



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

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

**“TÍTULO DE TESIS”**

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A FUNGEMIA EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENTEROCOLITIS  
NEUTROPÉNICA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DRA. ANDREA MARCELA LÓPEZ VINASCO**

TUTOR:

**DRA. CLEOTILDE MIREYA MUÑOZ RAMÍREZ**



**MÉXICO, D.F. 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



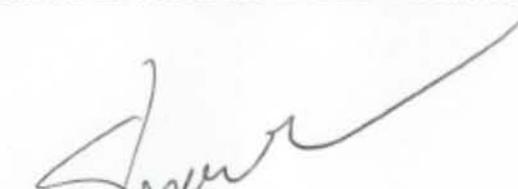
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A FUNGEMIA EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENTEROCOLITIS  
NEUTROPÉNICA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES"**



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



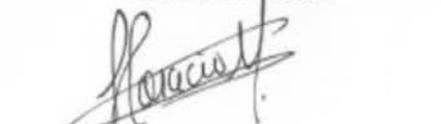
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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



DRA. C. MIREYA MUÑOZ RAMÍREZ  
TUTOR DE TESIS



DR. HORACIO MARQUEZ GONZÁLEZ  
ASESOR METODOLÓGICO

## DEDICATORIA

A mis padres que han dedicado su vida a trabajar arduamente para ofrecernos a mi hermana y a mí un mejor futuro, rebasando las fronteras y apoyándonos en todos los sentidos. Gracias papitos por formarme como una persona perseverante que lucha por sus sueños, de aquí en adelante el futuro es nuestro.

Gracias a mi hermanita porque ha sido mi compañera de vida, mi ejemplo a seguir, mi admiración total y un gran apoyo en México, fundamental para culminar mis estudios de postgrado. Gracias a mi “parcerita”.

Al resto de mi familia, tíos, abuelitos, primos que siempre han estado al pendiente y me han enviado su buena vibra en cada momento.

Al Instituto Nacional de Pediatría por darme esta gran oportunidad de especializarme como pediatra en el mejor lugar de todos y demostrar que si se puede trabajar en conjunto por el bienestar de los niños.

A mi tutor de tesis la Dra. Mireya que para mí es una gran persona y profesional, que se dedica intensamente al estudio para aplicar todos sus conocimientos en la pronta recuperación de los pacientes. Gracias por el apoyo hasta el final.

A mis mayores maestros, los niños; seres puros y llenos de alegría, de quienes no sólo aprendí patologías sino enseñanzas de vida, como continuar en el frente de batalla y sonrientes a pesar de las adversidades.

## INDICE

<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>6</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>8</b>
<b>MATERIALES Y METODOS.....</b>	<b>10</b>
<b>ANALISIS ESTADISTICO.....</b>	<b>11</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>15</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>17</b>

## **OBJETIVO**

Dar a conocer la relación que hay de la fungemia con el incremento de la mortalidad en niños con Enterocolitis Neutropénica que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos en el Instituto Nacional de Pediatría.

## JUSTIFICACION

La colitis neutropénica es una complicación poco frecuente pero grave de los pacientes que se encuentran en tratamiento quimioterapéutico para neoplasias hemato-oncológicas. En México la incidencia exacta y el rango de prevalencia son desconocidos, pues la mayoría son reportes de casos o son pacientes que sobreviven y nunca son diagnosticados o reportados. Con menor frecuencia son los estudios realizados en la población pediátrica y su objetivo principal no está dirigido a valorar la incidencia de la etiología micótica ni su asociación con el estado de gravedad de los pacientes. Por tal motivo el propósito de ésta investigación es dar a conocer la relación que hay de la fungemia con el incremento de la mortalidad, grado de sepsis y factores de mal pronóstico de los pacientes con diagnóstico de enterocolitis neutropénica que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 10 años para protocolizar el seguimiento y tratamiento adecuado.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La Enterocolitis Neutropénica (ECN) es una complicación asociada a la quimioterapia en pacientes con neoplasia. La mortalidad durante las primeras fases es alta, asociada a la sepsis. La fungemia incrementa el riesgo de morir en pacientes inmunocomprometidos.

**Objetivo:** Determinar las diferencias clínicas en pacientes pediátricos con ECN con y sin fungemia.

**Métodos:** Diseño de casos y controles ( relación 1 a 4) en pacientes con ECN del Instituto Nacional de Pediatría, donde se incluyeron pacientes de ambos sexos a quienes se les fueron tomados hemocultivos. Se definió como caso ( fungemia) al paciente positividad para hongos y control a quien fuera negativo o positivo para bacterias . Se registraron variables como: tipo de neoplasia, grado de neutropenia, plaquetas, y uso de antimicrobianos.

**Análisis estadístico:** medidas de dispersión y tendencia central; diferencias con prueba de  $X^2$  y estimación de riesgos por razón de momios.

**Resultados:** Población total de 36 pacientes, de los cuales 9 fueron casos. Los riesgos no ajustados para fungemia fueron (OR, IC-95%, valor de p): choque séptico y disfunción multiorgánica (DMO), OR=8 (6-15),  $p<0.0001$ ; neutropenia  $<500$  cel/L, OR=9.5(5-25),  $p>0.0001$  y más de dos antimicrobianos , OR=12 (6-17),  $p<0.0001$

**Conclusiones:** Los pacientes con ECN con neutropenia grave, choque séptico y más de un antimicrobiano tienen mayor riesgo para desarrollar fungemia.

## ANTECEDENTES

La enterocolitis neutropénica es un síndrome clínico que se desarrolla en pacientes con neutropenia, (neutrófilos totales menores de 1 500 células/mm<sup>3</sup>), usualmente menor a 500 células/mm<sup>3</sup>; habitualmente inmunosuprimidos posterior a quimioterapia<sup>1</sup>. Clínicamente la enterocolitis neutropénica se expresa con datos de respuesta inflamatoria sistémica y abdomen agudo.<sup>2</sup>

La enterocolitis neutropénica es un daño de la mucosa intestinal sobre todo el íleo terminal y el ciego, pero puede afectar cualquier parte del intestino; se manifiesta clínicamente por fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal en pacientes con neutropenia como complicación del tratamiento del cáncer, principalmente en pacientes con leucemia<sup>3</sup>.

Los agentes citotóxicos generan una lesión epitelial del intestino y una disminución del conteo de neutrófilos lo cual lleva al edema y a la ulceración de la mucosa, a la invasión de microorganismos y a la sepsis<sup>4</sup>. La pared del intestino se necrosa secundario a una combinación de factores como son: la lesión directa por los agentes quimioterapéuticos, la neutropenia, la defensa del huésped deteriorada para combatir los microorganismos de la flora intestinal, cambios intrínsecos del íleon, ciego y apéndice cecal, infiltración de la serosa y mucosa por células linfoproliferativas anómalas que suelen ulcerarse durante el tratamiento quimioterapéutico. Todos estos factores facilitan la multiplicación bacteriana y producción de endotoxinas a nivel local con subsecuente edema, hipoperfusión, hemorragia focal y necrosis transmural; de esta manera se favorece la translocación bacteriana y perforación intestinal<sup>2</sup>. El riesgo de sepsis y perforación se acerca al 50%<sup>4</sup>.

Los microorganismos considerados como parte de la microbiota del colon en el niño con una neoplasia hemato-oncológica pueden contribuir al desarrollo de la enterocolitis neutropénica después de múltiples procedimientos quimioterapéuticos. Por lo tanto los microorganismos predominantes son los gramnegativos, que en pacientes inmunocompetentes no representan riesgos,

pero deben ser considerados agentes potenciales en pacientes con enterocolitis neutropénica<sup>5</sup>.

Los Hongos, particularmente la *Candida spp.* han sido frecuentemente implicados en la etiología de la enterocolitis neutropénica, esencialmente basados en hallazgos de necropsias<sup>6</sup>. Varias especies de *Candida* han sido detectados en dichos pacientes, incluyendo: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. guilliermondi*. Menos común se han detectado otros hongos como *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* y *Trichosporon spp.* El diagnóstico premortem se dificulta porque los criterios clínicos no son específicos y los hemocultivos para hongos son raramente positivos. Benardi y Cassone mencionan que el 16% de los microorganismos aislados en hemocultivos de niños con enterocolitis neutropénica, son hongos y la *Candida spp.* se ha visto involucrada en el 53% de los episodios fatales<sup>6</sup>.

Existen pocos informes en la bibliografía médica a cerca de fungemia asociada a colitis neutropénica y con menor frecuencia en niños. En una revisión sistemática en Alemania realizada en el año 2006, se revisaron 186 artículos en total de reportes de pacientes adultos con colitis neutropénica y de estos se encontró 29 reportes con descripción de 53 pacientes con etiología micótica. Se reporta una frecuencia del 5% con una mortalidad alrededor del 70-80%. *Candida spp* fue con el 94%, el hongo mayoritariamente aislado<sup>9,10</sup>.

## MATERIALES Y METODOS

En el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de 1999-2009 se diseñó un estudio de casos y controles de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de ECN (neutropenia  $<1500$  cel/L, dolor abdominal y alteraciones en radiografía de abdomen o ultrasonido).

Fueron incluidos enfermos de ambos sexos con toma de hemocultivos y se excluyeron a los sujetos de estudio con datos incompletos o con diagnóstico previo de infección fúngica invasiva.

Se definió como caso al enfermo con ECN con cultivo positivo para hongos y control a los sujetos con hemocultivos negativos o positivos para cualquier tipo de bacteria. Se buscaron cuatro casos por cada control.

Del expediente y la exploración física se obtuvieron las siguientes variables: tipo de neoplasia y tratamiento, antropometría (peso, talla), biometría hemática, síntomas iniciales y la gravedad de la sepsis se clasificó de acuerdo a las guías de sobrevivir a la sepsis.<sup>i</sup>

Para la precisión de la recaudación de información que se capacitó a dos médicos residentes de pediatría ajenos al análisis estadístico.

El protocolo fue autorizado por el comité local de ética en investigación.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Análisis estadístico: en variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (rangos intercuartilares o desviación estándar) y en variables cualitativas, se usaron frecuencias y porcentajes.

La estadística inferencial se realizó análisis bivariado con prueba exacta de Fisher y para determinar las diferencias cuantitativas se empleó U de Mann Whitney. Se calculó el riesgo por Razón de Momios. El paquete estadístico empleado fue SPSS en versión para Windows número 20.

## RESULTADOS

En el periodo de estudio se obtuvo una muestra total de 36 pacientes, con una mediana de edad de 4 (2-10) años, en donde 19 (53%) fueron hombres. La neoplasia más frecuente fue la Leucemia en 15(41%) casos y 6(17%) paciente fallecieron. La fungemia se presentó en 9 casos, el resto de los datos generales se muestran en la tabla 1.

Variable	Frecuencia (%)
Edad	
Femenino	17(47%)
Masculino	19(53%)
Edad pediátrica	
Lactante	6 (17%)
Preescolar	14 (39%)
Escolar	9 (25%)
Adolescente	7 (19%)
Grado de sepsis	
Sepsis	12 (33%)
Sepsis grave	10 (28%)
Choque séptico	13 (36%)
DMO	1 (3%)
Neutrófilos cel/L*	700 (300-900)
Plaquetas cel/L*	750 (400-900)
Tipo de neoplasia	
Leucemia	15 (41%)
Linfoma	7 (19%)
Hepatoblastoma	6 (17%)
Sarcomas	3 (9%)
Otros	5 (14%)

Antimicrobianos	
Betalactámicos	7 (19%)
Cefalosporinas	17 (47%)
Carbapenémicos	24(67%)
Aminoglucósidos	10 (28%)
Antifúngicos	14 (39%)
Muerte	6 (17%)

Al comparar los casos con ECN y fungemia contra los controles con ECN las variables con diferencias significativas fueron: grado de sepsis, grado de neutropenia y mortalidad, como se muestra en la tabla 2.

Variable	ECN con Fungemia n=9	ECN sin fungemia n=27	Valor de p
Sexo			
Femenino	4 (44%)	13(48%)	0.7
Masculino	5 (66%)	14(52%)	
Edad pediátrica			
Lactante	2 (22%)	4 (15%)	0.6
Preescolar	3 (33%)	11 (41%)	
Escolar	3 (33%)	6 (22%)	
Adolescente	1 (11%)	6 (22%)	
Grado de sepsis			
Sepsis	0 (0%)	12 (44%)	<b>0.001</b>
Sepsis grave	3 (33%)	7 (26%)	
Choque séptico	5 (55%)	8 (30%)	
DMO	1 (12%)	0 (0%)	
Neutropenia (cel/L)			
1000-1500	0 (0%)	10 (37%)	<b>&lt;0.0001</b>
501-999	2 (22%)	7 (25%)	

101-500	3 (33%)	5 (19%)	
<100	4 (45%)	5 (19%)	
<b>Plaquetas (cel/L)</b>			
51,000-100,000	3 (33%)	10(37%)	0.6
25,000-50,000	4 (45%)	11 (41%)	
<24,999	2 (22%)	5 (19%)	
<b>Antimicrobianos</b>			
Betalactámicos	2 (22%)	5 (19%)	0.7
Cefalosporinas	3 (33%)	14 (52%)	
Carbapenémicos	6 (67%)	18 (66%)	
Aminoglucósidos	3 (33%)	7 (25%)	
Antifúngicos	9 (100%)	5 (19%)	
<b>Muerte</b>	<b>4 (44%)</b>	<b>2(7%)</b>	<b>&lt;0.0001</b>

El cálculo de riesgo por OR no ajustado fue significativo en las siguientes variables (tabla 3): choque séptico y DMO, neutropenia <500 cel/L y el uso de más de dos antimicrobianos.

Variable	Con Fungemia	Sin Fungemia	OR (IC-95%)	Valor de p
Choque séptico y DMO	6 (67%)	8 (30%)	8 (6-15)	<b>&lt;0.0001</b>
Neutropenia<500 cel/L	7 (78%)	10 (38%)	9.5 (5-25)	<b>&lt;0.0001</b>
>2 antibióticos	7(78%)	4(15%)	12 (6-17)	<b>&lt;0.001</b>

## CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró que la Leucemia fue la neoplasia más frecuente y que el grado de neutropenia, grado de sepsis y el uso de antimicrobianos fueron factores de riesgo asociados para desarrollar fungemia. Otros autores ya han reportado en pacientes con leucemia una mayor frecuencia de ECN.

La fungemia en el paciente inmunocomprometido incrementa la mortalidad y se refleja en el presente estudio, en donde 44% de los enfermos con fungemia fallecieron<sup>10, 11, 12</sup>.

El diseño metodológico de este trabajo no permite estimar la frecuencia de fungemia, sin embargo en estudios de cohorte, la incidencia varía de 10 a 20%.

La comparación entre los casos vs controles demostró que existen diferencias entre los grados de neutropenia y sepsis, hecho plausible y que puede ser explicado debido a que existe una relación inversa entre la lesión de la mucosa intestinal y la cuenta de neutrófilos, que permite la translocación bacteriana y la progresión de la sepsis<sup>14</sup>, al mismo tiempo que el inmunocompromiso incrementa el riesgo de invasión por hongos.

Nosotros encontramos que el uso de más de dos antimicrobianos incrementa el riesgo de desarrollar fungemia, lo cual es relevante, debido a que la actitud actual, basada en las recomendaciones internacionales, este tipo de pacientes requiere cobertura amplia de antimicrobianos<sup>8</sup>.

La relevancia de este trabajo radica en la poca frecuencia de la patología y en la particularidad de estudiar a la fungemia dentro del espectro de la ECN. Evidentemente requiere un mayor tamaño de muestra para poder fortalecer las inferencias y estimar un riesgo controlado por confusores, aspecto que no pudo completarse en este documento. Lo ideal en este caso es el diseño de cohorte para documentar adecuadamente la causalidad de la fungemia.

En pacientes con ECN, el uso de más de dos antimicrobianos, el grado de sepsis y neutropenia incrementan el riesgo (no ajustado por confusores) de presentar fungemia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cooke JV. Acute leukemia in children. JAMA 1933; 101: 432-5.
2. Duran-Pérez EG, Lujano-Nicolás LA, Ornelas-Escobedo E, Abdo-Francis JM. Enterocolitis neutropénica. Rev Med Hosp Gen Mex 2010; 73: 202-208.
3. Calderón C, Cardoso G, Ruano JM. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. Acta pediatri Méx. 2003; 24 (2): 108-16.
4. Lai KK, Lamps LW. Enterocolitis in inmunocompromised patients. Seminars in diagnostic pathology 31. 2014, 176-191.
5. García-Elorriaga G, Corona-de los Santos JC, Mendez-Tovar S, Rey-Pineda G, Pérez-Casillas RX. Bacterias oportunistas y microbiota en enterocolitis neutropénica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51 (4): 424-7.
6. Girmenia C, Micozzi A, Cartoni C, De Benardis F, Cassone A, Martino P, Detection of Candida mannopteiemia in patients with neutropenic enterocolitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:55-58.
7. Romani L. Immunity to fungi. New insights in medical Mycology. 2007; 1-6.
8. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Albelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. J Pediatr Hematol Oncol. 2005; 27:135-140.
9. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Schmitz V, Rabe C, Pauls K. Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: A systematic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adult patients. BMC infectious Diseases 2006, 6:35.
10. Avci Z, Alioglu B, Anuk D, Ozbek OY, Azap OK, Ozbek N. Double invasive fungal infection and typhlitis in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Hematology and Oncology, 2008; 25:99-106.
11. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective evaluation of model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. Clin Infect Dis. 2002;35(6):678-683.
12. Baerg J, Murphy JJ, Anderson R, Magee F. Neutropenic enteropathy: a 10-year review. Journal of pediatric surgery, vol 34, N° 7. 1999: 1068-1071.
13. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. Clinical infectious Diseases. 1993;17:484-90.
14. Sherief LM, Beshir MR, Kamal NM, Gohar MKM, Gohar GKM. Diarrhea in neutropenic children with cancer: An Egyptian center experience, with emphasis on neutropenic enterocolitis. Indian J Med Paediatr Oncol. 2012; 33:95-101.