

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

“Caracterización de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019.”

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Pediatría para optar por el grado y título de Especialista en Pediatría

Elaborado por: Dra. Katherine González Ramírez

Tutoras: Dra. Gabriela Ivankovich Escoto

Dra. Gabriela Soto Herrera

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica, 2022

Agradecimientos:

A mis tutoras académicas: la Dra. Gabriela Ivankovich y la Dra. Gabriela Soto por su asesoría y tiempo.

A mis compañeros residentes por ser convertirse estos tres años en una segunda familia.

Dedicatoria:

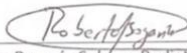
A mi esposo, padres y hermanos, por su apoyo incondicional todo este tiempo. Gracias por alentarme a perseguir mis sueños.

"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Pediatria de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título
de Especialidad en Pediatria.



Dra. Lydiana Ávila De Benedectis, Pediatra Neumóloga

Directora del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



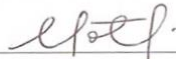
Dr. Roberto Bogarín Solano, Pediatra Endocrinólogo

Coordinador Programa de Posgrado en Pediatria



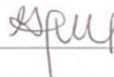
Dra. Gabriela Ivankovich Escoto, Pediatra Inmunóloga

Tutora de la Investigación



Dra. Gabriela Soto Herrera, Pediatra Hematóloga

Tutora de la Investigación



Dra. Gloriana Loría Chavarría, Pediatra Neumóloga

Lector



Katherine González Ramírez

Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Katherine González Ramírez, con cédula de identidad 114770877, en mi condición de autor del TFG titulado Caracterización de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saénz Herrera" del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO * ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Tabla de contenidos:

Agradecimientos	<i>II</i>
Dedicatoria	<i>III</i>
<i>Aprobación de tesis</i>	<i>IV</i>
Resumen	1
Lista de Cuadros	2
Lista de Figuras	3
Lista de Abreviaturas	4
Introducción	5
Materiales y métodos	9
Resultados	10
Discusión	15
Limitaciones /Fortalezas del estudio:	24
Conclusión	24
Bibliografía	25

Caracterización de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019

Katherine González Ramírez ¹, Gabriela Ivankovich Escoto², Gabriela Soto Herrera ³

¹Posgrado de Pediatría, Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica. ²Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Carlos Sáenz Herrera. ³Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Carlos Sáenz Herrera.

Resumen:

Una de las consultas más frecuentes de referencia a los servicios de Inmunología y de Hematología es la neutropenia en general. De acuerdo con el estudio del 2009 de Lazo-Páez de pacientes neutropénicos en el HNN se documentó que en su mayoría no hay repercusiones clínicas importantes. Se han hecho modificaciones en la atención de estos pacientes desde esta publicación, y hoy en día no hay un algoritmo de manejo que se pueda seguir en Pediatría. Se estudiarán estos pacientes con el fin de establecer los cambios con respecto a la publicación previa y además lograr un conocimiento adecuado del tema para poder diseminarlo a los pediatras.

Objetivo: Caracterizar al paciente pediátrico con diagnóstico de neutropenia crónica referido a la consulta externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” entre el 01 enero del 2009 al 31 de diciembre 2019.

Métodos: Se estudiaron 43 pacientes entre 0 y 18 años de edad, referidos entre el 1 de enero del 2009 y el 31 de diciembre del 2019. Se efectuó un análisis descriptivo global de las características presentadas por estos pacientes en términos de evolución clínica, patrón de infección, gérmenes más frecuentes causantes de infección, complicaciones y tratamiento recibido.

Resultados: La mayor parte de los pacientes correspondió a mujeres con un 56%, con una edad promedio al diagnóstico de 2.6 años. Un 95% fueron referidos por neutropenia y solo un 5% por infecciones anormales. El 65% de los pacientes analizados resolvieron su neutropenia espontáneamente, sólo un 6.9% de los casos se asoció a un patrón de infección anormal, sea por incremento en la frecuencia de infecciones o una infección grave por un germen común. El sistema más afectado por infección fue el respiratorio. El 25.5% de los casos de neutropenia evaluados ameritaron uso de antibióticos profilácticos, y el 9.3% de los casos requirieron usar factor estimulante de colonias granulocíticas, en algún momento de su evolución.

Conclusión: La gran mayoría de los pacientes neutropénicos estudiados tiene un curso clínico benigno caracterizado por pocas hospitalizaciones y una intervención farmacológica relativamente simple. El seguimiento de estos pacientes puede ser realizado por el Pediatra en los hospitales regionales; siempre teniendo en cuenta que los que se salgan de estas características típicas deben ser estudiados a fondo. Es importante realizar una adecuada historia clínica y un minucioso examen físico.

LISTA DE CUADROS:

CUADRO 1. Neutropenias Crónicas con Reserva de MO normal.....	8
CUADRO 2. Clasificación de estado nutricional en primera consulta de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019.....	12
CUADRO 3. Antecedentes familiares y perinatales de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019.....	12
CUADRO 4. Características de la referencia de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019.....	13
CUADRO 5. Descripción de sistemas afectados cuando presenta infecciones de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019.....	14
CUADRO 6. Exámenes de laboratorio adicionales solicitados a los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019	15
CUADRO 7. Cuadro comparativo de estudios.....	16

LISTA DE FIGURAS:

FIGURA 1. Resumen de proceso de inclusión/ exclusión de pacientes al estudio.....10

FIGURA 2. Lugar de procedencia de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en el Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019 y cálculo por tasa por 100 mil habitantes.....11

LISTA DE ABREVIATURAS:

- **AD:** autosómica dominante
- **AEG:** adecuado para edad gestacional
- **AHF:** antecedentes heredofamiliares
- **EII:** error innato de la inmunidad
- **G-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocitos
- **LES:** lupus eritematoso sistémico
- **MO:** médula ósea
- **NAI:** neutropenia autoinmune de la infancia
- **NETs:** trampas de neutrófilos extracelulares
- **PEGc:** pequeño para edad gestacional
- **PMN:** polimorfonucleares
- **PTI:** púrpura trombocitopénica idiopática
- **RAN:** recuento absoluto de neutrófilos
- **RNPc:** recién nacido pretérmino
- **RNT:** recién nacido a término
- **SI:** sistema inmune
- **SIRP:** Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica
- **TB:** tuberculosis

Introducción:

Los neutrófilos, un tipo de leucocito polimorfonuclear (PMN) con gránulos, son los principales actores durante la inflamación aguda.¹ Por lo general, son los primeros leucocitos que se reclutan en un sitio inflamatorio para eliminar patógenos mediante múltiples mecanismos: fagocitosis, degranulación y producción de trampas de neutrófilos extracelulares (NETs).¹ Su producción inicia a partir de cordones hematopoyéticos ubicados en los senos venosos de la médula ósea y derivados de una célula progenitora pluripotencial, con una alta producción diaria y experimentan maduración continua.² El regulador principal de este proceso es el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).²

Aproximadamente 3% de los neutrófilos del cuerpo circulan en la sangre periférica.³ Una vez en la sangre, son células de vida corta (vida media circulante 6-8 horas) y la gran mayoría se encuentran como reserva medular mientras que el resto están en tejidos y marginados, unidos al revestimiento de los vasos sanguíneos⁴. Por lo tanto, un conteo sanguíneo completo estándar realizado en sangre periférica está, en efecto, muestreando el compartimento más pequeño de neutrófilos y no refleja con precisión la capacidad de activación de esta célula.³

Forman parte de la inmunidad innata frente a bacterias y hongos, y juegan un papel importante en la defensa inicial del huésped frente a la infección. Las alteraciones tanto en el número como en su función, pueden resultar en una predisposición para infecciones por estos organismos, muchas veces con compromiso de la vida del paciente.⁴ La neutropenia es un trastorno caracterizado por una reducción del recuento absoluto de neutrófilos circulantes por debajo de los límites inferiores que varían según la raza y la edad.⁵ La neutropenia se debe a cuatro mecanismos básicos: disminución de la producción, granulopoyesis ineficaz, desplazamiento de las células PMN circulantes hacia el endotelio vascular o depósitos tisulares, o aumento de la destrucción periférica.³

El examen hematológico estándar es el recuento celular microscópico, que es necesario para confirmar los trastornos identificados por los contadores celulares automatizados y, en especial, para examinar la morfología celular.⁶ En la mayoría de los laboratorios, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de adultos normales oscila entre $1,5$ y $7,0 \times 10^9/L$. En recién nacidos y lactantes normales, el límite inferior normal es $\sim 2,5 \times 10^9/L$.⁷ Para pacientes mayores de 1 año; neutropenia se define como RAN menor 1500/mcL y se subclasifica en leve para RAN de 1000 a 1500/mcL, moderada para RAN

de 500 a 1000/mcL y neutropenia severa si es menor de 500/mcL. ⁸ El riesgo de infección es mayor con conteos menores de 500 o incluso menores de 200/mcL (agranulocitosis) donde además hay riesgo de infecciones que amenacen la vida. ⁹ Sin embargo, el riesgo también depende de la suficiencia de la reserva de granulocitos de la médula ósea. ³ Las infecciones graves ocurren solo en aproximadamente el 12-20% de los niños afectados. ¹⁰

En general, anormalidades en la función del neutrófilo pueden provocar infecciones con *Staphylococcus aureus*, organismos Gram-negativos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*, Gram-positivos como *Nocardia* e infecciones por hongos y levaduras como *Aspergillus* spp. y *Candida* spp.¹¹ Aunque el número de neutrófilos es inversamente proporcional al riesgo infeccioso, otros factores modulan este riesgo, como la duración de la neutropenia, la presencia de monocitosis y la situación del resto del sistema inmune. ¹² Los sitios de infección más frecuentes son piel, mucosa de la cavidad oral y pulmones.¹⁰

La neutropenia se puede clasificar de acuerdo a la duración en aguda o crónica. El término “neutropenia crónica” se ha reservado para la presencia de un conteo absoluto de neutrófilos anormalmente bajo (menor a 1500/mcL), que se prolongue más de 3 o 6 meses de acuerdo a diferentes autores. ¹³⁻¹⁵ Y se dice que debe ser documentada en un hemograma en al menos 3 ocasiones. ¹⁶

La neutropenia puede ser congénita o adquirida⁴. En las congénitas puede variar la severidad y, por lo tanto, el riesgo de infección. La forma más grave de neutropenia congénita proviene de mutaciones autosómicas dominantes en el gen ELANE, pero también de mutaciones autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X en un número grande y creciente de otros genes. Estos pacientes presentan infecciones invasivas que usualmente se diagnostican en la infancia temprana. ⁹ La neutropenia adquirida puede deberse a una variedad de causas, las más comunes de las cuales son infecciones virales, medicamentos y radiación terapéutica. Otras causas de neutropenia adquirida se pueden dividir en grupos que incluyen trastornos autoinmunitarios, enfermedades malignas, deficiencias nutricionales y otras.⁹

La presentación clínica suele depender de la etiología. Fiebre, gingivitis, estomatitis, periodontitis, hepato-esplenomegalia, linfadenopatía cervical, abscesos cutáneos y perianales son hallazgos frecuentes. La gravedad, la duración y el resultado de la neutropenia son variables según la etiología.¹⁷

La neutropenia adquirida es más común que la neutropenia congénita, y las causas más comunes son infecciones, fármacos, autoinmunidad y neutropenia benigna crónica en la infancia, entre otras.⁴ En estos pacientes, la médula ósea es normal o se observa un aumento de los precursores mieloides y se observa una pausa en la maduración en la etapa tardía.¹⁸ Este estudio se centra en aquellas neutropenias crónicas, donde su causa no se ha podido identificar.

La neutropenia crónica benigna es la causa más común de neutropenia en niños menores de cuatro años en los casos en que no se puede demostrar una infección. No hay ninguna enfermedad infecciosa, inflamatoria o maligna subyacente y tampoco hay antecedentes de enfermedad similar en la familia. La enfermedad tiene un curso benigno independientemente de la gravedad de la neutropenia.¹⁸ Se han identificado anticuerpos anti-neutrófilo y aumento de la apoptosis como las posibles causas. Por otro lado, la neutropenia étnica o familiar benigna ocurre en grupos étnicos particulares como los negros estadounidenses y sudafricanos, los yemenitas, los beduinos negros y los judíos de Falasha. Su causa es desconocida, usualmente es un hallazgo incidental y no tiene riesgo de infección elevado.⁷ Se ilustran algunas de estas causas en el cuadro 1.

Cuadro 1. Neutropenias crónicas con reserva medular normal (adaptado de la referencia 7)

Trastorno	Mecanismo	Características clínicas	Diagnóstico
Neutropenia Crónica Benigna de la infancia	Hipótesis: Anticuerpos antineutrófilo	90% detectado antes de los 14 meses de edad. Sin riesgo de infección.	MO: mieloides normal
Neutropenia benigna crónica no inmune	Hipótesis: Aumento de la apoptosis	Adultos; Detección incidental.	MO: hipoplasia mieloides
Neutropenia familiar étnica benigna	Desconocido	RAN 800-1400/mm ³ ; sin riesgo de infección	Dx de exclusión; hallazgos similares en familiares
Neutropenia autoinmune	Destrucción mediada por anticuerpos anti-neutrófilo	Asociado con PTI, anemia hemolítica inmune, LES, Síndrome de Felty, Síndrome de Evans.	MO: aumento de la celularidad
Neutropenia aloinmune	Aloimmunización materna	Neutropenia moderada/ grave en recién nacido; aumento de infecciones cutáneas	Resuelve a los 3-4 meses.
Neutropenia inducida por fármacos	Anticuerpos o mediada por complemento	Fiebre, sepsis, neumonía; hasta 25% mortalidad	Historial de medicamentos
Neutropenia secundaria a infección	Anticuerpos mediados por virus	Historia clínica de infección reciente	Pruebas de Parvovirus B19 y VIH
Hiperesplenismo	Secuestro/ Destrucción	Neutropenia leve; asociada a infecciones (malaria, TB), neoplasia, enfermedad vascular del colágeno, anemia hemolítica.	Frotis de sangre periférica muestra eritrocitos esferocitarios.

MO: médula ósea

Este estudio tiene como objetivo describir los pacientes con diagnóstico de neutropenia crónica referidos a la consulta externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” entre el 01 enero del 2009 al 31 de diciembre 2019, que presentaban alguno de los siguientes tipos de neutropenia: neutropenia crónica benigna de la infancia, neutropenia benigna crónica no inmune, neutropenia familiar étnica benigna o neutropenia autoinmune.

Materiales y métodos:

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, basado en registros médicos. Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: (1) Pacientes con diagnóstico de neutropenia crónica, (2) valorados en la consulta del Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica (SIRP) o el Servicio de Hematología del HNN, (3) Con una cita inicial y al menos una cita de Seguimiento, (4) con edades de 0 a 18 años de edad, (5) valorados entre 01 enero del 2009 y el 31 de diciembre 2019 (10 años). Se excluyeron los pacientes con neutropenias agudas o secundaria al tratamiento con quimioterapia, trasplante de médula ósea, linfohistiocitosis hemofagocítica, otros defectos celulares del Sistema Inmune (SI) o defectos de anticuerpos del SI que acompañaran a la neutropenia, pacientes infectados por VIH y aquellos con compromiso de otra línea celular (anemia, trombocitopenia o linfopenia). Finalmente, se excluyeron los casos con registro médico incompleto (más del 20%) para la recolección de los datos necesarios.

Desde el punto de vista ético científico, este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños con el número CEC-HNN-034-2020, lo que conlleva al apego de las guías de buenas prácticas clínicas, haciendo énfasis al respecto a la confidencialidad durante el estudio.

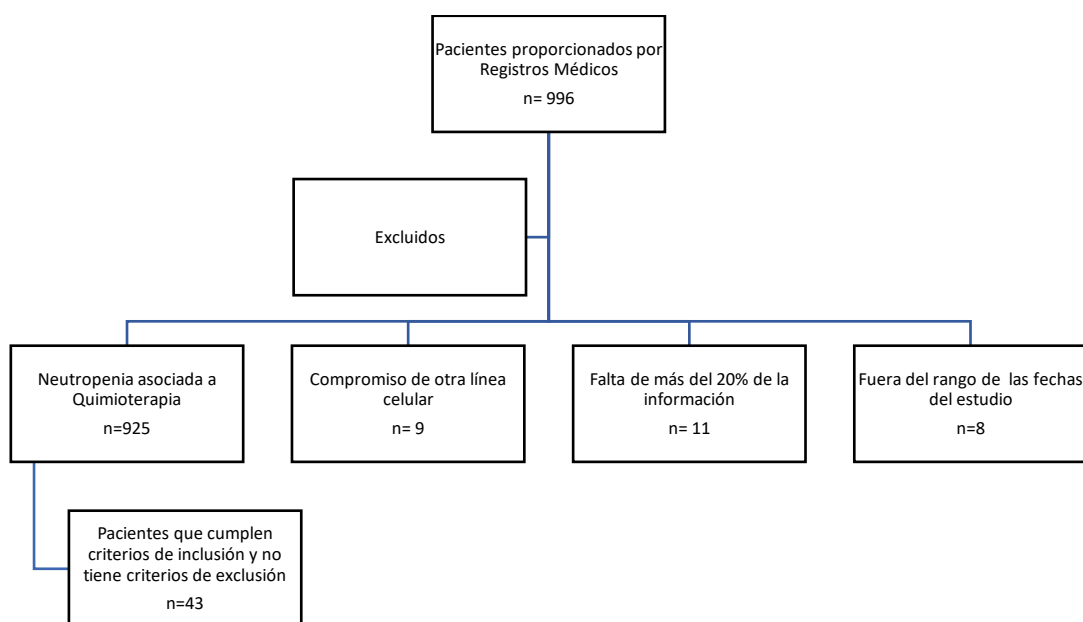
Se solicitó al Área de registros médicos del HNN la lista de todo paciente con los siguientes diagnósticos: “ (1) Agranulocitosis, (2) Otros trastornos especificados de los leucocitos, (3) Trastorno de los leucocitos, no especificado, (4) Anomalías genéticas de los leucocitos, (5) Anormalidad de los leucocitos. No clasificados en otra parte” que hayan sido valorados en la consulta externa del SIRP o Hematología durante el periodo de estudio. Se realiza una búsqueda en el Expediente Digital Único en Salud (EDUS) y el expediente electrónico Medisys para así completar la hoja de recolección de datos. Se utilizó el sistema Labcore para recolectar los datos de laboratorio.

Como variables se utilizaron: procedencia; sexo; edad; AHF de IDP, consanguinidad de los padres, clasificación de RN, patología materna durante el embarazo, motivo de referencia, servicio del HNN donde se valoró, clasificación nutricional, criterios de infección anormal, presencia de un patrón de infección recurrente, anormalmente grave, multisistémico u oportunista; sistemas afectados cuando presenta infecciones, hospitalizaciones; características hematológicas; otros estudios realizados; tratamiento recibido para neutropenia, resolución de la neutropenia. La información fue transferida a una base de datos y se analizó con el programa EpiInfo 7.2.3.1 y el software R versión 7.0.2.

Resultados:

Se logra identificar 996 pacientes basado en los diagnósticos según EDUS. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtiene una población de 43 pacientes para el análisis. Se evidencia predominio del sexo femenino (n=24, 56%). La edad promedio de los casos fue de 2.6 años al momento del diagnóstico, con un rango de 0 a 13 años.

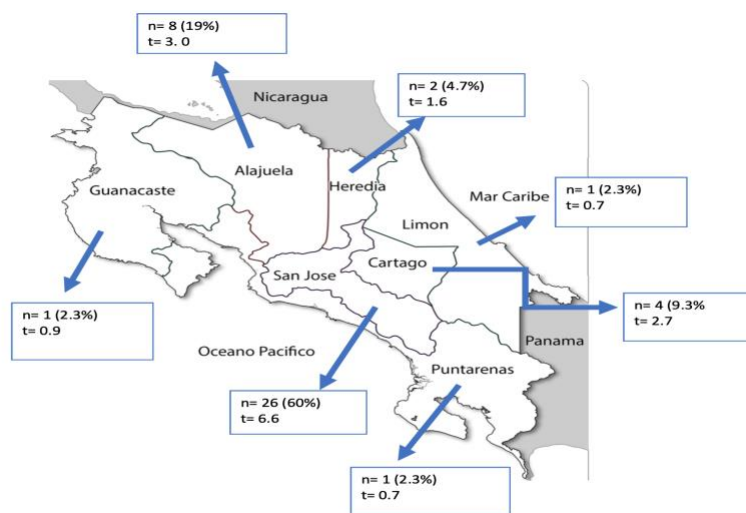
Figura 1. Resumen de proceso de inclusión/ exclusión de pacientes al estudio



Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

La distribución de pacientes según provincia de residencia evidenció que la provincia de mayor frecuencia fue San José en 60% (n= 26) seguido de la provincia de Alajuela en el 19% (n= 8) y en menor porcentaje de Cartago en el 9,3% (n=4). *Figura 2*

Figura 2. Lugar de procedencia de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en el Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019 y cálculo por tasa por 100 mil habitantes.



n: número de pacientes; t: tasa por 100 mil habitantes

Fuente: Datos tomados de expediente y elaboración propia.

La determinación del estado nutricional fue clasificado como eutrófico en el 79,1% (n= 34) de los pacientes y un 4,6% (n=2) como sobrepeso en el momento del diagnóstico, sin que se modifique el porcentaje en forma significativa al analizar la condición nutricional del paciente al año de seguimiento. No se encontró ningún paciente con bajo peso al diagnóstico. *Cuadro 2*

Cuadro 2. Clasificación de estado nutricional en primera consulta de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019 (N=43)

Estado nutricional	N = 43
Eutrófico	34/43 (79.1%)
Sobrepeso ¹	2/43 (4.6%)
No reportado	7/43 (13.3%)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

La evaluación de los antecedentes familiares y perinatales documentó que la presencia de antecedentes heredofamiliares (AHF) de errores innatos de la inmunidad (EII) estuvo presente en un caso (2.3%) cuyo parentesco fue la hermana. No hubo presencia de consanguinidad entre padres. La clasificación del recién nacido según edad gestacional evidenció que el 88.0% (n= 38) eran recién nacidos a término (RNT) y la clasificación del recién nacido según peso fue de adecuado para edad gestacional (AEG) en el 98,0%(n= 42) de los casos. *Cuadro 3*

Cuadro 3. Antecedentes familiares y perinatales de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019 (N=43)

AHF EII, n / N (%)	1 / 43 (2.3%)
Consanguinidad en padres, n / N (%)	0/ 43 (0.0%)
Clasificación de RN según EG, n / N (%)	
RNT	38 / 43 (88.0%)
RNPc	5 / 43 (12.0%)
Clasificación de RN según peso, n / N (%)	
AEG	42 / 43 (98,0%)
PEGc	1 / 43 (2.3%)

AHF: Antecedentes heredofamiliares, EII: error innato de la inmunidad, RNT: Recién Nacido a Término, RNPc:, AEG: Adecuado para Edad Gestacional, PEGc: Pequeño para Edad Gestacional

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

¹Sobrepeso definido de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un índice de masa corporal (IMC) superior a 25

Hubo patología materna documentada durante el embarazo en el 9.3%(n= 4) de los pacientes: un caso con síndrome de HELLP, un caso de preeclampsia, un caso con infección de tracto urinario del tercer trimestre y un caso con polihidramnios severo.

El 95% de los pacientes fueron referidos por presentar neutropenia como hallazgo incidental, mientras que un 4.6% de los casos fue referido por la asociación de neutropenia y un patrón de infección anormal (definido por el criterio del médico referidor). El 88% fueron enviados al SIRP y 12% al Servicio de Hematología. *Cuadro 4*

Cuadro 4. Características de la referencia de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019 (N=43)

Características de referencia

Motivo de Referencia, n / N (%)	
Neutropenia incidental	41 / 43 (95.3%)
Patrón de Infección anormal	2/43 (4,65%)
Sitio del HNN donde se valoró, n / N (%)	
SIRP	38 / 43 (88,0%)
Hematología	5 / 43 (12,0%)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Un 6.9 % (3/43) de los pacientes presentó infecciones definidas como anormales por su médico; donde sólo 1 caso se trató de una infección grave: un absceso cerebral por *H. Influenzae*. Hubo 2 casos de infecciones definidas como recurrentes: uno abscesos de piel y otro diarreas recurrentes. De los sistemas afectados cuando presentaban infecciones, el sistema respiratorio fue el más frecuente con un 42.8%, seguido de la piel en el 28.5%. *Cuadro 5*

Cuadro 5. Descripción de sistemas afectados cuando presenta infecciones de los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019

Sistemas afectados, n / N (%)	
Respiratorio	3 / 7 (42,8%)
Piel	2 / 7 (28,5%)
Nervioso central (absceso cerebral)	1 / 7 (14,2%)
Gastrointestinal	1 / 7 (14,2%)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

Un 26% de los pacientes requirieron hospitalización por algún proceso infeccioso o inflamatorio. De estos 64% fueron por abscesos, 18% por fiebre de origen oscuro y 18% por otomastoiditis.

Se documenta que un 5% de los pacientes utilizaba tratamiento crónico con antihistamínicos.

Al evaluar el hemograma inicial se logró recopilar que la hemoglobina promedio era de 12,0g/dl (DE:0,8), leucocitos promedio en 4430,1/mcL (DE:1919,6), neutrófilos absolutos 511,6/mcL (525,7), linfocitos absolutos 3380/mcL (DE:1401), y un conteo plaquetario promedio de 300,740/mcL (DE:162 250).

Como parte de la valoración inicial, al 100% de los pacientes se les realizó un Elisa por VIH, cuyo resultado fue No Reactivo en todos los pacientes. A un 74%(n= 32) de los casos se le realizaron Inmunoglobulinas y en todos fueron consideradas normales. Se complementó en un 16.2% (n= 7) de los casos con estudio de anticuerpos vacunales donde en el 100% fueron considerados como normales. Se realizó una citometría de flujo para poblaciones linfocitarias en un 27.9% (n=12) de los casos, igualmente con resultados normales en un 100%. A 34.8% (n= 15) se le realizó aspirado de médula ósea; todos con resultado normal y no se encontró en el expediente la justificación de porqué se realizó este examen en este grupo de pacientes. *Cuadro 6*

Cuadro 6. Exámenes de laboratorio adicionales solicitados a los pacientes pediátricos con neutropenia crónica valorados en la Consulta Externa del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2019 (N= 43)

Exámenes Adicionales	N = 43
Aspirado de médula ósea, n / N (%)	15 / 43 (34,8%)
Resultado aspirado, n / N (%)	
Normal	15 / 15 (100,0%)
Laboratorios Adicionales, n / N (%)	
Acs vacunales	7 / 43 (16.2%)
CF poblaciones linfocitarias	12 / 43 (27.9%)
Inmunoglobulinas	32 / 43 (74.4%)

Acs: anticuerpos, CF: citometría de flujo

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

El patrón de infección en los pacientes neutropénicos motivó el uso de antibióticos profilácticos en el 25.5% de los casos. Se prescribió FECG en el 9.3% (n=4).

El 65% de los pacientes resolvieron completamente la neutropenia en forma espontánea, con un tiempo de resolución promedio de 2.1 años (rango entre los 6 meses y los 5.9 años). No se reportan fallecidos entre los pacientes analizados.

Discusión:

Existen múltiples estudios internacionales que estudian neutropenia en niños, sin embargo, los criterios de inclusión y exclusión varían significativamente entre ellos. Se presenta un resumen en el cuadro 7 que pretende detallar algunos hallazgos en común entre algunos estudios relevantes. Además, se debe resaltar que ya hay un estudio previo realizado en Costa Rica por Lazo-Paéz y Porras cuyas características eran similares al presente y en una población muy similar.

Cuadro 7. Cuadro comparativo de estudios

	País	N	Género		Edad Promedio al Dx (años)	Promedio CNA al Dx (rango)	Clasificación de acuerdo al RAN			Causa más frecuente	% Infecciones anormales	% Usó G-CSF	% Recuperación
			M (n)	F (n)			% Leve	% Moderada	% Severa				
González, 2022	Costa Rica	43	19	24	2.6	511	30.9	14.2	54.7	Autoinmune primaria	6.9	9.3	65
Ozdemir, 2021	Turquía	94	45	49	2	600 (300–970)	25.5	38.3	36.2	Post-infecciosa	ND	ND	96.8
Konieczek, 2021	Polonia	109	60	40	4.1	ND	ND	ND	ND	Neutropenia crónica de la infancia	21	ND	ND
Farruggia, 2018	Italia	85	43	42	1.2	380	10.6	29.4	60	ND	11.8	2.8	75
González, 2017	España	43	24	19	2	530 (350–1180)	41.9	37.2	9.3	Autoinmune primaria	37.2	11.6	66.6
Karapinar, 2016	Turquía	31	11	20	1.9	ND	6.4	38.7	54.8	Asociado a infección	35	25.8	32
Villalón, 2021	España	106	56	50	1.4	590 (380–980)	ND	ND	ND	Autoinmune primaria	10	6	ND
Carducci, 2014	Italia	104	57	47	ND	ND	12	43	45	Idiopática	23.6	18.1	24
Nagalapuram, 2020	EUA	155	93	62	8.1	ND	29	42	29	Idiopática	ND	4	65.1
Lazo - Páez, 2010	Costa Rica	69	37	31	2.7	582 (0–2280)	ND	ND	ND	Autoinmune primaria	56.5	11.6	52.2

N=número de pacientes
M: masculino, F: femenino
Dx: diagnóstico
ND: no disponible

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia.

El estudio evidencia predominio en la frecuencia del sexo femenino n=24 (56%). Esto similar al de Ozdemir et al (Turquía) donde hubo un predominio femenino n= 49 (52.1%).⁴ Sin embargo en los estudios de Villalón (España),¹⁹ al igual que en el estudio de Lazo-Páez (Costa Rica)²⁰ y en el de

González et al (España),¹⁸ los hombres eran más propensos que las mujeres a tener neutropenia esto podría estar en relación con algunas enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X.

La edad mediana de los casos fue de 2.6 años al momento del diagnóstico, muy similar a la encontrada por Lazo- Páez, quien anotó una edad de 2.7 años.²⁰ Esta también es similar a la reportada por Villalón (España), en la cual la edad mediana al diagnóstico fue de 2,25 años.¹⁹ En otro estudio de González et al también en España, la mediana de edad al diagnóstico fue de 2 años;¹⁸ misma reportada por Ozdemir (Turquía).⁴ Es importante tomar en cuenta que los niños más pequeños se realizan hemogramas más frecuentemente que los niños mayores y esto podría influir en mayor diagnóstico. Otro punto importante es que la mayor parte de los estudios mencionan que la neutropenia crónica benigna y la neutropenia autoinmune en pediatría muestran mayor incidencia cercana a los 2 años de edad.

San José fue la ciudad que más pacientes aportó para la investigación, probablemente por la centralización de los servicios de atención terciaria ofrecidos en la capital del país y además porque esta provincia concentra la mayor densidad poblacional, por lo que es esperado que aporte mayor cantidad de casos. Esto mismo fue evidenciado en el estudio previo realizado en nuestro país (Lazo-Páez).²⁰

El 97.6% de los pacientes no tenían ningún tipo de antecedente familiar relacionado con inmunodeficiencias. La presencia de consanguinidad en padres dentro de los casos evaluados no se documentó en ningún caso. Pero es de vital importancia que en este estudio se excluyeron los EII (que sí tienden a tener mayores AHF). También cabe recalcar que no se documentó consanguinidad, este hallazgo es importante en las enfermedades autosómicas recesivas. Estos datos son similares a los publicados por Lazo- Páez donde el 92.8% de los pacientes no tenían antecedentes familiares relacionado con EII, ni antecedentes perinatales de importancia.²⁰

En nuestro estudio el 95% de los pacientes fueron referidos por presentar neutropenia como un hallazgo incidental, mientras que un 5% de los casos fue referido por la asociación de neutropenia y un patrón de infección anormal. Estos datos son muy diferentes a los reportados por González et al (España), donde el motivo del diagnóstico de la neutropenia más frecuente fue el hallazgo casual en 46,5%, seguido de infección aguda en 39,5%, en 4,7% por úlceras orales de repetición, en 4,7% por estudio de infecciones recurrentes y en 4,7% asociado a la afectación de otras series.¹⁸ Estos datos

fueron más parecidos a los publicados por Lazo-Páez (Costa Rica), donde el 55% de los pacientes fueron referidos por presentar neutropenia como hallazgo incidental, mientras que un 39.1% de los casos tenía la asociación de neutropenia y un patrón de infección anormal.²⁰ Es importante que esto puede variar mucho de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión de cada estudio.

Sólo el 6.9% de los pacientes presentaba un patrón de infecciones anormales, de los cuales la infección recurrente fue el criterio más frecuente documentado presente en el 66.6%. Estos datos son similares a los reportados por Villalón (España) con un 10%.¹⁹ En el estudio de Lazo-Páez el 56.5% de los casos estudiados presentaba un patrón de infección anormal asociada a su neutropenia, siendo la infección recurrente la queja que afectó al 84.6% de los casos.²⁰ En el estudio de González de España 17 niños presentaron infecciones de repetición (37,2%).¹⁸

Es importante para futuros estudios establecer claramente qué se debe definir como patrón de infección anormal. Además, algunos estudios reportan la neutropenia en contexto de infección, así que nuevamente, los criterios de inclusión y exclusión hacen que los datos obtenidos sean diversos. De los sistemas afectados el sistema respiratorio fue el más frecuente con un 50%, seguido de la piel en el 33,3%. Esto similar a lo reportado por Lazo-Paéz donde el 67.9% de las infecciones recurrentes reportadas afectó la vía respiratoria superior, incluyendo otitis media aguda, faringitis y amigdalitis aguda. En el 15% de los pacientes con infección recurrente se reportaron lesiones infecciosas de piel (tanto abscesos como piodermatitis recurrentes).²⁰

En la evaluación del hemograma inicial se presentó una mediana de neutrófilos absolutos de 511/mm³, muy similar a lo reportado por Lazo Paéz de 582/mm³.²⁰ También a lo reportado por González (España) donde la mediana fue de 530/mm³.¹⁸ Y a lo reportado por Ozdemir (Turquía) donde fue de 600/mm³.⁴

La clasificación de las neutropenias fueron mayormente severas (54.7%), seguidas de las leves (30.9%) y por ultimo las moderadas (14.2%). En el estudio turco predominaron las moderadas (38.3%), seguidas de las severas (36.2%) y por ultimo las leves (25.5%).⁴ En el estudios Español la gravedad de la neutropenia al diagnóstico fue leve en 18 casos (41,9%), moderada en 16 casos (37,2%), grave en 4 casos (9,3%) y muy grave en 5 casos (11,6%).¹⁸ Angelino y colaboradores, concluyen que el RAN no pareció útil para predecir la susceptibilidad a las infecciones o la remisión a largo plazo en pacientes con neutropenia adquirida crónica.¹⁴

Los estudios con criterios de inclusión muy amplios confirman la gran heterogeneidad de enfermedades que subyacen a la neutropenia en niños;¹⁴ sin embargo, la neutropenia crónica idiopática prevalece en la mayoría y muchos de los pacientes no reciben un diagnóstico definitivo.²¹ La forma en que se clasifican las neutropenias en nuestro país muestra un cambio entre el previo de Lazo-Páez y el presente. Esto ha orientado a cambios en los estudios complementarios que se les realizan a los pacientes.

Al 74% de los pacientes se le realizaron Inmunoglobulinas, a 34.8% aspirado de médula ósea, y a 44.1% algún estudio adicional como anticuerpos vacunales (16%) y citometría de flujo para poblaciones linfocitarias (28%). En el estudio de González (España) se obtuvieron anticuerpos antineutrófilos positivos en el 63,3%, y se realizó estudio de médula ósea en el 41,6%.¹⁸ En el estudio de Lazo Páez se realizó médula ósea en 30.4% de los pacientes.²⁰ En el de Turquía de Ozdemir se realizó aspirado de médula ósea en un 22.3%⁴

El abordaje de los pacientes con neutropenia se puede hacer en dos fases: una inicial, que implica el establecimiento de evolución y patrón (sostenida o cíclica, aguda o crónica), y una segunda, en la que se monitorean las repercusiones clínicas de la neutropenia a lo largo del tiempo. En aquellos pacientes que presenten neutropenia sintomática persistente el extenso diagnóstico diferencial, obliga a evaluar la reserva medular y a correlacionar la deficiencia de granulocitos con otros defectos del sistema inmune, o infecciones como el VIH (que puede asociarse a neutropenia hasta en el 75% de los casos),²² antes de que aparezcan complicaciones que amenacen la vida del paciente, secundarias a la etiología de la neutropenia.²³⁻²⁵

Algunas revisiones como la de Bernini, sugieren que la evaluación con aspirado de médula ósea podría ser requerida tan frecuentemente como la determinación de inmunoglobulinas, en particular en los casos de neutropenia crónica.²⁶

Se debe hacer énfasis en la etiología autoinmune;²¹ la neutropenia autoinmune de la infancia (NAI) se caracteriza por un bajo riesgo de infección bacteriana, tiene tendencia a la resolución espontánea y su aparición típica es antes de los 4 a 5 años de edad. Su diagnóstico se basa en la detección de estos auto-anticuerpos dirigidos contra el neutrófilo. Esta técnica es un desafío con experiencia confiable restringida a pocos laboratorios especializados. Hay prueba directa (anticuerpos anclados en los neutrófilos del paciente), prueba indirecta (que detecta anticuerpos en el suero del paciente

que reaccionan con los neutrófilos del donante) y también hay pruebas de aglutinación de granulocitos (GAT). La prueba más usada es la técnica de inmunofluorescencia de granulocitos, es una técnica laboriosa y lenta cuya sensibilidad varía significativamente.²⁷ Debido a la falta de pruebas precisas disponibles el diagnóstico diferencial de la neutropenia autoinmune es difícil en muchos lugares del mundo. En nuestro medio, este estudio no está disponible.

El patrón de infección en los pacientes neutropénicos motivó el uso de antibióticos profilácticos en el 26% de los casos, y de FECG en el 9.3%. En el estudio de González (España) el FECG se utilizó en 11.6% de los pacientes.¹⁸ Mismo porcentaje que el reportado por Lazo- Paéz.²⁰ Estos porcentajes fueron mayores a los reportados por Villalón (España), donde fue de un 6%.¹⁹

El uso de FECG en los pacientes con neutropenia crónica grave ha mostrado mejorar en forma significativa la sobrevida, disminuyendo la frecuencia y severidad de las infecciones, al estimular la proliferación y maduración de los granulocitos, y mejorar la fagocitosis y la actividad microbicida de los fagocitos.²⁸ Karapinar, 2016 reportan que el uso de FECG debe restringirse sólo en pacientes con neutropenias congénitas o arresto medular, además que debe iniciarse a una dosis baja de 3-5mcg/kg y que en su mayoría responden a dosis menores de 10mcg/kg.²⁹

En este estudio, el 65% de los pacientes resolvieron completamente la neutropenia en forma espontánea. Muy similar a lo reportado por González donde fue de 66.6%,¹⁸ y a lo reportado por Lazo- Páez donde fue de 52.2%.²⁰ En el caso del estudio turco el porcentaje de resolución de la neutropenia fue mucho mayor (96,8%),⁴ pero en este la mayor parte de las neutropenias eran postinfecciosas.

El estudio de Konieczek y colaboradores incluyó neutropenias agudas y crónicas y sus criterios difieren de los del presente estudio arroja conclusiones que deben ser tomadas en consideración: la neutropenia en los niños suele tener un curso benigno, pero el pronóstico depende en gran medida de la duración y la etiología. La historia, el curso clínico y los resultados de las pruebas auxiliares deben interpretarse cuidadosamente para identificar a los pacientes con neutropenia congénita, debido al mayor riesgo de complicaciones y la necesidad de tratar a los pacientes de este grupo.³⁰

Si bien, en los consensos de expertos anteriores consideraban repetir hemogramas periódicamente y realizar una serie de laboratorios adicionales⁵ es importante recalcar que la mayoría de estudios

reportan que muchos de los niños referidos por neutropenia aislada no progresan en gravedad y no requieren intervenciones de subespecialidad ni hospitalizaciones.²¹ Por lo tanto, el enfoque diagnóstico de la neutropenia debe tener en cuenta el amplio diagnóstico diferencial y la secuencia apropiada de pruebas de laboratorio para llevar a una conclusión correcta de manera oportuna y rentable. La solicitud de exámenes deben estar pensada y basada en una secuencia racional de pruebas de laboratorio. Antes de cualquier prueba de laboratorio, se recomienda una historia clínica detallada y un examen físico completo.⁷

David Dale, uno de los expertos en neutropenia sugiere que en el abordaje clínico de la neutropenia se debe obtener siempre una historia clínica completa. Las preguntas clave son:¹⁵

1. ¿La neutropenia es parte de una enfermedad aguda o se encontró en un examen de rutina?
Si se encontró en un examen de rutina y el paciente no está enfermo, hacer el diagnóstico puede ser controversial.
2. ¿Existen hemogramas previos? Establecer si la neutropenia es aguda (días a semanas) o crónica (meses a años)
3. ¿Cuál es el contexto clínico? ¿Un recién nacido? ¿Posiblemente una reacción a una droga? ¿Asociado con la quimioterapia del cáncer? ¿Parte de una enfermedad autoinmune, infecciosa o hereditaria en curso?
4. ¿Qué eventos clínicos han ocurrido: fiebre, úlceras orales, gingivitis, celulitis, úlceras anales o rectales, neumonía, abscesos y/o bacteriemia? ¿Cuál es la frecuencia? ¿Existe un patrón?
5. ¿Algún miembro de la familia tiene enfermedades o síntomas similares?

Se debe agregar de acuerdo las recomendaciones de Angelino el origen étnico y la consanguinidad.¹⁴ Cuando se habla de las infecciones documentar: momento de inicio, número, tipo, sitio, frecuencia, severidad o si las infecciones tienden a tener un patrón cíclico. Para el uso de medicamentos, preguntar por el tipo, la duración y la dosis.

Posteriormente, Dale recomienda realizar un examen físico detallado.¹⁵

1. Buscar evidencia de infección en la piel, las vías respiratorias, el área abdominal y perirrectal.
2. Determinar si hay linfadenopatía o hepatoesplenomegalia
3. Examinar cuidadosamente en busca de anomalías congénitas (características dismórficas, desarrollo psicomotor, anomalías esqueléticas, albinismo, verrugas, función cardíaca, síntomas neurológicos)

4. Hallazgos como: antropometría

Esto es importante pensando en neutropenias asociados a EII, trastornos nutricionales (vitamina B12, folato, otros), trastornos metabólicos (glucogenosis, acidemias orgánicas). ⁵

Al evaluar el hemograma, es importante analizar cada linaje celular, si los recuentos son estables o se desplazan hacia arriba o hacia abajo a lo largo del tiempo. La neutropenia combinada con anemia y/o trombocitopenia sugiere una enfermedad autoinmune o infecciosa o tal vez un trastorno generalizado de insuficiencia medular. La neutropenia y la trombocitopenia son comunes con la esplenomegalia. La neutropenia y la linfopenia ocurren en enfermedades autoinmunes y neutropenia idiopática. Neutropenia severa y linfopenia severa pueden ser EII. Además, se deben revisar otros datos de laboratorio y estudios de imágenes si se les han realizado al paciente previamente. ¹⁵

Para determinar la severidad y duración de la neutropenia, al menos tres determinaciones durante tres meses son un mínimo. Si se considera la posibilidad de una neutropenia cíclica, se deben buscar antecedentes familiares, recuentos anteriores de neutrófilos muy variables o fiebre o úlceras bucales recurrentes, entonces se debe obtener un hemograma completo y un recuento diferencial al menos tres veces por semana durante cuatro a seis semanas (es decir, más de uno, preferiblemente dos, ciclos de 21 días). Pero la frecuencia de esta patología es rara alrededor del mundo. En estos pacientes, a menudo se producen oscilaciones recíprocas de monocitos; los números de reticulocitos, linfocitos, eosinófilos y plaquetas también pueden mostrar una variación cíclica. ^{13, 31}

Probablemente, uno de los estudios más controversiales sea la necesidad de realizar un aspirado de médula ósea. Se ha considerado valioso para identificar anomalías en la mielopoyesis, ya que permite identificar la etapa del defecto en la mielopoyesis que causa la neutropenia. Por ejemplo, los pacientes con neutropenia congénita grave debida a mutaciones en ELANE o HAX1 suelen tener una "detención de la maduración" con una cantidad generosa de promielocitos pero solo unas pocas células mieloides maduras. En pacientes con neutropenia cíclica, la celularidad de la médula y el recuento diferencial de la médula dependen del momento del ciclo de los neutrófilos cuando se obtiene la muestra. De hecho, el muestreo en serie muestra la respuesta proliferativa y la acumulación de neutrófilos maduros en la médula que precede a la fase de recuperación de

neutrófilos en la sangre. El paciente es tratado con factores de crecimiento hematopoyético, con el fin de tener una referencia específica del paciente para comparaciones posteriores.¹³

El otro estudio muy controversial es el uso de anticuerpos anti-neutrófilo en la evaluación de estos pacientes. En la NCA en niños pequeños se estima que alrededor de 1 de 3 se resolverá espontáneamente. Por lo tanto, si no hay repercusión clínica en la vida del niño este estudio podría no ser necesario en esta población.

El valor de las pruebas genéticas para el diagnóstico de la neutropenia está aumentando rápidamente a medida que los trastornos de la biología mieloide determinados genéticamente se describen con mayor precisión. Sin embargo, en países de recursos limitados como el nuestro deben ser limitados para casos muy particulares y después de una valoración por un inmunólogo o un hematólogo en un centro de referencia especializado dado que son estudios de muy alto costo y deben ser interpretados con cautela y amplio conocimiento. En los casos en los que se realizan el profesional debe ser capaz de establecer un plan de tratamiento y proveer consejo genético a la familia.¹³

El uso de FEC debe ser limitado a especialistas en inmunología y hematología en centros especializados, de acuerdo con Dale.¹⁵

Durante muchos años no se ha identificado un tratamiento eficaz para la neutropenia; los pilares de la atención han sido una buena higiene, la observación de los primeros signos de infección y el tratamiento con antibióticos cuando se producen estas infecciones.¹⁶

El uso del FECG es un tratamiento efectivo, pero debe ser reservado para pacientes con fiebres recurrentes de causa no identificada o infecciones frecuentes y/o graves, úlceras o gingivitis recurrentes (con riesgo de pérdidas de piezas dentales).¹⁶ Se muestra en este estudio una franca disminución del FECG en nuestro medio con respecto al estudio previo de Lazo-Paez y parece que esto no afectó la evolución de los pacientes. Las fiebres recurrentes, la celulitis, los abscesos, la sinusitis, la neumonía y las infecciones perirrectales son criterios más firmes para recomendar el tratamiento a largo plazo con FECG en pacientes con neutropenia crónica grave sintomática. Como se menciona previamente, esas dosis efectivas de FECG varían según el diagnóstico (expresadas como mcg/kg/día y administradas diariamente, en días alternos o tres veces por semana) según la patología.

Los efectos adversos reportados son dolor óseo, artralgias, mialgias y cefalea que comienzan pocas horas después de las inyecciones. Hay eventos adversos menos comunes que incluyen trombocitopenia, brotes, reacciones en el sitio de la inyección, vasculitis y glomerulonefritis. También se reporta disminución de la densidad ósea y osteoporosis, pero las fracturas patológicas son poco comunes. La posibilidad de aumentar el riesgo de leucemia mieloide también debe discutirse con cada paciente. Los pacientes con neutropenia congénita grave tienen un alto riesgo de evolucionar a SMD y LMA y ciertas mutaciones de ELANE parecen conllevar un riesgo mucho mayor también.¹⁶

Limitaciones/ Fortalezas del estudio:

Las propias de un estudio retrospectivo, observacional. El número discreto de pacientes a estudiar (por lo que el poder estadístico va a ser bajo). El análisis de un único centro (aún y cuando este sea el centro de referencia nacional) puesto que además algunos pacientes podrían estar siendo abordados por pediatras en centros periféricos o en hospitales de adultos en el caso de los mayores de 13 años.

Existe una gran diversidad entre los criterios de inclusión y exclusión de los estudios comparativos, así que las poblaciones no son homogéneas lo que dificultan comparaciones válidas. El ideal sería establecer un estudio multicéntrico con criterios muy establecidos. Se requieren futuros estudios prospectivos y estructurados para evaluar mejor la prevalencia de las diferentes formas de neutropenia en la población pediátrica general.

Es importante establecer que al haber un estudio previo en nuestro país permite ver cómo han ido cambiando el manejo de estos pacientes a través del tiempo. Esto podría permitir descentralizar la atención en un futuro y establecer criterios de referencia más confiables.

Conclusiones:

La neutropenia sigue siendo una enfermedad que preocupa a los pediatras y requiere varias investigaciones de laboratorio, un seguimiento prolongado y, en algunos casos, métodos moleculares avanzados.¹⁴

La gran mayoría de los pacientes neutropénicos estudiados tiene un curso clínico benigno caracterizado por pocas hospitalizaciones y una intervención farmacológica relativamente simple. El

seguimiento de estos pacientes puede ser realizado por el Pediatra en los hospitales regionales; siempre teniendo en cuenta que los que se salgan de estas características típicas deben ser estudiados a fondo. Al haber más estudios disponibles en el mundo y nuestro país la neutropenia ya no es el desafío que alguna vez fue para los médicos. Es importante realizar una adecuada historia clínica y un minucioso examen físico.

Como lo establece Dale, también en nuestro país, el mayor desafío ahora es proporcionar información verdaderamente útil en el "punto de atención" a los médicos, pacientes y familias cuando la necesiten.

Bibliografía:

1. Kolaczowska, E. & Kubes, P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159–75.
2. Liew PX, Kubes P. The neutrophil's role during health and disease. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1223–48
3. Coates T. Overview of neutropenia in children and adolescents. Uptodate. 2019.
4. Ozdemir ZC, Kar YD, Kasaci B, Bor O. Etiological causes and prognosis in children with neutropenia. *North Clin Istanbul*. 2021;8(3):236–42.
5. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, et al. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica): Guidelines for Diagnosis of Neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(1):10–7.
6. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):26.
7. Frater JL. How I investigate neutropenia. *Int J Lab Hematol*. 2020;42 Suppl 1(S1):121–32.
8. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev*. 2008;29(1):12–23
9. Atallah-Yunes SA, Ready A, Newburger PE. Benign ethnic neutropenia. *Blood Rev*. 2019;37
10. Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol*. 2015;6(1):15–24.
11. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev*. 2013;34(4):173–84.
12. Van den Berg JM, Kuijpers TW. Educational paper: Defects in number and function of neutrophilic granulocytes causing primary immunodeficiency: Defects in number and function

- of neutrophilic granulocytes causing primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2011;170(11):1369–76.
13. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol* [Internet]. 2013;50(3):198–206
 14. Angelino G, Caruso R, D'Argenio P, Calò Carducci FI, Pascone R, Lanciotti M, et al. Etiology, clinical outcome, and laboratory features in children with neutropenia: analysis of 104 cases. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2014;25(3):283–9.
 15. Dale DC. How I diagnose and treat neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(1):1–4.
 16. Dale DC, Bolyard AA. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(1):46–53.
 17. Mahajan A, Kumar V, Sindhwani SP, Chhapola V. Clinical profile and short term outcome of children with neutropenia. *Indian J Pediatr*. 2019;86(11):1017–20.
 18. H. González García, C. Ovalle Álvarez, R. Herráiz Cristóbal, et al. Neutropenia en la infancia: experiencia de 15 años en un hospital terciario. *Bol Pediatr*. 2017;57: 9-19.
 19. Villalón M. Estudio evolutivo de una serie de casos de neutropenia autoinmune infantil. Trabajo Final de Graduación. Universidad de Valladolid. 2021.
 20. Lazo Páez A, Porras Madrigal O. Caracterización de pacientes pediátricos con neutropenia enviados a un hospital de referencia. *Acta Med Costarric*. 2010;52(2).
 21. Nagalapuram V, McCall D, Palabindela P, Howard TH, Bemrich-Stolz C, Lebensburger J, et al. Outcomes of isolated neutropenia referred to pediatric hematology-oncology clinic. *Pediatrics*. 2020;146(4)
 22. Kuritzkes DR. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis*. 2000;30(2):256–60.
 23. Lima CSP, Paula EV, Takahashi T, Saad STO, Lorand-Metze I, Costa FF. Causes of incidental neutropenia in adulthood. *Ann Hematol*. 2006;85(10):705–9.
 24. Palmblad J, Papadaki HA. Chronic idiopathic neutropenias and severe congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(1):8–14.
 25. Papadaki HA, Eliopoulos AG, Kosteas T, Gemetzi C, Damianaki A, Koutala H, et al. Impaired granulocytopoiesis in patients with chronic idiopathic neutropenia is associated with increased apoptosis of bone marrow myeloid progenitor cells. *Blood*. 2003;101(7):2591–600.

26. Bernini JC. Diagnosis and management of chronic neutropenia during childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43(3):773–92.
27. Farruggia P, Fioredda F, Puccio G, Onofrillo D, Russo G, Barone A, et al. Idiopathic neutropenia of infancy: Data from the Italian Neutropenia Registry. *Am J Hematol.* 2019;94(2):216–22
28. Lehrnbecher T, Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia: Review. *Br J Haematol.* 2002;116(1):28–56.
29. Karapinar TH, Oymak Y, Ay Y, Köker SA, Töret E, Hazan F, et al. Chronic neutropenia in childhood: Experience from a single center. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(1)
30. Konieczek J, Bartoszewicz N, Richert Przygońska M, Cheremska E, Węgrzyn E, Dąbrowska A, et al. Clinical spectrum of neutropenia in children — analysis of 109 cases. *Acta Haematol Pol.* 2021;52(6):558–65
31. Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012(1):174–82