



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“TITULO DE TESIS”

**“GERMENES MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON ENTEROCOLITIS
NEUTROPÉNICA QUE INGRESARON A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. LAURA ANDREA RINCON ARENAS

TUTOR:

DRA. CLEOTILDE MIREYA MUÑOZ RAMÍREZ



MÉXICO, D.F. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



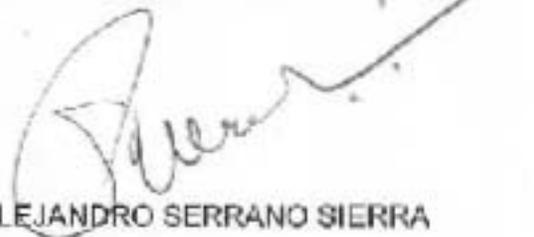
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**"GÉRMENES MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON ENTEROCOLITIS
NEUTROPÉNICA QUE INGRESARON A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA"**



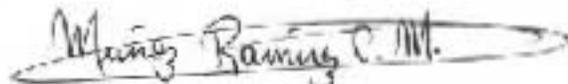
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. CLEOTILDE MIREYA MUÑOZ RAMÍREZ
TUTOR DE TESIS



DR. HORACIO MARQUEZ GONZÁLEZ
ASESOR METODOLÓGICO

“Elige con cuidado aquello en lo que pones tu empeño,
Porque sin duda alguna lo tendrás”

INDICE

OBJETIVOS.....	5
JUSTIFICACION.....	6
RESUMEN.....	7
ANTECEDENTES.....	8
MATERIALES Y METODOS.....	10
ANALISIS ESTADISTICO.....	11
RESULTADOS.....	12
CONCLUSIONES.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	18

OBJETIVOS

Estimar la frecuencia de los gérmenes más frecuentes en ECN en la Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría entre los años de 1999 al 2009, para protocolizar el tratamiento antimicrobiano adecuada y poder disminuir la mortalidad y las complicaciones antes mencionadas, así mismo ofrecer a estos pacientes el tratamiento oportuno.

JUSTIFICACION

La enterocolitis neutropenica es la infección gastrointestinal más común relacionada con la neutropenia, es potencialmente mortal, puede progresar a perforación intestinal, falla orgánica multisistémica y sepsis. En México, en el Instituto Nacional de Pediatría se desconoce la incidencia exacta y la prevalencia de los gérmenes más frecuentes en ECN. El propósito de esta investigación es dar a conocer los gérmenes más frecuentes aislados en niños con enterocolitis neutropenica que ingresaron a la UTIP para protocolizar el tratamiento antimicrobiano adecuada y poder disminuir la mortalidad y las complicaciones antes mencionadas.

RESUMEN

ANTECEDENTES

La enterocolitis neutropénica es una entidad o síndrome que se caracteriza por fiebre, dolor abdominal en pacientes neutropénicos por el uso intensivo de quimioterapia particularmente en padecimientos hematológicos.

OBJETIVO

Estimar la frecuencia de los gérmenes más frecuentes en ECN en la Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría entre los años de 1999 al 2009, para poder realizar un diagnóstico oportuno y ofrecer a estos pacientes el tratamiento oportuno.

MATERIALES Y METODOS

Se analizó la información de un periodo de 10 años, de los pacientes con diagnóstico de enterocolitis neutropénica al ingreso al servicio de terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría: nombre, edad en meses, diagnóstico de base, diagnóstico meritorio de atención de cuidados intensivos, gérmenes aislados en cultivos tomados, esquemas de antibióticos administrados. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de dispersión y tendencia central para variables cuantitativas; frecuencias y porcentajes para cualitativas.

RESULTADOS

La población estudiada fue de 116 pacientes, 60% fueron hombres. La neoplasia más frecuente fue la leucemia linfoblástica (55%). De los pacientes incluidos, 26 tuvieron hemocultivos positivos. Los gérmenes frecuentes más aislados en hemocultivos positivos fueron Gram negativos 9/26. Los antimicrobianos más utilizados fueron los carbapenémicos (63%) y los antifúngicos (63%). Se utilizó más frecuentemente terapia combinada (95%).

CONCLUSIONES

Los microorganismos más frecuentemente aislados son los Gram negativos y de estos la Pseudomonas en un 30% lo cual es similar al ser comparado con otros estudios. Como se describe en la literatura los antimicrobianos de amplio espectro combinados son el tratamiento de elección.

ANTECEDENTES

La enterocolitis neutropénica se caracteriza por fiebre, dolor abdominal en pacientes neutropénicos por el uso intensivo de quimioterapia particularmente en padecimientos hematológicos^{1,2,3}. Su incidencia es desde 2.6% al 26%². En autopsias se ha descrito una incidencia hasta del 46%⁴. La mortalidad de estos pacientes es desde 22.3% hasta 50%⁵.

En la etiología de la enfermedad no se ha encontrado un germen causal específico, los organismos aislados en hemocultivos incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter taylorae*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas* spp, *Acinetobacter*, viridans streptococci, alpha streptococci, *Clostridium septicum*, Citomegalovirus y los hongos que son causa de hasta un 6.2% de los casos y se reporta con mayor frecuencia *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*, es por esta gran variedad de microorganismos que se han aislado, que se ha podido considerar una probable etiología polimicrobiana^{3,6,7}.

La colitis neutropénica es producida por diferentes mecanismos que incluye daño directo en la mucosa intestinal por los fármacos quimioterápicos asociado a la neutropenia que provoca un déficit en la defensa del huésped contra los microorganismos de la flora intestinal, factores como pérdida de respuesta de los granulocitos a la infección, disminución de la motilidad intestinal con estasis que facilitan la invasión por gérmenes oportunistas que provocan las complicaciones locales y sistémicas como bacteremia, sepsis, necrosis y hemorragia^{2,3,6,8,9,10}. El inicio de los síntomas en un paciente con esta entidad ocurre usualmente entre los 10-14 días de iniciada la quimioterapia^{2,3}. Se han mencionado también rangos entre 5-25 días entre el inicio de la neutropenia y el dolor abdominal^{3,6}.

En un análisis sistemático de la literatura sugiere los siguientes criterios diagnósticos: fiebre (temperatura axilar >38°C o temperatura rectal > 38.5°C), dolor abdominal, engrosamiento de la pared intestinal > 4mm en corte transversal

o > 30 mm en corte longitudinal de cualquier segmento por ultrasonido abdominal o tomografía computarizada de abdomen^{3,4}.

No se han realizado estudios prospectivos aleatorizados o estudios retrospectivos de alta calidad en el tratamiento de enterocolitis neutropénica, se recomienda un manejo individualizado a cada paciente utilizando antibióticos de amplio espectro con los cuales se cubra bacterias Gram negativas, Gram positivas y especies de *Candida*^{1,3}. También se ha recomendado reposo intestinal, Hidratación parenteral, reposición de electrolitos, soporte nutricional. Los pacientes con complicaciones como peritonitis, apendicitis, hemorragia severa que no se resuelva con la corrección de la trombocitopenia y de los tiempos de coagulación, perforación intestinal deben recibir manejo quirúrgico ya que ha demostrado mejores resultados en comparación con el manejo conservador a pesar de que la decisión para la intervención quirúrgica suele ser difícil de tomar por tratarse de pacientes con mal estado general y con múltiples procesos concomitantes que oscurecen el cuadro clínico^{3,9,11}.

MATERIALES Y METODOS

Se recolectó la información correspondiente a diez años (1999-2009), de todos los expedientes de los pacientes que ingresaron al servicio de terapia intensiva del INP con el diagnóstico de ECN; definida esta como datos clínicos de abdomen agudo y se realizó una hoja de diseño donde se obtuvieron los datos de los expedientes de los pacientes con ECN ingresados al servicio de terapia intensiva del INP.

Los criterios de inclusión fueron Expedientes de los pacientes en edad pediátrica que ingresaron al Servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de colitis neutropénica entre los años 1999-2009. Se excluyeron los expedientes de los pacientes con enterocolitis neutropénica que no requirieron terapia intensiva y se eliminaron los expedientes de pacientes que no cuentan con el 90% de información para cumplir los objetivos del estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

Se elaborara una base de datos que contenga las variables propuestas para el estudio utilizando el programa de computo Excel posteriormente se exportan los datos al programa SPSS v. 21 en donde se llevara a cabo el análisis descriptivo de las variables nominal, ordinal y de intervalo. Las cuales se presentaran en tablas y gráficos.

RESULTADOS

En el período de revisión del estudio se documentaron 116 casos de pacientes con enterocolitis neutropénica de los cuales el 60% fueron hombres y 40% mujeres. El rango intercuartilar fue de 4 a 13 años. El grupo etáreo más afectado fue la etapa escolar en 41 casos (35%). La neoplasia en la que se presentó con más frecuencia fue la leucemia linfoblástica aguda en un 58% (Tabla 1).

Al momento del ingreso se clasificaron los pacientes de los cuales 16% fueron sepsis, sepsis grave 38.8% y choque séptico 44% (Tabla 1).

De los cultivos positivos 6 fueron Gram positivos (5%), 11 Gram negativos (9.5%), 9 hongos (7.8%) (Tabla 1).

Entre los Gram positivos el germen de mayor frecuencia fue *Staphylococcus* 15% frente al *Streptococcus* 7.6%. De los Gram negativos se evidenció que entre los agentes más frecuentes con un porcentaje de 30.7% fue para *Pseudomonas* seguido de un 7.6% *klebsiella* y un 3.8% *E. Coli*. También se encontraron agentes fúngicos siendo el más frecuente *Candida* (23%) (Tabla 2).

Tabla 1.

Variable	Número/mediana	Porcentaje/rango intercuartilar
Sexo		
Masculino	69	60%
Femenino	47	40%
Edad (años)	8	4-13
Grupo etáreo		
Lactante menor	5	4.3
Lactante mayor	10	8.6
Preescolar	10	34.5
Escolar	40	34.5
Adolescente	21	18.1

Neoplasia		
LLA	68	58.6
LMA	24	20.7
Linfoma	4	3.4
Rabdomiosarcoma	3	2.6
Sarcoma	7	6
Wilms	3	2.6
Retinoblastoma	1	0.9
Otros	6	5.2
Neutrofilos	400	200-700
Plaquetas	50,000	20,000-75,000
Clasificación sepsis		
Sin sepsis	1	0.9
Sepsis	19	16.4
Sepsis grave	45	38.8
Choque séptico	51	44
Cultivos positivos		
SD	90	77.6
Gram positivos	6	5.2
Gram Negativos	11	9.5
Hongos	9	7.8

Tabla 2.

Hemocultivos positivos	Frecuencia (%) n=26
Gram positivos	
Staphylococcus	4 (15.3%)
Streptococcus	2 (7.6%)
Gram negativos	
E.Coli	1 (3.8%)
Pseudomonas	8 (30.7%)

Klebsiella	2(7.6%)
Hongos	
Aspergillus	3 (11.5%)
Candida	6(23%)

De los antimicrobianos más utilizados para el tratamiento de estos pacientes fueron los carbapenémicos y antifúngicos cada uno con un 63% de frecuencia seguido de las cefalosporinas de tercera generación 50%. En cuanto al número de antimicrobianos utilizados en el tratamiento, la mayoría (61%) de los pacientes se les administro doble esquema antimicrobiano, seguido de un 34% con triple esquema y solo un 6% con monoterapia (Tabla 3).

Tabla 3.

Antimicrobiano	Frecuencia(%)
	N=79
Betalactámicos	23 (29%)
Cefalosporinas de segunda generación	10 (13%)
Cefalosporinas de tercera generación	40 (50%)
Carbapenémicos	50 (63%)
Aminoglucósidos	30 (38%)
Antifúngicos	50 (63%)
Numero de antimicrobianos	
Monoterapia	5 (6%)
Dos antimicrobianos	47 (61%)
Tres antimicrobianos	27 (34%)

CONCLUSIONES

En general, la frecuencia de enterocolitis es incierta y en México se desconocen la incidencia y prevalencia debido a que la mayoría de los pacientes sobreviven y nunca son diagnosticados o reportados³.

En la literatura se reporta que en 1988 la doctora Bravo en Chile encontró 4 hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* especie, *Enterobacter* especie². Otro artículo de Mary Bavaro se reporta que los organismos aislados en los cultivos fueron *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter taylorae*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus aureus*, *viridans streptococci*, *alpha streptococci*, y *Candida* especies los cuales no difieren a nuestros hallazgos en el servicio de terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría¹².

Davila en el 2006 también menciona que los especímenes quirúrgicos y el líquido peritoneal de estos pacientes Gram negativos, cocos Gram positivos y enterococos, *Clostridium septicum*, *Candida* y *Citomegalovirus*¹³. En el Acta paediatrica un estudio retrospectivo realizado en Queen Silvias Children's Hospital entre 1995 y 2006 con la participación de 12 pacientes reportan 4 cultivos positivos, dos para *Staphylococcus coagulasa* negativo, dos para *Pseudomonas aeruginosa* y *Clostridium difficile* fue detectado en los cultivos de heces de 4 pacientes, resultado que no difiere de los encontrados en nuestro estudio puesto que el *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron los más frecuentemente aislados¹⁴.

En el 2009 en el reino unido se encontró que la causa de muerte en estos pacientes fue colapso cardiovascular por septicemia fulminante por Gram negativos y *Pseudomonas aeruginosa* y otro artículo original del mismo año en la revista de hematología pediátrica los cultivos fueron positivos en el 23% de los pacientes que participaron y los principales gérmenes aislados fueron *Staphylococcus coagulasa* negativos (7/12, 58%), *Escherichia coli* (3/12, 25%) y *Streptococcus viridans* (2/12, 16%). Los cultivos en heces fueron positivos para 10 pacientes y uno de ellos para toxina de *Clostridium difficile* y el resto para

organismos entéricos. Estos hallazgos a pesar de que se encontraron en menor número de pacientes fueron similares en nuestro estudio donde el 26% de los cultivos fueron positivos y los principales gérmenes aislados también se encontraba staphylococcus aureus (15%) sin embargo de los Gram negativos nosotros encontramos con mayor frecuencia Pseudomonas (30.7%) y no tenemos registro de Clostridium difficile⁸.

En la universidad de Texas también reportan la enterocolitis neutropénica como una entidad polimicrobiana y citan los mismos microorganismos anteriormente mencionados¹. Un reporte de caso del 2014 en American Journal of Emergency Medicine menciona que en el examen histopatológico se encontraron varios tipos de bacterias y hongos invadiendo la pared intestinal clasificándola también como una infección polimicrobiana. En nuestro estudio no se reportó infección polimicrobiana¹⁵.

No se han realizado estudios prospectivos aleatorizados o estudios retrospectivos de alta calidad en el tratamiento de enterocolitis neutropénica, se recomienda un manejo individualizado a cada paciente utilizando antibióticos de amplio espectro con los cuales se cubra bacterias Gram negativas, Gram positivas y especies de Candida^{3,13}. En nuestro estudio el tratamiento antimicrobiano en su mayoría (95%) requirieron dos o más antimicrobianos lo que correlaciona con la necesidad de abarcar un amplio espectro con los cuales también se cubran los microorganismos antes mencionados que fueron según los resultados los más frecuentemente aislados.

De lo anterior puede concluirse que:

- Los Gram negativos son los gérmenes más frecuentemente encontrados y de estos la *Pseudomonas auriginosa* es la bacteria más aislada.
- De los gérmenes Gram positivos los más frecuentes son los *Staphylococcus*.
- Los antimicrobianos más utilizados son los carbapenémicos y los antifúngicos en igual porcentaje.
- La terapia antimicrobiana combinada es la más utilizada por el amplio espectro de microorganismos que cubren.

BIBLIOGRAFIA

1. Davila M. Neutropenic enterocolitis. *Current Opinion in Gastroenterology* 2006; 22: 44–7.
2. Barcenas C, Ibrahim N. Chemotherapy–Induced Colitis. Colitis. Dr Fukata (Ed.) ISBN: 978-953-307-799-4, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/colitis/chemotherapyinduced-colitis>.
3. Durán E, Lujano L, Ornelas E, Abdo J. Enterocolitis neutropenica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010; 73: 202-8.
4. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Ingo G. Schmidt-Wolf, Sauerbruch T, Glasmacher A. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005; 75: 1–13.
5. Wach M, Dmoszynska A, Wasik-Szczepanek E, Pozarowski A, Drop A, Szczepanek D. Neutropenic enterocolitis: a serious complication during the treatment of acute leukemias. *Ann Hematol* 2004; 83: 522–6.
6. Cuevas M, Herrera I, Romero B, Suarez P, Valadez M. Hallazgos tomograficos de enterocolitis neutropenica. *Anales de Radiología México* 2010; 4: 163-7.
7. Bayramoglu A, Cakir Z, Saritemur M, Citirik F, Emet M. A rare cause of acute abdomen for which broad-spectrumantibiotics should be initiated in emergency service: typhlitis. *American Journal of Emergency Medicine* 2014; 1-3.
8. Moran H, Yaniv I, Ashkenazi S, Schwartz M, Fischer S, Levy I. Risk factors for typhlitis in pediatric patients whit cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 630–34.
9. Safdar A, Granwehr B, Harold S, DuPont H. Neutropenic Enterocolitis and Clostridium difficile Infections Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases. *Current Clinical Oncology* 2011: 181-8.
10. Li K, Zheng S, Dong K, Gao Y, Wang H, Liu G, Gao J, Xiao X. Diagnosis and outcome of neutropenic enterocolitis: experience in a single tertiary pediatric surgical center in China. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: 1191–5.
11. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Ingo G. Schmidt-Wolf, Sauerbruch T, Glasmacher A. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005: 75: 1–13.
12. Bavaro M. Neutropenic enterocolitis. *Current Gastroenterology Reports* 2002; 4: 297–301.
13. Davila M. Neutropenic enterocolitis. *Current Opinion in Gastroenterology* 2006; 22: 44–7.
14. Sundell, et al. Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. *Acta Pædiatrica* 2012; 101: 308–12.
15. Bayramoglu A, Cakir Z, Saritemur M, Citirik F, Emet M. A rare cause of acute abdomen for which broad-spectrumantibiotics should be initiated in emergency service: typhlitis. *American Journal of Emergency Medicine* 2014; 1-3.