



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL G.G.G
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

PREVALENCIA DE MICROORGANISMOS OPORTUNISTAS Y DE
BIOTA NORMAL EN ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOHEMATOLÓGICOS

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS CORONA DE LOS SANTOS



ASESOR:
Guadalupe de los Ángeles García Elorriaga

CO-ASESOR
Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas

MEXICO D.F.

2010



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.

INVESTIGADORES

ASESOR

Dra. Guadalupe de los Ángeles García Elorriaga.

Doctora en Microbiología. Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología H.I.C.M.N. La Raza, Instituto mexicano del Seguro Social

CO-ASESOR

Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas

Medico adscrito de Pediatría, al Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital General, C.M.N. La Raza, Instituto mexicano del Seguro Social.

ALUMNO

Dr. Juan Carlos Corona de los Santos

Médico residente de tercer año de la especialidad de patología clínica adscrito al H.G.G.G. Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Laura Espinoza Hernández

Jefatura del Servicio Hematología Pediátrica, Hospital General, CMNR, Instituto Mexicano del Seguro Social.

QBP Socorro Méndez Tovar

Jefatura del servicio de la Sección de Microbiología, Hospital General, CMNR, Instituto Mexicano del Seguro Social.

**PREVALENCIA DE MICROORGANISMOS OPORTUNISTAS Y DE BIOTA NORMAL EN
ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
ONCOHEMATOLÓGICOS**

Dr. José Luis Matamoros Tapia
Director de Educación e Investigación en Salud
Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Noemí P. Castillo Torres
Profesora Titular de la Especialidad en Patología Clínica
I.M.S.S. – U.N.A.M

Dra. Ma. Guadalupe Carrillo Montes
Profesora Titular de la Especialidad en Patología Clínica
CMN “La Raza”

Dra. Guadalupe de los Ángeles García Elorriaga.
ASESOR
Doctora en Microbiología. Unidad de Investigación Médica en
Inmunología e Infectología H.I.C.M.N. “La Raza”

Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas.
CO-ASESOR
Medico adscrito de Pediatría, al Servicio de Hematología
Pediátrica. Hospital General, C.M.N. “La Raza”

Dr. Juan Carlos Corona de los Santos
Médico Residente de tercer año de la especialidad de
patología clínica adscrito al H.G.G.G. C.M.N. “La Raza”

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa **Fabiola** por su inmenso amor y su apoyo incondicional en este largo camino de la medicina.

A mis hijos **Carlos Gabriel** y **Erick Alonso** por convertirse en mi principal ilusión y mi luz de esperanza.

A mis Padres **Carlos** y **Mireya** porque me dieron las bases para poder construir mi futuro.

A la **Dra. Guadalupe de los Ángeles García Elorriaga** por dedicarme muchos fines de semana y días de descanso para que este proyecto fuera posible.

Al **Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas** por su apoyo y conocimiento en el mundo de la Hematología Pediátrica.

A la **Química Socorro Méndez Tovar** por todas sus enseñanzas en la Microbiología y su apoyo en el laboratorio.

A mis compañeros de especialidad **Laura, Roxana, Lizbeth, María Elena y Rafael** por su amistad y por haber compartido juntos esta gran experiencia de la especialidad.

Y finalmente a todo el **personal del laboratorio de microbiología** del Hospital General y del Servicio de **Hematología Pediátrica** por su apoyo y sus enseñanzas para mi formación profesional.

INDICE

RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	6
JUSTIFICACION.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
OBJETIVO.....	13
MATERIAL Y METODOS.....	14
DISEÑO DE ESTUDIO.....	14
IDENTIFICACION DE VARIABLES.....	15
DEFINICION DE VARIABLES.....	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	18
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	19
ANALISIS ESTADISTICO.....	21
CRONOGRAMA.....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSION.....	36
CONCLUSIONES.....	39
ASPECTOS ETICOS.....	40
RECURSOS Y FACTIBILIDAD.....	41
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	42
ANEXOS.....	44

RESUMEN

Prevalencia de microorganismos oportunistas y de biota normal en enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos oncohematológicos

ANTECEDENTES

En pacientes que cursan con compromiso del estado inmunológico, tales como asplenia anatómica o funcional, HIV/SIDA, neutropénicos febriles, uso de medicación inmunosupresora, desnutrición, y enfermedades malignas, pueden provocar infecciones por la biota normal intestinal o patógena y provocar diarrea aguda. Las infecciones intestinales una vez establecidas en este tipo de pacientes, tienen una gran tendencia a la diseminación sistémica, a diferencia de los hospederos normales que en la gran mayoría se autolimitan. En los Estados Unidos de Norteamérica, al igual que en México, la incidencia exacta y el rango de prevalencia son desconocidos, ya que muchos de los pacientes sobreviven y nunca son diagnosticados. El rango entre el inicio de neutropenia y dolor abdominal varía entre 5 y 25 días. El daño a la mucosa intestinal puede ser causado por múltiples factores. La infiltración de la mucosa por células leucémicas y linfomatosas precipita la formación de úlceras en el epitelio. Los microorganismos considerados como parte de una biota normal de colon en el paciente pediátrico onco hematológico son a corto o largo plazo contribuyentes de la prevalencia de enterocolitis neutropénica secundaria a los múltiples procedimientos quimioterapéuticos que como principal consecuencia directa es la neutropenia. Es por esto que agentes tales como *Pseudomonas sp*, *Staphylococo sp*, *Klebsiella sp*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp*. entre otros que en pacientes inmunocompetentes no simbolizan un riesgo latente de complicación, sin embargo deberán ser considerados como agentes biológicos potenciales de enterocolitis neutropénica, siendo de vital importancia su detección y la determinación de su prevalencia en la población con las características antes mencionadas.

OBJETIVO

Determinar la Prevalencia de microorganismos oportunistas y de biota normal en enterocolitis neutropénica de pacientes pediátricos oncohematológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra obtenida por hisopo de región anal, de pacientes pediátricos oncohematológicos con el diagnóstico de enterocolitis neutropénica del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Gaudencio Gonzalez Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

En el caso de cualquier otro microorganismo o de sospecha de *Enterococcus sp*, una vez obtenido el crecimiento en agar sangre se procederá a su identificación por género y especie por medio de sistema automatizado VITEK el cual consiste en colocar una concentración bacteriana de 0.5 a 0.65(por analizador de turbidez o nefelometría) en tubo de ensayo con solución salina al 0.45% y se colocará en tarjetas de selección GP para su identificación y tarjeta de sensibilidad GP-61 y se correrá el análisis pudiendo identificar al microorganismo posterior a 24 hrs. Se leerán resultados y se reportarán. En el caso de *Cryptosporidium sp*. se confirmará su presencia con la tinción de Ziehl-Neelsen modificada de Kinyoun. Para el caso de *Candida sp*. por su crecimiento en medio selectivo cromogénico y dependiente del color se reportará la especie.

TITULO

Prevalencia de microorganismos oportunistas y de biota normal en enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos oncohematológicos

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las primeras descripciones de la colitis neutropénica fueron reportes de autopsia o en enfermos en fase terminal de leucemia aguda (1-2).

La colitis neutropénica se presenta como una complicación en niños o adultos con leucemia aguda o linfomas. La enfermedad también ha sido descrita como resultado del tratamiento de neoplasias sólidas, mieloma múltiple, anemia aplásica, osteosarcoma, en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y en pacientes con trasplante de médula ósea (3).

En los Estados Unidos de Norteamérica, al igual que en México, la incidencia exacta y el rango de prevalencia son desconocidos, ya que muchos de los pacientes sobreviven y nunca son diagnosticados. Un estudio de autopsias en niños tratados por padecimientos hematológicos, reportó una prevalencia del 24%. En otro estudio se reportó una frecuencia del 33% en niños tratados por leucemia mielogénica aguda. Los síntomas y signos que se presentan en la colitis neutropénica son: fiebre, diarrea y dolor abdominal, principalmente en el cuadrante inferior derecho. El rango entre el inicio de neutropenia y dolor abdominal varía entre 5 y 25 días. Con frecuencia se encuentra sangre oculta en heces; el resto de los estudios de laboratorio son inespecíficos y la mayoría de las veces sin apoyo de estudios de gabinete como tomografía axial computada ya que la información que aportan no cambia el tratamiento ni la evolución de los pacientes (4). El diagnóstico se debe sospechar en todo paciente que presenta sintomatología abdominal y que esté recibiendo quimioterapia.(5)

Muchos factores juegan un papel potencialmente importante la patogénesis de la enfermedad, que incluye una neutropenia leve con una cuenta menor de 1,000 por mm³. La distensión cecal primaria o secundaria,

puede comprometer el aporte sanguíneo, produciendo un daño a la mucosa. El uso de antibióticos y esteroides pueden contribuir a alterar la flora bacteriana entérica y favorecer el sobre crecimiento de hongos. La distensión cecal puede dañar el aporte sanguíneo, produciendo una isquemia de la mucosa y ulceración. La invasión bacteriana permite la penetración transmural y por último, la perforación. La necrosis de la mucosa y la submucosa puede provocar una hemorragia intramural. La invasión neoplásica puede estar presente en algunos pacientes. El daño a la mucosa intestinal puede ser causado por múltiples factores.(6) La infiltración de la mucosa por células leucémicas y linfomatosas precipita la formación de úlceras en el epitelio. La relativa rareza de la enterocolitis neutropénica en pacientes con neoplasias sólidas, puede deberse a la invasión de la serosa, a diferencia de las enfermedades hematológicas que infiltran a la mucosa. Por último, se puede presentar perforación intestinal y consecuentemente peritonitis. La franca relación con la administración de agentes citotóxicos y la aparición de la colitis neutropénica, sugiere que el daño producido por la droga juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Por mecanismos no del todo conocidos, la neutropenia grave puede causar ulceraciones de la mucosa colónica, como se observa en la neutropenia cíclica. Otro factor precipitante es la infección local por bacterias o por hongos, que dañan la mucosa intestinal, provocando necrosis por infiltrado leucémico. (7) La hemorragia transmural suele ser causada por una trombocitopenia severa y la isquemia de la mucosa intestinal por sepsis inducida por hipotensión. Cuando existe daño intestinal, la barrera de la mucosa se pierde y la invasión por organismos entéricos normales y oportunistas se facilita, particularmente en los enfermos inmunosuprimidos. Posteriormente la infección de la pared intestinal puede aumentar el daño con necrosis tisular. La importancia de este proceso patológico es la ruta en que la infección amenaza la vida, mostrando los resultados basados en las necropsias.(8-9)

Peña et al, en una serie de 32 autopsias de pacientes con neoplasias hematológicas y tiflitis, encontraron en los cortes histológicos: edema, congestión vascular de la mucosa y en algunos casos necrosis extensa o focal acompañada de hemorragia a nivel de la submucosa, colonización bacteriana y en ocasiones por hongos; en los cultivos de tejido los principales aislamientos correspondieron a *Klebsiella pneumoniae*,



Pseudomonas aeruginosa, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus* spp., *Citrobacter freundii* y *Candida* spp. (3)

Uno de los agentes poco estudiados de los cuales no se tiene una incidencia en México es la criptosporidiosis.

La criptosporidiosis es una de las infecciones parasitarias emergentes del siglo XX considerada hoy como un problema de salud pública(10). En los niños, su morbilidad depende del grado de inmunocompromiso; en el caso de niños inmunocompetentes, la infección por *Cryptosporidium parvum* usualmente se autolimita, con 6.4% en el asintomático y 4.4% en el sintomático; pero en el niño inmunocomprometido, principalmente en el niño con infección por VIH/ SIDA, la infección a menudo se prolonga, pues provoca debilitamiento y a veces diarreas fatales, con 22% en el asintomático y 4.8% en el sintomático (11-12). En este último grupo de niños, si bien es cierto que la criptosporidiosis entérica es un grave problema en estados avanzados, se sabe que no induce malabsorción intestinal, pero presentan diarrea de componente secretor y su recuperación es independiente de la terapia instaurada. Aunque no se conoce la epidemiología de la criptosporidiosis en niños con cáncer, ni tampoco su tratamiento, sin embargo, se han informado casos de infecciones severas, que quizá contribuyen a su mortalidad.(13) Algunos de los estudios realizados fueron en 98 niños entre 1 y 14 años con diagnóstico de enfermedad hemato oncológica reportaron una prevalencia de *Cryptosporidium sp* de 12.35% detectado por ELISA y 7.86% con tinciones para microorganismos ácido alcohol resistentes (11-13), en otro estudio realizado se logró observar una prevalencia de 6.3% en 214 pacientes con diarrea asociada a inmunosupresión. Es por esto que es de suma importancia el escrutinio de infecciones por *Cryptosporidium sp*.(12)

Otros agentes infecciosos importantes son los hongos, en el caso de *Candida sp* la cual se le conoce como agente infeccioso oportunista por excelencia en pacientes inmunocomprometidos secundario a enfermedades onco hematológicas. En uno de los estudios realizados en el que su principal objetivo era relacionar la prevalencia con la mortalidad en 492 niños con el diagnóstico de leucemia mieloblástica, encontrando que al menos un 60% de los pacientes presentaron al menos en una ocasión de los 3 ciclos

quimioterapéuticos infección por *Candida sp.* ocasionando 58 muertes con una mortalidad acumulada relacionada a la infección de 11% correspondiendo a un 25.9% por *Candida sp* (14)

Otro organismo no menos importante es el *Enterococcus sp.* el cual ha sido responsable hasta en un 5% de la mortalidad en pacientes con el diagnóstico de Enterocolitis neutropénica. (9-10) La característica más importante de este género es su alto nivel de resistencia antibiótica. Algunos *enterococcus* son intrínsecamente resistentes a los antibióticos basados en producción de β -lactamasa. Desde 1980, han aparecido cepas particularmente virulentas de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina (VRE) en infecciones hospitalarias de pacientes hospitalizados, especialmente en EE.UU. (11)

Los *enterococcus*, a pesar de formar parte de la flora intestinal de los individuos sanos, son uno de los principales patógenos nosocomiales, en claro ascenso durante las últimas décadas (15).

La especie aislada con mayor frecuencia es *Enterococcus faecalis* (80-90%), seguida de lejos por *Enterococcus faecium* (5-10%). Los *enterococcus* son intrínsecamente resistentes a un gran número de antibióticos incluyendo β -lactámicos, lincosaminas, aminoglucósidos y trimetoprim-sulfametoxazol y, además, presentan una gran capacidad para adquirir nuevas resistencias. También son de forma natural altamente resistentes a las cefalosporinas y penicilinas resistentes a la penicilinas, hecho que ha favorecido enormemente su selección en el ambiente hospitalario. Aunque, a diferencia de *E. faecium*, *E. faecalis* es generalmente sensible a la penicilina y ampicilina, las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para estos β -lactámicos son entre 10 y 100 veces más altas que en los *estreptococcus*. (15) Además de esta resistencia intrínseca, tanto los antibióticos β -lactámicos como los glucopéptidos, presentan actividad bacteriostática frente a los *enterococcus* lo cual hace necesario recurrir a combinaciones con aminoglucósidos para conseguir el efecto bactericida necesario para el tratamiento de infecciones graves como la endocarditis, enterocolitis neutropénica o la meningitis.(16)

La colitis neutropénica constituye un síndrome multifactorial de creciente importancia en pacientes con neoplasias hematológicas expuestos a terapias citotóxicas con agentes como arabinósido de citosina, etopósido, vincristina, ciclofosfamida y corticoides. En la actualidad se diagnostica con mayor frecuencia,

por sus características clínicas y se confirma usualmente a través de ecografía o Tomografía Computada. Corresponde a una complicación de alta letalidad en pacientes con neutropenia en quienes las infecciones, principalmente por gramnegativos, pueden ser un factor desencadenante importante y, posiblemente, contribuir a la mortalidad (3)

Los microorganismos considerados como parte de una biota normal de colon en el paciente pediátrico onco hematológico son a corto o largo plazo contribuyentes de la prevalencia de enterocolitis neutropénica secundaria a los múltiples procedimientos quimioterapéuticos que como principal consecuencia directa es la neutropenia. (17) Es por esto que agentes tales como *Pseudomonas sp*, *Staphylococo sp*, *Klebsiella sp*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp*. entre otros que en pacientes inmunocompetentes no simbolizan un riesgo latente de complicación, sin embargo deberán ser considerados como agentes biológicos potenciales de enterocolitis neutropénica, siendo de vital importancia su detección y la determinación de su prevalencia en la población con las características antes mencionadas.(18-19-20)

JUSTIFICACIÓN

Algunos de los microorganismos presentes en la enterocolitis neutropénica en pacientes oncohematológicos de los cuales originalmente se consideran como parte de una biota normal de colon en el paciente pediátrico oncohematológico son a corto o largo plazo contribuyentes de la prevalencia de enterocolitis neutropénica secundaria a los múltiples procedimientos quimioterapéuticos que como principal consecuencia directa es la neutropenia.

En los Estados Unidos de Norteamérica, al igual que en México, la incidencia exacta y el rango de prevalencia son desconocidos, ya que muchos de los pacientes sobreviven y nunca son diagnosticados. El diagnóstico se debe sospechar en todo paciente que presenta sintomatología abdominal y que esté recibiendo quimioterapia para así poder disminuir factores de morbi-mortalidad en este particular grupo de pacientes siendo de vital importancia el de definir esta prevalencia dentro del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza teniendo en cuenta que es una de las unidades hospitalarias privilegiadas que cuentan con este servicio y por la concentración de población que presenta tanto local como a nivel nacional dando un gran valor a los resultados obtenidos para poder contar con una prevalencia no solo en un estrato pediátrico de pacientes si no el poder mejorar la calidad en la atención con la disminución de factores de morbi mortalidad, evitar multi resistencias a espectros de antibióticos por los diferentes esquemas de terapia empirica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Cual es la Prevalencia de microorganismos oportunistas y de biota normal tomados mediante hisopado rectal en enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos oncohematológicos que se encuentren en neutropenia por quimioterapia del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Gaudencio Gonzalez Garza del Centro Médico Nacional La Raza?.

OBJETIVOS

GENERAL

1. Determinar la Prevalencia de microorganismos oportunistas y de biota normal, en enterocolitis neutropénica de pacientes pediátricos oncohematológicos.

ESPECIFICOS

1. Establecer la Prevalencia de *Cryptosporidium sp*, *Candida sp*, *Enterococcus sp* en pacientes pediátricos oncohematológicos.
2. Establecer la prevalencia de enteropatógenos bacterianos potenciales.
3. Establecer la prevalencia de biota normal de colon como etiología de la enterocolitis neutropénica

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

Muestra obtenida por hisopo de región anal, de pacientes pediátricos oncohematológicos con el diagnóstico de enterocolitis neutropénica del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Gaudencio Gonzalez Garza del Centro Médico Nacional La Raza que presentaron el diagnóstico solo de leucemias agudas con edades entre 0 y 16 años de edad en el periodo de agosto del 2009 a noviembre del mismo año que cumplieron con los criterios de selección.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Pacientes pediátricos con el diagnóstico de enfermedad oncohematológica que presentaron dolor abdominal, fiebre, evacuaciones diarreicas agudas o persistentes secundarias a neutropenia por procedimientos quimioterapéuticos con diagnóstico clínico de colitis neutropénica o confirmado por estudios de gabinete que aceptaron participar en el protocolo de investigación bajo consentimiento informado.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo

Prospectivo

Observacional

Transversal

IDENTIFICACION DE VARIABLES

Independiente

1. Enterocolitis neutropénica	dicotómica	ausente o presente
-------------------------------	------------	--------------------

Dependiente

1. Biota normal de colon	dicotómica	ausente o presente
--------------------------	------------	--------------------

2. Cryptosporidium sp	dicotómica	ausente o presente
-----------------------	------------	--------------------

3. Candida sp	dicotómica	ausente o presente
---------------	------------	--------------------

4. Enterococcus sp	dicotómica	ausente o presente
--------------------	------------	--------------------

DEFINICION DE VARIABLES

BIOTA NORMAL DE COLON:

CONCEPTUAL: flora muy compleja, compuesta por 200 a 220 especies distintas que en el recién nacido, se produce por una inoculación oral a partir de la flora vaginal y gastrointestinal de la madre, originando un tipo de flora inicial. Después viene el efecto de la dieta, que determina un predominio de bífido bacterias en los lactantes alimentados al pecho y flora diversa en los que reciben fórmula. Por último, con la ablactación se produce una flora de transición y un paso paulatino hacia la flora del adulto, la que está influenciada por factores intrínsecos (secreciones dentro del intestino) y extrínsecos (envejecimiento, dieta, estrés, ambiente étnico, alimentos probióticos, etc.).

OPERACIONAL: Presencia de más de tres colonias de microorganismos considerados no patógenos en pacientes con recuento de neutrófilos mayor a 1000 mm³ en medios de cultivo enriquecido.

Cryptosporidium sp.:

CONCEPTUAL: es un agente infeccioso protozoario que causan criptosporidiosis. La infección causa diarrea aguda, acuosa, no sanguinolenta en pacientes inmuno comprometidos. En infecciones HIV, puede causar una diarrea acuosa, que puede asociarse con anorexia, náusea/vómito y también dolor abdominal.

OPERACIONAL: Presencia de trofozoito en frotis fecal con tinción de KINYOUN en cualquier cantidad numérica.

Candida sp.:

CONCEPTUAL: hongo diploide asexual (forma de levadura). Saprófito de la familia de los Sacaromicetos. Normalmente se encuentra en la cavidad oral, en el tracto gastrointestinal y en la vagina. Está envuelta en un rol relevante en la digestión de los azúcares mediante un proceso de fermentación.

OPERACIONAL: Crecimiento levaduriforme evidenciado por medio de agares cromogénicos selectivos para especies del genero *Candida*.

Enterococcus sp.:

CONCEPTUAL: género de bacterias del ácido láctico Firmicutes. Los miembros de este género eran clasificados como *Streptococcus Grupo D* hasta 1984 cuando los análisis de ADN genómicos indicaron que un género separado era más apropiado. Los enterococos son coco Gram-positivos que se presentan en parejas (diplococos), siendo difícil distinguirlos de *Streptococcus* sólo en base a sus características físicas. Dos de las especies son comensales en el intestino humano: *E. faecalis* y *E. faecium*. El enterococo es un organismo facultativo anaerobio, esto es, prefiere usar oxígeno, aunque sobrevive bien en su ausencia. Típicamente exhiben gamma-hemolisis en agar sangre de cordero.

OPERACIONAL: Presencia de cocos gran positivos en medio de cultivo verificados por tinciones de GRAM en extendido y confirmados por sistema automatizado VITEK.

ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA:

CONCEPTUAL: Es un síndrome que se presenta con el uso intensivo de quimioterapia, particularmente en pacientes con padecimientos hematológicos.

La enterocolitis neutropénica por lo regular se encuentra asociada a patología hematológica maligna, acompañada de terapia inductora de neutropenia. La enterocolitis neutropénica es desencadenada por múltiples mecanismos, incluyendo el daño físico a la mucosa ileocecal y a infección por gérmenes oportunistas que provocan complicaciones locales y sistémicas.

OPERACIONAL: Presencia de fiebre, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea persistente con o sin presencia de sangre en heces con recuento de neutrófilos menor a 1000 células por mm³.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- a) Todos aquellos pacientes pediátricos con el diagnóstico de enfermedad onco hematológica que presentaron neutropenia secundaria a tratamiento quimioterapéutico y con dolor abdominal, fiebre y diarrea aguda o crónica que aceptaron participar bajo consentimiento informado.
- b) Todos aquellos pacientes pediátricos con enfermedad oncohematológica que presentaron diarrea aguda o crónica independientemente del régimen quimioterapéutico en el que se encontraba que aceptó bajo consentimiento informado

CRITERIOS DE NO SELECCIÓN

- a) Pacientes pediátricos que cumplieron criterios de selección pero que no aceptaron participar bajo consentimiento informado.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a) Todos aquellos pacientes pediátricos que presentaron complicaciones técnicas o logísticas que impidieron obtener, procesar o analizar la muestra obtenida por hisopado rectal.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Obtención de la muestra:

Se procedió a la muestra por medio de hisopos estériles siendo este procedimiento realizado por personal capacitado.

Transporte de la muestra:

En caso de muestra obtenida por hisopo estéril se procedió a colocar en tubo de ensayo estéril con medio de transporte Stuart para su conservación.

Procesamiento de la muestra:

Se procedió a sembrar en medios de cultivo utilizando agar SS, agar Mc Conckey, agar sangre y agar cromogénico para candida utilizando estriado masivo con asa estéril y se colocó en contenedor con ambiente rico en dióxido de carbono (CO₂) y se procedió a incubar a una temperatura de 37 grados durante 24hrs.

Para la sospecha de infección por *Cryptosporidium sp* se procedió a la realización de tinción de Ziehl-Neelsen para Bacilo alcohol ácido resistente (BAAR). Bajo la modalidad de KINYOUN o técnica en frio:

1. Se realizó un frotis de la muestra.
 1. La fijación con metanol absoluto aseguró de que el frotis quede adherido al portaobjetos. Un frotis muy delgado puede dar resultados falsamente negativos y un frotis muy grueso puede desprenderse del portaobjetos durante la tinción.
2. Aplicar fucsina-fenicada.
 1. Se dejó que el colorante permanezca sobre los portaobjetos durante 5 minutos. Y se enjuagó con abundante agua.
3. Se procedió a colocar etanol al 50% y se enjuagó a chorro directo con agua.
4. Se decoloró con alcohol-ácido.

1. Se cubrió cada portaobjetos con la solución decolorante, tal como alcohol ácido y se mantuvo sobre el portaobjetos durante 30 segundos. Posteriormente se enjuagó con agua una vez más los portaobjetos y se quitó el exceso de agua. Si los portaobjetos aún estaban rosa, se aplicó una cantidad adicional de la solución decolorante de 1 a 3 minutos.
5. Aplicación de azul de metileno (1 minuto).
 1. Se aplicó la solución de contraste, azul de metileno, durante 1 minuto.
6. Enjuague con agua
 1. Se volvió a enjuagar con un leve chorro de agua y se inclinó cada portaobjetos hasta drenar el exceso de agua. Finalmente, se colocó cada portaobjetos en una gradilla a que secase al aire.
 2. Posteriormente se colocó aceite de inmersión y se observó al microscopio con 10 x 100

Después de 24hrs de transcurrida la incubación se leyeron los cultivos al microscopio con objetivo de inmersión en aceite de 100x y se anotaron resultados.

Análisis de resultados

En el caso de *Cryptosporidium sp.* se confirmó su presencia con la tinción de Ziehl-Neelsen modificada de Kinyoun. Para el caso de *Candida sp.* por su crecimiento en medio selectivo cromogénico y dependiente del color se reportó la especie. En el caso de cualquier otro microorganismo o de sospecha de *Enterococcus sp.*, una vez obtenido el crecimiento en agar sangre se procedió a su identificación por género y especie por medio de sistema automatizado VITEK el cual consistió en colocar una concentración bacteriana de 0.5 a 0.65(por analizador de turbidez o nefelometría) en tubo de ensayo con solución salina al 0.45% y se colocó en tarjetas de selección GP para su identificación y tarjeta de sensibilidad GP-61 y se corrió el análisis pudiendo identificar al microorganismo posterior a 24 hrs. Se leyeron resultados y se reportaron.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis del estudio se utilizó estadística descriptiva utilizando para las variables nominales X^2 con corrección de Yates para valores esperados mayores a 5 y prueba Exacta de Fisher para valores esperados menores a 5 en cualquiera de los valores introducidos en tablas de contingencia, y se calculó los valores de p identificando los valores menores a 0.05 como estadísticamente significativos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	mayo	junio	julio	agosto	sept	octubre	noviembre	Diciembre
Corrección de protocolo	X	X						
Revisión y autorización por comité local			X	X				
Estandarización de técnicas				X				
Captación y procesamiento de muestras				X	X	X	X	
Revisión de resultados, análisis estadístico.							X	X
REPORTE FINAL								X

RESULTADOS

Se obtuvieron 21 muestras de pacientes pediátricos oncohematológicos de agosto del 2009 a noviembre del mismo año, que presentaron colitis neutropénica durante su tratamiento con esquema quimioterapéutico en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General Gaudencio Gonzalez Garza del Centro Medico Nacional La Raza que cumplieron con todos los criterios de selección.

De las 21 muestras se obtuvo lo siguiente:

Por sexo 9 del sexo femenino y 12 del sexo masculino (Figura 1).

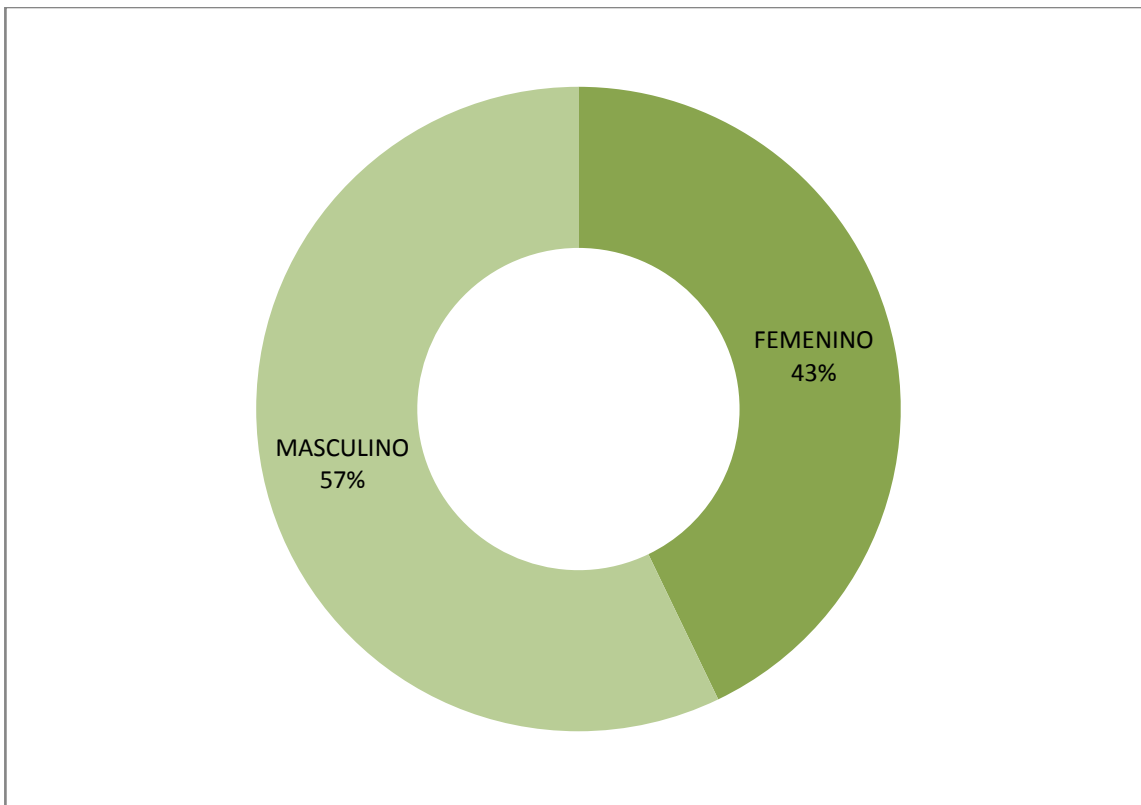


Figura 1. Distribución por sexo.

Con edades entre los 12 meses de edad y 11 años (figura 2). Se calculó la media y se asoció con la presencia de géneros bacterianos encontrando que en pacientes menores a 6 años la prevalencia de microorganismos

GRAM + es mayor con respecto a pacientes mayores a 6 años en los cuales se observaron mayor prevalencia de microorganismos GRAM - con una $p < 0.05$.

De los 21 pacientes se observó en mayor proporción la existencia de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en un 57% con respecto a la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) en un 43%,(figura 3) datos que compartimos con la literatura al ser la LLA la más frecuente en edades pediátricas.

Es importante mencionar que en cierta proporción de pacientes no se presentó fiebre al momento del muestreo ya que por definición su sistema inmunológico se encontraba disminuido o anulado, principio por el cual no era posible sostener una respuesta inmunológica inflamatoria eficaz. (figura 4).

Por edad:

Entre 1 año 8 meses a 11 años con una media de 4.45 años (Figura 2).

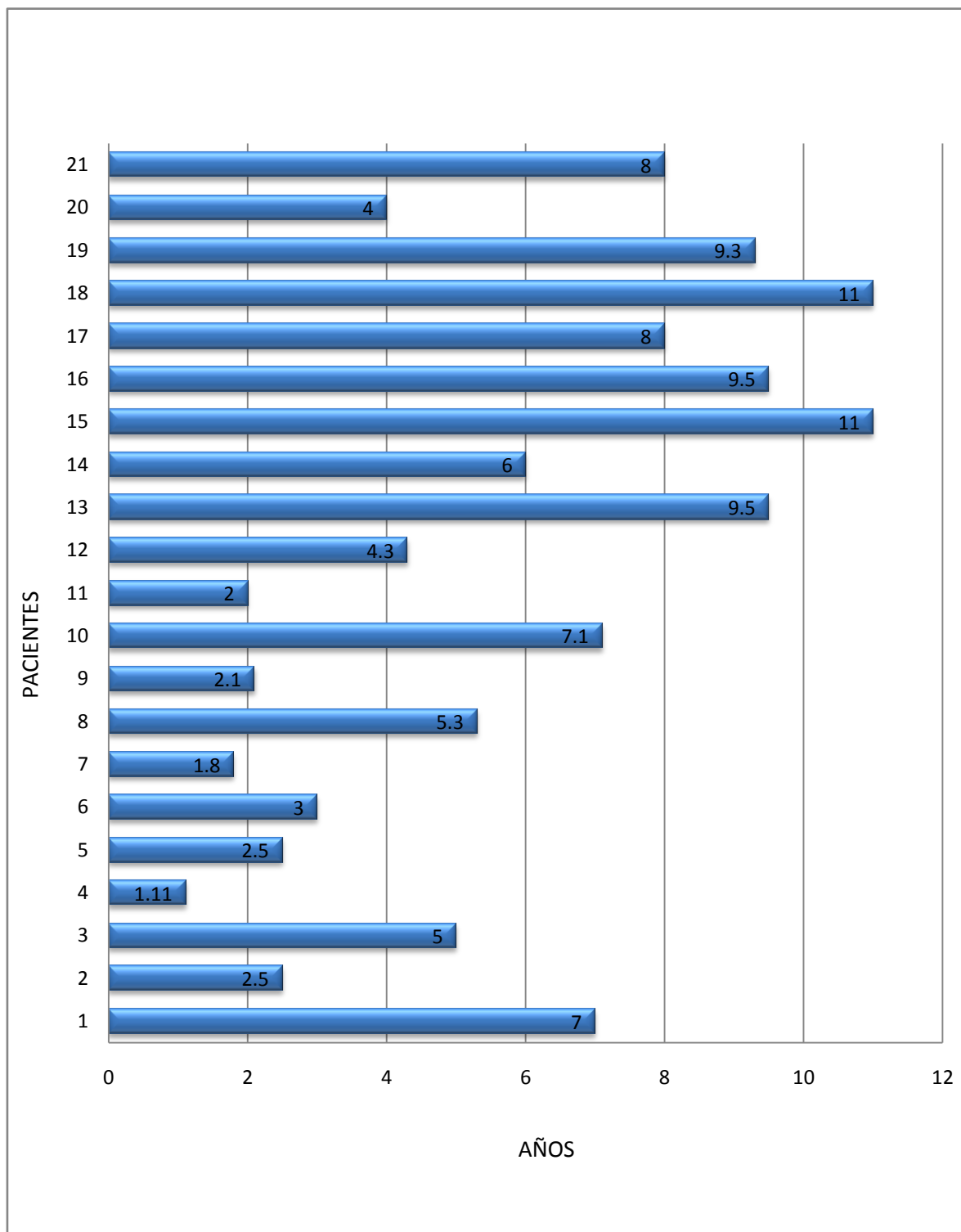


Figura 2. Distribución por edad.

Por patología de base:

9 con leucemias mieloides agudas

12 con leucemia linfoides agudas (Figura 3).

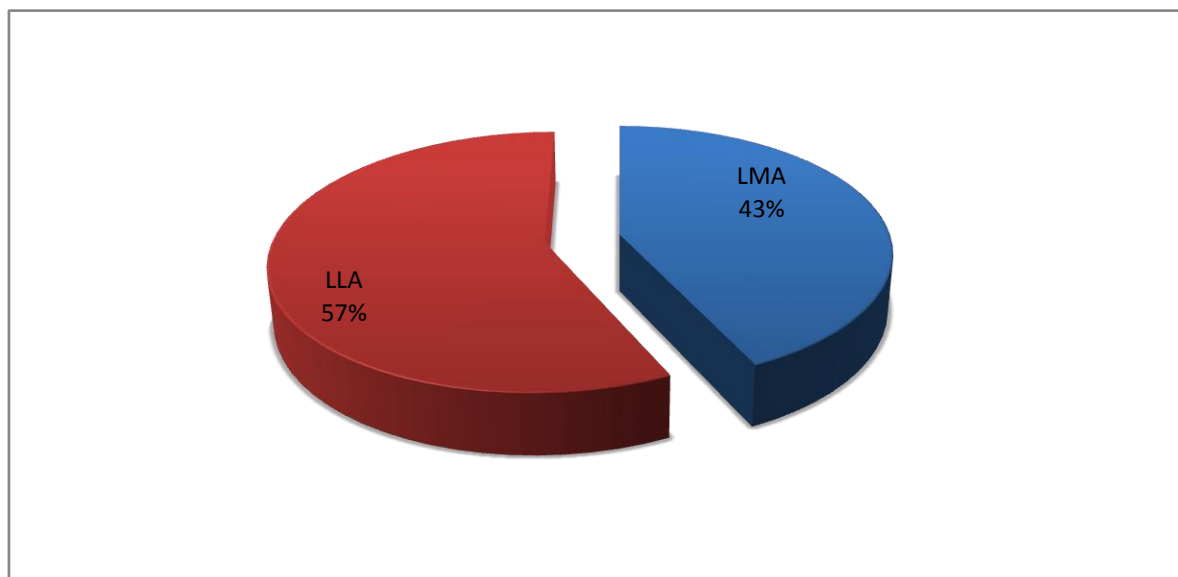


Figura 3. Tipo de leucemia.

Temperatura durante el muestreo de pacientes con colitis neutropénica (Figura 4).

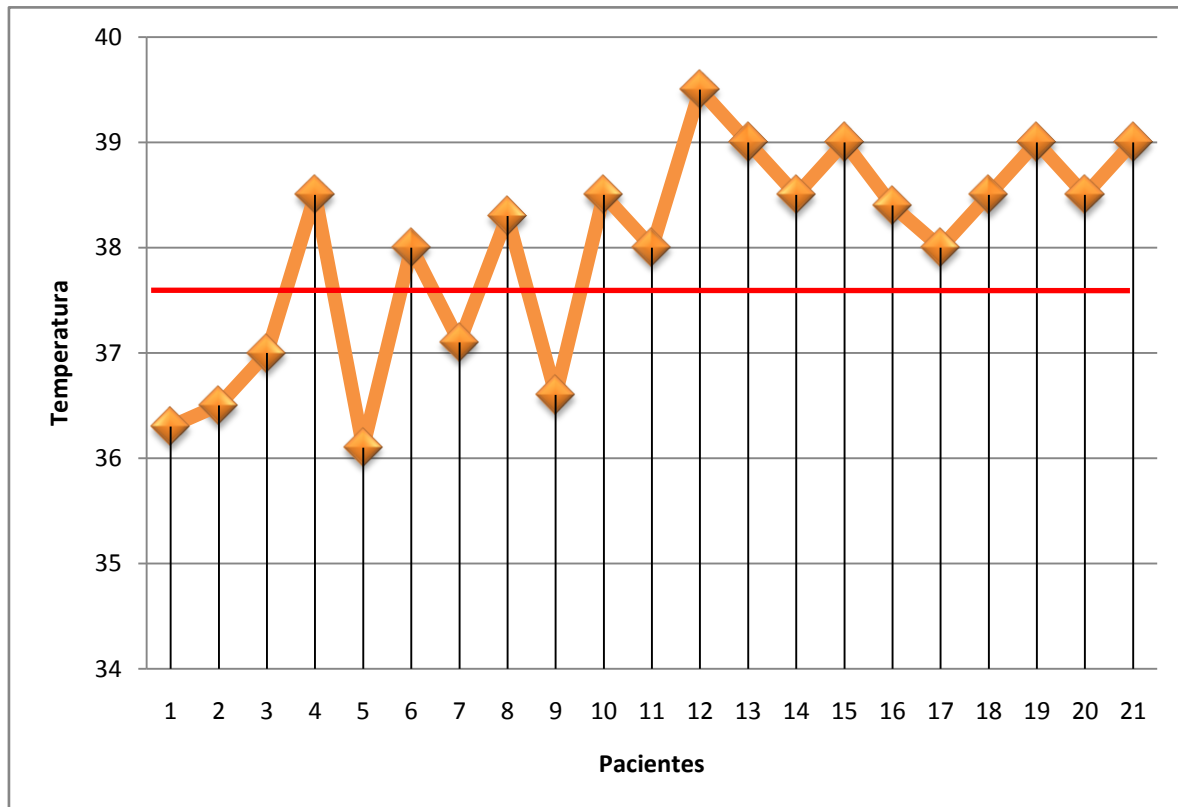


Figura 4. Temperatura.

El número de leucocitos que se consideró como normal fue de 4 a 13.5×10^3 K/uL teniendo por definición los 21 pacientes leucopenia (figura 5).

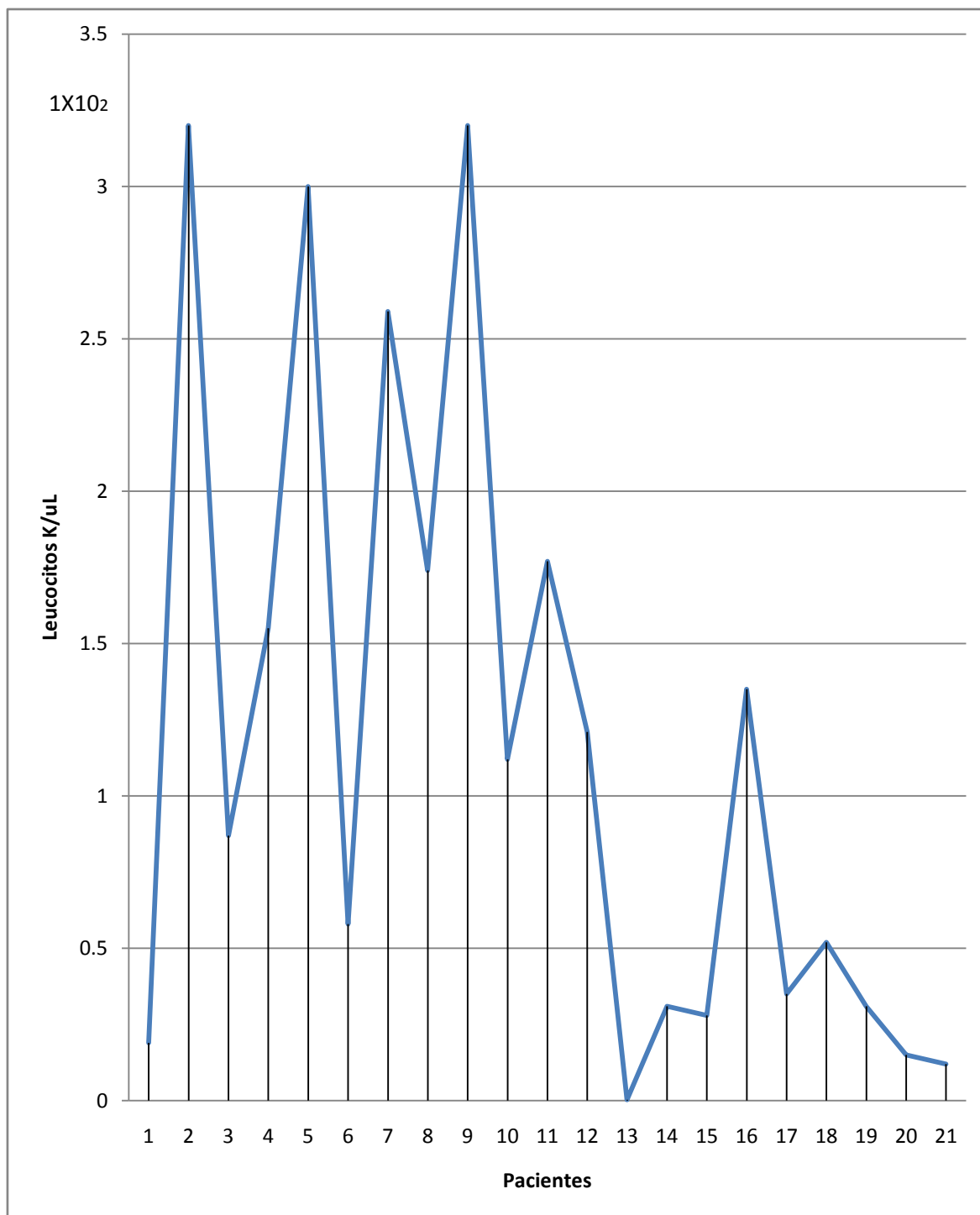


Figura 5. Recuento leucocitario. (Valores normales 4 a 13×10^3 K/uL).

Del recuento total de leucocitos por medio de sistemas automatizados por impedancia se determinó número de neutrófilos, los cuales son fundamentales en la fisiopatología de la colitis neutropénica en el paciente pediátrico oncohematológico, considerando de acuerdo a la literatura como neutropenia cifras menores a 1.5×10^3 K/uL y valores normales entre 2 y 6.9×10^3 K/uL (figura 6).

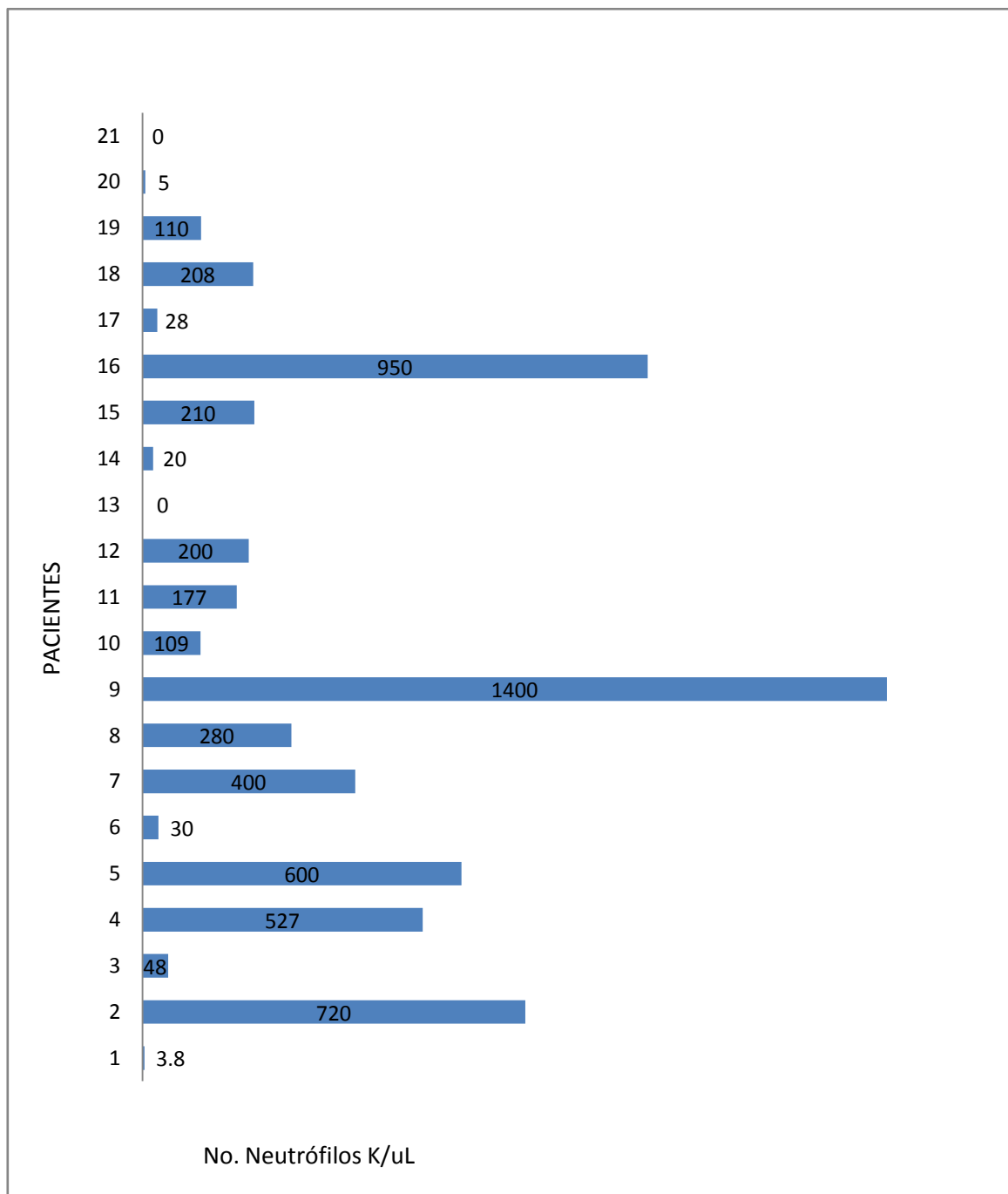


Figura 6. Neutrófilos absolutos. (Valor normal de neutrófilos 2 a 6.9×10^3 K/uL).

Recuento de plaquetas al momento del muestreo (Figura 7).

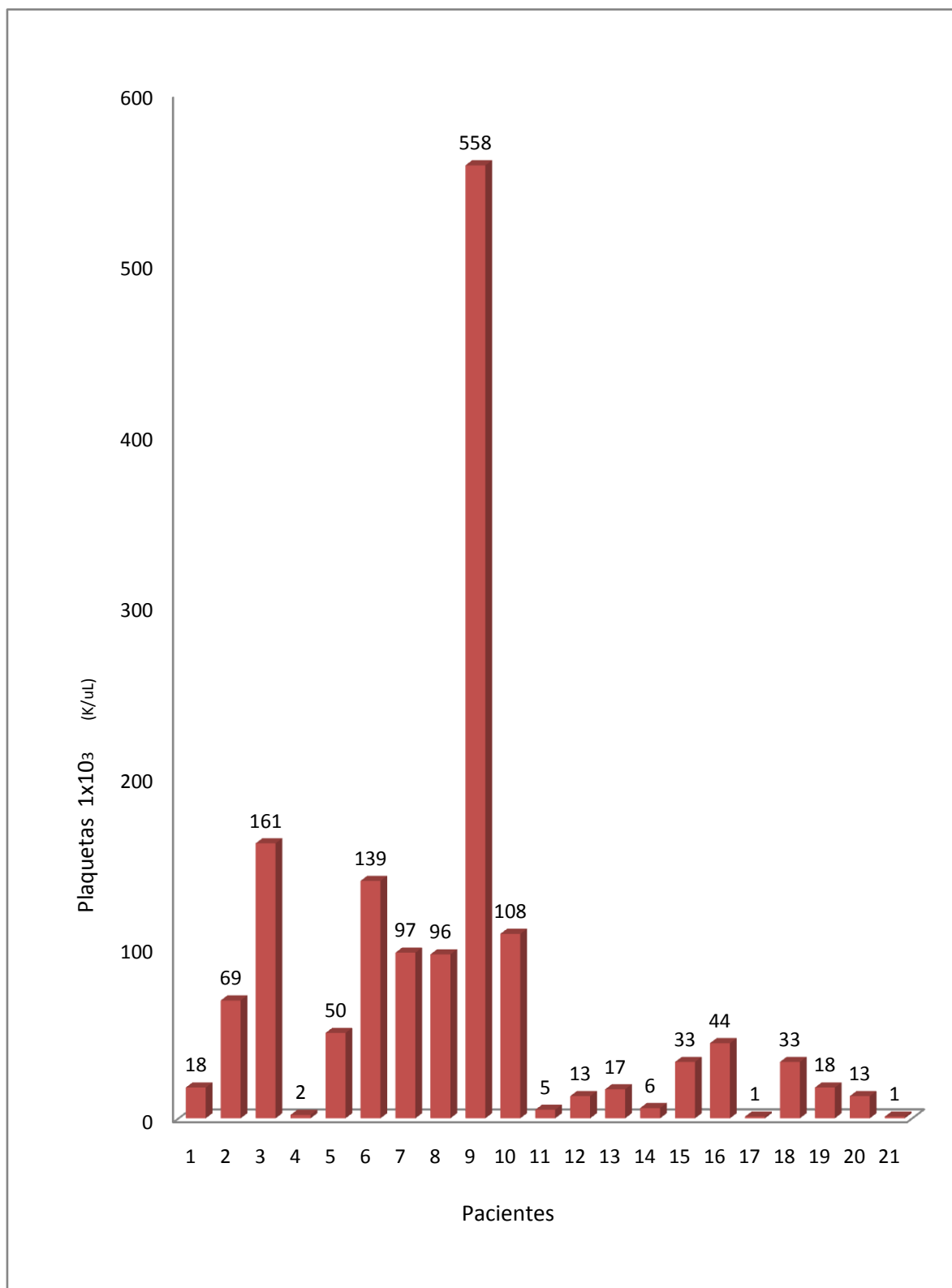


Figura 7. Recuento de plaquetas.

Niveles de Hemoglobina al momento del muestreo (Figura 8).

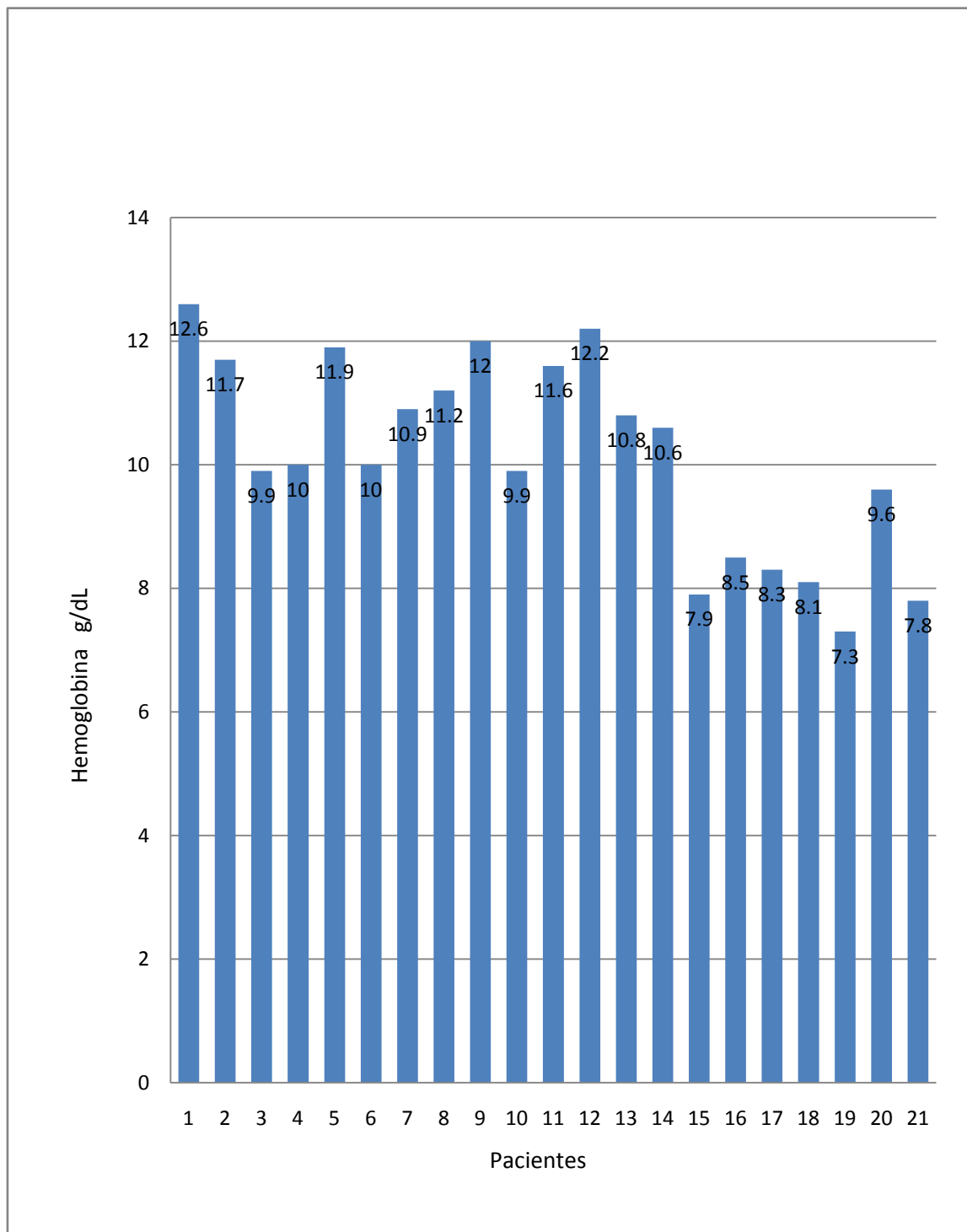


Figura 8. Niveles de hemoglobina.

Niveles de Hematocrito al momento del muestreo (Figura 9).

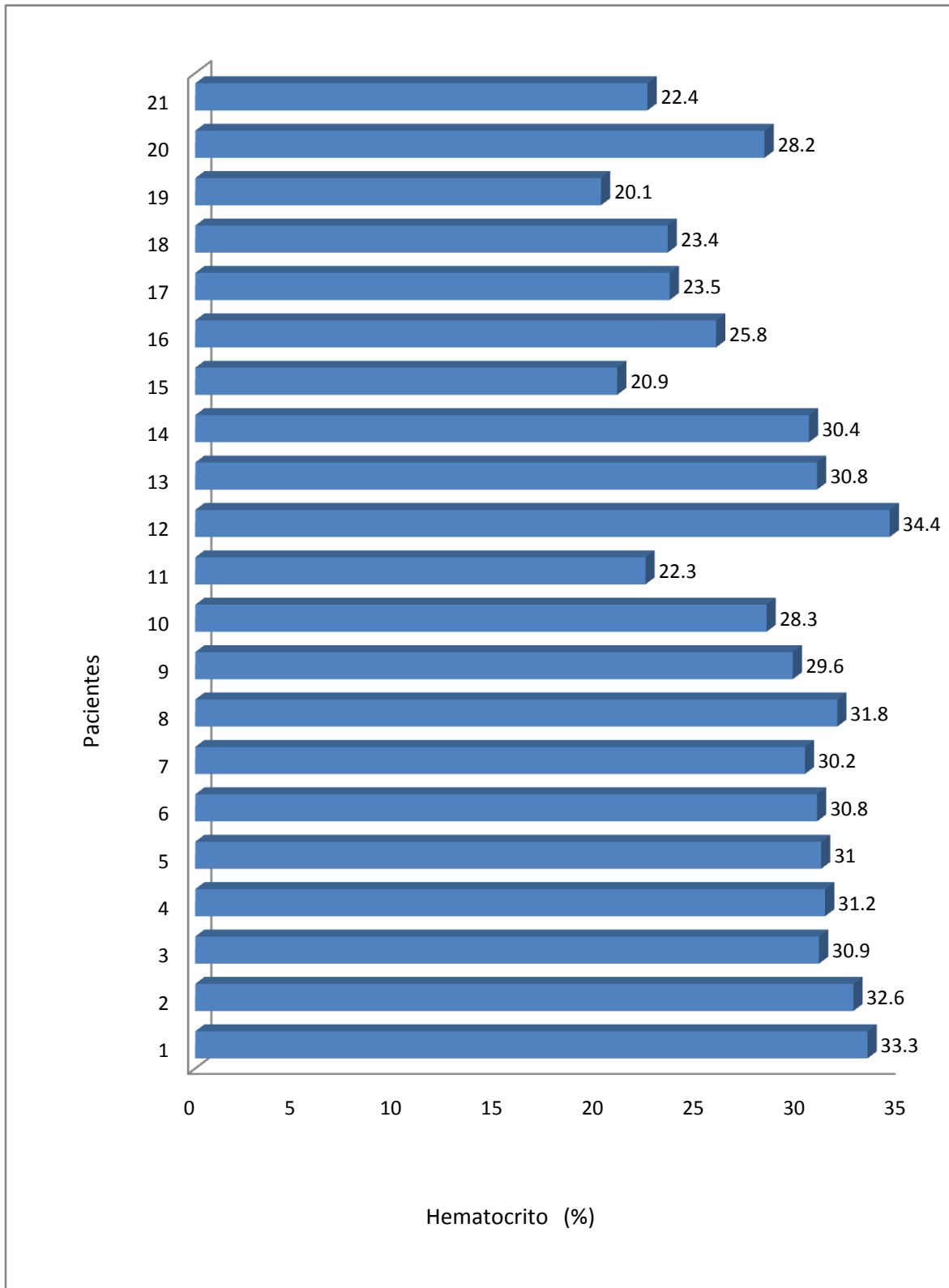


Figura 9. Niveles de hematocrito.

Niveles de Deshidrogenasa Láctica (Figura 10).

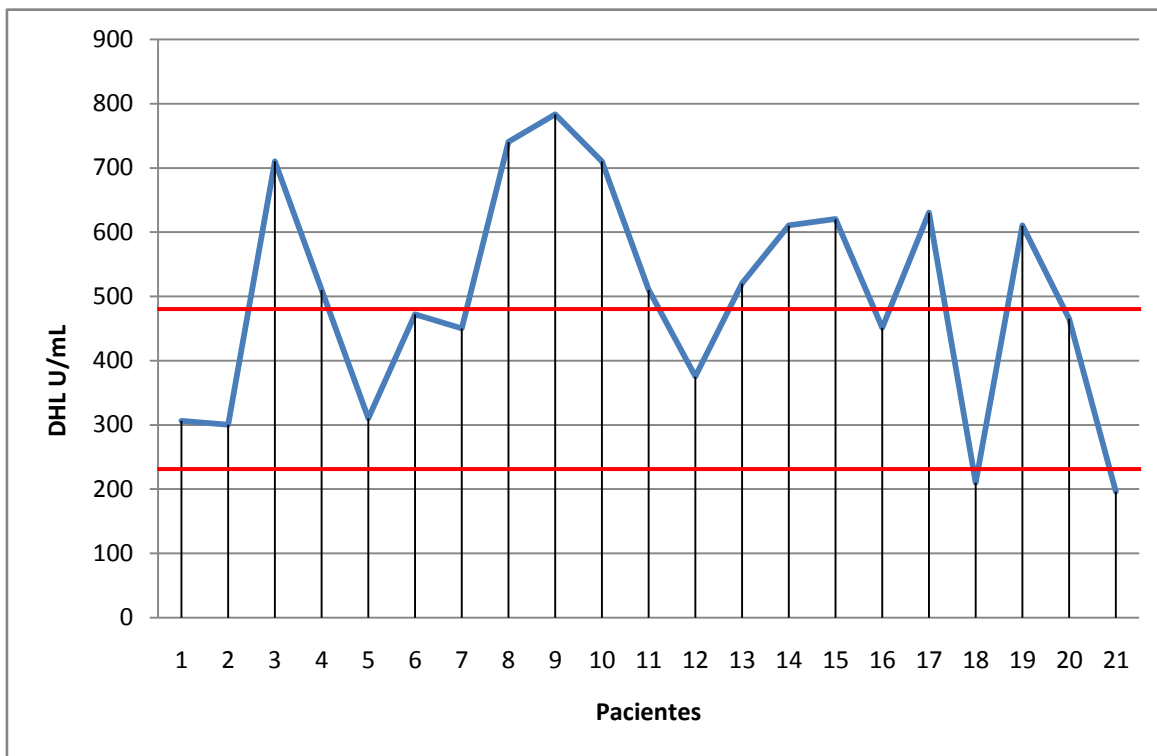


Figura 10. Niveles de deshidrogenasa láctica. (valores normales 240-480 U/L).

De acuerdo al tipo de microorganismos encontrados se observó una prevalencia del 68% de GRAM - , 20% GRAM + , 6% de levaduras, 3% parásitos y 3% micobacterias (figura 11).

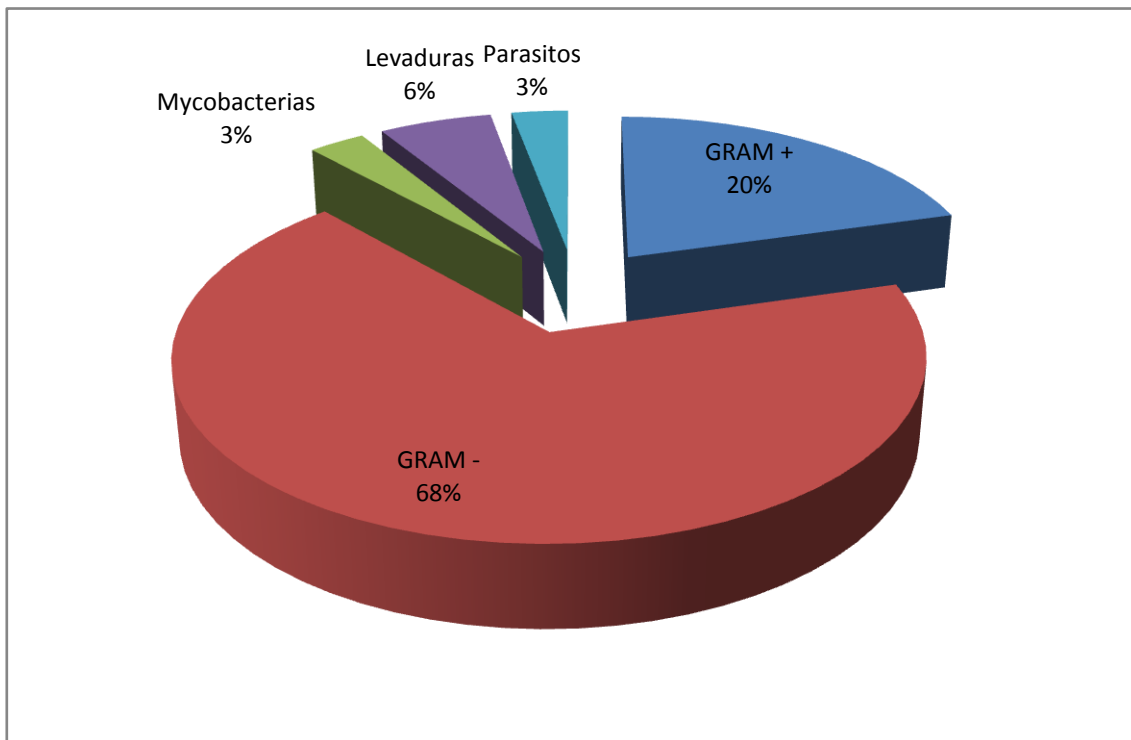


Figura 11. Frecuencia de microorganismos.

Con respecto a los GRAM + se observó un predominio de *Enterococcus sp* en un 71% con respecto a *Stafilococcus sp* en un 29% (figura 12).

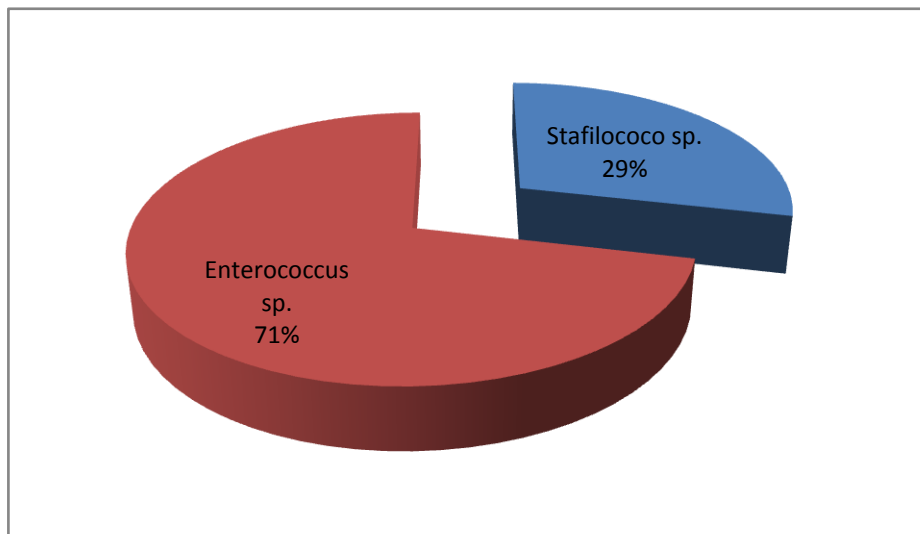


Figura 12. Frecuencia de microorganismos Gram +.

Escherichia coli representó el 44% de los GRAM – y la presencia de *Enterobacter sp.* y *Klebsiella sp.* el 26% y 18% respectivamente. En menor proporción se encontraron *Serratia sp.*, *Proteus sp.* y *Pseudomonas sp.* en un 3% cada uno.(figura 13).

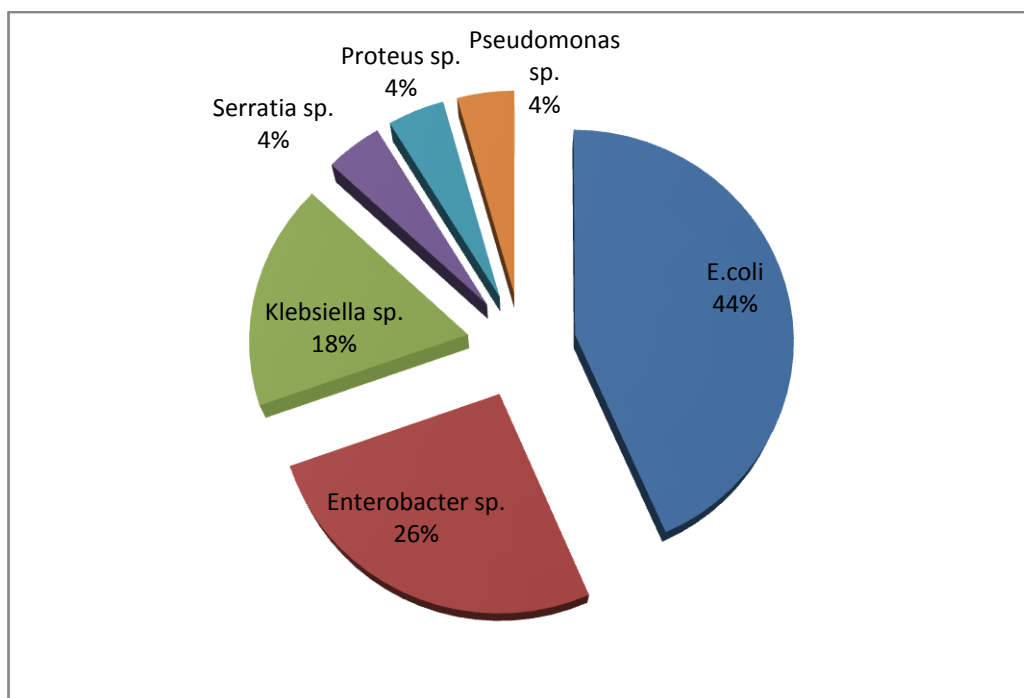


Figura 13. Frecuencia de microorganismos Gram -.

Tipo de aislamiento de microorganismos en los cultivos (Figura 14).

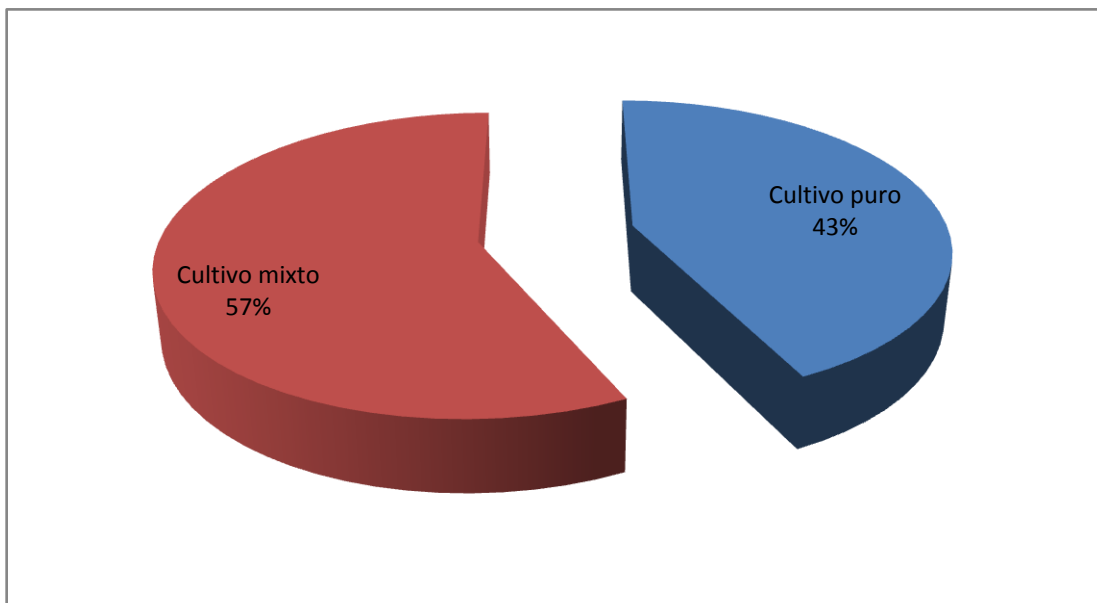


Figura 14. Tipo de aislamiento.

Numero de microorganismos encontrados por paciente (Figura 15).

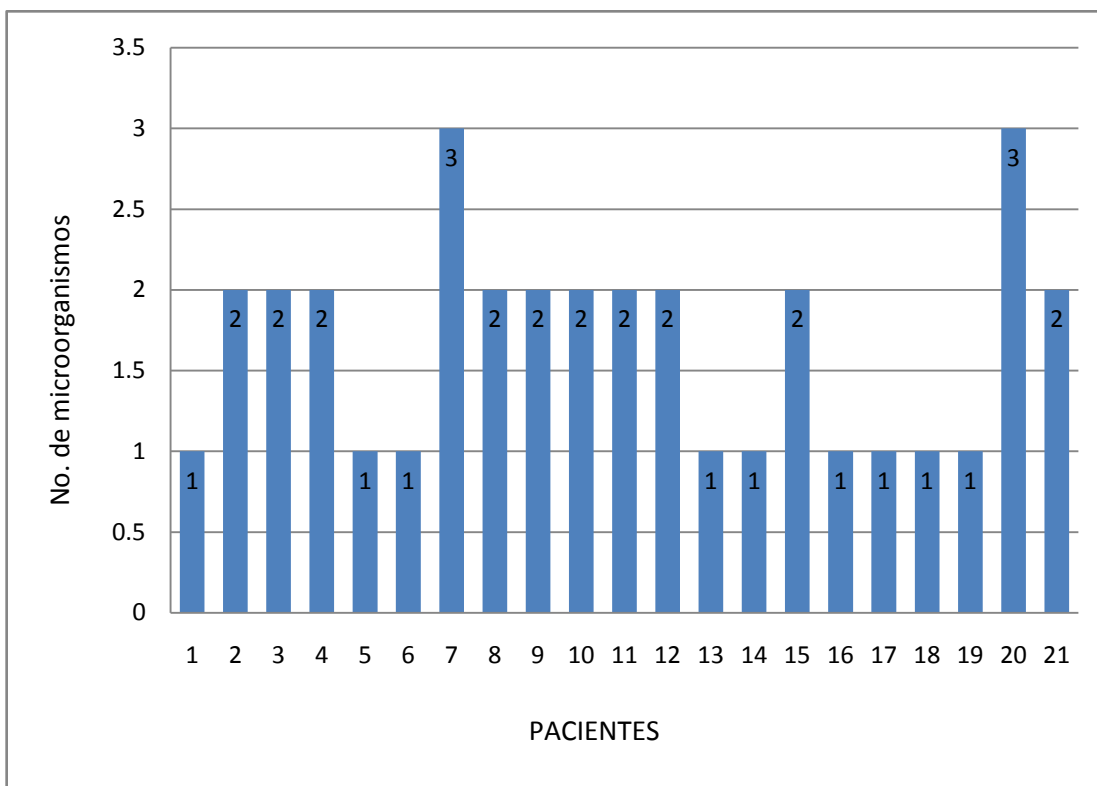


Figura 15. Número de microorganismos.

Antibióticos utilizados al momento del muestreo (Figura 16).

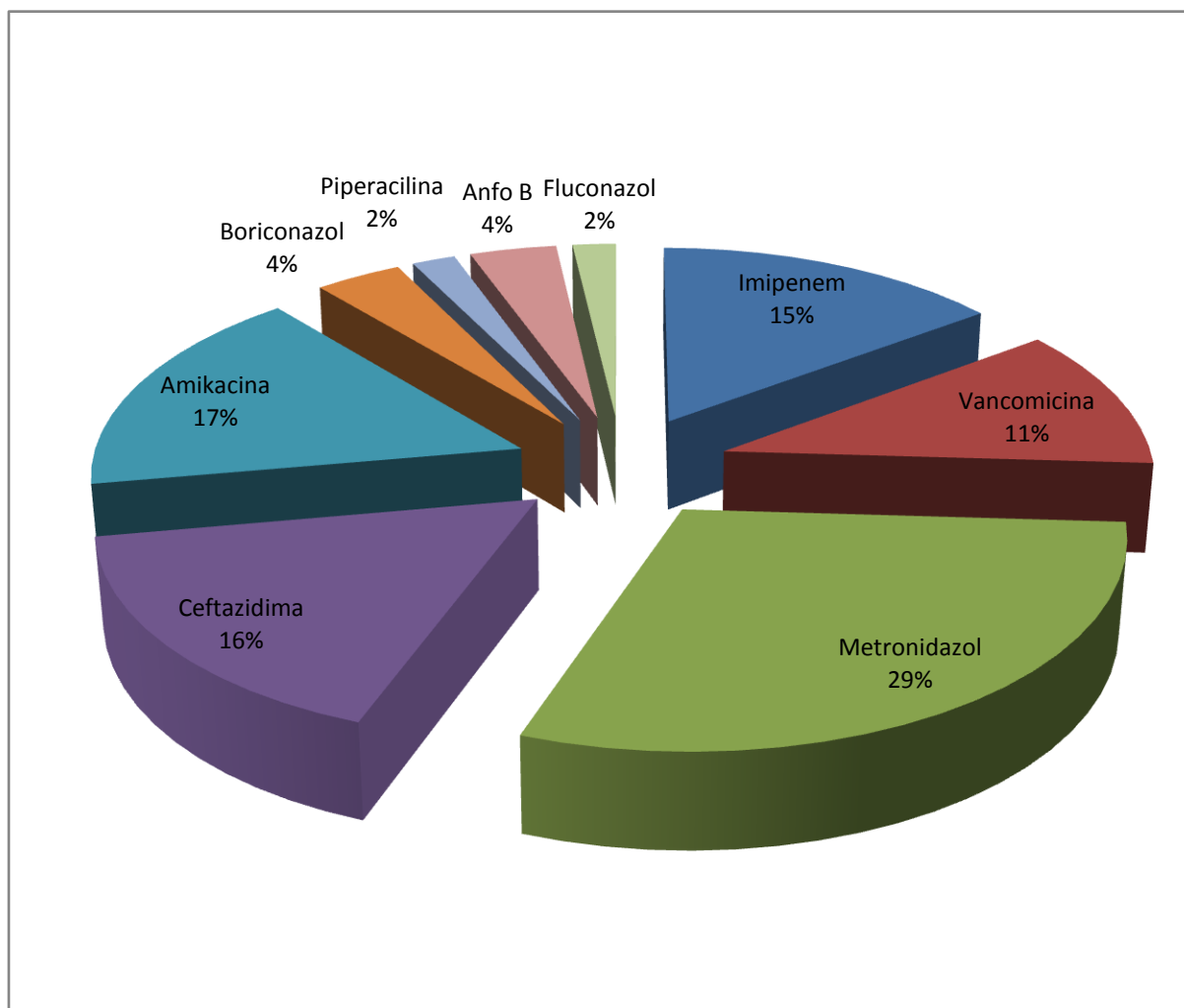


Figura 16. Antibióticos utilizados.

DISCUSION

La colitis neutropénica en pacientes pediátricos con patología de base oncohematológica sigue siendo un factor de morbi mortalidad importante en este grupo de pacientes, con ausencia de estudios publicados que determinen la prevalencia en nuestro país.

Durante el desarrollo de este estudio se pudieron obtener resultados importantes en donde se observó que la presencia de microorganismos Gram + representan un 20% de los microorganismos causales de colitis neutropénica. Siendo dentro de éstos el *Enterococcus sp.* el más representativo en el 71% de los casos.

El *Enterococcus* representa uno de los microorganismos mas importantes ya que se asocia en gran medida a multi resistencias anti microbianas incluso a Vancomicina , observando que en el 100% de los casos con *Enterococcus* se encontraban con triple esquema de antimicrobianos con ceftazidima, amikacina y metronidazol. (11-15)

En el caso de las infecciones por microorganismos gram – se observó una prevalencia del 68% de los pacientes en el que *Escherichia coli* representó un 44% con esquemas de uso de anti microbianos de imipenem, vancomicina y metronidazol.

Observando el numero de leucocitos totales con el tipo de microorganismos encontrados se observó que los pacientes que tuvieron cifras mayores a 1.5 presentaron infección por microorganismos GRAM + y los que tuvieron cifras menores a 1.5 presentaron infecciones por GRAM – con una $p < 0.03$.

Al momento del desarrollo colonial en los cultivos de los diferentes pacientes se apreció un 57% de cultivo mixto (más de dos microorganismos) y un 43% de cultivo puro (solo un microorganismo) encontrando que realizando una asociación de acuerdo a la media de edad obtenida entre los pacientes del estudio se obtuvo que en pacientes menores a 6 años se encontraban cultivos mixtos y en pacientes mayores a 6 años

se encontraban cultivos puros con una $p < 0.01$.(figura 14) En la que los microorganismos mayormente encontrados en cultivos puros correspondían a agentes GRAM – $p < 0.05$.

Otro de los objetivos importantes de este estudio fue la determinación de la prevalencia de *Cryptosporidium sp* encontrándose con una prevalencia del 3%, así como de *Candida sp* con una prevalencia del 6%. Es importante hacer énfasis en que tanto *Cryptosporidium sp* y *Candida sp* son considerados como agentes oportunistas dentro de la literatura y que la asociación como agentes causales en enfermedades en donde se cursa con un inmunocompromiso importante oscila entre el 12% y el 6% por lo que es importante observar que a pesar de que en estos valores se comprenden múltiples patologías. La presencia de una prevalencia del 3% exclusivo de colitis neutropénica en este estudio es importante (10-11-13)

Cabe mencionar que a pesar de haber encontrado una prevalencia de *Candida sp* del 6% el 10% de los pacientes se encontraban recibiendo de manera empírica algún anti micótico como anfotericina B, boriconazol o fluconazol, esto se puede comparar al 22% de la prevalencia reportada en la literatura por *Candida sp* en pacientes que se encontraban cursando con algún inmunocompromiso importante (14).

Dentro de nuestros objetivos obtenidos es trascendente señalar que la prevalencia de microorganismos considerados como flora normal entérica fueron considerados patógenos potenciales en un 43% ya que se encontraban en cultivo puro dentro de los que destacan *Staphylococcus sp*, *Enterobacter sp*, *Pseudomona sp* y *Proteus sp*. Agentes que se consideran clásicos y de flora entérica normal en pacientes con un sistema inmunológico competente (3).

El estudio microbiológico de pacientes pediátricos oncohematológicos forma una piedra angular elemental para el estudio integral en este grupo de pacientes, no solo para la optimización de un tratamiento antimicrobiano específico y oportuno si no para disminuir en gran proporción la existencia de microorganismos multi resistentes. (11)

Dentro del servicio de Hematología Pediátrica se trata de manera empírica a todo paciente que presente neutropenia secundaria a tratamientos quimioterapéuticos incluso antes de que presente cuadro diarreico, para fines prácticos la fiebre es el único criterio que se toma en cuenta para la instauración de esquema con antimicrobianos lo que para fines de discusión origina mayor selectividad de microorganismos y mayor resistencia secundaria.

El diagnóstico oportuno y la incorporación de protocolos específicos para el estudio microbiológico tanto en el área clínica de Hematología pediátrica como en el laboratorio de microbiología son fundamentales. La incorporación de tinciones especiales, agares selectivos y pruebas bioquímicas deberán ser parte de la batería inicial de pruebas para el estudio de este grupo de pacientes no solo por los resultados descritos si no como parte de un diagnóstico fidedigno y completo que pueda disminuir en gran proporción los altos niveles de morbi mortalidad en el área clínica y de esta manera permitir la sobrevivencia de pacientes oncohematológicos que en gran proporción no acaban su tratamiento quimioterapéutico por las complicaciones originadas por las inmunosupresiones tan severas secundarias.

CONCLUSION

Se observó que la presencia de microorganismos Gram + representan un 20% de los microorganismos causales de colitis neutropénica. Siendo dentro de éstas el *Enterococcus* sp. el más representativo en el 71% de los casos por microorganismos de este género.

Mayor prevalencia de microorganismos gram + en pacientes menores a 6 años y mayor prevalencia de gram – en pacientes mayores a 6 años. Así como la asociación con microorganismos gram + con recuento leucocitario mayor a 1.5×10^3 K/uL) y gram – con recuento leucocitario menor a 1.5×10^3 K/uL)

En el caso de las infecciones por microorganismos gram – se observó una prevalencia del 68% de los pacientes en el que *Escherichia coli* representó un 44% con esquemas de uso de anti microbianos de imipenem, vancomicina y metronidazol.

La presencia de una prevalencia del 6% para *Candida* sp y 3% para *Cryptosporidium* sp exclusivo de colitis neutropénica en este estudio es importante.

Fueron considerados patógenos potenciales en un 43% ya que se encontraban en cultivo puro dentro de los que destacan *Staphylococcus* sp, *Enterobacter* sp, *Pseudomona* sp y *Proteus* sp. Agentes que se consideran clásicos y de flora entérica normal en pacientes con un sistema inmunológico competente.

La asociación de cultivo puro en mayores de 6 años de edad y la presencia de cultivo mixto en menores de 6 años.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto no interfirió en ningún momento con la atención del paciente, se le informó de manera amplia y lo más claro posible en qué consistió su participación asegurando la confidencialidad de su persona, además de que los procedimientos están de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki, los pacientes firmaron consentimiento informado.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Se contó con la infraestructura necesaria para la obtención de la muestra, el procesamiento de la misma, los cultivos necesarios y la evaluación por medio de automatizadores (VITEK), en el laboratorio de Microbiología del Laboratorio Central del 5°. piso del Hospital General Gaudencio González Garza de este Centro Médico Nacional La Raza, así como personal acorde para el desarrollo de este proyecto, al haber tenido personal capacitado en la obtención y procesamiento de la muestra.

BIBLIOGRAFIA

1. Rokus L. Liptay L. Infections of febrile neutropenic patients in malignant hematological disease. *Mil Med.* 2003; 168: 355-59
2. García JF, Valera A, Pérez D. et al. Uso de antimicrobianos y antiparasitarios en el manejo de la diarrea aguda. *Arch Ven Puer Ped* 2003; 66: 14-19.
3. Cardona A. Combariza J. Reveiz L. et al. Características Clínicas y microbiológicas de la colitis neutropénica en adultos con neoplasia hematológicas del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá D.C. Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2004; 22: 462-466
4. Kirkpatrick I. Greenberg H. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology.* 2003; 226: 668-74
5. Thoeni R. Cello J. CT imaging of colitis. *Radiology.* 2006; 240: 623-38
6. Metz H. Tibbles C. Neutropenic patient with fever and abdominal pain. *Intern Emerg Med.* 2008; 3: 49-52
7. Durán E. Rivera C. Banda M. y cols. Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica. *Med Int Mex* 2008; 24: 89-97
8. Petrosyan M. Estrada J. Mason R. Necrotizing Inflammation of the Cecum in a Neutropenic patient. *Hosp Phys* 2008; 12: 31-34
9. Charua L. Colorado Y. Avendaño O. Colitis Neutropénica. *Rev. Mex. Coloproct.* 2006; 11: 19-22
10. Carreño M. Velasco C. Rueda E. Prevalencia de *Cryptosporidium* en niños menores de 13 años con afecciones oncológicas. *Colomb Med* 2005; 36 : 6-9
11. Moreno de Veliz N. Barbella S. Pacheco M. *Cryptosporidium* sp. en niños desnutridos graves. *Rev. Fac. Med. Cien. Sal.* 2005; 9: 4-7
12. Sonmez G. Balikci E. Erbay A. The Prevalence of Cryptosporidiosis in Children Who Were Diagnosed with Leukemia and Lymphoma. *Turk Journ Parasit.* 2008; 32: 192-197.

13. Naherevanian H. Assmar M. Cryptosporidiosis in immunocompromised patients in the Islamic Republic of Iran. *J microbiol Immunol Infect* 2008; 41: 74-77
14. Sung L. Lange B. Gerbing R. et al. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 3532-3539
15. Gold H. Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observation *Clin Infect Dis* 2001; 33: 210-219
16. Davila M. Bresalier R. Gastrointestinal complications of oncologic therapy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008; 5: 682-96
17. Bagnoli P. Castagna L. Cozzaglio L. Neutropenic Enterocolitis: Is there a right timing for surgery? Assessment of a clinical case. *Tumori* 2007; 93; 608-610
18. Marie et al. Typhlitis as a complication of Alemtuzumab therapy. *Haematologica* 2007; 92: 62-63
19. Cardona A. Reveiz L. Ospina E. et al. Enterocolitis Neutropénica: revision sistemática de casos publicados. *Rev Colomb Cancerol.* 2005; 9; 82-92
20. Van de Wetering M. Kuijpers T. Taminiiau J. Pseudomembranous and neutropenic enterocolitis in pediatric oncology patients. *Support Care Cancer.* 2003; 11: 581-86

CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Esta carta de consentimiento informado es para padres de niños con edades entre 0 meses y 16 años, que son atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General G.G.G. , a quienes se les solicita la participación en el proyecto de investigación sobre la “Prevalencia de microorganismos oportunistas en enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos oncohematológicos”.

INFORMACIÓN

Asesor : Dra. Guadalupe de los Angeles García Elorriaga. Investigador. Unidad de Investigación Biomédica, Hospital de Infectología, CMNR.

Investigador responsable:*Dr. Ruy Xavier Perez Casillas*, del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General G.G.G: del Centro Médico Nacional La Raza.

Alumno : *Dr. Juan Carlos Corona de los Santos*, Medico Residente de Posgrado en Patología Clínica del Hospital General G.G.G. del CMN La Raza.

Los cuales invitamos a su hijo(a) a participar en este proyecto de investigación, con el fin de obtener información importante la cual puede ser de gran utilidad para mejorar no solo el estado de salud de su familiar si no de todo paciente que curse con este diagnóstico.

PROPOSITO

Nuestro propósito es determinar la incidencia de microorganismos oportunistas que son la causa de muchas complicaciones y en algunos casos mortales, en niños con padecimientos hematológicos a consecuencia del uso de regímenes quimioterapéuticos, ya que hoy en día no se cuenta con información acerca de que tan común son estos microorganismos en nuestra población

TIPO DE INTERVENCIÓN

Se tomará una muestra por medio de colocación de hisopo estéril en región anal.

Su hijo(a) ha sido seleccionado(a) debido a que cumple con los requisitos para nuestra investigación como la edad del paciente y el diagnóstico de diarrea aguda secundaria a neutropenia. En todo momento usted como Padre del menor puede decidir su permanencia o retiro del proyecto.

CONFIDENCIALIDAD

La información que recolectamos para este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. La información acerca de su niño/a recolectada por la investigación será aislada y solo los investigadores podrán verla. Cualquier información sobre su niño/a se le asignará un número de identificación en vez de su nombre. Solamente los investigadores sabrán el vínculo de ese número con el nombre. No se compartirá la información ni se le dará a nadie excepto a los médicos responsables del proyecto.

ACEPTACIÓN

He sido invitado para que mi niño/a participe en una investigación sobre la “Prevalencia de microorganismos oportunistas en enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos con padecimientos hematooncologicos”. Entiende que ello significa que sea sometido(a) a toma de muestra por medio de hisopo estéril de región anal. He sido informado de que los riesgos son mínimos y pueden incluir solo Molestias locales del sitio de la toma. Soy consciente de no seré compensado de ninguna manera. Se me ha proporcionado el nombre de los investigadores responsables que pueden ser contactados en este hospital.

He leído la información proporcionada, o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar dudas sobre ello y se me ha respondido satisfactoriamente. Consiento voluntariamente que mi niño/a participe en este estudio y entiendo que tengo el derecho de retirar del estudio mi niño/a en cualquier momento sin que afecte de ninguna forma mi atención médica ni la de mi niño/a.

Nombre del Participante _____

Nombre del Padre/Madre o Apoderado _____

Firma del Padre/Madre o Apoderado _____

Fecha _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____

Se ha proporcionado una copia de este documento de Consentimiento Informado al padre/madre o apoderado del participante.

CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo:

Investigador principal: _____

Sede donde se realizará el estudio: _____

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes

razones:

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

_____ Testigo Fecha

