

11237
570
29

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital de Pediatría

ABR. 10 1993
SECRETARIA DE EDUCACION
PUBLICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

RIESGO RELATIVO DE INFECCION EN LOS PACIENTES
CON ANEMIA APLASTICA ADQUIRIDA SEVERA.

T E S I S

Que para obtener el Título de

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

p r e s e n t a

DR. EDUARDO GONZALEZ BARBOSA



Tutor: Dra. Herminia Benítez Aranda

México, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

RESUMEN:

Se estudiaron la gravedad, mortalidad y el riesgo relativo de infección en los - pacientes pediátricos con diagnóstico de certeza de anemia aplásica adquirida severa (AAAS), de acuerdo a la severidad de la neutropenia. Se formaron dos grupos: Grupo A (n=16) con neutrófilos absolutos $\leq 200/\text{mm}^3$. Grupo B (n=6) con neutrófilos absolutos entre 200 y $500/\text{mm}^3$. Se registraron todos los episodios ocurridos al comparar los grupos; los pacientes del grupo A presentaron 1º, infecciones graves con $\text{RR}=8.8$ ($p=0.001$) 2º, infecciones bacterianas más frecuentes con $\text{RR}=6.44$ ($p=0.01$) 3º, la mortalidad fué de 78%, 4º, todos los pacientes del grupo B están vivos al momento del estudio.

We study the severity, mortality and the relative risk (RR) for infection in pediatric patient with severe acquired aplastic anemia. According to the granulocytopenia they formed two groups: Group A: (n=16) with granulocytes $\leq 200/\text{mm}^3$, Group B (n=6): with granulocytes between 200 and $500/\text{mm}^3$.

The RR for severe infection was 8.8 ($p=0.001$) in patients of group A; the RR for bacterials infections was 6.44 ($p=0.01$) in group A and the mortality rate of 78%. All patients in group B are alive.

ANTECEDENTES:

La anemia aplásica (AA) es una alteración hematológica caracterizada por hipofunción de la médula ósea (MO), manifestada por una producción inadecuada de eritrocitos, granulocitos y plaquetas (1).

La AA puede ser constitucional y adquirida. La AA constitucional incluye a la AA de Fanconi, disqueratosis congénita y el Síndrome de Schwachman-Diamond-Osky (2).

La anemia aplásica adquirida (AAA) fué descrita por primera vez por Erlich en 1888 (3, 4)

En la población pediátrica con AAA el 53% no tiene un agente etiológico conocido y se considera a la AAA como idiopática. En el grupo restante se ha identificado a medicamentos, disolventes y virus como agentes causantes de AAA. Estos son cloramfenicol (28%), hepatitis (4%), anticonvulsivantes (3%), disolventes (2%), sulfonamidas (1%), insecticidas (1%), infecciones por microorganismos (1%) y otros (6%), (4).

La incidencia de AAA varía de 2 a 25 casos por millón por año, estos datos son estimativos y dependen del área geográfica (5, 8, 9).

En el Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela, el Hospital Nacional de Niños de San José Costa Rica, en los Hospitales Sotero del Río y Arriarán de Chile y en el Hospital de Niños de Buenos Aires, Argentina, se registraron: 0.12, 0.14, 0.17, 0.32 y 0.56 casos respectivamente de AAA por cada 1000 egresos. Sin embargo, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, Instituto Nacional de Pediatría, El Departamento de Pediatría de la Clínica Hospital del Instituto Mexicano del Seguro So

cial C 14 de Veracruz y del Hospital Infantil de México: "Federico Gómez"; se registraron respectivamente: 0.70, 0.91, 1.04 y 1.10 casos de AA por cada 1,000 egresos (5).

Como puede observarse, en los países arriba mencionados, es posible que México se encuentre en el grupo de las Naciones con mayor frecuencia de esta enfermedad, teniendo en cuenta la elevada incidencia encontrada en los diferentes Hospitales en los que se investiga específicamente este problema (5).

El cloramfenicol es el prototipo de los medicamentos que la literatura mundial coincide en señalar como la causa más frecuente de AAA (3-5, 10), sin embargo, en nuestro medio se ha señalado la importancia de los insecticidas en la génesis de la AAA (3, 4, 8, 13).

Se ha publicado que a medida que disminuye el número de neutrófilos absolutos por abajo de $500/\text{mm}^3$ aumenta la incidencia de mortalidad secundaria a infección (6, 12, 14).

La muerte por AA es muy elevada y antes del trasplante de M0 y del empleo de los inmunosupresores era del 91% en los pacientes con anemia aplásica adquirida severa (AAAS) (4, 5, 9, 10).

La AAA se clasifica en leve, moderada y severa y los criterios de severidad fueron mencionados por primera vez por Dorantes y cols. en 1965 y adoptados por Camitta y el grupo Internacional para el estudio de la AA e incluyen el estudio de sangre periférica y de M0. 1.- Sangre periférica: a) Neutrófilos absolutos menores de $500/\text{mm}^3$; b) Plaquetas menores de $20,000/\text{mm}^3$; c) Reticulocitos menores de 1%. 2.- M0 con hipocelularidad severa con menos del 30% de las células hematopoyéticas residuales exis-

tentes. Dos o más criterios en sangre periférica y/o el criterio de M0, establecen el diagnóstico de AAAS (2, 4, 5, 7).

Boday y cols. observaron en 1966 que la frecuencia de bacteremia es más elevada cuando el recuento de granulocitos absolutos es menor de $100/\text{mm}^3$. Se observan índices más elevados de infección nosocomial cuando mayor es la duración de la neutropenia (6, 14).

Además de la granulocitopenia existen otros factores de riesgo como son las alteraciones en piel y mucosas que favorecen que agentes microbianos colonicen al organismo por focos locales de infección o colonización por dispositivos de acceso intravenoso que aumentan la infección por gram positivos (6, 14).

Schiff y cols. demostraron que por lo menos más del 80% de los microorganismos participantes en la infección podrían ser aislados de la flora del propio paciente (6, 14).

Aproximadamente el 85% de los pacientes neutropénicos que presentan fiebre se debe a bacterias gram positivas o negativas (6, 14).

En pacientes pediátricos con granulocitopenia severa estudiados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, aproximadamente el 70% de los microorganismos son por gram negativos.

Sin embargo, la literatura internacional menciona al *Staphylococcus aureus* como al agente patógeno principal, debido al uso de catéteres. (6, 14, 18, 19).

Los microorganismos gram negativos causan infección más grave poniendo en peligro la vida del paciente granulocitopénico en 10 al 16% (*E. coli* y

Klebsiella sp.) (6, 14, 18, 19).

Los pacientes granulocitopénicos son susceptibles de infección causada por varios patógenos menos comunes como hongos, virus y protozoarios (6, 14, 18, 19).

La infección por hongos es rara en los pacientes con granulocitopenia y fiebre reciente, sin embargo es la causa de morbimortalidad en los pacientes con granulocitopenia grave (menor de $100/\text{mm}^3$) y más prolongada (más de dos semanas) (6, 14, 18, 19).

Otros factores de riesgo para el desarrollo de la infección micótica son las hospitalizaciones prolongadas, administración de antibióticos de amplio espectro, lesiones de las mucosas y administración de corticoesteroides. Cándida y Aspergillus son los más frecuentes (6, 14, 18, 19).

FIEBRE Y GRANULOCITOPENIA:

En niños granulocitopénicos, los episodios febriles deben ser considerados como causa infecciosa y la fiebre puede ser el único signo de infección. En 344 pacientes con granulocitopenia e infección, los signos físicos de exudado, fluctuación, ulceración, calor, tumefacción o adenopatía inguinal fueron escasos y frecuentemente estaban ausentes independientemente de la infección (6, 14).

La neumonía es la infección que conlleva mayor índice de mortalidad, siendo difícil su diagnóstico. En pacientes granulocitopénicos con neumonía por gram negativos, se encontró lo siguiente: 30% carecían de estertores, 50 a 60% presentaron disminución de la tos, esputo y signos de consolidación, 30% de las radiografías de tórax fueron normales y no presentaron datos de infección el 55% de los pacientes (6, 14).

Además del examen físico cuidadoso al inicio de la fiebre, se debe prestar atención especial a los sitios como bucofaringe, axilas, región perianal y regiones de procedimientos anteriores (punción venosa y aspirado de MO), ya que pueden ser origen de infecciones graves (6, 14).

Killner y cols., observaron que en los pacientes con AAAS los cuadros febriles correspondieron en un 60% a infecciones de vías aéreas superiores, siendo la faringoamigdalitis una de las causas más frecuentes, seguida por otitis media, otomastoiditis, infección de partes blandas periauriculares o celulitis de las paredes de la boca. De 117 cultivos realizados, 54% fueron bacterias gram positivas y 45.6% por gram negativas. Se observó que en pacientes con faringe clínicamente normal, en 86 cultivos practicados, 40.6% resultaron positivos (17).

En nuestro medio, la infección continúa siendo la principal causa de muerte. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, los agentes infecciosos más frecuentes son las enterobacterias y las *Pseudomonas* sp., si bien la frecuencia de *Staphylococcus aureus* aumenta significativamente a expensas de los cultivos de secreciones de infecciones de la piel (16).

El proceso infeccioso agrava las condiciones hematológicas del paciente con AAAS, haciendo más grave la anemia y las alteraciones de la hemostasia, la cual lleva a un mayor abatimiento de los neutrófilos (17).

OBJETIVOS:

a) OBJETIVO GENERAL

Conocer la incidencia, gravedad y letalidad de las infecciones en los pacientes pediátricos con AAAS, de acuerdo al número de neutrófilos absolutos.

b) OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer la incidencia de las infecciones en los pacientes con AAAS según el grado de granulocitopenia.
2. Conocer la gravedad de la infección de acuerdo al grado de granulocitopenia.
3. Los gérmenes más frecuentes en las infecciones.
4. Conocer la letalidad por infección de los pacientes con AAAS

HIPOTESIS:

a) **GENERAL**

El riesgo de infección en los pacientes en edad pediátrica con AAAS - será: mayor si la neutropenia es menor de $200/\text{mm}^3$ y menor si la neutropenia es mayor de 200, pero menor de $500/\text{mm}^3$.

b) **ESPECIFICOS:**

1. La incidencia de infección será mayor en los pacientes con neutropenia menor de $200/\text{mm}^3$.
2. La severidad de la infección será mayor en los pacientes con neutropenia menor de $200/\text{mm}^3$.
3. La letalidad de la infección será mayor en los pacientes con neutropenia menor de $200/\text{mm}^3$.

JUSTIFICACION:

En el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atiende a pacientes con diagnóstico de certeza de AAAS y siendo la infección una de las principales causas de muerte, es necesario conocer el riesgo de acuerdo a la estratificación de la severidad de la granulocitopenia en este tipo de pacientes para el inicio del tratamiento oportuno.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Si la mortalidad en la AAAS es del 95% y las causas más importantes son la infección y el sangrado; es importante conocer el riesgo de infección en estos pacientes de acuerdo a la estratificación de la severidad de la neutropenia.

TIPO DE ESTUDIO:

De cohorte, retro-prospectivo, con casos prevalentes e incidentes.

GRUPOS QUE SE ESTUDIARON:

Grupo A: Pacientes con neutropenia menor de $200/\text{mm}^3$.

Grupo B: Pacientes con neutropenia mayor de $200/\text{mm}^3$, pero menor de $500/\text{mm}^3$.

GRUPOS DE ESTUDIO:

a) Criterios de inclusión:

- 1.- Todos los niños de 2 a 16 años de edad con diagnóstico de certeza de AAAS de primera vez y que cursaron con proceso infeccioso agregado.
- 2.- Todos los niños de 2 a 16 años de edad con diagnóstico de certeza de AAAS controlados en la consulta externa del Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y que cursaron con proceso infeccioso agregado.

b) Criterios de exclusión:

- 1.- No se incluyeron a los niños con AA congénita.
- 2.- No se incluyeron a los niños con aplasia medular secundaria a quimioterapia.
- 3.- No se incluyeron a los niños con AA secundaria a tuberculosis, hemoglobinuria paroxística nocturna y salmonelosis.

MATERIAL Y METODOS:

El presente estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en pacientes con diagnóstico de certeza de AAAS que acuden a la consulta externa y de hospitalización del Servicio de Hematología, que tiene un área de influencia de los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Distrito Federal (área sur).

De junio de 1989 a noviembre de 1992, se estudiaron a todos los pacientes pediátricos de 2 a 16 años de edad, con diagnóstico de certeza de AAAS que cursaron con proceso infeccioso agregado.

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de certeza de AAAS en forma retrospectiva, así como se estudiaron en forma prospectiva los episodios de infección en los mismos grupos de pacientes. Se localizaron los focos infecciosos y se tomaron cultivos (hemocultivos, coprocultivos, urocultivos, cultivos por punción aspiración) de los mismos. Se inició tratamiento específico cuando se pudo y empírico en los otros casos, de acuerdo al protocolo de manejo del paciente inmunocomprometido vigente en nuestro hospital (20). Ante la sospecha del proceso infeccioso, se tomó biometría hemática completa con reticulocitos y plaquetas para verificar la severidad de la neutropenia y se admitió al paciente en el grupo correspondiente. Como grupo A muy severo (neutropenia menor de $200/\text{mm}^3$) y en el grupo B severo (neutropenia mayor de 200 pero menor de $500/\text{mm}^3$). Se controló la evolución de la fiebre y la respuesta al tratamiento específico o empírico instituido. En caso de evolución desfavorable se registró el grado de morbilidad o de letalidad durante el período de infección.

El control de la biometría hemática se realizó en forma semanal si el pa-

ciente estuvo hospitalizado por más de una semana y con control antes de ser evaluada su alta o curación cuando se encontraba en la consulta externa.

En caso de fiebre sin foco infeccioso detectado y con cultivos negativos, se consideró curado si el paciente presentó remisión de su cuadro febril por 5 días consecutivos independientemente de la severidad de la neutropenia.

RESULTADOS:

Se estudiaron retro-prospectivamente a 20 niños con diagnóstico de certeza de AAAS, siendo 16 del sexo masculino (80%) y 4 del sexo femenino (20%), cuyas edades comprendieron de 3 a 15 años.

Se formaron dos grupos de acuerdo al número de neutrófilos absolutos. En el grupo A (14 pacientes) quedaron incluidos los niños con AAA muy severa y que cursaron con menos de 200 neutrófilos absolutos por mm^3 y el grupo B (6 pacientes) quedó constituido por niños con AAA severa, quienes cursaron con más de 200 pero con menos de 500 neutrófilos por mm^3 .

Todos los pacientes fueron seguidos desde el momento de su diagnóstico de certeza hasta la fecha del estudio o hasta el momento de su defunción. El seguimiento fue de 2,148 días para el grupo A con un promedio de 153 días, mínimo de 29 días y máximo de 393 días y de 2,484 días para el grupo B con un promedio de 414 días, mínimo de 144 y máximo de 810 días.

En relación al número total de hospitalizaciones de acuerdo a cada uno de los grupos, se presentaron 55 hospitalizaciones en el grupo A con un promedio de 3.9, mínimo de 1 y máximo de 15 hospitalizaciones, así como 9 hospitalizaciones en el grupo B con promedio de 1.5, mínimo de 1 y máximo de 2 hospitalizaciones para los niños de este grupo.

Del total de las hospitalizaciones en los pacientes del grupo A, 20 fueron por procesos infecciosos, 18 por sangrado y 17 por infección y sangrado, en tanto que en los pacientes del grupo B, 2 se debieron a infección, 3 a sangrado y 4 a infección y sangrado.

El tiempo total en días de hospitalización para cada grupo fué de 1,143 días, promedio 81.6 días, mínimo de 13 días y máximo de 196 días para el

grupo A, con 215 días, promedio de 36 días, mínimo de 16 y máximo de 60 días para las hospitalizaciones del grupo B.

En los pacientes del grupo A se presentó un total de 100 procesos infecciosos, de los cuales, 29 fueron infecciones graves (septicemias). Los gérmenes más frecuentes aislados en este grupo de pacientes fueron en hemocultivos: *Staphylococcus aureus* (3), *Staphylococcus coagulasa negativa* (2), *Klebsiella pneumoniae* (2), *Pseudomonas aeruginosa* (1), *E. coli* (1), *Aeromonas hydrophila* (1) y *Streptococcus viridans* en (1). Urocultivo: *E. coli* (3), *Klebsiella* sp. (2), *Staphylococcus aureus* (1) y *Staphylococcus coagulasa negativa* (1). Cultivos por punción aspiración: *Staphylococcus aureus* (4), *Pseudomonas* sp. (2), *E. coli* (1), *Staphylococcus coagulasa negativa* (1). Coprocultivo: *Shigella flexneri* (1).

Las infecciones micóticas se documentaron en 3 pacientes y las virales en 16, reportándose serología positiva para Citomegalovirus en 2 pacientes.

La mortalidad en este grupo de pacientes fue del 78.5% (4 pacientes) por proceso infeccioso y 21.5% (2 pacientes) por hemorragia intracerebral.

En el grupo B se presentó un total de 12 procesos infecciosos y ninguno de ellos grave. Del total de las infecciones en este grupo de pacientes B fueron bacterianas, 3 virales y 1 micótica. No se reportó ninguna defunción en este grupo de pacientes, al momento del estudio están vivos y en control en la consulta externa.

CUADRO 1. PACIENTES CON ANEMIA APLASTICA ADQUIRIDA SEVERA, POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.

GRUPOS DE EDAD	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
3a - 5a	1	5	0	0	1	5
5a1m - 10a	6	30	1	5	7	35
10a1m - 15 a	9	45	3	15	12	60
TOTAL	16	80	4	20	20	100

CUADRO 2. TIEMPO TOTAL DE SEGUIMIENTO (DIAS) PARA CADA GRUPO.

GRUPO	Nº DE PAC.	TOTAL SEG.	PROMEDIO
A (Muy severa)	14	2,148	153.4
B (Severa)	6	2,484	414.0

CUADRO 2A. TIEMPO TOTAL DE SEGUIMIENTO (DIAS) PARA CADA GRUPO COMO MINIMO, MEDIO, MAXIMO.

GRUPO	MINIMO	MEDIO	MAXIMO
A (muy severa)	29.000	125.500	393.000
B (severa)	144.000	274.000	810.000

CUADRO 3. NUMERO TOTAL DE HOSPITALIZACIONES PARA CADA GRUPO.

GRUPO	Nº DE PAC.	TOTAL	PROMEDIO
A (Muy severa)	14	55	3,929
B (Severa)	6	9	1,500

CUADRO 3A. NUMERO TOTAL DE HOSPITALIZACIONES PARA CADA GRUPO COMO MINIMO, MEDIO Y MAXIMO.

GRUPO	MINIMO	MEDIO	MAXIMO
A (Muy severa)	1.000	3.000	15.000
B (Severa)	1.000	1.500	2.000

Valor de p = 0.031

CUADRO 4. NUMERO TOTAL DE HOSPITALIZACIONES POR INFECCION PARA CADA GRUPO.

GRUPO	Nº DE PAC.	TOTAL	PROMEDIO
A (Muy severa)	14	20	1.956
B (Severa)	6	2	0.333

CUADRO 4A. NUMERO TOTAL DE HOSPITALIZACIONES POR INFECCION COMO MINIMO, MEDIO Y MAXIMO.

GRUPO	MINIMO	MEDIO	MAXIMO
A (Muy severa)	0.000	1.000	4.000
B (Severa)	0.000	0.000	1.000

Valor de p = 0.791

CUADRO 5. NUMERO DE HOSPITALIZACIONES POR SANGRADO PARA CADA GRUPO.

GRUPO	Nº DE PAC.	TOTAL	PROMEDIO
A (Muy severa)	14	18	1.286
B (Severa)	6	3	0.300

CUADRO 5A. NUMERO TOTAL DE HOSPITALIZACIONES POR SANGRADO COMO MINIMO, MEDIO Y MAXIMO.

GRUPO	MINIMO	MEDIO	MAXIMO
A (Muy severa)	0.000	1.000	4.000
B (Severa)	0.000	0.500	1.000

Valor de $p = 0.107$

CUADRO 6. NUMERO TOTAL DE HOSPITALIZACIONES TANTO POR INFECCION COMO POR SANGRADO EN AMBOS GRUPOS.

GRUPO	Nº DE PAC.	TOTAL	PROMEDIO
A (Muy severa)	14	17	1.214
B (Severa)	6	4	0.667

CUADRO 6A. NUMERO TOTAL DE HOSPITALIZACIONES TANTO POR INFECCION COMO POR SANGRADO EN AMBOS GRUPOS COMO MINIMO, MEDIO Y MAXIMO.

GRUPO	MINIMO	MEDIO	MAXIMO
A (Muy severa)	0.000	1.000	10.000
B (Severa)	0.000	1.000	1.000

Valor de $p = 0.85$

CUADRO 7. TIEMPO TOTAL DE HOSPITALIZACION (EN DIAS) PARA CADA GRUPO

GRUPO	Nº DE PAC.	TOTAL	PROMEDIO
A (Muy severa)	14	1,143	81.643
B (Severa)	6	218	36.333

CUADRO 7A. TIEMPO TOTAL DE HOSPITALIZACION (EN DIAS) PARA CADA GRUPO COMO MINIMO, MEDIO Y MAXIMO.

GRUPO	MINIMO	MEDIO	MAXIMO
A (Muy severa)	13.000	67.000	196.000
B (Severa)	16.000	35.000	60.000

Valor de p = 0.831

CUADRO 8. NUMERO TOTAL DE INFECCIONES PARA CADA CATEGORIA.

GRUPO	Nº DE PAC.	TOTAL INF.	PROMEDIO
A (Muy severa)	14	100	7,143
B (Severa)	6	12	2.000

Valor de p = 0.0155

CUADRO 9. NUMERO DE INFECCIONES GRAVES POR GRUPO.

GRUPO	Nº DE PAC.	TOTAL INF.	PROMEDIO
A (Muy severa)	14	29	2.071
B (Severa)	6	0	0.000

RR: 10.7
Valor de p = 0.014

CUADRO 10. INFECCIONES BACTERIANAS POR CADA GRUPO.

GRUPO	Nº DE PAC.	TOTAL INF.	PROMEDIO
A (Muy severa)	14	79	5.643
B (Severa)	6	8	1.333

RR: 8.86
Valor de p = 0.019

CUADRO 11. INFECCIONES VIRALES POR CADA GRUPO.

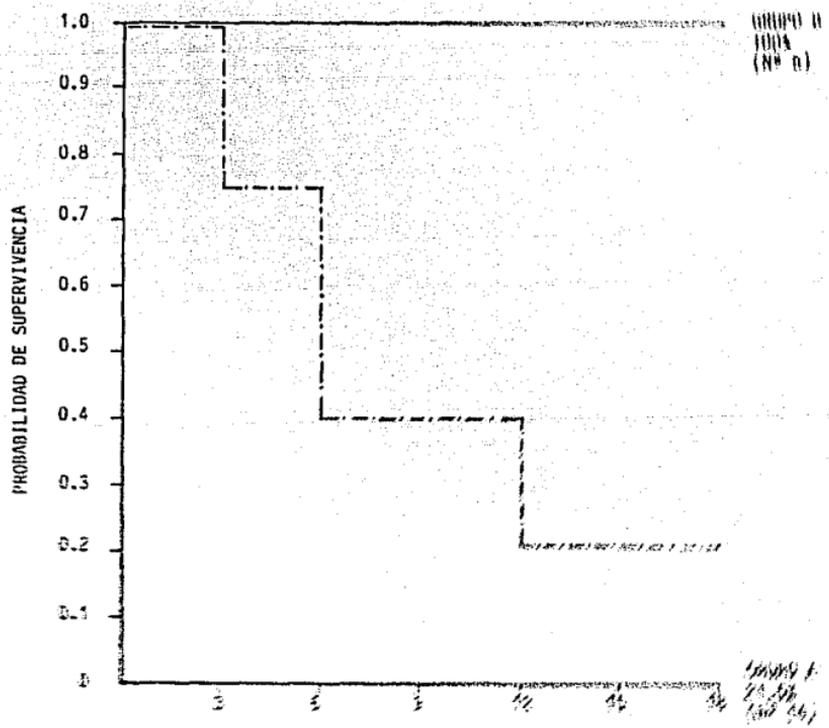
GRUPO	Nº DE PAC.	TOTAL INF.	PROMEDIO
A (Muy severa)	14	16	1,143
B (Severa)	6	3	0.500

RR: 1.22
Valor de p = 0.79

CUADRO 12. GERMENES MAS FRECUENTES EN LOS PACIENTES CON AAAS.

GRUPO A		GRUPO B
BACTERIAS:		BACTERIAS:
a) <u>HEMOCULTIVOS</u>		a) <u>HEMOCULTIVOS</u>
- Staphylococcus aureus:	3	Se reportaron negativos
- Staphylococcus coagulasa negativo:	2	
- Klebsiella pneumoniae:	2	
- Pseudomonas aeruginosa:	1	
- E. coli:	1	
- Bacillus sp.	1	
- Clostridium sp:	1	
- Aeromona hydrofila:	1	
- Streptococcus viridans:	1	
b) <u>UROCULTIVOS:</u>		b) <u>UROCULTIVOS:</u>
- E. coli:	3	Se reportaron negativos
- Klebsiella sp:	2	
- Staphylococcus aureus:	1	
- Staphylococcus coagulasa negativo:	1	
c) <u>CULTIVOS POR PUNCION ASPIRACION</u>		c) <u>CULTIVOS POR PUNCION ASPIRACION</u>
- Staphylococcus aureus:	4	- Staphylococcus aureus: 1
- Pseudomonas sp:	2	
- E. coli:	1	
- Staphylococcus coagulasa negativo:	1	
d) <u>COPROCULTIVOS:</u>		d) <u>COPROCULTIVOS:</u>
- Shigella flexneri:	1	Se reportaron negativos
		e) <u>EXUDADO FARINGEO</u>
		- Streptococcus pneumoniae: 1

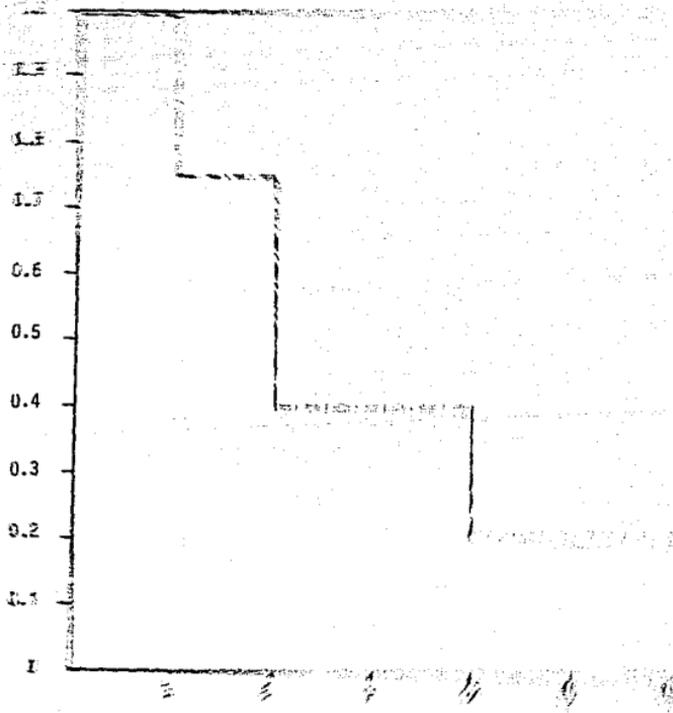
GRAFICA 1. CURVA DE SUPERVIVIA EN LOS AÑOS SIN AÑOS



GRUPO I: _____

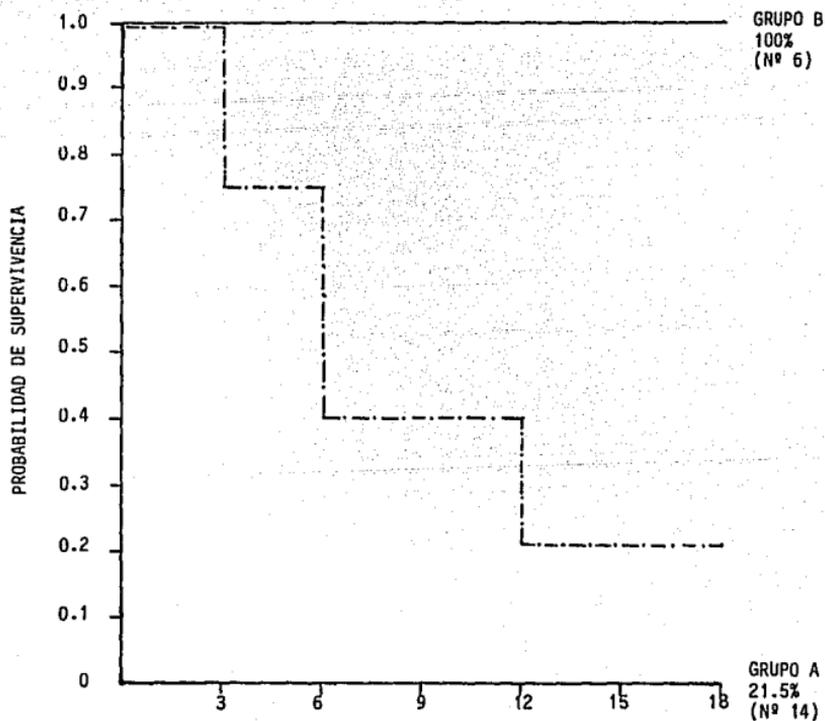
GRUPO II: _____

PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA



WAS [unclear]
[unclear]

GRAFICA 1. CURVA DE SOBREVIDA EN LOS NIÑOS CON AAAS



AAAS (GRUPO B): _____

AAA MUY SEVERA (GRUPO A) - - - - -

DISCUSION:

Como ya está descrito en la literatura mundial en lo que se refiere a la edad más frecuente de presentación de la AAA podemos observar como se menciona en el cuadro 1 que esta enfermedad se presentó con mayor frecuencia en la edad escolar, con predominio del sexo masculino: 4:1 (5, 7).

Como podemos observar en el cuadro 2, hubo mayor número de niños con AAA muy severa; más del 50% que en el grupo B.

En lo que se refiere al número total de hospitalizaciones para cada grupo, estos fueron muy superiores en el grupo A comparada con el grupo B ya que, como podemos observar en el cuadro 3, se presentaron 55 hospitalizaciones en los pacientes del grupo A y solamente 9 hospitalizaciones del grupo B; lo que nos da una diferencia estadística significativa con una $p = 0.03$. De la misma manera correlacionando con el número de hospitalizaciones, las causas de las mismas estuvieron dadas por procesos infecciosos, haciendo un total de 20 procesos infecciosos en el grupo A y 2 en el grupo B, lo que representa un promedio de 1.9 por paciente en el grupo A y 0.3 en los pacientes del grupo B; con un máximo de 4 hospitalizaciones por proceso infeccioso en el grupo A y 1 hospitalización en el grupo B (Cuadros 4, 4A).

De igual manera podemos apreciar en el cuadro 3A que se presentaron hasta 15 hospitalizaciones como máximo en los pacientes del grupo A, en tanto que solamente se presentaron 2 hospitalizaciones como máximo en los pacientes del grupo B.

De igual manera también se presentaron hospitalizaciones por sangrado y estas también fueron más frecuentes en los pacientes del grupo A, como

podemos observar en el cuadro número 5; al revisar las causas de hospitalizaciones por infección y sangrado, lógicamente estas fueron más frecuentes en los pacientes del grupo A como podemos observar en el cuadro número 6.

En relación a estos hallazgos, se menciona en la literatura que las hospitalizaciones por procesos infecciosos son mucho más frecuentes en los pacientes con AAAS con menos de 500 neutrófilos absolutos por mm^3 (11, 15, 17), pero no existe en la literatura un estudio más detallado en relación a los pacientes con menos de 200 neutrófilos absolutos. Sin embargo, sí existe la tendencia a clasificar a los pacientes como portadores de AAA muy severa cuando cursan con menos de 200 neutrófilos absolutos por mm^3 .

Aunque no hemos encontrado una diferencia estadística significativa al comparar el número total de hospitalizaciones por infecciones, por sangrado y por infecciones y sangrados en estos dos grupos, pensamos que estos resultados son debidos al tamaño de la muestra y que ameritan un mayor tamaño muestral (Cuadros 6, 6A).

En lo que se refiere al número total de hospitalizaciones en días para cada grupo estas fueron de 1,143 días para el grupo A y 218 para el grupo B con un mínimo de 13 días máximo de 196 días para el grupo A y mínimo de 16 días y máximo de 60 días para el grupo B, tampoco encontramos diferencia estadística significativa al comparar el tiempo total de hospitalización en días para cada grupo (Cuadros 7, 7A).

Sin embargo, como podemos ver en el cuadro 8, al investigar el número total de infecciones para cada grupo, sí encontramos diferencia estadística significativa ya que se presentaron 100 procesos infecciosos en el

grupo A, en tanto que solamente se presentaron 12 procesos infecciosos en los pacientes del grupo B siendo la diferencia estadística significativa con $p = 0.01$. Del total de estas infecciones, 29 fueron graves (septicemias) en el grupo A y representaron la causa de muerte en estos pacientes; en tanto que no se presentó ningún proceso infeccioso grave en los pacientes del grupo B. Estos datos representan un riesgo relativo de 10.7 con $p = 0.01$ (Cuadro 9).

De igual manera, como se reporta en la literatura, las infecciones bacterianas (15 - 18) se presentaron con mayor frecuencia en ambos grupos, pero fueron mucho más frecuentes en los pacientes del grupo A, quienes presentaron un total de 79 infecciones contra 8 en los pacientes del grupo B, lo que nos da un riesgo relativo de 8.86 con $p = 0.01$ (Cuadro 10).

Las infecciones virales también fueron mucho más frecuentes en los pacientes del grupo A (Cuadro 11), con un riesgo relativo de 1.2 y $p = 0.7$. Solamente se presentaron 2 infecciones micóticas durante este tiempo del estudio, una severa por *Candida* en 1 paciente del grupo A y otra leve en la piel en una paciente del grupo B.

En relación a los gérmenes aislados como ya se mencionó en la literatura, los *Staphylococcus aureus* y coagulasa negativo fueron los más frecuentemente aislados en los hemocultivos y estos hallazgos se encuentran en relación directa con los procedimientos invasivos y con el número de hospitalizaciones y tiempo total de dichas hospitalizaciones (venoclasia, venopunciones, punciones repetidas para toma de productos e instalación de catéteres). (Cuadro 12).

Por último mencionamos que al momento del estudio han fallecido 11 niños del grupo A, la gran mayoría de ellos por procesos infecciosos (9/14), ya

que 2/11 que han fallecido lo hicieron por hemorragia intracraneana, representando entonces una mortalidad del 78.5%, en tanto que los pacientes del grupo B siguen todos vivos al momento del estudio, como lo podemos ver en la curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier (Gráfica 1).

CONCLUSIONES:

Podemos concluir entonces que los pacientes con AAA muy severa, tienen mayor riesgo de infección que los pacientes con AAA severa del grupo B y que en nuestro estudio la severidad de las infecciones causaron la muerte en la gran mayoría de los niños del grupo A y en ninguno de los niños del grupo B. Las infecciones severas estuvieron dadas por gérmenes bacterianos.

Consideramos muy importantes estos hallazgos para establecer el riesgo de infección severa y muerte en los pacientes con AAA muy severa que cursan con neutrófilos menores de $200/\text{mm}^3$, con el objeto de iniciar el tratamiento específico para las AAAS en forma oportuna y disponer de la infraestructura necesaria para el tratamiento oportuno de las infecciones.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Gale RP, Champlin RE, Stephen A et al. Aplastic Anemia: biology and treatment. *Ann Intern Med* 1981; 95: 477-94.
- 2.- Webb DK. Aplastic anaemia: continued cause for concern. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1105-6.
- 3.- Sinco AA, Ambriz FR, Avilés MA y cols. Etiología de la anemia aplás-tica adquirida en 200 casos. *Rev.Med IMSS* 1984; 22:339-43.
- 4.- Alter BP. Aplastic Anemia. *Hematology of infancy and childhood*. Oskey FA and Nathan DG. (eds.) third Ed. Philadelphia, 1987: 159-92.
- 5.- Dorantes S. Simposio sobre anemia aplástica. *Gacet Med Mex* 1989; 125: 341-60.
- 6.- Harthon JE and Pizzo PA. Infectious Complications in the Pediatric Cancer Patient. *Hematology of infancy and Childhood*. Oskey FA and Nathan DG. (eds.) third Ed. Philadelphia, 1987: 837-67.
- 7.- Levy M, Shapiro S, Slone D et al. Incidence of anemia: The Relevan- ce of Diagnostic Criteria. *Blood* 1987; 70:1718-21.
- 8.- Clausen N. A Population Study of Severe Aplastic Anemia in Children Incidence, Etiology and Course. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 58-63.
- 9.- Kumate J, Dorantes S, Pérez NJ y cols. Anemia aplástica factores etiológicos. *Gacet Med Mex* 1979; 114: 574-77.
- 10.- Camitta BM, Storb R and Thomas D. Aplastic Anemia (First of Two Par- ts). Pathogenesis, Diagnosis, Treatment and Prognosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 645-52.
- 11.- Camitta BM, Storb R and Thomas D. Aplastic Anemia (Second of Two Pa- rts). Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 712-18.
- 12.- Dorantes S, Vásquez J, Soto R y cols. El pronóstico de la anemia re- fractaria. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1965; 22:491-98.
- 13.- Arias AJ y Briceño CJ. Anemia refractaria en niños. *Bol Med Hosp In- fant Mex* 1974; 31: 51-59.
- 14.- Albano A y Pizzo PA. Complicaciones infecciosas en la leucemia aguda de la infancia. *Clin Ped Nort Am* 1988; 4: 945-76.

- 15.- Alférez J, Dorantes S, Joaquín A y cols. Relación entre el agente etiológico de un proceso infeccioso en pacientes con anemia refractaria y las modificaciones en el número de neutrófilos. Bol Med Hosp Infant Mex 1969; 26: 573-89.
- 16.- González GM, Guiscafré GH, Vargas RR y cols. Infección en el niño con inmunodeficiencia. Lineamientos sobre su prevención y asistencia. Rev Med IMSS 1983; 21: 207-17.
- 17.- Killner M, Takane J, Dorantes S y cols. Manifestaciones de la anemia refractaria en vías respiratorias superiores y cavidades anexas. Bol Med Hosp Infant Mex 1972; 29: 12-21.
- 18.- Pizzo PA, Rubin M, Freideld A and Walsh TJ. The Child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. J Pediatr 1991; 119: 679-94.
- 19.- Pizzo PA, Rubin M, Freideld A and Walsh TJ. The Child with cancer and infection. II. Nonbacterial infections. J Pediatr 1991; 119: 845-57.
- 20.- Boletín informativo. Comité de Control de Infecciones Intrahospitalarias y de Antimicrobianos: Actualización de las normas de manejo en el huésped inmunocomprometido. Número 4, octubre de 1992.