, genotipo y fenotipo			
Barnes C, et al. 2004 Cánada			Clínico, médula ósea y molecular	Infecciones dérmicas, peritonitis y ECN por Clostridium	F-ECG, antibióticos y quirúrgico.
Bellane CC, et al. 2004 Francia	Registro 81 pacientes con neutropenia		Molecular con fenotipo y genotipo	Comparación de gravedad clínica	F-ECG y complicaciones
Boxer LA, et al. 2003 EUA	Incidencia mundial		Abordaje clínico, laboratorio	Fiebre, infecciones orales, dérmicas, respiratorias	Antibióticos y preventivo
Carlsson G, et al. 2004		Papel e la mitocondria en la			F-ECG y su efecto médula

EUA		patogénesis del NCS			ósea
Autor País y Año	Epidemiología	Etiopatogenia	Diagnóstico	Manifestaciones Clínicas	Tratamiento
Dale DC, et al. 2000 EUA		Alteración a nivel molecular comparativo en NC y NCS	Molecular	Comparación de gravedad	
Dale DC, et al. 2003 EUA	Registro de 853 pacientes		Molecular		F-ECG, complicaciones, pronóstico.
Dale DC. 2004 EUA			Molecular		F-ECG, complicaciones, pronóstico.
Dale DC. 2007 EUA	Incidencia mundial recabada	Defecto genético y celular	Clínico, laboratorio, médula ósea y molecular	Incluye todos signos y síntomas	Preventivos, curativos y F-ECG, complicaciones, pronóstico.
Donadieu J. 2003 Francia			Clínico y laboratorio	Típicos	Preventivo TMP/SMX y F-ECG
Dorantes MJ. 1997 México	Incidencia mundial			Descripción clínica general	
Dror Y, et al. 2004 Canadá	Revisión epidemiológica	Defecto genético	Clínico y laboratorio		
Duan Z, et al. 2004 EUA	Incidencia	Analiza la función de la proteína N2N en la etiología			
Erbagci Z. 2003 Turquía	Incidencia mundial		Clínico, laboratorio, médula ósea	Queilitis por Klebsiella sp y Candida albicans	
Autor País y Año	Epidemiología	Etiopatogenia	Diagnóstico	Manifestaciones Clínicas	Tratamiento

El Ouriaghli F, et al 2003 EUA		Alteraciones médula ósea y los cambios con F-ECG en NC			F-ECG
Autor País y Año	Epidemiología	Etiopatogenia	Diagnóstico	Manifestaciones Clínicas	Tratamiento
Soraya JS, et al. 2002 India				Leucemia en pacientes con NC	
Haurie C, et al. 1998 EUA		Defecto genético y celular			
Hortwitz M, et al. 1999 EUA		Analiza la mutación del gen codifica ELA2		Molecular con genotipo y fenotipo en NC	
Kollner I, et al. 2006 Alemani a	Función de la proteína HNE en la proliferación de neutrófilos				
Masullo P, et al 2005 EUA	Función G185R en la apoptosis en NCS				
Mongil RI, et al. 2002 España	Incidencia mundial	Reportes de estudios	Clínico, laboratorio, médula ósea y molecular	Síntomas comunes	Preventivo, antibióticos, F-ECG
Palmer SE, et. Al 1996 EUA	Incidencia mundial		Clínico, laboratorio, médula ósea y molecular	Síntomas y las diferentes complicaciones , sobrevida y mortalidad	Preventivo, antibióticos, F-ECG
Autor País y Año	Epidemiología	Etiopatogenia	Diagnóstico	Manifestaciones Clínicas	Tratamiento
Papadaki HA, et al 2003 Grecia		Patogenia en apoptosis como causa neutropenia			

Peng HW, et al 2000 Taiwan	Defecto genético en Cr Y (inversión)		Clínico, laboratorio, médula ósea y genético	Típico más oligospermia	
Rezaei N, et al. 2005 Irán	Incidencia en Irán. 56 casos neutropenia		Síntomas comparativos a literatura		
Smith-Slatas CL et al. 2006 EUA				Infecciones severas por Clostridium	Hospitalización, antibióticos amplio espectro y F-ECG
Souid AK 1995 EU A			Síntomas comparativos a literatura	Clínico y laboratorio	Preventivo, antibióticos, F-ECG
Yasuhiko S, et al 2005 Japón		Diferencia en la granulopoyesis en NC y NCS		Clínico laboratorio, médula ósea y molecular	
Zeidler C, et al 2002 Alemania					F-ECG y sus efectos adversos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La neutropenia cíclica es un padecimiento pobremente diagnosticado en la población mexicana, por lo general es de buen pronóstico cuando se detecta tempranamente y se administra un tratamiento adecuado. El diagnóstico se basa en las características clínicas, la determinación seriada de neutrófilos totales y se corrobora con la determinación del gen ELA2.

La mayoría de los pediatras no están muy relacionados con esta patología, por lo que es conveniente describir las características clínicas y de laboratorio más relevantes de este padecimiento, en niños mexicanos, permitiendo que los

médicos de primer contacto realicen el diagnóstico oportuno, un tratamiento adecuado, para evitar complicaciones graves y mejorar el pronóstico.

¿Cuáles son las características clínicas, alteraciones de laboratorio (presentación de los ciclos de neutropenia: intervalo, gravedad y duración), así como complicaciones de los niños que acuden al INP con neutropenia cíclica?

JUSTIFICACIÓN.

La neutropenia cíclica es un desorden hematopoyético pobremente diagnosticado, debido al poco conocimiento de la enfermedad por la comunidad médica pediátrica.

El diagnóstico oportuno basado principalmente en las características clínicas (fiebre, adenomegalias, úlceras recurrentes e infecciones) durante la fase de neutropenia; alteraciones laboratoriales, básicamente la neutropenia de forma cíclica, misma que se determina con muestreo de neutrófilos totales cada tercer día durante el periodo de 4 a 6 semanas. Nos orienta en la mayoría de los casos, a un diagnóstico definitivo.

Dado que en nuestro país aún no se realiza el diagnóstico molecular del gen ELA2, el describir las alteraciones clínicas y de laboratorio en pacientes pediátricos mexicanos, nos orientará a una búsqueda intencionada del diagnóstico temprano de Neutropenia Cíclica, además nos ayudará a conocer el comportamiento clínico y los ciclos de neutropenia (intervalos, gravedad y duración), así como las complicaciones infecciosas, gérmenes involucrados y sensibilidad de los mismos; por ende aplicaremos tratamientos oportunos, medidas de prevención y evitaremos complicaciones graves.

Aunque el pronóstico de la Neutropenia Cíclica es bueno, según lo reportado por la literatura internacional y mejora a medida que avanza la edad del paciente, mencionan que una evolución tórpida se asocia a un diagnóstico y tratamiento tardío.

En este trabajo se revisaron los casos de Neutropenia Cíclica en los últimos 29 años en el INP analizando el comportamiento clínico de este padecimiento en el periodo mencionado.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- * Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con Neutropenia Cíclica en el INP, durante el periodo comprendido entre enero de 1977 y diciembre del 2006.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- * Describir las características generales (edad, sexo, inmunizaciones complicaciones y consanguinidad de los padres), de los pacientes diagnosticados de Neutropenia Cíclica en el INP, durante el periodo comprendido entre enero de 1977 y diciembre del 2006.
- * Describir algunas de las características clínicas de los pacientes con Neutropenia Cíclica momento del diagnóstico (fiebre recurrente, inflamación de piel y mucosa de orofaringe y adenopatías cervicales), en el INP, durante el periodo comprendido entre enero de 1977 y diciembre del 2006.
- * Describir los cuadros infecciosos documentados previos al diagnóstico, así como el tratamiento utilizado, y su evolución, en el INP, durante el periodo comprendido entre enero de 1977 y diciembre del 2006.
- * Describir el comportamiento cíclico, en cuanto a gravedad de la neutropenia y duración de la neutropenia y comportamiento clínico durante la misma en cada paciente en el INP, durante el periodo comprendido entre enero de 1977 y diciembre del 2006.
- * Describir los cuadros infecciosos posteriores al diagnóstico, tomando en cuenta el número, características, tratamiento y evolución de los mismos en el INP, durante el periodo comprendido entre enero de 1977 y diciembre del 2006.
- * Describir el aislamiento de microorganismos de los cuadros infecciosos en el INP, durante el periodo comprendido entre enero de 1977 y diciembre del 2006.

MATERIAL Y MÉTODOS:

TIPO DE ESTUDIO: Descriptivo, transversal y retrospectivo.

POBLACIÓN

Población objetivo:

Niños y niñas con diagnóstico de Neutropenia Cíclica que acudieron al INP.

Población elegible:

Pacientes con Neutropenia Cíclica diagnosticados en el INP durante el periodo de 01 enero de 1977 a 31 diciembre 2006.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

Niños y Niñas

Con Diagnóstico de Neutropenia Cíclica

Que asistieron al INP

En el periodo de Enero 1 de 1977 a Diciembre 31 de 2006.

Criterios de Exclusión:

Pacientes cuyo expediente no reúna al menos el 80% de los datos que se solicitan en el formato de recolección de datos.

METODOLOGIA:

Se realizó una revisión cuali-cuantitativa de la literatura, para obtener información sobre Neutropenia Cíclica con el objetivo de comparar las características clínicas y laboratoriales con los pacientes diagnosticados con dicha enfermedad en nuestro servicio. La búsqueda fué orientada a estudios en humanos, realizada en las bases de datos: PUBMED, LILACS, MDCONSULT, MEDLINE, durante el periodo de Enero 1990 a Diciembre 2007.

Nuestra revisión se basó en el listado de pacientes con neutropenia del servicio de Inmunología Clínica, posteriormente se revisaron los expedientes clínicos para recabar información de los pacientes diagnosticados con neutropenia cíclica, durante el periodo de enero de 1977 a diciembre de 2006.

En el momento del diagnóstico se consideraron sexo, edad, presencia o ausencia de fiebre recurrente, inflamación de piel y mucosa de orofaringe (úlceras orales, gingivitis, sinusitis, faringitis, etc.), adenopatías cervicales, además de los exámenes de laboratorio que comprenden biometría hemática (BH) seriada, cuenta total de neutrófilos (CTN) por 3 a 5 días en intervalos de cada 3 semanas. Se estudiarán durante su evolución, el número y características de los cuadros infecciosos posteriores al diagnóstico y así como los cultivos reportados.

Asimismo incluimos las principales complicaciones clínicas (sobretudo del tipo infeccioso), tratamiento, evolución y resolución de éstas. (Ver Anexo 1, Formato de Recolección de Datos)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizaron medidas de resumen y tendencia central. Tasas y Proporciones.

RESULTADOS:

El presente estudio se realizó en el INP, con los expedientes de los niños con Neutropenia Cíclica, quienes fueron diagnosticados durante el periodo de enero de 1977 y diciembre del 2006, se analizaron 12 casos de neutropenia, de los cuales 5 de ellos fueron eliminados por carecer de datos clínicos, laboratoriales y médula ósea para reforzar el diagnóstico de neutropenia cíclica. En cinco pacientes se descartó dicho diagnóstico ya que se trataba de un paciente con diagnóstico de Neutropenia congénita severa (Síndrome de Koostmann); otro con diagnóstico de Inmunodeficiencia Severa Combinada y otro paciente con Neurofibromatosis, los dos restantes no tenían criterios suficientes para NC, sus reportes de neutropenia fueron aislados y al realizarse CTN estaban en límites normales.

De los 7 casos resultantes, se encontraron 5 pacientes del sexo masculino y 2 de sexo femenino lo que da una relación de 2.5:1 respectivamente. Los 7 pacientes estudiados tuvieron edad promedio 29 ± 3 meses (promedio 2 años 5 meses; mínimo 2 meses; máximo 84 meses. Ver cuadro 6).

Ningún paciente tiene antecedente de consanguinidad en los padres.

Sobre el esquema de inmunizaciones en los pacientes estudiados, sólo un paciente no había iniciado su esquema ya que desde los primeros días de vida tuvo procesos infecciosos (Paciente 6). En ninguno de ellos reportaron efectos adversos por las inmunizaciones, salvo las comunes: fiebre, leve malestar general, resueltos con paracetamol 10mg/kg/dosis.

Las características clínicas que se reportan al momento del diagnóstico, del total de pacientes, 6 se refieren con fiebre, 5 de ellos se identifican úlceras orales y en 4, se reporta adenomegalias como parte del cuadro clínico al momento del diagnóstico (ver cuadro 7). Sólo dos pacientes, tuvieron las 3 características clínicas más frecuentes en la Neutropenia Cíclica correlacionándose con la etapa de neutropenia.

En todos los pacientes se tienen determinaciones de la cuenta total de segmentados con valor por debajo del establecido para la edad del paciente en la biometría hemática tomada por 3 a 5 días a intervalos de cada 3 semanas para el diagnóstico de laboratorio.

El comportamiento de nuestros pacientes en cuanto a los ciclos y duración de la neutropenia fue variable, con ciclos desde 20 hasta 36 días, sólo en el paciente cuatro se reportó una CTN de cero en una sola determinación. El cuadro 9 nos muestra los ciclos de los pacientes incluidos.

La neutropenia, infecciones, aftas y fiebre recurrentes fueron la causa de referencia al servicio de Inmunología a partir del cual se hace el diagnóstico,

En relación con la prevalencia de infecciones, en el presente estudio el 100% de los pacientes tuvieron antecedente de infecciones de vías aéreas superiores (IVAS) previo al diagnóstico de Neutropenia Cíclica. Encontrando a los cuadros de vías aéreas superiores (IVAS) como un antecedente importante (ver cuadro 10). Estas IVAS pueden dividirse a su vez en cuadros de otitis media (supurada, perforada y crónica) y cuadros de rinofaringitis, faringoamigdalitis y sinusitis. Se encontró antecedente de infección viral en 6 pacientes previo al diagnóstico como herpes simple tipo I (Pacientes 1, 2, 3, 4 y 5) y mononucleosis infecciosa (Pacientes 5 y 6).

Los cuadros de otitis media supurada y crónica, así como los de rinofaringitis o faringoamigdalitis son más frecuentes previos al diagnóstico en comparación a los cuadros de otitis media perforada y crónica, que se presentan más frecuentemente posteriores al diagnóstico. En un paciente se realizó inclusive timpanoplastía y mastoidectomía como complicación de la otitis media perforada (Paciente 3), ver cuadro 10 y 11.

La estomatitis herpética, fue el cuadro infeccioso más importante y frecuente en el grupo de pacientes cabe mencionar que las aftas recurrentes es una de las manifestaciones clínicas características de la enfermedad y posiblemente haya confusión con la etiología de las aftas, cerca del 60% de los pacientes la presentan al momento del diagnóstico y continúa siéndolo posterior al mismo,

motivando internamientos subsecuentes en el 50% de los pacientes estudiados, ver cuadro 11.

En procesos infecciosos de vías respiratorias bajas, especialmente neumonía, sólo en 3 pacientes (Pacientes 1,4 y 6) se logro documentar previo al diagnóstico y sólo un paciente (Paciente 4), mostró un episodio de neumonía posterior al diagnóstico de neutropenia cíclica, ver cuadro 12.

Los agentes etiológicos aislados en los cuadros de otitis media tenemos *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Cándida* mientras que en los cuadros de neumonía se aislaron *Klebsiella Pneumoniae*, *Haemophilus*, *Entamoeba coli* y *Neisseria*. Los urocultivos realizados en 2 pacientes reportaron *Entamoeba coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Los exámenes coproparasitoscópicos reportaron *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana*. Ver cuadro 13.

En el presente estudio sólo se realizó la búsqueda intencionada de IgM para virus Epstein Barr reportándose positivo en dos pacientes 5 y 6.

A ningún paciente se le realizo diagnóstico molecular, para verificar la Neutropenia Cíclica y dar un adecuado consejo genético.

Desde el punto de vista terapéutico, todos los pacientes del estudio recibieron tratamiento con antibiótico en sus procesos infecciosos agudos y algunos de forma preventiva, el más utilizado fue la amoxicilina y en segundo lugar el trimetropin con sulfametoxazol a dosis convencionales. Tres pacientes requirieron varios esquemas de antibiótico por infecciones severas; osteomielitis mandíbula (Paciente 1) tratada con clindamicina; El (Paciente 3) otitis media purulenta crónica resistente a múltiples antibióticos (Amoxicilina, trimetropin con sulfametoxazol, gentamicina, ampicilina, amikacina, ticarcilina, netromicina y eritromicina). Otro paciente (Paciente 7) con rinosinusitis crónica tratada con amoxicilina, claritomicina y cefuroxima.

Solo en cuatro pacientes (Pacientes 1, 2, 6,7) se manejo factor de transferencia inicialmente de forma semanal después cada quincena, en uno de ellos, (Paciente 6), aunado a vacuna bacteriana (cápsula de *Staphylococcus aureus*)

y otro a talidomida (Paciente 1). Solamente en el paciente 2 se manejo inmunoglobulina intravenosa 400mg/kg/dosis por presentar sepsis en el primer mes de vida. Un paciente (Paciente 7) se le agrego a su tratamiento un inmunoestimulante. De este grupo de pacientes con Neutropenia Cíclica a ninguno de ellos se les administró factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF-G) aunque presentaron neutropenia severa (<500 cels/mm³) dado que presentaba neutropenia cíclica y sus infecciones no eran tan severas y pudieron controlarse con esquema de antibiótico. Tampoco se reporta cuadros agudos de dolor abdominal, peritonitis, enterocolitis necrozante causada por Clostridium que se ha relacionado con cuadros severos de infección.

En el presente estudio no se tiene documentada ninguna defunción secundaria a sepsis desencadenada en el periodo de neutropenia; solamente un paciente se desconoce su evolución posterior el diagnóstico ya que sólo acudió a dos citas de control y después ya no se presentó, cabe mencionar que era un paciente de provincia y bajos recursos económicos. Actualmente sólo 5 pacientes continúa su seguimiento y manejo en el Servicio de Inmunología del INP (Paciente 1, 2, 5, 6,7).

DISCUSIÓN.

Neutropenia cíclica (NC) es una alteración que se caracteriza por episodios de neutropenia intensa que se repiten regularmente cada 3 semanas y permanece constante en cada paciente. Este proceso se considera benigno pero, algunos pacientes adquieren infecciones importantes como neumonía, bacteriemia, peritonitis o necrosis intestinal con septicemia durante la fase neutropénica, por lo que es importante el diagnóstico temprano para evitar complicaciones.

En el presente estudio se analizan las características clínicas y de laboratorio de los pacientes mexicanos con diagnóstico de Neutropenia Cíclica que ingresaron al Servicio de Inmunología del INP. De la serie de pacientes que analizamos, encontramos 7 casos (5 masculinos y 2 femeninos) con una relación de 2.5 a 1. En la mayoría de los reportes de la literatura se informa de pocos pacientes, ya que son a nivel regional o bien institucional. Aunque Palmer en 1996 reportó una serie de 20 pacientes pertenecientes a 9 familias afectadas con NC. Bellané C. en 2004, en el registro nacional de Francia, reporta 81 pacientes con neutropenia, 27 casos de neutropenia cíclica (relación 1:1.6 masculino/femenino) sin relación familiar. Cabe mencionar que Dale DC en su reporte de registro internacional que incluyó Norteamérica, Europa y Australia, reclutó 853 pacientes, 145 con neutropenia cíclica, 72 casos pediátricos con una relación 1:1.2 (masculino-femenino). Nuestro estudio es institucional, prácticamente de referencia, por lo que es limitado el número de casos sospechosos que llegan a nuestro servicio, además de que el diagnóstico de laboratorio requiere de toma de muestras sanguíneas periódicas, nos enfrentamos a la renuencia del paciente y sus familiares para hacerlo adecuadamente, sin poder supervisarlos ya que la mayoría son de provincia y es difícil para ellos dejarlos durante 3 a 6 semanas en hospitalización.

El rango de edad reportado en los casos pediátricos es de 6 a 66 meses con promedio 36 ± 6 meses, en nuestros pacientes el promedio fue de 29 ± 3.1 meses (2 a 84 meses) con un rango más amplio, pero un promedio menor al descrito en la literatura. Claro el número de pacientes recabados es mucho

menor a las series reportadas. Esto implica una diferencia grande en la edad de diagnóstico, aunque haciendo una búsqueda intencionada, las manifestaciones clínicas inician en la etapa de lactante y nuestro dato estadístico esta dado tomando en cuenta la fecha de diagnóstico. Consideramos que nuestros pacientes fueron diagnosticados a más temprana edad en comparación a lo reportado en la literatura, debido a que a más temprana edad son expuestos a múltiples gérmenes por el bajo nivel socioeconómico que prevalece en este bloque poblacional del país.

En nuestro estudio se reportó una relación masculino: femenino de 2.5:1, con mayor incidencia en hombres, incluso más que lo reportado en la literatura (1:1.6) pero por lo general son estudios con mayor número de pacientes, nosotros sólo tuvimos 7 pacientes, a diferencia de los estudios de Palmer 1996, Bellané 2004 o el internacional de Dale y colaboradores 2003.

Los hallazgos hematológicos de la neutropenia severa transitoria se observó en 6 pacientes (incluso en el paciente 4 fue de cero) relacionándose con el cuadro infeccioso que presentaban al momento del diagnóstico. La severidad estuvo acorde a lo reportado, pero hubo diferencia en los ciclos ya que se reportan ciclos 4 a 6 semanas, nuestros pacientes fueron de 4 a 5 semanas, pero durante periodo más largos hasta 10 días, llama la atención que nuestros pacientes no mostraban tantas manifestaciones clínicas severas para requerir un tratamiento médico más específico como factor estimulante de colonias de granulocitos, quizá porque su sistema inmune esta más estimulado, ya que la mayoría de los pacientes son de recursos económicos deficientes y desde pequeñas edades, incluso durante el embarazo son sometidos a agentes infecciosos muy variados.

Las manifestaciones clínicas fueron muy variadas, pero de forma frecuente encontramos fiebre, aftas y adenomegalias, fueron pocos los casos de sepsis (Paciente1 y 3) y de las infecciones frecuentemente encontradas en orden descendente fueron otitis media, rinofaringitis y/o faringoamigdalitis, gastroenteritis, gingivitis y/o caries, infección de vías urinarias, sinusitis y neumonías. Se encontró diferencia en la severidad de cuadros de infección de vías aéreas superiores (IVAS) o neumonía previos o posteriores al diagnóstico

en relación al uso de antibiótico profiláctico. La mayoría de los procesos infecciosos complicados fueron condicionados por malos hábitos de higiene, hacinamiento, falta de atención médica en etapa temprana y desde luego el pobre nivel académico de los familiares del paciente, ya que aunque estaban informados sobre la enfermedad de sus hijos, consideraron que eran episodios normales para su edad, acudiendo a atención médica especializada sólo al haber complicaciones. Haciendo una comparación de los episodios infecciosos previo y posterior al diagnóstico, éstos fueron menos frecuentes y severos una vez establecido el diagnóstico y tratamiento preventivo.

En pacientes de origen asiático reportan además de los síntomas patognomónicos, infecciones severas a nivel gastrointestinal por *Clostridium*, (Smith-Slatas 2006), de los pacientes estudiados sólo presentaron infecciones gastrointestinales condicionadas por salmonella, *Shigella* y parásitos, ninguna complicada con peritonitis, posiblemente esto es condicionado por la genética y la alimentación en nuestro país, ya que la dieta que predomina en la población rural es muy simple y en pocas ocasiones consumen alimentos enlatados o con conservadores artificiales, ya que es la fuente principal de *Clostridium*.

En todos nuestros pacientes el diagnóstico se hizo en base a las manifestaciones clínicas, la neutropenia verificada cada 4 a 6 semanas en forma cíclica, sin depleción en las otras líneas celulares, esto aunado a procesos infecciosos durante la fase de neutropenia, permaneciendo asintomáticos en los periodos que no había neutropenia. En los diversos estudios publicados, los pacientes tienen un comportamiento clínico muy similar con la diferencia que son países de primer mundo, que cuentan con los recursos económicos para aparte de tener un diagnóstico clínico, de laboratorio pueden corroborar la Neutropenia Cíclica mediante el diagnóstico molecular de el gen *ELA2*, en nuestro país no contamos aún con los recursos tecnológicos ni económicos para realizarlo, en todos los pacientes con sospecha de Neutropenia cíclica.

La neutropenia severa mejoró con el tratamiento establecido (antibiótico), sólo un paciente requirió uso de gammaglobulina intravenosa por presentar sepsis en periodo neonatal. Ningún paciente fue tratado con factor estimulante de

colonias de granulocitos (F-ECG), ya que tuvieron una adecuada evolución con los antibióticos establecidos. Incluso en la literatura se reporta que son pocos los casos que requieren de éste tratamiento ya que la neutropenia es temporal y sólo se sugiere ante infecciones severas.

Aprikyan (2001), Zeidler (2002), El Ouriaghli (2003), Dale (2003, 2004), Carlsson (2004) y Bellane (2004), realizaron diversos estudios en grandes series de pacientes con neutropenia severa, incluyendo los casos de neutropenia cíclica, en los cuales se utilizó el F-ECG, dándoles seguimiento hasta por 10 años, sin encontrar riesgo de síndromes mieloproliferativos, esto debido a la diferenciación genética entre las diferentes enfermedades con neutropenia, además de que se usa en menor dosis y con menor frecuencia. Nuestros pacientes no requirieron el F-ECG, ya que sólo un caso tuvo sepsis severa y se administró gammaglobulina intravenosa 1gr/kg-dosis con buena evolución, consideramos que la utilización de medicamentos preventivos (antibióticos, inmunoestimulantes, factor de transferencia, cápside de *Staphylococcus aureus*) hemos logrado que no haya tantos procesos infecciosos y que la severidad sea menor.

El tratamiento que se ha establecido a lo largo de 29 años de la experiencia del servicio de Inmunología, ha sido variado, pero la mayoría incluye se basa en la prevención con antibiótico preventivo (trimetopin con sulfametoxazol, amoxicilina, ampicilina), inmunoestimulantes como la cápside de *staphylococcus aureus*, recientemente se ha incluido factor de transferencia y los diversos inmunoestimulantes que hay en el mercado:Pidotimod (Adimod®); Lisados bacterianos, Fracciones ribosomales y membranas (Rivobac®); Mezcla de antígenos bacterianos autolisados (Pastpat®), además de vitamina A y C. En casos de infecciones severas antibióticos de amplio espectro, gammaglobulina y F-ECG. La evolución de lo pacientes con dichos tratamientos ha sido buena, no se reportan defunciones. La bibliografía mundial reportan tratamientos más agresivos, con antibióticos de amplio espectro, gammaglobulina y F-ECG, probablemente por que se reportan infecciones más severas.

La medición de la cuenta total de neutrófilos en forma seriada nos permite diferenciar la neutropenia cíclica de la neutropenia congénita crónica, ya que esta segunda se presenta desde el nacimiento, su alteración hematológica es continua y la severidad de las infecciones es mayor, su tratamiento principal consiste en la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (F-ECG) a dosis $\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (o una dosis mayor dependiendo de la respuesta a la administración de F-ECG) y se ha relacionado a síndromes mieloproliferativos. El pronóstico es bueno en la Neutropenia Cíclica ya que el fenotipo cambia con la edad, cada vez van siendo menos frecuentes los periodos de neutropenia y con menos severidad y genotípicamente no se ha relacionado a síndromes mieloproliferativos. Es conveniente dentro de los recursos tecnológicos de cada institución realizar el diagnóstico molecular para de el gen ELA2, así como el consejo genético ya que es una enfermedad transmisión autosómica dominante.

De los pacientes estudiados no se reportó ninguna defunción, algunas infecciones severas dejaron secuelas, problemas de audición y osteomielitis de maxilar inferior, debido que fueron referidas para tratamiento especializado cuando ya había complicaciones. En la literatura se describe que, es una inmunodeficiencia benigna, mejora con la edad y el diagnóstico tiene su importancia en prevenir infecciones severas en el periodo de neutropenia, para evitar complicaciones y el riesgo de muerte. Hasta el momento nosotros no hemos tenido ninguna defunción en nuestros pacientes, han tenido algunas infecciones severas resueltas con éxito, como mencionamos dos pacientes tienen secuelas anatómicas (maxilar inferior por osteomielitis) y funcional (limitación en la audición por otitis media crónica severa). Muestran mejoría conforme avanzan en edad.

CONCLUSIONES

Este estudio nos permitió analizar las características clínicas y de laboratorio, de los pacientes con Neutropenia Cíclica atendidas en el INP.

Aunque en nuestro país aún no se realiza el diagnóstico molecular de el gen ELA2, la aplicación de métodos de laboratorio sencillos y precisos, correlacionados con las características clínicas nos permite llegar a un diagnóstico confiable.

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF-G) no fue necesario en nuestro grupo de pacientes. Actualmente se están utilizando factor de transferencia, inmunoestimulantes orales y vacuna bacteriana (Cápside de *Staphylococcus aureus*). Todos ellos para estimular inespecíficamente al sistema inmune y así tratar de disminuir o evitar infecciones. Así mismo la aparición de aftas orales y/o anales y otro tipo de complicaciones.

Con este estudio observamos que el uso de antibiótico de forma profiláctica, Cápside de *Staphylococcus aerus* y factor de transferencia mejora la respuesta inmune a diferentes microorganismos, los que frecuentemente infectan a este tipo de pacientes durante los periodos de neutropenia; lo que hasta el momento ha mejorado sus condiciones clínicas, disminuyendo la severidad de los cuadros infecciosos y las complicaciones, hasta permitirles llegar a una edad mayor.

BIBLIOGRAFIA

1. Boxer LA. Neutrophil abnormalities. *Pediatr Rev* 2003, Feb; 24:52-61.
2. Dror Y, Sung L. Update on childhood neutropenia: molecular and clinical advances. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; 18:1439-1458.
3. Souid AK. Congenital cyclic neutropenia. *Clin Pediatr* 1995;34(3):151-155.
4. Erbagci Z. Noma-like gangrenous cheilitis in a child with cyclic neutropenia associated with myeloperoxidase deficiency. *Pediatr Dermatol* 2003;20(6):519-523.
5. [Palmer SE](#), [Stephens K](#), [Dale DC](#). Genetics, phenotype, and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. *Am J Med Genet* 1996, Dec 30;66(4):413-22.
6. Peng HW, Chou CF, Liang DC. Hereditary cyclic neutropenia in the male members of a Chinese family with inverted Y chromosome. *Br J Haematol* 2000;110, 438-440.
7. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufils S, Vaury C, Barkaoui M, Fenneteau O, Maier-Redelsperger M, Chomienne C, and Donadieu J. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood* 2004;103:4119-4125.
8. Mongil RI, Canduela MV. Fiebre periódica. *An Esp Pediatr* 2002;57(4):334-44.
9. Ancliff PJ, Gale RE, Watts MJ, Liesner R, Hann IM, Strobel S, Linch DC. Paternal [mosaicism](#) proves the pathogenic nature of [mutations](#) in neutrophil elastase in severe [congenital](#) neutropenia. *Blood* 2002;100:707-9.
10. Dale DC. ELA2-related neutropenia. *Gene reviews* 2007, Medline.

11. Yasuhiko S, Hiroshi k, Kazuhiro N, Takashi S, Masakazu H, Satoshi O, Nobutsune I, Seiji K, Osamu K, Masao K. A comparison of the defective granulopoiesis in childhood cyclic neutropenia and in severe congenital neutropenia. *Haematologica* 2005; 90:1032-1041.
12. Dale DC. Neutrophil elastase and neutropenia. *Blood* 2004 Jun;103(11):3993-3994.
13. Duan Z, Li FQ, Wechsler J, Meade-White K, Williams K, Benson KF and Horwitz M. A Novel Notch Protein, N2N, Targeted by Neutrophil Elastase and Implicated in Hereditary Neutropenia. *MOL. CELL. BIOL.* 2004;24(1):58–70.
14. [El Ouriaghli F](#), [Fujiwara H](#), [Melenhorst JJ](#), [Sconocchia G](#), [Hensel N](#), [Barrett AJ](#). Neutrophil elastase enzymatically antagonizes the in vitro action of G-CSF: implications for the regulation of granulopoiesis. *Blood* 2003 Mar 1;101(5):1752-1758.
15. Aprikyan AAG, Liles WC, Rodger E, Jonas M, Chi EY, and Dale DC. Impaired survival of bone marrow hematopoietic progenitor cells in cyclic neutropenia. *Blood* 2001;97:147-153.
16. Haurie C, Dale DC, Mackey MC. Cyclical neutropenia and other periodic hematological disorders: a review of mechanisms and mathematical models. *Blood* 1998;92:2629-2640.
17. Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG & Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 1999;23:433-6.
18. Papadaki HA, Eliopoudios GD. The role of apoptosis in the pathophysiology of chronic neutropenias associated with bone marrow failure. *Cell Cycle* 2003;2:447-451.
19. Carlsson G, Aprikyan AAG, Tehranchi R, Dale DC, Porwit A, Hellstrom-Lindberg E, Palmblad J, Henter JI, Fadeel B Kostmann syndrome: severe [congenital](#) neutropenia associated with defective expression of

Bcl-2, constitutive mitochondrial release of cytochrome c, and excessive apoptosis of myeloid progenitor cells. *Blood* 2004;103:3355-3361.

20. Massullo P, Druhan LJ, Bunnell BA, Hunter MG, Robinson JM, Marsh CB, Avalos BR Aberrant subcellular targeting of the G185R neutrophil elastase mutant associated with severe [congenital](#) neutropenia induces premature apoptosis of differentiating promyelocytes. *Blood* 2005;105:3397-404.
21. Kollner I, Sodeik B, Schreek S, Heyn H, von Neuhoff N, Germeshausen M, Zeidler C, Kruger M, Schlegelberger B, Welte K, Beger C [Mutations](#) in neutrophil elastase causing [congenital](#) neutropenia lead to cytoplasmic [protein](#) accumulation and induction of the unfolded [protein](#) response. *Blood* 2006; 108:493-500.
22. Berliner N, Horwitz M, and Loughran TP. Congenital and Acquired Neutropenia. *Hematology* 2004:63-79.
23. Aprikyan AAG, Dale DC. Mutations in the neutrophil elastase gene in cyclic and congenital neutropenia. *Curr Opin Immunol* 2001;13:535-538
24. Barnes C, Gerstle JT, Freedman MH, Carcao MD. Clostridium septicum myonecrosis in [congenital](#) neutropenia. *Pediatrics* 2004;114:e757-60.
25. Donadieu J. Evaluation of neutropenia in children. *Arch Pediatr* 2003 Sep;10 Suppl 4:521s-523s. Abstract Medline.
26. Rezaei N, Farhoudi A, Pourpak Z, Aghamohammadi A, Moin M, Movahedi M. Neutropenia in Iranian patients with primary immunodeficiencies. *Haematologica* 2005;95:554-556.
27. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, Aprikyan AAG, Bos C, Bonilla MA, Boxer LA, Kannourakis G, Zeidler C, Welte K, Benson KF, and Horwitz M. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood*. 2000;96:2317-2322.

28. Goraya JS, Verinderjit S, Marwaha Alka KVN, Parmar VR. Acute lymphoblastic leukemia presenting as cyclic neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:279-282.
29. Smith-Slatas CL, Bourque M, Salazar JC. Clostridium septicum Infections in Children: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatrics* 2006;117(4): e796-e805.
30. Bellanne´ -Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufils S, Vaury C, Barkaoui M, Fenneteau O, Maier-Redelsperger M, Chomienne C, and Donadieu J. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood* 2004;103:4119-4125.
31. Aprikyan AG, Stein S, Kutuyavin T, Rodger E, Bolyard AA, Dale DC. The causal role of mutations in the neutrophil elastase gene in cyclic and congenital neutropenia. *Soc Exp Hematol* 2002 (abstract).
32. Lubitz PA, Downer N, Krol AL. Cyclic neutropenia: an unusual disorder of granulopoiesis effectively treated with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Pediatr Dermatol* 2001;18(5):426-32.
33. [Dale DC](#), [Cottle TE](#), [Fier CJ](#), [Bolyard AA](#), [Bonilla MA](#), [Boxer LA](#), [Cham B](#), [Freedman MH](#), [Kannourakis G](#), [Kinsey SE](#), [Davis R](#), [Scarlata D](#), [Schwinzer B](#), [Zeidler C](#), [Welte K](#). Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. [Am J Hematol](#). 2003 Feb;72(2):82-93.
34. Zeidler C and Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2002;39:82-8.
35. Dorantes MJ. Diagnóstico de los problemas hemáticos en Pediatría. 2 ed. Editorial Médica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, México 1997.

CUADROS

Cuadro 6. Distribución de la población según sexo y edad en el momento del diagnóstico.

Paciente	Sexo	Edad: meses
1	femenino	84
2	masculino	12
3	masculino	5
4	masculino	44
5	masculino	20
6	masculino	2
7	femenino	36
Promedio		28

Cuadro 7. Características clínicas reportadas al momento del diagnóstico.

No. Pac	Sexo	Fiebre	Adenomegalias	Ulceras orales
1	femenino	si	No	Si
2	masculino	no	Cervicales	Si
3	masculino	si	Cervicales	Si
4	masculino	si	No	Si
5	masculino	si	No	No
6	masculino	si	Cervicales	No
7	femenino	si	Cervicales	Si
Total		6	4	5

Cuadro 8. Determinación de neutrófilos totales al momento del diagnóstico.

Paciente	Cuenta total de neutrófilos (CTN)/mm ³									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1024	1000	800	700	700	528	748	234	315	1088
2	480	1530	127	2623	1680	2574	4200	6080	2720	329
3	4230	167	1360	1560	1776	590	165	2500	1300	135
4	2508	372	3144	1365	368	0	765	2288	1241	168
5	1416	900	1360	405	1482	1476	1599	854	900	1036
6	392	988	185	297	363	1056	510	2256	1813	960
7	476	453	608	840	445	782	2072	864	108	1716

Cuadro 9.- Muestra el comportamiento de los ciclos de neutropenia en nuestra serie de pacientes.

Paciente	Ciclos (días)	Días de neutropenia
1	30	10
2	36	7
3	30	5
4	30	5
5	30	7
6	20	4
7	28	7

Cuadro 10. Características de las IVAS previas al diagnóstico.

IVAS	Pacientes (N=7)	%
Otitis media	6	85.7
Supurada	1	16.6
Perforada	1	16.6
Crónica	4	66.6
Rinofaringitis	3	42.8
Faringoamigdalitis	3	42.8
Sinusitis	2	28.5

Cuadro 11. Características de las infecciones posteriores al diagnóstico.

Infecciones	Pacientes (N=7)	%
IVAS		
Otitis media	4	57.1
Serosa	3	75
Supurada	0	0
Perforada	1	25
Crónica	1	25
Rinofaringitis	1	14.2
Faringoamigdalitis	3	42.8
Sinusitis	2	28.5

Orales		
Candidiasis oral	1	14.2
Estomatitis herpética	4	57.1
Gingivitis, caries	2	28.5
Otras		
GEA/Salmonellosis	3	42.8
Osteomelitis	1	14.2
IVU	2	28.5

Cuadro 12. Número de cuadros de neumonía previa y posterior al diagnóstico.

No. Pacientes	Previas	Posteriores	Total
1	1	0	1
2	0	0	0
3	0	0	0
4	1	1	2
5	0	0	0
6	3	0	3
7	0	0	0

Cuadro 13. Etiología de las infecciones en pacientes con Neutropenia Cíclica.

Otitis media	Neumonía	GEPI/Parasitosis	Celulitis/abscesos
Staph aureus,	Kleb. Pneumoniae	Salmonella sp	Cándida
S. epidermidis	Haemophilus	Cándida	E. coli
Strep pyogenes	E. coli	Giardia lamblia	Pseud. Aeruginosa
E. coli	Neisseria	Entamoeba hystolitica	Kleb. Pneumoniae
Proteus mirabilis		Endolimax nana	
Cándida			

ANEXO.- 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Datos generales

Número de paciente: _____

Nombre: _____

Registro: _____

Edad en meses: _____

Sexo: _____ (masculino) (femenino)

Fecha de nacimiento: _____

Fecha de ingreso: _____

Antecedentes

Peso (g) _____

Talla (cm) _____

Consanguinidad: Si ___ No ___

Tipo: Primer grado (hermanos, padre e hijos) _____

Segundo grado (primos hermanos, tíos/sobrinos) _____

Tercer grado (hijos de primos) _____

Esquema de Vacunación Completo: Si ___ No ___

Esquema Nacional de Vacunación

Vacuna	Dosis	Edad	Vía aplicación	Aplicación		Efectos Adversos	
				SI	NO	SI	NO
BCG Antituberculosis	Única	Al nacer	Intradérmica				
SABIN antipoliomielítica	Preliminar 1ª. 2da 3era	Al nacer 2 meses 4 meses 6 meses	Oral				
Pentavalente (difteria, tosferina, tétanos, Haemophilus influenzae, hepatitis B)	1ª 2da 3era	2 meses 4 meses 6 meses	Intramuscular (muslo)				
DPT difteria tosferina tétanos	Refuerzo 1 Refuerzo 2	2 años 4 años	Subcutánea				
TRIPLE VIRAL sarampión rubéola parotiditis	Primera Segunda	1 año 6 años	Subcutánea				
TD tétanos difteria	Refuerzo	12 años	Intramuscular				
ANTISARAMPION antisarampión	Adicional	1 - 4 años	Subcutánea				

Efectos Adversos a las vacunas del esquema nacional de vacunación.

Tipo de complicaciones: Infecciosas () No Infecciosas ()

Infecciosas:

Meningitis (NO) (SI)

Neuritis (NO) (SI)

Neumonía (NO) (SI)

GEA (NO) (SI)

No infecciosas:

Dolor local (NO) (SI)

Inflamación local (NO) (SI)

Limitación del movimiento (NO) (SI)

Fiebre (NO) (SI)

Tratamiento empleado en las reacciones

Medios físicos: (NO) (SI), tipo y dosis: _____

Analgésico: (NO) (SI), tipo y dosis: _____

Antipirético: (NO) (SI), tipo y dosis: _____

Antibiótico: (NO) (SI), tipo y dosis: _____

Antiviral: (NO) (SI), tipo y dosis: _____

Anticomicial: (NO) (SI), tipo y dosis: _____

Hospitalización: (NO) (SI), tiempo _____

Esquema de Vacunación Adicional							
Vacuna	Dosis	Edad	Vía de Aplicación	Aplicación		Efectos Adversos	
				SI	NO	SI	NO
Conjugada Neumocócica 7 valente	1 ^a . 2da 3era Revacunación	2 meses 4 meses 6 meses 12-15mes	Intramuscular (muslo)				
Influenza	Dosis anual	Desde 6meses	Intramuscular				
Hepatitis A	Dos dosis	Al nacer 6-12meses					
Pentavalente (Haemophilus influenzae tipo B, IPV o Polio virus inactivada, OTP)	1 ^a . 2da 3era	2 meses 4 meses 6 meses	intramuscular				
Hexavalente	1 ^a . 2da 3era	2 meses 4 meses 6 meses	intramuscular				
Varicela	1 ^a	1 año	intramuscular				

Efectos Adversos a las vacunas del esquema nacional de vacunación.

Tipo de complicaciones: Infecciosas () No Infecciosas ()

Infecciosas:

No infecciosas:

Meningitis	(NO) (SI)	Dolor local	(NO) (SI)
Neuritis	(NO) (SI)	Inflamación local	(NO) (SI)
Neumonía	(NO) (SI)	Limitación del movimiento	(NO) (SI)
GEA	(NO) (SI)	Fiebre	(NO) (SI)

Tratamiento empleado en las reacciones

Medios físicos: (NO) (SI), tipo y dosis: _____

Analgésico: (NO) (SI), tipo y dosis: _____

Antipirético: (NO) (SI), tipo y dosis: _____

Antibiótico: (NO) (SI), tipo y dosis: _____

Antiviral: (NO) (SI), tipo y dosis: _____

Anticomicial: (NO) (SI), tipo y dosis: _____

Hospitalización: (NO) (SI), tiempo _____

Principales infecciones en pacientes con neutropenia cíclica

Otitis Media (NO) (SI)

Otitis Media (Serosa) (Supurada) (Perforada) (Crónica)

Rinofaringitis (NO) (SI)

Faringoamigdalitis (NO) (SI)

Sinusitis (NO) (SI)

Orales (No) (Candidiasis) (Estomatitis Herpética) (Gingivitis) (Caries) (Otras)

Gastrointestinales (No) (Salmonelosis) (Otras)

Osteomielitis (NO) (SI)

Infección de Vías Urinarias (NO) (SI)

Fiebre (NO) (SI) Recurrencia de la Fiebre (NO) (SI)

Frecuencia de la recurrencia _____ x mes

Adenomegalias(NO) (SI) Recurrencia de adenomegalias (NO) (SI)

Frecuencia de la recurrencia _____ x mes

Aftas (NO) (SI) Recurrencia de aftas (NO) (SI)

Frecuencia de la recurrencia _____ x mes

Evento Infeccioso, tipo: _____

Fecha: 1.- __/__/____; 2.- __/__/____; 3.- __/__/____; 4.- __/__/____; (dd/mm/aaaa)

5.- __/__/____; 6.- __/__/____; 7.- __/__/____; 8.- __/__/____; (dd/mm/aaaa)

Cultivo: No Cultivo(), Urocultivo(), Hemocultivo(), Coprocultivo(),

Cultivo de Secreciones (), Cultivo LCR().

Germen infeccioso _____

Sensibilidad: _____

Complicaciones: (No) (Si); Cual? _____

Evolución: (A empeorar) (Sin cambios) (A la mejoría).

Tratamiento: _____

Resolución: _____

No.	Fecha	Tipo	Germen	Sensibilidad	Complicaciones	Evolución	Tratamiento	Resolución
-----	-------	------	--------	--------------	----------------	-----------	-------------	------------

1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								

Exámenes de laboratorio

Biometría hemática

Hb (g%)	Hc (%)	Leucocitos (mm ³)x1000	Neutrófilos % (Totales)	Linfocitos (%)	Plaquetas (mm ³)x1000

Anexo 2

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Se tomaron en cuenta las siguientes variables:

Edad: Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico. Es una variable cuantitativa continua. Se medirá en meses.

Sexo biológico: Son las características fenotípicas asociadas al genotipo XX o XY, expresada en masculino/femenino. Variable Cualitativa Nominal dicotómica.

Consanguinidad: Es el hecho de que los padres tengan algún parentesco entre ellos. Variable Cualitativa Nominal dicotómica. Presente/Ausente

Grado de Consanguinidad: Es el parentesco que guardan los padres. Especificando si es de primer (hermanos, padres e hijos), segundo (primos hermanos, tíos/sobrinos) o tercer grado (primos en segundo grado, tíos/sobrinos en segundo grado). Variable Cualitativa Ordinal.

Esquema de vacunación Completo: Es la recepción de las vacunas comprendidas en el esquema nacional de vacunación. Variable Cualitativa Nominal dicotómica. Presente/Ausente.

Cuales vacunas del esquema nacional de vacunación: Es la mención específica de las vacunas que el paciente ha recibido y que están comprendidas en el esquema nacional de vacunación. Es una variable cualitativa nominal politómica: a) BCG, b) Sabin, c) Pentavalente, d) DPT, e) Triple viral, f) TD y e) Antisarampión.

Esquema de vacunación número de dosis. Establecidas en el esquema nacional de vacunación. Variable Cuantitativa Discreta

Esquema de vacunación edad de aplicación. Es la fecha determinada para administrar la dosis de vacuna en cada niño. Es una Variable Cuantitativa continua. Se medirá en meses.

Esquema de vacunación la presencia de efectos adversos. Es la presencia de reacciones secundarias a la aplicación de la vacuna. Es una variable cualitativa nominal dicotómica: Presente/Ausente.

Los efectos adversos a la vacunación. Es la presencia de reacciones secundarias a la aplicación de la vacuna. Variable Cualitativa Nominal Dicotómica:

- 1.-Infecciosas que incluyen a : meningitis, neuritis, neumonía, gastroenteritis.
- 2.- No infecciosas: dolor local, inflamación local, limitación del movimiento, fiebre.

Los efectos adversos a la vacunación. Los tratamientos empleados. Variable Cualitativa Nominal Politómica (Abierta).Como los siguientes: medios físicos, analgésico, antiviral, anticomicial, hospitalización.

Vacunas fuera del esquema nacional de vacunación: Es la mención específica de las vacunas que el paciente ha recibido y que no están comprendidas en el esquema nacional de vacunación. Variable Cualitativa Nominal Politómica (Abierta). a) Conjugada Neumocócica 7 valente, b) Influenza, c) Hepatitis A, d) Pentavalente, e) Hexavalente, f) Varicela.

Efectos adversos a la vacunación no comprendida en el esquema nacional de vacunación. Es la presencia de reacciones secundarias a la aplicación de las vacunas no comprendidas en el esquema nacional de vacunación. Es una variable cualitativa nominal dicotómica: Presente/Ausente.

Los efectos adversos a la vacunación. Es la presencia de reacciones secundarias a la aplicación de la vacuna. Variable Cualitativa Nominal Politómica (Abierta)
Infecciosas: meningitis, neuritis, neumonía, gastroenteritis.

No infecciosas: dolor local, inflamación local, limitación del movimiento, fiebre.

Los efectos adversos a la vacunación. Como los tratamientos empleados. Variable Cualitativa Nominal Politémica (Abierta). Como los siguientes: medios físicos, analgésico, antiviral, anticomunal, hospitalización.

Temperatura: es el grado de calor que requiere el organismo para sus funciones vitales, registrada con termómetro mercurial o digital, se medirá en grados centígrados. Variable Cuantitativa Continua

Adenomegalias: Es la presencia de ganglios linfáticos mayores de 0.5 cm, valoradas en cada revisión médica y especificadas en las notas de evolución al momento del diagnóstico. Variable Cualitativa Nominal Dicotómica Presente/Ausente

Cuadros infecciosos previos al diagnóstico: Variable Cualitativa Nominal Dicotómica. Presente/Ausente

Cuadros infecciosos previos al diagnóstico: el sitio de la infección. Variable Cualitativa Nominal Politémica (Abierta). Como: a) aparato respiratorio, b) aparato digestivo, c) aparato genitourinario, d) sistema nervioso central y periférico, e) piel y anexos.

Cuadros infecciosos previos al diagnóstico: número de cuadros. Variable Cuantitativa Continua

Cuadros infecciosos previos al diagnóstico: tratamientos empleados, medicamentos y procedimientos empleados para mejorar el estado de salud. Variable Cualitativa Nominal Politémica (Abierta).

Cuadros infecciosos previos al diagnóstico: evolución al emplear el tratamiento indicado. Variable Cualitativa Nominal Dicotómica. Buena/mala.

Cuadros infecciosos previos al diagnóstico: complicaciones secundarias a los procesos infecciosos con o sin tratamiento específico. Variable Cualitativa Nominal Politémica (Abierta).

Cuadros infecciosos previos al diagnóstico: gérmenes aislados, mediante cultivos positivos. Variable Cualitativa Nominal Politémica (Abierta).

Neutrófilos. Son células hematopoyéticas producidas y diferenciadas en médula ósea, posee gránulos, marcadores de superficie y enzimas, tienen la capacidad fagocitosis. Su valor normal es de 40 al 80% del porcentaje total de leucocitos y va de acuerdo a la edad. (Ver Cuadro 5)

Neutropenia: se define como disminución en el número absoluto de neutrófilos segmentados y en banda en la sangre Variable Cualitativa Ordinal: Leve, Moderada, Severa. Ver cuadro 2.

Toma de Cultivos: Es la toma de secreciones o fluidos corporales y posteriormente sembrados en un medio propicio para el desarrollo de bacterias. Cultivo: Es la presencia de microorganismos aislados en el cultivo realizado.

Cuadros infecciosos posteriores al diagnóstico: Se describirán los cuadros infecciosos posteriores al diagnóstico tomando en cuenta el sitio de la infección, número de episodios, tratamiento empleado, evolución y complicaciones.

Cuenta total de neutrófilos (CTN). La CTN se obtiene al multiplicar el total de leucocitos por el porcentaje de neutrófilos reportados.

Cuadro 5. Valores de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, monocitos, eósinofilos y plaquetas de acuerdo a la edad.

Edad	Hb (g%)	Leucocitos (mm ³) x 1,000	Neutrófilos %	Monocitos %	Eósinofilos %	Plaquetas x 10, 000
1d- 5m	16.8 – 10.4	6.0-17.5	45 – 70	10 – 20	0 – 5%	15 – 45
6m – 6 ^a	10.5 – 14.0	6.0 – 15.0	40 – 80	10 – 20	5 -10%	10 – 45.5
7a- 12 ^a	11.0 – 16.0	4.5 – 13.5	40 – 80	20-30	5 – 10%	15 – 45

Dorantes MJ. 1997.³⁵