**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**
**FACULTAD DE MEDICINA**
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**
**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**TITULO DE LA TESIS:**

# Características clínicas y microbiológicas de los pacientes oncológicos con enterocolitis neutropénica en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de tres años

**PRESENTA:**

Dr. Yolotl Hilario Sánchez Carrillo

**TUTOR DE TESIS:**

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza

**ASESORES METODOLÓGICOS:**

Dra. Patricia Cravioto Quintana
Fis. Mat. Fernando Galván Castillo

**Ciudad de México 2022**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**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.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS CON ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN UN PERIODO DE TRES AÑOS.**

**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ**
DIRECTOR DE LA DIRECCION DE ENSEÑANZA

**DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES**
ENCARGADO DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

**DRA. L. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL**
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN INTECTOLOGÍA

**DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA**
TUTOR DE TESIS

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**
**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**
ASESORES METODOLÓGICOS

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia que me ha forjado el carácter y la personalidad que me caracteriza, base de la fortaleza para alcanzar mis objetivos, en especial a mi nana, mi abuela, mi mamá y mi hermanita.
Gracias a mi compañera de vida, Tani, que además de apoyarme en los pasos que he dado me acompaña y contribuye a que sean pasos más firmes.
A mis compañeros y hermanos de alma, Cyn, Mari, Tanish, Fafa y Vane por ser pilar y permitirme apoyar en ustedes cuando sentía que no podía más y caía, eternamente seré su amigo.
Gracias a mis maestros y amigos: doctora Nancy, doctora Debbie, doctora Vicky, doctor Otero, doctor Javi, doctor Arias, doctor Napoleón, doctor Agus, soy bendecido porque además de enseñarme las cuestiones académicas de la infectología, me han enseñado sobre la vida y me permitieron conocer y aprender de su ser.
Gracias a mis asesores metodológicos, doctora Paty y físico Galván, por la paciencia y tomarse el tiempo de orientarme en la elaboración de este trabajo.
Finalmente, gracias a la luz de todas las personas en mi andar hasta este momento, porque existimos para tocar y ser tocados, dejar huellas y recibir las de los demás.

# ÍNDICE

**RESUMEN** ---------- **5**

**2. MARCO TEÓRICO.** ---------- **6**

2.1. Antecedentes históricos ---------- 6
2.2. Definición. ---------- 6
2.3. Epidemiología. ---------- 6
2.4. Epidemiología en México ---------- 7
2.5. Factores de riesgo ---------- 7
2.6. Fisiopatología. ---------- 8
2.7. Cuadro clínico. ---------- 9
2.8. Diagnóstico. ---------- 10
2.9. Microbiología. ---------- 12
2.10. Histopatología. ---------- 14
2.11. Diagnóstico diferencial ---------- 15
2.12. Tratamiento ---------- 15

**3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA** ---------- **17**

3.1. Pregunta de investigación. ---------- 18

**4. JUSTIFICACIÓN.** ---------- **18**

**5. OBJETIVOS.** ---------- **18**

5.1. Objetivo general. ---------- 18
5.2. Objetivos específicos. ---------- 18

**6. MATERIAL Y METODOS.** ---------- **19**

6.1. Clasificación y metodología de la investigación. ---------- 19
6.2. Universo de estudio. ---------- 19
6.3. Criterios de inclusión. ---------- 19
6.4. Criterios de exclusión. ---------- 19
6.5. Criterios de eliminación. ---------- 19
6.6. Variables. ---------- 20
6.7. Tamaño de la muestra. ---------- 23
6.8. Análisis estadístico. ---------- 23

**7. RESULTADOS.** ---------- **23**

**8. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS** ---------- **28**

**9. CONCLUSIONES** ---------- **31**

**10. BIBLIOGRAFÍA.** ---------- **32**

**11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.** ---------- **35**

**RESUMEN**

Características clínicas y microbiológicas de los pacientes oncológicos con enterocolitis neutropénica en el instituto nacional de pediatría en un periodo de tres años.

**INTRODUCCIÓN:**

La enterocolitis neutropénica (ECN) es una complicación reconocida ampliamente en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Las manifestaciones clínicas se comparten con otras patologías a las que son susceptibles este grupo de pacientes. Conocer las características clínicas de un padecimiento permite realizar la sospecha diagnóstica, los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, fiebre, distención abdominal y evacuaciones diarreicas.

La microbiología y frecuencia de aislamientos de una enfermedad infecciosa siempre serán de interés clínico, se sabe que los principales agentes implicados en la ECN son los bacilos Gram negativos, sobre todo los de familia *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, así como anaerobios.

**OBJETIVO:**

Describir la frecuencia de las manifestaciones clínicas, de laboratorio, de estudios de imagen y los principales aislamientos de los pacientes pediátricos con enterocolitis neutropénica en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de tiempo del primero de enero del 2017 al primero de enero del 2020.

**METODOS:**

Se realizó un estudio de cohorte observacional, retrospectiva, longitudinal, descriptiva, con muestra heterodémica, muestreo no probabilístico, asignación no probabilística, comparación histórica y medición abierta. Se revisaron los expedientes diagnosticados con cáncer en el INP en el periodo de tiempo del 01.01.2017 al 01.01.2020 hasta un año después de iniciado el tratamiento quimioterapéutico y se registraron todos los episodios de ECN.

**RESULTADOS:**

De 851 expedientes de pacientes diagnosticados con padecimientos oncológicos en el periodo de tiempo de estudio en 84 se documentó ECN, incidencia de 9.8%. Previo a los episodios de ECN se registró malnutrición en 56% de los casos, algún grado de neutropenia en 55%, en promedio 10.13 días previo al diagnóstico. El hallazgo más constante al diagnóstico de ECN fue dolor abdominal en 96%, siendo el de tipo cólico el más frecuente. Las localizaciones más frecuentes fueron generalizada (48%), cuadrante inferior derecho (16%) y cuadrante superior derecho en (14%). La proteína C reactiva promedio fue de 12.9 (10.7 – 15, IC 95%) y 96% de los casos tuvo algún grado de neutropenia. El 17% de los casos se presentó con sepsis, 31% con sepsis grave y 28% con choque séptico. La positividad de los hemocultivos fue de 16% con predominio de los microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae*, especialmente *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa.*

**CONCLUSIONES:**

El presente estudio sugiere mantener bajo vigilancia de aparición de ECN en aquellos pacientes con neutropenia de cualquier grado por más de 10 días de duración. Además, que la ECN puede presentarse en pacientes con neutropenia o sin ella, incluso en pacientes con estudios de imagen normal. La PCR podría apoyar el diagnóstico. El bajo porcentaje de positividad ni permitió tener un panorama adecuado de las susceptibilidades o resistencias.

## 2. MARCO TEÓRICO.

### 2.1. Antecedentes históricos

Existen reportes desde 1933 de perforación intestinal, úlceras y hemorragia en la mucosa del ciego de pacientes pediátricos con leucemia aguda. En 1970 se introdujo el término tiflitis, que proviene del griego *Typhon* y significa ciego, aludiendo a la localización, de las lesiones, descrita en ese momento, sin embargo, desde 1962 se conocía también como enteropatía necrosante, que describe mejor la magnitud de afección de esta patología.[1] Finalmente, en 1976 las doctoras Moir y Bale designaron como "enterocolitis neutropénica" a la lesión que sufrían los pacientes con leucemia, sobre todo al inicio de la enfermedad, destacando la neutropenia como el principal factor de riesgo, incluso plantean las condiciones que competen a la fisiopatología de la enfermedad. [2]

### 2.2. Definición.

La colitis neutropénica, también llamada tiflitis o síndrome ileocecal, es una condición clínica que pone en peligro la vida, se manifiesta en pacientes con cifras menores de 1500 neutrófilos por mm3 que reciben tratamiento contra neoplasias sobre todo de tipo hematológicas. Es el padecimiento más común en los pacientes con neutropenia febril y dolor abdominal, el término correcto es enterocolitis neutropénica (ECN), dado que describe la localización, que no es exclusiva del ciego, si no de toda la mucosa intestinal.
Este síndrome también se puede manifestar en casos de VIH/SIDA, talasemia menor, lupus eritematoso sistémico, pacientes pos trasplantados e incluso asociado a procesos oncológicos de reciente diagnóstico antes de la administración de agentes quimioterapéuticos. Sus primeras descripciones se realizaron en pacientes pediátricos con leucemia. [3][4][5][6]

Los conceptos que guardan relación con el diagnóstico de ECN en los pacientes oncológicos son:
a) Fiebre, como un registro único de temperatura axilar ≥ 38.5ºC o dos mediciones en el transcurso de una hora de ≥38ºC. [7]
b) Neutropenia, definida como un recuento de neutrófilos absoluto bajo en sangre periférica, clasificada como leve con recuentos de 1000 a 1500/mm$^3$, moderada 500 a 1000/mm$^3$, grave menor a 500/mm$^3$, con una subclasificación denominada profunda cuando se encuentra un recuento absoluto menor a 100/mm$^3$. [8]

### 2.3. Epidemiología.

Existen pocos datos acerca de la epidemiología de la ECN. En el 2005 Gorschlüter et. al., realizaron una revisión sistemática en la cual reportaron una incidencia de 5.3% para pacientes adultos hospitalizados con neoplasias hematológicas y una incidencia menor en los pacientes con tumores sólidos.[9] El comportamiento es similar en la población pediátrica y se espera que incremente cada vez más debido al surgimiento de nuevos regímenes más intensivos de quimioterapia,[4] User IR et. al., encontraron una incidencia de 6.4% para 310 niños entre 0 y 16 años

diagnosticados con leucemia entre 2011 y 2017 en Turquía,[10] sin embargo, alrededor del mundo se encuentran reportes desde 2.2% hasta 16.2%. [11][12]
En cuanto a la mortalidad existen reportes tan amplios entre los diferentes estudios que van desde 0 hasta 30%,[10][13] misma que se puede incrementar hasta la mitad de los casos en aquellos pacientes que reciben tratamiento quirúrgico sin una indicación precisa, siendo las principales causas de muerte perforación y sepsis.[3]

## 2.4. Epidemiología en México

En México los reportes son escasos y limitados a estudios en pacientes pos mortem. En 1996 Soriano-Rosas et al. revisaron 325 casos de leucemia, en un periodo de 12 años, en material de autopsia y encontraron que 4% tuvo como complicación enterocolitis neutropénica.[14] Los estudios más recientes no están dirigidos a población pediátrica, en el 2008 se reportó una incidencia de 7.27% en adultos con neoplasias hematológicas en el Hospital General de México.[15]
En el Instituto Nacional de Pediatría, un estudio del 2014 reportó una mortalidad de 33% en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos.[16]

## 2.5. Factores de riesgo

Se reconocen diversos factores de riesgo que predisponen a ECN, entre los más descritos se encuentra el tipo de agente quimioterapéutico administrado, que predispone a la lesión de la mucosa intestinal, el arabinósido de citosina (citarabina), daunorrubicina y vincristina son los principales implicados, otros agentes son ciclofosfamida, prednisona, metotrexate, etopósido, taxanos, carboplatino, cisplatino, gemcitabina y 5-fluorouracilo, otros medicamentos comúnmente usados en pacientes con diagnóstico de ECN que han sido atribuidos como factores predisponentes son los inmunosupresores, antibióticos y sulfalazina,[3] sin embargo, aunque se ha buscado la asociación entre el tipo de quimioterapia recibida y la aparición de la patología, no se ha logrado establecer una relación estadísticamente significativa con algún medicamento.[4][12] Típicamente la administración de quimioterapia representa el mayor riesgo tras 2 semanas de administración. [13]

El tipo de neoplasia también se ha asociado al desarrollo de ECN, es más frecuente en pacientes con leucemia mieloide aguda y linfoma de Burkitt, esto pues las neoplasias hematológicas tienen la capacidad de invadir el epitelio gastrointestinal y formar úlceras que suponen un mayor riesgo en comparación con las neoplasias sólidas que tienden a invadir más bien la serosa.[3][4][12]

Abu-Sbeih et. al., llevaron a cabo un estudio en Houston, Texas, EUA, en un periodo del 2010 al 2018 donde encontraron que 70% de los casos de ECN se presentó en neoplasias hematológicas y que el 84% de los pacientes tenía neutropenia de menos de 500 células/mm3, este último hallazgo se asocio de manera estadísticamente significativa a una mayor duración de la neutropenia, y presentación clínica más agresiva con fiebre de alto grado e inestabilidad hemodinámica, además dicho grado de neutropenia representó un riesgo de 2.3

veces más de complicaciones.[17] Se ha reportado que los pacientes con neutropenia febril presentan enterocolitis neutropénica en 2.8% de los casos. [18]

En el 2017 Sapna Obreroi et. al. asociaron la desnutrición (OR 2.49), tiempo desde la última quimioterapia (OR 2.19), neutropenia ≤ 100/µL (OR 2.85) y PCR > 6 mg/dl al desarrollo de complicaciones en pacientes con neutropenia febril, donde la ECN fue la tercera complicación más frecuente, todos los hallazgos fueron estadísticamente significativos. [18]

Otros factores de riesgo fuertemente asociados a la presencia de ECN son la presencia de mucositis, historia de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.[13] Los factores asociados a mortalidad son quimioterapia en fase de inducción o reinducción, choque séptico, disfunción multiorgánica y hemorragia de tubo digestivo. [19] Un estudio reciente en pacientes con leucemia, encontró más riesgo de desenlace fatal en los que presentaron distención abdominal (OR 4.5), neutropenia prolongada (OR 1.21) e hipotensión (OR 17) al momento del debut de ECN. [20]

Según un reporte en el 2014 en la terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría la mayor parte de los casos de ECN se presenta en las neoplasias hematológicas, principalmente leucemia linfoblástica aguda que representa más de la mitad de los casos, en cuanto a los tumores sólidos se presenta con mayor frecuencia en los sarcomas. Vincristina y esteroides fueron los quimioterapéuticos administrados de manera más común en el 70 y 65% de los casos respectivamente, seguidos de adriamicina, L-asparaginasa, arabinósido, metotrexate, ciclofosfamida, mercaptopurina, etopósido y daunorrubicina en orden de frecuencia.[16]

## 2.6. Fisiopatología.

Se desconoce la fisiopatogenia exacta, pero se reconocen varios aspectos participantes que se vuelven más evidentes en el ciego donde la distensión y el flujo sanguíneo son limitados, favoreciendo así el edema intestinal, congestión vascular y lesión de la superficie de la mucosa que aunados a la lesión directa por los agentes quimioterapéuticos y/o radiación, propician vulnerabilidad a la invasión bacteriana intramural en un paciente con incapacidad para despertar una respuesta inmune adecuada debido a la neutropenia. La invasión bacteriana transmural produce hemorragia que se ven favorecidas por plaquetopenia, conduciendo finalmente a necrosis y perforación. Además, el uso irracional de antibióticos y esteroides modifica la flora bacteriana y se genera sobre crecimiento de microrganismos patógenos y algunos oportunistas. [3][4][5][6][21] En la **figura 1** se muestran los principales puntos de la fisiopatología.

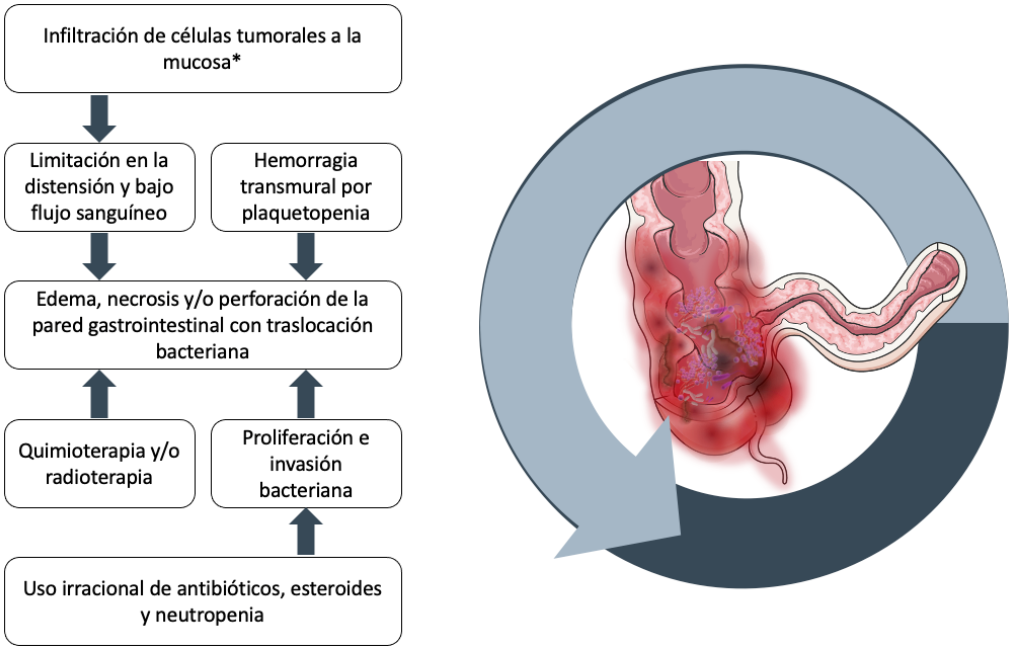


**Figura 1.** Fisiopatogenia de la enterocolitis neutropénica.
*Las neoplasias hematológicas tienen la capacidad de infiltrar la mucosa intestinal.

## 2.7. Cuadro clínico.

Los síntomas de la ECN suelen presentarse después de 10 a 14 días de la administración de quimioterapia siendo las principales manifestaciones el dolor abdominal y fiebre, generalmente coincidiendo con el pico más bajo en el conteo de neutrófilos. Otros síntomas que conforman el cuadro clínico son diarrea, náusea, vómito y distensión abdominal.[3][4] En la **tabla 1** se muestra la frecuencia de los principales síntomas de acuerdo a diferentes series.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal localizado sobre todo en el cuadrante inferior derecho, aunque puede localizarse en cualquier parte del marco cólico o ser difuso. Después del dolor, en orden de frecuencia se presenta fiebre, distensión abdominal, nauseas, diarrea, vómito y disminución de la peristalsis. A menudo se reporta sangre en las evacuaciones, aunque la melena o hematoquecia son poco comunes. Algunos pacientes manifiestan signos de irritación peritoneal, datos francos de sepsis o inestabilidad hemodinámica lo que debe hacer sospechar en perforación intestinal. Existe una presentación atípica como síndrome compartimental abdominal y ascitis, situación que aumenta exponencialmente la mortalidad. La duración de los síntomas tiene un intervalo de 5 a 25 días. [3][4]

| | Tipo de población | Dolor abdominal | | Fiebre | | Distensión abdominal | | Nausea, diarrea o vómito | | Sangre en heces | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| User et. al. | Pediátricos | ~100% | | 80% | | 35% | | 65% | | 30% | |
| Moran H et. al. | Pediátricos | 89% | | 75% | | 33% | | 64% | | - | |
| Shafey et. al.* | Pediátricos | 54% | 54% | 54% | 84% | 7% | 41% | 33% | 66% | 3% | 23% |
| Rizzatti M et. al. | Pediátricos y adultos | 66.6% | | 74% | | 10.4% | | Vómito<br>Diarrea | 23.8%<br>45% | 3% | |
| Abu-Sbeih et. al. | Adultos | 78% | | 75% | | 25% | | 85% | | 20% | |

*Reporta las manifestaciones al inicio del cuadro y en el curso de la enfermedad.

**Tabla 1.** Frecuencia de los síntomas de ECN en diferentes series. Adaptado por Sánchez-Carrillo YH, Otero-Mendoza FJ, et al. de las referencias [10][12][13][11][17]. *Muestra el porcentaje de presentación al inicio del padecimiento y durante la evolución.

Un estudio en adultos del HGM encontró una media de 14.38 ± 3.15 días hasta el desarrollo de ECN en neoplasias hematológicas, de las cuales la LAM M4 correlacionó más con ECN, analizaron la mortalidad ECN OR 26.6 vs los neutropénicos no colitis. [15]

Las primeras descripciones antes de los años 80´s mencionan la presencia de dolor abdominal en 89 a 100% de los casos, en algunos reportes localizado y otros generalizado, fiebre 100%, peristalsis disminuida en 60%, diarrea 38 a 92%, distención abdominal 38-54%, STDB 21-54%, vómito 8-67%, nausea 25-75%, hipotensión 18 a 42%, masa palpable 11-25%.[2][22][23][24]

En el 2014 se realizó un estudio de 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría por Muñoz-Ramírez et. al. Incluyeron 116 pacientes, entre 6 meses y 17 años, que ingresaron a la terapia intensiva. El síntoma más frecuente fue el dolor abdominal en el 96% de los casos, seguido de distensión abdominal, vómito y algún grado de hemorragia intestinal, un tercio de los pacientes se presentó con choque séptico al ingreso. [16]

## 2.8. Diagnóstico.

El espectro clínico es muy parecido a otros síndromes abdominales, sin embargo el diagnóstico debe sospecharse y realizarse un abordaje lo antes posible en pacientes con fiebre, sintomatología abdominal, neutropenia y que hallan recibido quimioterapia,[25] generalmente dos semanas antes del inicio de los síntomas.[3]
El abordaje debe incluir biometría hemática completa para documentar el grado de neutropenia, trombocitopenia y anemia, tiempos de coagulación, pruebas de función renal y hepática en busca de fallas que corregir y hemocultivos que podrían ayudar a dirigir la terapéutica antimicrobiana. Además de ECN, deben investigarse otras

entidades que pueden presentarse en los pacientes con cáncer, sobre todo asociado a episodios de neutropenia incluidos colecistitis, apendicitis, colitis asociada a *Clostridioides difficile* y enfermedad injerto contra huésped.[26][6]

La mayoría de los autores aceptan como criterios mayores neutropenia menor a 500 células/ml, engrosamiento de la pared intestinal (>4 mm de grosor por al menos 30 mm de longitud) y fiebre mayor a 38.3 ºC, y como criterios menores dolor y/o distensión abdominal, diarrea y sangrado digestivo bajo. [6] Sin embargo, se ha reportado ECN aun con cifras de neutrófilos mayores de 500/µL [11][16][18] y algunos autores utilizan como >3 mm de grosor de pared como punto de corte para definir la entidad. [11]

Un estudio del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que incluyó 21 niños con diagnóstico de leucemia y ECN reportó temperatura promedio de 38.01± 0.98 °C, cuenta de leucocitos de 1170 ± 1060 cel/ml, neutrófilos totales de 288 ± 382/ml, plaquetas 70 570/ml ± 121 000 y hemoglobina de 10.13 ± 1.6 g/dl.[25]

Hemocultivos.
El porcentaje de aislamiento en los hemocultivos es variado entre los diferentes reportes encontrándose hemocultivos positivos desde 23% hasta 84%.[6][11][13][27]
Se deben obtener dos sets de hemocultivos tomados de diferente sitio de punción y si el paciente es portador de catéter venoso central un set por cada lumen del mismo adicional a un set periférico (un set consiste en una botella para hemocultivo aerobio y otra más para hemocultivo anaerobio); en pacientes que requieran de la evaluación posterior al episodio inicial se podrá obtener dos sets de vena periférica o catéter venoso central a menos que se sospeche de infección asociada a catéter, cuyo caso exige muestras tanto periféricas como del catéter.
En pacientes pediátricos de menos de 40 kg el volumen obtenido no debe exceder el 1%, es decir que teniendo en cuenta un volumen circulante aproximado de 70 ml/kg, está limitado a 7 ml para los más pequeños, esto deberá tomarse en cuenta a la hora de tomar las muestras.[26]

Radiografía simple.
La radiografía de abdomen tiene escasa sensibilidad y especificidad, pero puede evidenciar dilatación de ciego y colon ascendente por gas o líquido intraluminal, niveles hidroaéreos en el cuadrante inferior derecho, dilatación de asas del intestino delgado y borramiento del músculo psoas derecho, aire libre en cavidad que indica perforación intestinal. Excepcionalmente puede observarse neumatosis intestinal. [3]

Ultrasonido.
El ultrasonido (USG) de abdomen es una herramienta útil, de bajo costo y disponible en la mayor parte de los centros hospitalarios. En este estudio puede observarse la disminución o ausencia de peristalsis, compresibilidad de asas, sobre todo en el cuadrante inferior derecho, se presenta también un aumento en la hipoecogenicidad de la pared intestinal con aumento de la ecogenicidad de la mucosa. La modalidad Doppler revela aumento de la vascularidad de la mucosa y pared intestinal. Por otra parte, permite monitorizar de manera sencilla la mejoría o aparición de

complicaciones. Entre las desventajas se encuentran una mala definición de imagen sobre todo en personas con aumento del panículo adiposo, ser operador dependiente y una menor sensibilidad respecto a la tomografía computada.[3][6][28]

Tomografía.
Es el mejor método para la evaluación de las características intestinales, tiene tasas de falsos negativos más bajas (15%) en comparación con el USG (23%) y la radiografía simple de abdomen (48%).[21] Permite excluir otras causas de dolor abdominal como obstrucción, apendicitis, diverticulitis y enfermedad inflamatoria intestinal. La identificación de neumatosis, neumoperitoneo y/o colecciones pericolónicas sugieren la presencia de perforación.[29]

Un estudio de 44 niños con sospecha clínica de ECN a los que se les realizó una tomografía abdominal confirmó el diagnóstico en 45% de los casos, 14% tuvieron otras causas de dolor abdominal, sin embargo, llama la atención que uno de esos casos presentaba duodenitis recordando que la afectación no se limita solo al colon. El principal sitio con engrosamiento de la pared fue a nivel de la válvula ileocecal seguido por recto sigmoides y colon descendente. En 41% no se encontró ningún hallazgo. [28]

Otros estudios.
La colonoscopia y el enema baritado no están indicados debido al alto riesgo de hemorragia, perforación y sepsis. [3]

## 2.9. Microbiología.

El microbioma de la especie humana posee una amplia variedad de microorganismos, se han identificado alrededor de 2,172 especies predominantemente procariotas pertenecientes a 12 diferentes phylum de los cuales *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria y Bacteroides* representan el 93.5% de los aislamientos como se puede apreciar en la **figura 2**. [30] El tubo gastrointestinal es el principal reservorio del microbioma humano, cada mililitro de intestino grueso contiene aproximadamente $10^{11}$ células bacterianas y cada individuo es portador de entre 150 a 400 especies. [31] *Bacillaceae* y *Clostridiaceae* son las principales familias de los *Firmicutes*. *Proteobacteria* es el phylum más variado y el que contiene la mayoría de las especies de importancia patogénica, aquí se encuentra la familia *Enterobacteriaceae* que representa el 20% de los aislamientos. Los principales representantes de *Actinobacteria* y *Bacteroides* son las familias *Mycobacteriaceae* y *Prevotellaceae* respectivamente. Pese a la gran variedad de bacterias en el microbioma humano solo 5% se clasifican en el grupo 2 (moderado riesgo individual, bajo riesgo comunitario) y 1% en el grupo 3 (alto riesgo individual, bajo riesgo comunitario) de bioseguridad.[32]

El microbioma puede modificarse de acuerdo con la edad, la región geográfica en que vive el hospedero y otras condiciones ambientales,[31] y aunque generalmente existe un equilibrio entre los componentes comensales y el huésped, en el contexto de los pacientes pediátricos oncológicos existen diversos factores que favorecen la disbiosis como la dieta y el estado nutricional, el uso de antibióticos y la administración de quimioterapia que afectan la diversidad del microbioma, finalmente la radiación que junto a la quimioterapia alteran la función de la barrera mucosa, todo culmina con la dominación de especies con potencial patogénico. Se ha visto que los niños con predominio de microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae* o *Streptococcaceae* colonizando el tubo gastrointestinal tienen mayor riesgo de infecciones en los bloques subsecuentes de quimioterapia.[33]

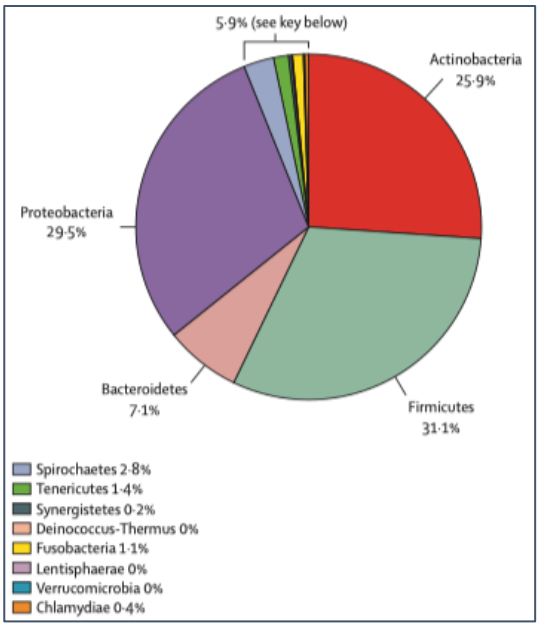


**Figura 2.** Microbioma de la especie humana. Tomado de: Hugon P, Dufour JC, et. al. Lancet Infect Dis. 2015;15(10):1211–9.

Se acepta que la ECN es de etiología polimicrobiana como se ha evidenciado en estudios de patología en la pared intestinal y líquido peritoneal donde se han encontrado bacilos Gram negativos, cocos Gram positivos, anaerobios y algunas especies de *Candida*. Los hemocultivos reportan diferentes tasas de aislamientos entre los reportes existentes, no obstante, son útiles para guiar la terapia antimicrobiana. La enfermedad fúngica invasiva es rara, se presenta en alrededor del 5% de los casos. [6]

Se condujo un estudio en el 2013 en el IMSS por García-Elorriaga et al., incluyeron a 21 niños con edad promedio de 5.7 años que fueron diagnosticados con ECN a los cuales les realizaron coprocultivos y encontraron una frecuencia de aislamiento en para Gram negativos de 68% (*Escherichia coli* fue aislado con mayor frecuencia), Gram positivos 20% (principalmente *Enterococcus* spp.), *Candida* sp. 6%, *Cryptosporidium* y bacterias ácido alcohol resistentes 3% cada uno.[25]

Los aislamientos microbiológicos en estudios de patología al igual que los reportes en otras muestras clínicas muestran un predominio de los microorganismos Gram negativos.[2][24]

En el INP no se cuenta con un reporte de aislamientos para esta patología en específico, sin embargo, se reporta por parte del laboratorio de microbiología los aislamientos de todas las muestras clínicas del hospital, así como las susceptibilidades de estos, en las **tablas 2 y 3** se muestra el reporte del año 2020 para los aislamientos bacterianos. Dado que son los principales agentes implicados

en la ECN es de destacar que los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* muestran resistencia en 15% de los casos o más para todos los antibióticos disponibles en esta institución, mientras que los microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae*, aunque presentan resistencia significativa a cefalosporinas y es alarmante, conservan buena susceptibilidad a carbapenémicos. En cuanto a las levaduras reportadas (*Candida albinas* y *C. parapsilosis*) conservan sensibilidad entre 99 y 100% para todos los grupos de anti fúngicos usados.[34]

| Bacilos Gram negativos | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Amikacina | Gentamicina | Ampicilina | Ampicilinca - Sulbactam | Ceftriaxona | Ceftazidima | Cefepime | Ertapenem | Imipenem | Meropenem | Piperacilina - Tazobactam | Ciprofloxacino | Levofloxacino | Tigeciclina | Trimetoprim - Sulfametoxazol |
| | # cepas | % de susceptibilidad | | | | | | | | | | | | | | |
| *Acinetobacter baumannii* | 38 | 47 | 47 | RI | 47 | ** | 28 | 44 | RI | 47 | 50 | 44 | 47 | 47 | RI | 47 |
| *Enterobacter cloacae* | 82 | 96 | 95 | RI | RI | 76 | 81 | 86 | 90 | 99 | 99 | 83 | 98 | 99 | 96 | 93 |
| *Escherichia coli* | 512 | 99 | 71 | 16 | 27 | 43 | 44 | 46 | 93 | 96 | 95 | 84 | 34 | 46 | 100 | 35 |
| *Klebsiella oxytoca* | 32 | 100 | 93 | RI | 68 | 79 | 79 | 82 | 96 | 96 | 96 | 86 | 86 | 96 | 100 | 79 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 211 | 99 | 63 | RI | 29 | 31 | 32 | 33 | 90 | 92 | 93 | 69 | 39 | 59 | 95 | 36 |
| *Morganella morganii* | 34 | 100 | 66 | RI | 45 | 83 | 83 | 90 | 97 | RIBN | 93 | 93 | 62 | 62 | RI | 45 |
| *Proteus mirabilis* | 32 | 100 | 76 | RI | 76 | 86 | 100 | 86 | 100 | RIBN | 100 | 100 | 66 | 73 | RI | 66 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 262 | 85 | 77 | RI | RI | RI | 73 | 72 | RI | 63 | 63 | 74 | 79 | 70 | RI | RI |
| *Serratia marcescens* | 37 | 97 | 90 | RI | RI | 81 | 90 | 89 | 100 | 84 | 100 | 90 | 87 | 97 | 68 | 90 |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | 47 | RI | RI | RI | RI | RI | 35 | RI | RI | RI | RI | RI | RI | 76 | RI | 100 |

**Tabla 2.** Aislamientos y susceptibilidades de los aislamientos en el Instituto Nacional de Pediatría. Adaptado del reporte 2020 del laboratorio de microbiología.[34]
(RI)Resistente intrínsecamente; (RIBN)Resistente intrínsecamente de bajo nivel; (**) Requiere confirmación por método de micro dilución.

| Cocos Gram positivos | | | |
|---|---|---|---|
| | *Enterococcus faecalis* | *Enterococcus faecium* | *Staphylococcus aureus* |
| # cepas | 151 | 83 | 285 |
| Antimicrobiano | % de susceptibilidad | | |
| Ampicilina | 100 | 37 | NRP |
| Oxacilina | NA | NA | 90 |
| Clindamicina | RI | RI | 64 |
| Eritromicina | 18 | 24 | 63 |
| Daptomicina | 97 | 100 | 100 |
| Vancomicina | 99 | 72 | 99 |
| Teicoplanina | 99 | 73 | 99 |
| Linezolid | 99 | 90 | 100 |
| Trimetoprim - Sulfametoxazol | RI | RI | 91 |

**Tabla 3.** Aislamientos y susceptibilidades de los aislamientos en el Instituto Nacional de Pediatría. Adaptado del reporte 2020 del laboratorio de microbiología. (34)

## 2.10. Histopatología.

La visualización directa durante las cirugías o en autopsias de pacientes con ECN muestra la pared intestinal engrosada, edematosa y con diversos grados de ulceración, equimosis y hemorragia, asimismo, se puede encontrar perforación en 5 a 10% de los casos. [6] También se ha descrito afectación de sitios extra intestinales como lengua, bronquios o cérvix, por lo que se ha propuesto el término lesión neutropénica sistémica,[14] sin embargo, este concepto aun no se ha estudiado, ni es ampliamente aceptado.

La histología muestra infiltrados leucocitarios, úlceras, hemorragia intramural relacionada a trombocitopenia y en casos graves, necrosis, todos estas lesiones se han encontrado también en pacientes con leucemia sin las manifestaciones clínicas características de ECN.[3][4]

## 2.11. Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales incluyen apendicitis aguda, colecistitis litiásica aguda, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, gastroenteritis bacteriana o viral, colitis asociada a *Clostridioides difficile*, megacolon tóxico, intususcepción, adenitis mesentérica, pielonefritis, cálculo ureteral, enfermedad pélvica inflamatoria, torsión ovárica, enfermedad injerto contra huésped, entre otros.[3][6]

## 2.12. Tratamiento

El manejo consiste en medidas de mantenimiento, incluye ayuno, descompresión abdominal con sonda nasogástrica, hidratación parenteral y reposición de electrolitos, puede utilizarse nutrición parenteral total (NPT), está indicada la transfusión de hemoderivados, sobre todo plaquetas, uso de factor estimulante de colonia de granulocitos y administración de antibióticos de amplio espectro.[3][6][27]

El régimen de antibióticos debe seleccionarse de acuerdo con la epidemiología local,[6] de manera inicial la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés) sugiere se otorgue una cobertura que incluya los microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios, siendo los esquemas recomendados: una cefalosporina antipseudomónica en combinación con metronidazol, o de manera alternativa piperacilina-tazobactam o carbapenémico como monoterapia. [26]

De acuerdo con la IDSA y la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica no se recomienda de manera inicial administrar antimicrobianos que brinden cobertura para microorganismos Gram positivos en pacientes neutropénicos, reservando dicho manejo para aquellos que presenten con inestabilidad hemodinámica o que presenten evidencia de sepsis o bacteriemia por cocáceas Gram positivas previo a la identificación de microorganismo, siendo vancomicina el antimicrobiano recomendado. Otras indicaciones de inicio del glucopéptido en los pacientes neutropénicos son sospecha de infección asociada a catéter, infección de piel y tejidos blandos con tasa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de más de 15%, infección osteoarticular e infección en los pasados tres meses por Streptococcus pneumoniae resistente a cefalosporinas de tercera generación.[7][26]

La cobertura antimicótica se recomienda para pacientes con más de 4 días de tratamiento con antibióticos de amplio espectro que persisten con fiebre y neutropenia profunda o que se espera una neutropenia de más de 7 días.[7][26][27]

Algunos autores sugieren que los antimicrobianos deben mantenerse hasta la resolución clínica y de laboratorio, incluidos la neutropenia y trombocitopenia,[6] sin embargo, esto es controvertido. En un estudio con 51 episodios de ECN la duración promedio de la terapia antimicrobiana fue de 18 días, con necesidad de ayuno de 7 días y administración de NPT de 15.5 días, [11] que concuerda con otro reporte en el cual la hospitalización promedio fue de 17 días, sin embargo, los casos severos requirieron hasta 33 días de hospitalización.[13]

El plan quirúrgico se reserva para quienes tienen falla al tratamiento conservador o que presentan complicaciones agudas como perforación o torsión intestinal. [3] Generalmente los casos que se seleccionan para manejo quirúrgico se basan en los criterios propuestos por Shamberger et. al., en 1986, que incluye: a) Persistencia de sangrado de tubo digestivo posterior a la corrección de coagulopatía, trombocitopenia y neutropenia; b) datos de perforación intestinal como aire libre en cavidad abdominal; c) inestabilidad hemodinámica o deterioro clínico a pesar de un manejo medico optimo; d) desarrollo de patologías quirúrgicas como apendicitis.[35]

## 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enterocolitis neutropénica (ECN) es una complicación reconocida ampliamente en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Las manifestaciones clínicas se reportan con frecuencia variable entre los síntomas característicos, que, además, se comparten con otras patologías abdominales que pueden presentar los niños con padecimientos oncológicos, los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal, generalmente localizado en la fosa iliaca derecha, y fiebre, seguidos de distención abdominal y diarrea, nausea o vómitos. No encontramos estudios actuales que describan la gran variedad de síntomas abdominales que pueden existir, como tipo de dolor, localización, irradiación, intensidad del dolor, si existen datos de abdomen agudo o las características de la peristalsis, a menudo también se describe que puede existir algún grado de sangrado intestinal sin especificar la intensidad de este.

El espectro clínico es compartido con otras complicaciones abdominales que pueden presentar los pacientes oncológicos, es bien reconocido que el tipo de proceso oncológico se relaciona con una mayor frecuencia de ECN, predominando en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, de igual manera se ha descrito que los primeros síntomas se presentan después de 10 a 14 días de administrado el ciclo de quimioterapia y que existe un mayor riesgo en las fases de inducción o reinducción. En nuestra revisión no encontramos estudios que describan o hayan correlacionado las características previas a los episodios de ECN tales como el estado nutricional, hábitos evacuatorios, uso previo de antibióticos o estudios de laboratorio como proteína C reactiva elevada y neutropenia profunda, que sean comunes entre los pacientes con esta patología, datos que además se han asociado a complicaciones en pacientes con fiebre y neutropenia; estos hallazgos podrían suponer una identificación temprana de los pacientes que pueden desarrollar ECN.

La microbiología y frecuencia de aislamientos de una enfermedad infecciosa siempre serán de interés clínico, se sabe que los principales agentes implicados en la ECN son los bacilos Gram negativos, sobre todo los de familia *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, así como microorganismos anaerobios, con lo que las guías internacionales hacen recomendaciones acerca del tratamiento, sin embargo, los patrones de sensibilidad y resistencia varían entre regiones geográficas e incluso entre centros hospitalarios, por ello es importante conocer estos datos en cada hospital, en nuestra institución se reporta por el laboratorio de microbiología las sensibilidad y resistencias para todos los aislamientos sin especificar por el tipo de patología. La translocación bacteriana es parte de la fisiopatología de la ECN y puede generar bacteriemia, de hecho, se ha reportado aislamiento en los hemocultivos de más de 50% de los casos, por lo que la monitorización de estos puede ayudar a conocer los microorganismos más prevalentes y su patrón de resistencia o sensibilidad que permite dirigir la terapia empírica inicial.

Es importante continuar investigando las características clínicas y microbiológicas de la ECN puesto que es una complicación relativamente frecuente en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia, sobre todo en la era actual en la que los

tratamientos quimioterapéuticos y antimicrobianos han evolucionado, siendo las quimioterapias cada vez más agresivas.

### 3.1. Pregunta de investigación.

¿Cuáles son las características clínicas y microbiológicas de los pacientes con enterocolitis neutropénica en el Instituto Nacional de Pediatría?

## 4. JUSTIFICACIÓN.

El conocer las características clínicas de un padecimiento permite realizar la sospecha diagnóstica o incluso un diagnóstico certero, recabar la frecuencia de presentación de los síntomas y antecedentes en los pacientes con diagnóstico de enterocolitis neutropénica podría incrementar la capacidad de sospecha de la enfermedad por parte de los clínicos en el Instituto Nacional de Pediatría, situación que se facilita en caso de existir antecedentes de importancia previo al inicio de la enfermedad puesto que permite identificar aquellos pacientes que pueden desarrollar la enfermedad. Esto tiene un beneficio con la premisa de que el diagnóstico correcto asegura un tratamiento oportuno y un beneficio para el paciente, que por otro lado podría disminuir los gastos por esta patología a la institución. Además, la información obtenida podría utilizarse en otros centros hospitalarios similares al nuestro dentro de la Republica Mexicana e inclusive en países con características demográficas similares a las de México.
La búsqueda de los microrganismos asociados a ECN y su patrón de susceptibilidad antimicrobiana permitirá, en el Instituto Nacional de Pediatría, hacer una mejor selección del tratamiento inicial para los pacientes que sean diagnosticados después de realizado este estudio, lo que podría tener un impacto positivo al disminuir la posibilidad de uso inadecuado de antibióticos de espectro mayor al requerido, estos representan un mayor costo al hospital y además favorecen la aparición de microorganismos cada vez más resistentes.

## 5. OBJETIVOS.

### 5.1. Objetivo general.

- Describir la frecuencia de las manifestaciones clínicas, de laboratorio, de estudios de imagen y los principales aislamientos de los pacientes con enterocolitis neutropénica en el Instituto Nacional de Pediatría.

### 5.2. Objetivos específicos.

- Describir las características clínicas previas a los episodios de enterocolitis neutropénica.
- Identificar los aislamientos microbiológicos aislados de los hemocultivos de los expedientes de pacientes con enterocolitis neutropénica.
- Identificar la frecuencia con la que desarrollan ECN los pacientes oncológicos.
- Determinar los días transcurridos desde la administración de quimioterapia previo al episodio de ECN hasta el desarrollo de esta patología.

- Identificar el número de neutrófilos, plaquetas, PCR previo y durante el episodio de ECN.
- Determinar si existen diferencias clínicas y de laboratorio entre el primer episodio de ECN y los subsecuentes

## 6. MATERIAL Y METODOS.

A continuación, se expone de manera clara y detallada la metodología seguida para cumplir con los objetivos de la investigación, que se compone de los siguientes apartados:

### 6.1. Clasificación y metodología de la investigación.

Se realizó un estudio de cohorte observacional, retrospectiva, longitudinal, descriptiva, con muestra heterodémica, muestreo no probabilístico, asignación no probabilística, comparación histórica y medición abierta.
Se revisaron todos los expedientes diagnosticados con cáncer en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de tiempo del primero de enero del 2017 al primero de enero del 2020 hasta un año después de iniciado el tratamiento quimioterapéutico y se registraron todos los episodios de enterocolitis neutropénica que se diagnosticaron durante ese año de seguimiento.

### 6.2. Universo de estudio.

Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer realizado en el periodo de tiempo del primero de enero del 2017 al primero de enero del 2020 que hayan presentado enterocolitis neutropénica en el transcurso de un año posterior al inicio del tratamiento oncológico.

### 6.3. Criterios de inclusión.

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de enterocolitis neutropénica a los que se les haya realizado el diagnóstico oncológico entre el periodo de tiempo del primero de enero del 2017 hasta el primero de enero del 2020.
- Contar con estudio de imagen que confirme el diagnóstico de enterocolitis neutropénica o en su defecto valoración por infectología pediátrica sustentando el diagnóstico.

### 6.4. Criterios de exclusión.

- Expedientes de pacientes con enfermedad autoinmune concomitante.
- Expedientes de pacientes con infección clínicamente significativa por *Clostridioides difficile*.
- Expedientes incompletos

### 6.5. Criterios de eliminación.

- Expedientes de pacientes que no hayan tenido su seguimiento en el INP después de un año del diagnóstico oncológico

## 6.6. Variables.

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación.

| Nombre de la variable | Definición conceptual | Tipo de variable | Medición de la variable. |
|---|---|---|---|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona | Cuantitativa discreta | Meses |
| Sexo | Condición orgánica, masculina o femenina | Nominal dicotómica | 1. Masculino<br>2. Femenino |
| Diagnóstico oncológico | Calificación que da el médico a la enfermedad cancerígena.<br>Leucemia: Se originan de células de la médula ósea.<br>Linfoma: Se origina en el sistema inmunitario, células T o B.<br>Mieloma: Se origina de las células plasmáticas.<br>Tumores del sistema nervioso central (SNC): Se originan en el encéfalo o médula espinal.<br>Sarcomas: Se origina de estructuras mesenquimales; hueso, tejidos blandos, músculo, tejido adiposo, vasos sanguíneos o linfáticos y tejido fibroso como tendones y ligamentos. | Nominal policotómica | 1. Leucemia linfoblástica aguda<br>2. Leucemia mieloide aguda<br>3. Otros tumores hematológicos (linfoma, mieloma, etc.)<br>4. Tumores de SNC<br>5. Tumores óseos<br>6. Otros sarcomas<br>7. Carcinomas |
| Días desde la última quimioterapia | Periodo de tiempo transcurrido desde la administración del último ciclo de quimioterapia hasta el inicio de los síntomas de la enterocolitis neutropénica | Cuantitativa discreta | Días |
| Estado nutricional | Condición física que presenta una persona, como resultado del balance entre sus necesidades e ingesta de energía y nutrientes.<br>Se buscará previo a los episodios de ECN. | Ordinal policotómica | 1. Obesidad<br>2. Normal<br>3. Desnutrición leve<br>4. Desnutrición moderada<br>5. Desnutrición severa |
| Hábitos intestinales | Características de las evacuaciones de una persona.<br>Normal: Evacuaciones en un rango de 1 a 3 por día, 3 veces por semana, de consistencia blanda, completas, sin dolor o esfuerzo al evacuar.<br>Diarrea: Más de 3 evacuaciones en 24 horas, de consistencia disminuida.<br>Constipación: Heces duras, menos de 3 veces por semana, esfuerzo excesivo durante la defecación, sensación de evacuación incompleta o defecación no satisfactoria. | Nominal policotómica | 1. Diarrea<br>2. Normal<br>3. Constipación |
| Antibiótico previo al episodio | Administración de antibióticos intravenosos antes del diagnóstico de ECN. | Nominal policotómica | 1. No<br>2. Al momento del diagnóstico<br>3. Tres meses previos |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Neutropenia previa al episodio | Disminución del conteo absoluto de neutrófilos en sangre periférica previo al diagnóstico.<br>Leve: 1000 – 1500/mm3; moderada: 500 – 1000/mm3; grave: < 500/mm3; profunda: < 100/mm3 | Nominal policotómica | 1. Leve<br>2. Moderada<br>3. Grave<br>4. Profunda<br>5. Sin neutropenia antes del diagnóstico |
| Días de neutropenia previo al episodio | Periodo de tiempo transcurrido con neutropenia hasta el diagnóstico de ECN | Cuantitativa discreta | Días |
| Plaquetas previo al diagnóstico | Conteo absoluto de plaquetas por ml de sangre total previo al diagnóstico | Cuantitativa discreta | Células por ml |
| PCR previa al diagnóstico | La PCR es una proteína plasmática que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación. Se buscará previa al diagnóstico. | Cuantitativa continua | mg/dl |
| Fiebre | Fenómeno patológico que se manifiesta por la elevación de la temperatura normal del cuerpo, medida en grados Celsius. Fiebre de alto grado: ≥ 38.5 ºC; fiebre de bajo grado: 38 – 38.4 ºC; sin fiebre: < 38ºC | Ordinal policotómica | 1. Alto grado<br>2. Bajo grado<br>3. Sin fiebre |
| Dolor abdominal | Sensación molesta y aflictiva localizada en el área entre el pecho e ingles, misma que se divide en cuadrantes para describir la localización. | Nominal policotómica | 1. Cuadrante superior derecho<br>2. Cuadrante superior izquierdo<br>3. Cuadrante inferior derecho<br>4. Cuadrante superior izquierdo<br>5. Generalizado<br>6. Sin dolor |
| Tipo de dolor abdominal | Características que describen el dolor abdominal | Nominal policotómica | 1. Cólico<br>2. Punzante<br>3. Urente<br>4. No especificado |
| Intensidad de dolor abdominal | Se mide con la escala visual analógica o la escala verbal numérica.<br>0: Sin dolor; 1-3 Dolor leve; 3-7 Dolor moderado; 8-10 Dolor severo | Ordinal policotómica | 1. Leve<br>2. Moderado<br>3. Severo<br>4. No especificado |
| Diarrea | Presencia de tres o más evacuaciones disminuidas en consistencia durante el episodio de enterocolitis neutropénica. | Nominal dicotómica | 1. Si<br>2. No |
| Vómito | Arrojar de manera violenta por la boca el contenido gastrointestinal | Nominal dicotómica | 1. Si<br>2. No |
| Náuseas | Sensación de malestar cuando se tienen ganas de vomitar | Nominal dicotómica | 1. Si<br>2. No |
| Sangre en heces | Presencia macroscópica o microscópica en las evacuaciones. | Nominal policotómica | 1. Macroscópica<br>2. Microscópica<br>3. Sin sangrado |
| Estudio de imagen | Herramienta radiológica utilizada como apoyo diagnóstico. | Nominal policotómica | 1. Ultrasonido<br>2. Tomografía computada<br>3. No realizado |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Grosor de la pared intestinal | Distancia medida entre la cara interna y externa de la pared intestinal | Cuantitativa continua | Milímetros |
| Localización del engrosamiento | Porción intestinal donde se encuentra el engrosamiento de la pared | Nominal policotómica | 1. Yeyuno<br>2. Íleon<br>3. Colon sigmoides<br>4. Colon ascendente<br>5. Colon transverso<br>6. Colon descendente<br>7. Colon sigmoides |
| Neutropenia al diagnóstico | Disminución del conteo absoluto de neutrófilos en sangre periférica al momento del diagnóstico.<br>Leve: 1000 – 1500/mm3; moderada: 500 – 1000/mm3; grave: < 500/mm3; profunda: < 100/mm3 | Nominal policotómica | 1. Leve<br>2. Moderada<br>3. Grave<br>4. Profunda<br>5. Sin neutropenia al momento del diagnóstico |
| Plaquetas al diagnóstico | Conteo absoluto de plaquetas por ml de sangre total al momento del diagnóstico | Cuantitativa discreta | Células por ml |
| PCR al diagnóstico | La PCR es una proteína plasmática que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación, se buscará al momento del diagnóstico. | Cuantitativa discreta | mg/dl |
| Estado clínico al diagnóstico | Situación clínica y hemodinámica del paciente al momento del diagnóstico de enterocolitis neutropénica; se catalogará de acuerdo con las definiciones iniciales de la campaña de sobreviviendo a la sepsis. | Nominal policotómica | 1. Sepsis<br>2. Sepsis grave<br>3. Choque séptico |
| Aislamiento microbiológico | Microorganismo obtenido a partir de las muestras de sangre tomada de los pacientes con enterocolitis neutropénica.<br>Se separará de acuerdo con las especies encontradas. | Nominal policotómica | 1. Enterobacterias<br>2. Bacilos Gram negativos no fermentadores<br>3. Gram positivos<br>4. *Candida* spp<br>5. Otros hongos<br>6. Sin aislamiento<br>7. No cultivado |
| Patrón de susceptibilidad | Reporte de antibiograma por el laboratorio de microbiología para cada aislamiento microbiológico, se definirán como sensibles si no poseen resistencias o solo son resistentes a un fármaco de dos familias de antimicrobianos teóricamente útiles para dicho aislamiento; MDR cuando sea resistente a al menos un fármaco de al menos 3 familias teóricamente útiles para dicho aislamiento; XDR cuando sea sensible al menos a 1 fármaco de 1 o 2 familias de antimicrobianos teóricamente útiles para dicho aislamiento; y PDR cuando sea resistente a todas las familias teóricamente útiles para dicho aislamiento | Ordinal policotómica | 1. Sensible<br>2. MDR<br>3. XDR<br>4. PDR |

### 6.7. Tamaño de la muestra.

Todos los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión no tengan los criterios de exclusión y no presenten los de eliminación. Se reportan aproximadamente 250 casos nuevos de cáncer al año en el Instituto, dada la incidencia encontrada en la literatura, esperamos encontrar alrededor de 50 casos en el tiempo de estudio.

### 6.8. Análisis estadístico.

Tomando en cuenta las variables seleccionadas para el estudio, mismas que se utilizaran para cumplir con los objetivos, se creará una base de datos en el programa Excel, que posteriormente será exportada al Programa Estadístico SPSS v21, con el cual se llevará a cabo el análisis descriptivo y de frecuencias según el tipo de variables, los resultados finales serán presentado en tablas, cuadros y gráficos.

## 7. RESULTADOS.

Se obtuvieron un total de 851 expedientes de pacientes diagnosticados con padecimientos oncológicos en el periodo de tiempo del primero enero del 2017 al primero de enero del 2020 y se revisaron hasta un año después del inicio de la quimioterapia. En 84 expedientes (9.8%) se documentó enterocolitis neutropénica, de los cuales se excluyeron 7 por presentar criterios de exclusión o eliminación; en los 77 restantes que cumplieron se lograron documentar un total de 100 episodios de enterocolitis neutropénica, a continuación, se expone la información obtenida.

De los 77 pacientes con enterocolitis neutropénica, 54 presentó un solo episodio (70%), 18 (23%) dos episodios, tres presentaron episodios (4%) y los dos restantes presentaron cuatro episodios. El 54% de los episodios se presentaron en pacientes con tumores hematológicos y 46% en pacientes con neoplasias sólidas. En la **tabla 4** se describe la distribución entre los diferentes diagnósticos oncológicos y las características de la población.

El promedio de días hasta la presentación de los episodios de ECN a partir de la administración de la última quimioterapia fue de 10.53 días (9.31 – 11.75, IC 95%).

Previo al diagnóstico de ECN, el 56% de los pacientes tenía un estado de malnutrición, siendo más frecuentes la obesidad y desnutrición leve. El 91% tenía

| Características de la población | | | |
|---|---|---|---|
| Número de pacientes con enterocolitis neutropénica | | 77 | % |
| | 1 episodio | 54 | 70 |
| | 2 episodios | 18 | 23 |
| | 3 episodios | 3 | 4 |
| | 4 episodios | 2 | 3 |
| Edad media en meses (+/- DS) | | 117.3 | +/-58.8 |
| Sexo | | % | |
| | Femenino | 45 | |
| | Masculino | 55 | |
| Número de episodios de enterocolitis neutropénica | | 100 | |
| Episodios por de diagnóstico oncológico | n= | 100 | % |
| | LLA | 30 | 30 |
| | LMA | 17 | 17 |
| | Otros tumores hematológicos | 7 | 7 |
| | Tumores de SNC | 9 | 9 |
| | Tumores óseos | 6 | 6 |
| | Otros sarcomas | 23 | 23 |
| | Carcinomas | 8 | 8 |

**Tabla 4.** Episodios de enterocolitis neutropénica en 77 pacientes con diagnóstico oncológico después de un año del inicio de la primera quimioterapia. DS = Desviación estándar; LAL = Leucemia linfoblástica aguda; LAM = Leucemia mieloide aguda.

un hábito intestinal normal, 8% estuvo precedido de constipación. En el 88% de los episodios los pacientes tenían documentado el uso de algún antibiótico en los tres meses previos o se encontraban recibiéndolo cuando fueron diagnosticados. Se contaba con algún grado de neutropenia en 55 de los 100 casos, con una duración promedio de 10.13 días previo al diagnóstico (7.87 – 12.39, IC 95%). En cuanto a los laboratorios en promedio se documentó una cifra plaquetaria de 231,843 cel/ml (192,496 – 271,189, IC95%) y proteína C reactiva de 1.85 mg/dl (0.82 – 2.87, IC 95%) antes del diagnóstico de enterocolitis neutropénica. La **tabla 5** deja ver con más detalle las características previas al episodio de enterocolitis neutropénica.

El hallazgo más constante al diagnóstico de ECN fue dolor abdominal en 96%, siendo el de tipo cólico el más frecuente, sin embargo, desataca que en 36% de los registros no se documentó la semiología del dolor en el expediente. La localización en 48% de los casos fue generalizada, seguido del cuadrante inferior derecho en 16% y cuadrante superior derecho en 14%, mientras que, 10% de los pacientes refirieron dolor en cuadrante inferior izquierdo. Se documentó fiebre al diagnóstico en 62% de los pacientes y 58% de los casos se asocio con evacuaciones diarreicas y 42% con presencia de sangre. El 26% de los casos se acompañaron de náusea y/o vómitos. La proteína C reactiva promedio fue de 12.9 (10.7 – 15, IC 95%) y 96% de los casos tuvo algún grado de neutropenia. El 17% de los casos se presentó con sepsis, 31% con sepsis grave y 28% con choque séptico. En las **tablas 6 y 7** se exponen con detalle las características clínicas y de laboratorio en los casos de enterocolitis neutropénica incluidos en el estudio.

Como se muestra en la **figura 4**, en 91% de los episodios se le realizó un estudio de imagen, siendo más frecuente el ultrasonido. De los 91 estudios de imagen que se realizaron en 74 se documentó un grosor de pared de más de 3 mm que se tomó como positivo, la media fue de 5.9 mm (5.3 – 6.5, IC 95%). La **figura 5** muestra los sitios en donde se encontró el máximo engrosamiento de la pared.

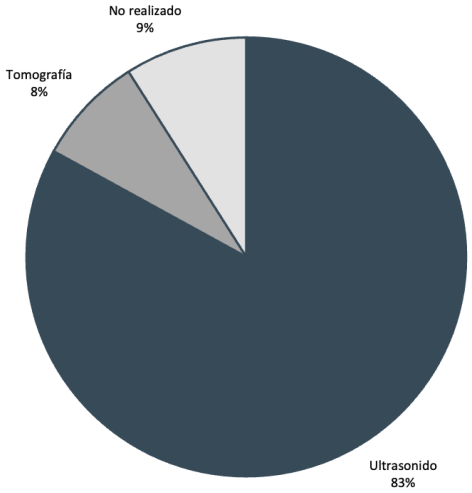


**Figura 4.** Estudios de imagen realizados en los 100 casos de enterocolitis neutropénica.

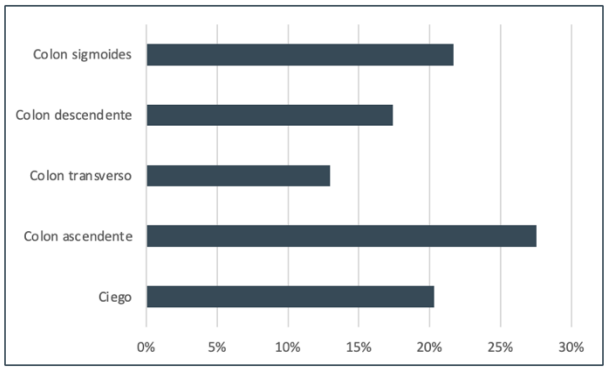


**Figura 5.** Localización del engrosamiento de la pared en los estudios de imagen.

| | | | Características previo al diagnóstico | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | UQT (Días) | Rango (IC 95%) | Diagnóstico nutricional | n=100 | % | Habitos intestinales | n=100 | % | Antibiótico previo | n=100 | % | Neutropenia previo al diagnóstico | n=100 | | Días de neutropenia previo al diagnóstico | Rango (IC 95%) | PCR (mg/dl) | Rango IC | Plaquetas (cel/ml) | Rango (IC 95%) |
| Tumores hematológicos | 10.41 | 8.44 a 12.38 | Obesidad | 8 | 15% | Diarrea | 1 | 2% | Sin antibiótico previo | 7 | 13% | Neutropenia leve | 6 | 11% | 10.33 | 5.8 a 14.8 | 1.26 | 0.58 a 1.95 | 179388 | 142374 a 216403 |
| | | | Normal | 26 | 48% | Normal | 50 | 93% | Antibiótico al diagnóstico | 27 | 50% | Neutropenia moderada | 6 | 11% | 7.83 | 2.8 a 12.8 | | | | |
| | | | Desnutrición leve | 9 | 17% | Constipación | 3 | 6% | Antibiótico tres meses previo al diagnóstico | 20 | 37% | Neutropenia grave | 14 | 26% | 15.5 | 8.4 a 22.6 | | | | |
| | | | Desnutrición moderada | 6 | 11% | | | | | | | Neutropenia profunda | 15 | 28% | 10.27 | 6.9 a 13.5 | | | | |
| | | | Desnutrición grave | 5 | 9% | | | | | | | Sin neutropenia previo al diagnóstico | 13 | 24% | NA | NA | | | | |
| | | | Total | 54 | 100% | | 54 | 100% | | 54 | 100% | Total | 54 | 100% | 11.7 | 9 a 14.4 | | | | |
| Tumores sólidos | 10.67 | 9.29 a 12.06 | Obesidad | 8 | 17% | Diarrea | 0 | 0% | Sin antibiótico previo | 5 | 11% | Neutropenia leve | 4 | 9% | 7.7 | 6.4 a 21.95 | 2.29 | 0.53 a 4.05 | 287565 | 241303 a 333827 |
| | | | Normal | 18 | 39% | Normal | 41 | 89% | Antibiótico al diagnóstico | 21 | 46% | Neutropenia moderada | 0 | 0% | NA | NA | | | | |
| | | | Desnutrición leve | 7 | 15% | Constipación | 5 | 11% | Antibiótico tres meses previo al diagnóstico | 20 | 43% | Neutropenia grave | 0 | 0% | NA | NA | | | | |
| | | | Desnutrición moderada | 4 | 9% | | | | | | | Neutropenia profunda | 10 | 22% | 4.5 | 2.3 a 6.6 | | | | |
| | | | Desnutrición grave | 9 | 20% | | | | | | | Sin neutropenia previo al diagnóstico | 32 | 70% | NA | NA | | | | |
| | | | Total | 46 | 100% | | 46 | 100% | | 46 | 100% | Total | 46 | 100% | 5.4 | 2.4 a 8.4 | | | | |

**Tabla 5.** Características de los episodios previo al diagnóstico de enterocolitis neutropénica. UQT= Días desde la última quimioterapia hasta el diagnóstico de ECN; PCR= Proteína C reactiva; NA = No aplica

| | | | | Características clínicas al diagnóstico | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Fiebre | | | | | | Dolor abdominal | | | | Diarrea | | | | Sangren en evacuaciones | | | |
| | Neutropenia al diagnóstico | n=100 | % | Alto grado | % | Bajo grado | % | Sin fiebre | % | Si | % | No | % | Si | % | No | % | Macroscópica | Microscópica | Sin sangrado | |
| Tumores hematológicos | Neutropenia leve | 0 | 0% | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | 0 | 0 | |
| | Neutropenia moderada | 10 | 19% | 4 | | 1 | | 5 | | 10 | | 0 | | 3 | | 7 | | 1 | 2 | 7 | |
| | Neutropenia grave | 14 | 26% | 5 | 33% | 2 | 20% | 7 | 46% | 13 | 98% | 1 | 2% | 6 | 54% | 8 | 46% | 1 | 5 | 8 | 57% |
| | Neutropenia profunda | 29 | 54% | 9 | | 8 | | 12 | | 29 | | 0 | | 19 | | 10 | | 3 | 10 | 16 | |
| | Sin neutropenia al diagnóstico | 1 | 2% | 0 | | 0 | | 1 | | 1 | | 0 | | 1 | | 0 | | 0 | 1 | 0 | |
| | Total | 54 | 100% | 18 | | 11 | | 25 | | 53 | | 1 | | 29 | | 25 | | 5 | 18 | 31 | |
| Tumores sólidos | Neutropenia leve | 0 | 0% | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | 0 | 0 | |
| | Neutropenia moderada | 1 | 2% | 0 | | 1 | | 0 | | 1 | | 0 | | 0 | | 1 | | 0 | 0 | 1 | |
| | Neutropenia grave | 9 | 20% | 2 | 35% | 2 | 37% | 5 | 28% | 8 | 93% | 1 | 7% | 4 | 63% | 5 | 37% | 2 | 1 | 6 | 59% |
| | Neutropenia profunda | 33 | 72% | 14 | | 14 | | 5 | | 31 | | 2 | | 23 | | 10 | | 5 | 9 | 19 | |
| | Sin neutropenia al diagnóstico | 3 | 7% | 0 | | 0 | | 3 | | 3 | | 0 | | 2 | | 1 | | 0 | 2 | 1 | |
| | Total | 46 | 100% | 16 | | 17 | | 13 | | 43 | | 3 | | 29 | | 17 | | 7 | 12 | 27 | |

**Tabla 6.** Características clínicas de los episodios de enterocolitis neutropénica de acuerdo con el tipo de neoplasia y el grado de neutropenia.

| Características al diagnóstico | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Laboratorio | | | | | | | | |
| | Neutropenia | | | | PCR | | Plaquetopenia | |
| | Si | % | No | % | | Rango (IC 95%) | | Rango (IC 95%) |
| Tumores hematológicos n=54 | 53 | 98% | 1 | 2% | 11.34 | 8.35 a 14.34 | 86703 | 60920 a 112486 |
| Tumores sólidos n=46 | 43 | 93% | 3 | 7% | 14.6 | 11.41 a 17.8 | 71021 | 46459 a 95584 |
| Total n=100 | 96 | 96% | 4 | 4% | 12.9 | 10.74 a 15.07 | 79490 | 61800 a 97179 |

| Gabinete | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Grosor de pared | | Otroz hallazgos | |
| | | | (mm) | Rango (IC 95%) | | |
| Ultrasonido | Positivo | 66 | 5.07 | 4.43 a 5.17 | Líquido libre | 16 |
| | Negativo | 17 | | | Perforación | 2 |
| Tomografía | Positivo | 8 | 7.1 | 5.52 a 8.69 | Absceso perianal | 2 |
| | Negativo | 0 | | | Ileítis | 2 |
| Sin estudio de imagen | | 9 | | | Otros: adenitis, hidrocolecisto | 2 |
| Total | | 100 | | | Total | 24 |

**Tabla 7.** Características de laboratorio y gabinete de los 100 episodios de enterocolitis

En 92 de los episodios se obtuvieron hemocultivos con 16% de positividad (15 aislamientos). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Escherichia coli* seguido de *Pseudomonas aeruginosa*. En la **figura 6** se esquematizan de manera general los aislamientos y en la **tabla 8** se muestra el patrón de resistencia y susceptibilidad de los aislamientos.

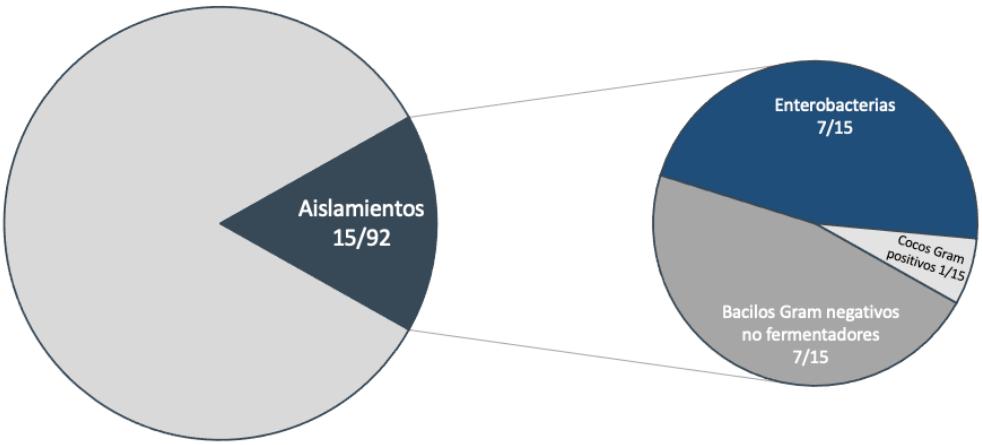


**Figura 6.** Positividad de los hemocultivos tomados durante los episodios de enterocolitis neutropénica

| Patron de susceptibilidad y resistencia | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Aislamiento | Sensible | MDR | XDR | PDR |
| Enterobacterias | 3 | 3* | 1 | 0 |
| Bacilos Gram negativos no fermentadores | 5 | 0 | 2 | 0 |
| Gram positivos | 1 | 0 | 0 | 0 |
| **Aislamientos** | | | | |
| | Sensible | | Intermedio | Resistente |
| *Acinetobacter haemolyticus* | AMK, GEN, CAZ, FEP, MEM, IMI, CIP, SXT | | | |
| *Escherichia coli* | AMK, TGC | | | CRO, FEP, MEM, IMI, ERP, GEN, CIP, PTZ |
| *E. coli* * | MEM, IMI, ERP, TGC, AMK | | | CRO, FEP, CIP, GEN, SXT, PTZ |
| *E. coli* | MEM, IMI, ERP, TGC, AMK, GEN | | PTZ | CRO, FEP, CIP, SXT |
| *E. coli* * | MEM, IMI, ERP, TGC, CIP, AMK, GEN | | PTZ | CRO, FEP, SXT |
| *E. coli* | CRO, FEP, MEM, IMI, ERP, TGC, AMK, GEN, CIP, | | | SXT |
| *E. coli* | CRO, FEP, MEM, IMI, ERP, TGC, AMK, GEN, CIP, | | | SXT |
| *E. coli // Klebsiella pneumoniae* | CRO, FEP, MEM, IMI, ERP, TGC, AMK, GEN, CIP, | | | SXT |
| *Pseudomonas aeruginosa* | AMK, CIP, | | PTZ | CRO, FEP, MEM, IMI, ERP, GEN |
| *Pseudomonas aeruginosa* | CIP | | | CAZ, FEP, MEM, IMI, PTZ, AMK, GEN |
| *Pseudomonas aeruginosa* | CAZ, FEP, MEM, IMI, PTZ, AMK, GEN, CIP | | | |
| *Pseudomonas aeruginosa* | CAZ, FEP, MEM, IMI, PTZ, AMK, GEN, CIP | | | |
| *Pseudomonas aeruginosa* | CAZ, FEP, MEM, IMI, PTZ, AMK, GEN, CIP | | | |
| *Staphylococcus aureus* | OXA, VAN, SXT, LNZ | | | PEN |

**Tabla 8.** Patrones de susceptibilidad y resistencia. *Por las definiciones utilizadas [36] dos aislamientos de *E. coli* productoras de BLEE se clasificaron como MDR.
MDR= multidrogorresistente; XDR= extradrogorresistente; PDR= pandrogorresistente
CAZ= ceftazidima, CRO= ceftriaxona, FEP= cefepime, MEM= meropenem, IMI= imipenem, ERP= ertapenem, PTZ= piperacilina-tazobactam, CIP= ciprofloxacino, TGC= tigeciclina, AMK= amikacina, GEN= gentamicina, SXT= trimetoprim-sulfametoxazol, OXA= oxacilina, PEN= penicilina

## 8. DISCUSIÓN

La ECN es una entidad que suele afectar a los pacientes oncológicos con una incidencia de 2.2% a 16.2% en la edad pediátrica.[11][12] En nuestro estudio de 851 expedientes de pacientes diagnosticados con cáncer, 84 presentaron al menos un episodio de enterocolitis neutropénica después de un año de seguimiento y desde el inicio de la quimioterapia, lo que da una incidencia de 9.8% para el periodo de tiempo estudiado, similar a lo reportado en la literatura. De los 84 expedientes iniciales se incluyeron 77 debido a que los demás expedientes eran de pacientes que no llevaron su seguimiento en el INP o tenían edad mayor de 18 años.
De los 77 expedientes analizados, se documentaron 100 episodios de enterocolitis neutropénica, 54 pacientes padecieron un episodio, 18 pacientes tuvieron dos, en tres casos se documentaron tres episodios y en dos cuatro episodios después de un año de inicada su quimioterapia. En la revisión de la literatura para el presente trabajo no se encontraron reportes que describieran el numero de episodios. En nuestro estudio los diagnósticos oncológicos relacionados mayormente con más de un episodio fueron los tumores osteoarticulares y leucemia mieloide aguda, probablemente secundario al tipo de quimioterapia.

En cuanto a las características de los pacientes no se documentó predominio por sexo y la edad promedio fue de 117.3 meses, ninguno de estos factores se ha reportado como predisponentes de la enfermedad a diferencia del tipo de neoplasia. Se ha mencionado que en las neoplasias hematológicas es más frecuente la enterocolitis neutropénica, Rizzatti y colaboradores, en un estudio de 188 episodios de enterocolitis neutropénica encontraron asociados al 60% de los casos una neoplasia hematológica,[12] en nuestro caso obtuvimos un resultado similar, con 54% de los episodios asociados a una neoplasia hematológica y 45% a una neoplasia sólida. Sin embargo, al analizar el tipo de cáncer por separado las leucemias agudas linfoides y mieloides representan el 47% de los casos de enterocolitis neutropénica, dato que sugiere que este grupo de pacientes tiene un riesgo incrementado de presentar la patología.

Se buscaron en los expedientes algunos datos previos al episodio de enterocolitis neutropénica como el estado nutricional y se encontró que la mitad de los pacientes tenían un estado de malnutrición, lo que hace esta variable un área de interés para estudios futuros, sobre todo en búsqueda de análisis de riesgos. Otra característica que se buscó previo al diagnóstico de enterocolitis fue la neutropenia, que ya está bien definida como factor de riesgo para la enfermedad, sobre todo aquella menor de 500 cel/ml,[17] por lo que, en nuestro estudio describimos el grado de neutropenia y la duración de la misma antes del diagnóstico de ECN. El 55% de los casos tenía antecedente de algún grado de neutropenia con una media de 10.13 días de duración; la neutropenia grave o profunda se presentó sobre todo en los pacientes con tumores hematológicos, sin embargo, hasta el 22% de tenía al menos neutropenia leve o moderada días antes del diagnóstico. Este dato es de suma importancia en los pacientes oncológicos, sobre todo para vigilar de manera estrecha aquellos con neutropenia prolongada, y así como se sospecha y estudia la enfermedad fúngica invasiva mantener bajo el radar la enterocolitis neutropénica.

Otro factor de riesgo conocido para la aparición de enterocolitis neutropénica es la quimioterapia[4][12], y se ha reportado que desde la administración de la misma hasta el desarrollo de la enfermedad hay un periodo de tiempo de una a dos semanas en promedio.[3][4] La media de días desde la última quimioterapia hasta la aparición de la ECN en nuestro estudio fue de 10.53 días, que cabe dentro de lo esperado de acuerdo con la literatura.

También se recabó la proteína C reactiva y plaquetas previo al episodio de enterocolitis neutropénica. La PCR se encontró discretamente positiva, con una media de 1.85 mg/dl y las plaquetas con una media y rango con intervalo de confianza del 95% dentro de la normalidad.

La presentación clínica de la enfermedad es muy variable y los síntomas principales se comparten con otras enfermedades, los que se describen de manera más constante son el dolor abdominal, la fiebre y diarrea, que puede acompañarse de nauseas y/o vómito.[10][13] Nuestros datos son similares a los de User IR y colaboradores, encontramos 98% de los episodios asociados a cáncer hematológico con presencia de dolor abdominal y para el caso de las neoplasias sólidas el porcentaje de presentación con dolor abdominal fue de 93% la gran mayoría relacionados con neutropenia grave o profunda que es donde se encuentra la mayor parte de la población con ECN de nuestra serie, la mayoría de los pacientes presentaron dolor moderado a severo, generalizado o localizado en cuadrantes derechos.

La fiebre en nuestra serie fue menos constante y pese a que los pacientes cursaran con neutropenia grave, moderada o profunda, para el caso de las neoplasias hematológicas hasta el 46% no presentó fiebre, 20% presentó fiebre de bajo grado y 33% tuvo fiebre de alto grado. La fiebre en los episodios de ECN asociados a tumores sólidos fue más frecuente, alcanzando hasta 72% de los casos con predominio de fiebre de bajo grado. Estos hallazgos son compatibles con los reportados por Shafey y colaboradores, quienes además realizaron mediciones al momento del diagnóstico que corresponde con nuestros datos y mediciones durante la evolución en donde la fiebre alcanza presentaciones de hasta 84%.[11] Se debe considerar por lo tanto la posibilidad diagnóstica de ECN de manera temprana, aun sin la presencia de fiebre o con fiebre de bajo grado.

La diarrea se presentó en 54% de las ECN en pacientes con tumores hematológicos y 63% de los tumores sólidos, similar a lo reportado en las series consultadas.[10][13][11][12] Se acompañó de sangrado predominantemente microscópico en 40% de los episodios de ECN, síntomas como vómito y nauseas fueron menos frecuente (26%), aunque concuerda con lo revisado en la literatura.
En cuanto al estado clínico 59% de los episodios se presentaron con datos de hipotensión (choque séptico o sepsis grave), lo que es compatible con lo reportado por Muñoz-Ramírez y colaboradores en el 2014 en el INP.[16]
El diagnóstico es básicamente clínico y se apoya en la presencia de neutropenia y el demostrar por medio de gabinete el engrosamiento de la pared abdominal del colon.[6][11] Sin embargo, dada la fisiopatología de la enterocolitis neutropénica

puede haber otros auxiliares que apoyen el diagnóstico como son la PCR y el conteo plaquetario. En nuestra serie encontramos un valor promedio de PCR de 12.9 mg/dl con un rango de 10.7-15 mg/dl (IC 95%) al diagnóstico de enterocolitis, por lo que podría ser de utilidad realizar estudios posteriores para determinar la utilidad de la PCR en el diagnóstico de enterocolitis neutropénica mas halla del proceso inflamatorio. Por otro lado, las plaquetas se encontraron con un valor medio de 79,490 cel/ml hallazgo similar a lo reportado por García-Elorriaga en el IMSS en el 2013.[25]
La mayoría de los casos se presentó con neutropenia grave (23%) o profunda (62%), es decir por debajo de 500 cel/ml que es el nivel que recomiendan algunos autores considerar para el diagnóstico,[11] sin embargo documentamos que 11% de nuestros episodios se asociaron a neutropenia moderada (500 – 1000 cel/ml) e incluso 4% sin presencia de neutropenia al diagnóstico, por lo que debería considerarse el diagnóstico pese a la ausencia de neutropenia, por lo menos como un diagnóstico diferencial.

En cuanto al apoyo con estudios de gabinete, se realizaron 91 estudios de imagen de los 100 episodios, encontrándose 17 casos que cumplían con las manifestaciones clínicas y de laboratorio para el diagnóstico de enterocolitis neutropénica, por lo que incluso recibieron tratamiento como tal, el hallazgo se puede explicar por la posibilidad de falsos negativos, que se han reportado hasta en 15% para las tomografías y 23% para ultrasonidos,[29] máxime que la mayoría de los estudios de imagen realizados en nuestra serie fueron ultrasonidos. Para los estudios con engrosamiento de la pared del colon se reportó una media de 5.07 mm para los ultrasonidos con rango de 4.4 a 5.7 mm y 7.4 mm con rango de 5.52 – 8.6 mm ambos con IC 95%, se debe mencionar que se tomó un estudio como positivo con más de 3 mm de grosor de la pared.

La localización predominante del engrosamiento de la pared fue en colon ascendente solo o en conjunto con el ciego, seguido del colon sigmoides. Esta información contrasta con la encontrada por Cuevas-Gómez y colaboradores[28], sin embargo, la enterocolitis neutropénica es una entidad que puede generar afectación de todo el tracto gastrointestinal, lo que puede explicar lo anterior.

El porcentaje de aislamiento en los hemocultivos es variado entre los diferentes reportes encontrándose hemocultivos positivos desde 23% hasta 84%.[6][11][13][27] En nuestro estudio el porcentaje de positividad de los hemocultivos fue inferior a lo reportado en la literatura, con solo 16%, lo cual invita a revisar el procedimiento completo, que incluye desde la fase pre analítica del laboratorio. Aún con el bajo porcentaje de aislamientos, el panorama es similar a lo reportado en la literatura, con predominio de los microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae*, especialmente *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa.* La baja tasa de positividad impide hacer un análisis en cuanto a la selección de un antimicrobiano de manera empírica, aunque se reportaron aislamientos extradrogorresistentes, que son motivo de alarma en el ámbito infectológico. Por la clasificación utilizada para las definiciones de los patrones de susceptibilidad [36] se incluyen dos *E. coli* con

patrón de producción de betalactamasas de espectro extendido en la categoría de MDR.

## 9. CONCLUSIONES

El presente estudio sugiere un cambio en el paradigma de pensar solo en enfermedad fúngica invasiva en aquellos pacientes con neutropenia prolongada e invita a mantener bajo vigilancia de la aparición de ECN en aquellos pacientes con neutropenia de cualquier grado por más de 10 días de duración. Estudios posteriores además podrían buscar la asociación con elevación discreta de la PCR.

Al momento de la presentación de la enterocolitis neutropénica los datos recabados en nuestro estudio sin similares a los reportados en la literatura, el dolor es el principal síntoma y es el que nos debe alertar o hacer sospechar de la entidad ante un paciente con neutropenia documentada, este generalmente es de tipo cólico e intensidad moderada a severa, y puede encontrarse generalizado o localizarse en los cuadrantes derechos del abdomen. Podría presentarse sin fiebre, en esta serie encontramos que 46% de las neoplasias hematológicas y 28% de los tumores sólidos no presentaron fiebre. Aproximadamente la mitad de los casos se asocia a evacuaciones diarreicas y un tercio a presencia de sangre en heces.

La enterocolitis neutropénica puede presentarse también en pacientes con neutropenia moderada o como en el 4% de nuestra serie, sin neutropenia documentada al diagnóstico, de ahí que, ante la sospecha del diagnóstico, la PCR podría apoyar el diagnóstico, encontramos un valor promedio de 12.9 mg/dl en los episodios estudiados, este también es un parámetro que podría estudiarse a fondo en investigaciones futuras.

Un porcentaje importante (17%) puede presentarse con estudio de imagen normal, por lo que no deberíamos basar únicamente el diagnóstico en ello, cuando los estudios de imagen son positivos para el diagnóstico, es más frecuente que el grosor sea a nivel de colon derecho, que correlaciona con la localización del dolor. En este estudio documentamos la presencia de otros hallazgos, principalmente líquido libre en cavidad, ante los casos con grosor de pared normal, sería importante buscar otros hallazgos.

Los aislamientos microbiológicos fueron pocos para poder tener un panorama adecuado del patrón de susceptibilidad y resistencia en la enterocolitis neutropénica, sin embargo, es evidente el predominio de enterobacterias en la patología y *Pseudomonas aeruginosa*, como se muestra en la literatura existente.

## 10. BIBLIOGRAFÍA.


1. Calderón-Elvir C, Cardoso-Hernández G, Ruano Aguilar JM. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. 2003;24(2):108–16.
2. Moir DH, Bale PM. Necropsy findings in childhood leukaemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. Pathology 1976;8(3):247–58.
3. Ortega Chavarría MJ, Jiménez Arrieta DC, Hinojos Armendáriz AD, Rodríguez Weber F. Colitis neutropénica. Med Int Méx 2018;34(3):412–7.
4. Fernández-sarmiento J, Casas C, Godoy J. Enterocolitis neutropénica en niños. Arch Med 2017;13(3):1–7.
5. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. World J Gastroenterol 2017;23(1):42–7.
6. Nesher L, Rolston KVI. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. Clin Infect Dis 2013;56(5):711–7.
7. Paganini H, Santolaya ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil Infectol 2011;28(1):10–38.
8. Celkan T, Koç BŞ. Approach to the patient with neutropenia in childhood. Turk Pediatr Ars 2015;50(3):136–44.
9. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: Systematic analysis of evidence quality. Eur J Haematol 2005;75(1):1–13.
10. User IR, Akbayram S, Özokutam BH. Clinical presentation, prognostic factors, and outcome in neutropenic enteropathy of childhood leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2018;40(3):216–20.
11. Shafey A, Ethier MC, Traubici J, Naqvi A, Sung L. Incidence, risk factors, and outcomes of enteritis, typhlitis, and colitis in children with acute leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2013;35(7):514–7.
12. Rizzatti M, Brandalise SR, Azevedo AC De, Pinheiro VRP, Aguiar SDS. Neutropenic enterocolitis in children and young adults with cancer: Prognostic value of clinical and image findings. Pediatr Hematol Oncol 2010;27(6):462–70.
13. Moran H, Yaniv I, Ashkenazi S, Schwartz M, Fisher S, Levy I. Risk factors for typhlitis in pediatric patients with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(9):630–4.
14. Soriano Rosas J, Carrera Gonzázlez E, Vicuña González RM, Jastrow B L, Guevara B, Mondragón G A, et al. Enterocolitis neutropénica. Estudio de 16 casos en pacientes con leucemia en un periodo de 12 años. Rev Med Hosp Gen Méx 1996;59(1):15–8.
15. Pérez EGD, Benítez CR, Lara MIB, Jaloma JC, Nicolás LAL, Vargas JCC. Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica. Med

Interna Mex 2008;24(2):89–97.
16. Muñoz Ramírez M, Márquez González H, Zárate Castañón P, Márquez Aguirre MP. Experiencia de diez años de la enterocolitis neutropénica en la unidad de terapia intensiva pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediátrica México 2014;35(5):381–7.
17. Abu Sbeih H, Ali FS, Chen E, Mallepally N, Luo W, Lu Y, et al. Neutropenic enterocolitis: Clinical features and outcomes. Dis Colon Rectum 2020;63(3):381–8.
18. Oberoi S, Das A, Trehan A, Ray P, Bansal D. Can complications in febrile neutropenia be predicted? Report from a developing country. Support Care Cancer 2017;25(11):3523–8.
19. Muñoz Ramírez M, Márquez González H, Zárate Castañón P, Márquez Aguirre MP, García Villegas EA. Factores asociados con mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y enterocolitis neutropénica, atendidos en una unidad de cuidados intensivos. Acta Pediátrica México 2014;35(4):280–8.
20. Fouad ER, Morsy AM, Kamel HEM, Ali AM. Neutropenic enterocolitis in pediatric leukemia patients treated with intensive chemotherapy in Upper Egypt. Pediatr Investig 2020;4(1):5–10.
21. Itani M, Menias CO, Mellnick VM, El Zakhem A, Elsayes K, Katabathina V, et al. Imaging of abdominal and pelvic infections in the cancer patient. Abdom Radiol [Internet] 2021;(0123456789). Available from: https://doi.org/10.1007/s00261-020-02896-7
22. PROLLA JC, KIRSNER JB. the Gastrointestinal Lesions and Complications of the Leukemias. Ann Intern Med 1964;61:1084–103.
23. Kuffer F, Fortner J, Murphy ML. Surgical complications in children undergoing cancer therapy. Ann. Surg.1968;167(2):215–9.
24. Wagner, M. L., Rosenberg, H. S., Fernbach, D. J & Singleton EB. Typhlitis : a Complication in Childhood. Am J Roentgenol 1970;109(2):341–50.
25. García-Elorriaga G, Corona-de los Santos JC, Méndez-Tovar S, del Rey-Pineda G, Pérez-Casillas RX. Bacterias oportunistas y microbiota en niños con leucemia y enterocolitis neutropénica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2013;51(4):424–31.
26. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52(4):e56–93.
27. Machado NO. Neutropenic enterocolitis: A continuing medical and surgical challenge. N Am J Med Sci [Internet] 2010;2(7):293–300. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22558577%0Ahttp://www.

pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3341635
28. Cuevas Gómez M, Herrera Flores I, Romero Bálzabal BL, Dies Suárez P, Valadez Reyes MT. Hallazgos tomográficos de enterocolitis neutropénica. An Radiol México 2010;4:163–7.
29. Guimaraes MD, Bitencourt AGV, Marchiori E, Chojniak R, Gross JL, Kundra V. Imaging acute complications in cancer patients: What should be evaluated in the emergency setting? Cancer Imaging 2014;14(1):1–12.
30. Hugon P, Dufour JC, Colson P, Fournier PE, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. Lancet Infect Dis [Internet] 2015;15(10):1211–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00293-5
31. Davenport ER, Sanders JG, Song SJ, Amato KR, Clark AG, Knight R. The human microbiome in evolution. BMC Biol 2017;15(1):1–12.
32. Hugon P, Dufour JC, Colson P, Fournier PE, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. Lancet Infect Dis 2015;15(10):1211–9.
33. Rotz SJ, Dandoy CE. The microbiome in pediatric oncology. Cancer 2020;126(16):3629–37.
34. Díaz Jímenez IV (Laboratorio de microbiología del IN de P. Susceptibilidades de antibioticos anual 2020. 2020.
35. Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. Cancer 1986;57(3):603–9.
36. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect [Internet] 2012;18(3):268–81. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

## 11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

| Actividades | 2020 | | 2021 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nov | Dic | Ene | Feb | MaRz | Abr | May | Jun | Jul | Ago | Sep | Oct |
| Búsqueda Bibliográfica. | | | | | | | | | | | | |
| Marco teorico Antecedentes Planteamiento del Problema | | | | | | | | | | | | |
| Justificación, objetivos general y específicos. | | | | | | | | | | | | |
| MATERIAL Y METODOS | | | | | | | | | | | | |
| Plan de análisis | | | | | | | | | | | | |
| Recolección de la información | | | | | | | | | | | | |
| Procesamiento de la información | | | | | | | | | | | | |
| Análisis de la información | | | | | | | | | | | | |
| Redacción de tesis | | | | | | | | | | | | |
| Presentación de tesis | | | | | | | | | | | | |