



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SECRETARIA DE SALUD**  
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO  
DIVISION DE PEDIATRIA

**“Respuesta Clínica con Esquema Piperacilina  
Tazobactam/ Amikacina en Pacientes  
Pediátricos con Enterocolitis Neutropénica  
del Hospital Juárez de México”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

**PEDIATRIA**

PRESENTA EL

**DR. FERNANDO CAYETANO GARCIA**

ASESOR

**DRA. MARTHA MARGARITA VELÁZQUEZ AVIÑA**

México, Ciudad de México

Febrero 2017



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.

# Hoja de autorización

---

**DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS**  
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

---

**DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

---

**DRA. MARTHA MARGARITA VELAZQUEZ AVIÑA**  
ASESOR DE TESIS

REGISTRO: HJM 0170/16-R

## AGRADECIMIENTOS

*A mis padres Ángel E. Cayetano Avilés y Teresa García Gil por saber guiarme con responsabilidad y sabiduría, por brindarme su apoyo incondicional en todo momento, que con grandes sacrificios y gran amor velaron por mi bienestar y el de mis hermanos; a ellos que me han servido de ejemplo de vida y a quienes estaré eternamente agradecido.*

*A mis hermanos Ángel Israel Cayetano García y Julio Cesar Cayetano García por ser un gran ejemplo y apoyo, a ellos, que en momentos de adversidad estuvieron conmigo, así como en momentos de dicha y alegría, cómplices y guías en este mundo de retos y metas.*

*A mis maestros por sus enseñanzas y retos proporcionados que ayudaron a ser lo que soy hoy en día, principalmente al Dr. Jorge Alberto del Castillo Medina por haberme brindado la oportunidad de alcanzar una meta más desde hace 3 años en esta institución.*

*A mis compañeros y amigos que sin tener un vínculo sanguíneo me brindaron su apoyo y momentos memorables en esta aventura.*

*A mi asesora de tesis la Dra. Martha Velázquez Aviña por su apoyo incondicional, su paciencia, su amistad y sus enseñanzas.*

*Y finalmente, mi más grande agradecimiento y admiración a todo el personal del Hospital Juárez de México, que al igual que yo comparten el objetivo y la misión de salvaguardar la salud e integridad de nuestros niños*

*A nuestros niños, a ellos que son el futuro de nuestro México. Muchas gracias.*

# INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. JUSTIFICACIÓN.....	14
A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
3. HIPÓTESIS.....	15
4. OBJETIVOS.....	15
A. GENERAL.....	15
B. PARTICULARES.....	15
5. MATERIAL Y METODOS.....	15
I. TIPO DE ESTUDIO.....	15
II. UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL.....	15
III. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	15
IV. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	16
1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	16
2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	16
V. VARIABLES EN ESTUDIO.....	17
A. DEPENDIENTE.....	17
B. INDEPENDIENTE.....	17
D. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	17
VI. METODOLOGÍA.....	18
A. DISEÑO.....	18
B. PRESUPUESTO Y RECURSOS.....	18
VII. RESULTADOS.....	19
VIII. DISCUSIÓN.....	29
IX. CONCLUSIONES.....	30
X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	31

# INTRODUCCIÓN

## Enterocolitis Neutropénica

La enterocolitis neutropénica (ECN) es una enfermedad poco comprendida, inicialmente descrita en pacientes con leucemia,<sup>1,2</sup> es una importante complicación gastrointestinal observada en pacientes con padecimientos oncológicos.<sup>3,7</sup> Anteriormente conocida como síndrome ileocecal, enteropatía necrosante, tiflitis y lesión agranulocítica;<sup>2</sup> sin embargo, esta nomenclatura se encuentra en desuso en la actualidad. Se caracteriza por un daño a nivel de la mucosa intestinal, principalmente localizada sobre el íleo terminal y el ciego, pudiendo afectar cualquier parte del intestino.<sup>1,7</sup> Se estima que se presenta con una incidencia de entre 0.4 al 6% en pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos, aunque esto es desconocido, o varía en diferentes publicaciones.<sup>2,3,6</sup> Se presenta con mayor incidencia en pacientes con padecimientos hematológicos malignos, tales como las leucemias, en comparación con tumores sólidos, en los cuales tiene una menor incidencia.<sup>6</sup>

Afecta principalmente el ciego y colon ascendente, también ha sido reportado el colon transverso, colon descendente, inclusive el recto; ha habido reportes de caso con involucro de la totalidad del colon, sin embargo esto es muy raro.<sup>3</sup>

Anteriormente no estaba bien determinada esta entidad patológica, pero ya existen registros desde 1933, en estudios realizados por Cooke, el cual describe la asociación entre enteropatía y leucemia, en donde se observaban hemorragias en la mucosa del ciego, úlceras y perforación intestinal en niños con cáncer. En 1964, Prolla y Kirsner destacaron la elevada frecuencia de estas lesiones en pacientes estudiados.<sup>1</sup>

El proceso de enfermedad se describía o estaba determinado por la existencia en el ciego, el colon, el intestino delgado, el recto y en el esófago de ulceración de la mucosa, hemorragia submucosa, invasión bacteriana y grados variables de necrosis de la pared intestinal.<sup>1</sup>

Moir, en 1976, señaló a la neutropenia como el principal factor predisponente para que se desencadenara esta entidad en pacientes vulnerables.<sup>1</sup>

## **Epidemiología**

La frecuencia de la ECN es desconocida. Se estima que se presenta en 1.9 por 1000 niños con cáncer; aunque en la actualidad se ha observado que hay un incremento en su incidencia, debido a un aumento proporcional en la tasa de curación de las leucemias a más del 70%, así como a protocolos de tratamiento más agresivos, sin mencionar que también el diagnóstico se realiza a etapas más tempranas, pues ya se tiene más conocimiento de la patología, y a que contamos con técnicas y métodos de diagnóstico más específicos, comparado en épocas anteriores, cuando el diagnóstico se realizaba en la autopsia.<sup>1</sup>

La mayor parte de los pacientes son niños que se diagnostican durante la fase activa de la enfermedad o en los que no han respondido al tratamiento de su enfermedad oncológica primaria, principalmente en el tratamiento intensivo de una leucemia, en el periodo conocido como la inducción a la remisión cuando se evidencia la mayor incidencia del cuadro, ya que es la etapa en donde se usan dosis y medicamentos más agresivos.<sup>1</sup>

La edad de mayor incidencia se encuentra entre los cuatro y diez años; sin embargo, no es tan específico, pudiéndose presentar a cualquier edad; existe ligera predisposición en el género masculino, en una relación de 1.7:1.<sup>1</sup>

## **Etiopatogenia**

El mecanismo por el cual se produce la lesión directa sobre el intestino es desconocido, aunque se han postulado diversas teorías.<sup>5</sup> Existen diferentes factores que ocasionan la pérdida del equilibrio de los mecanismos de defensa a nivel intestinal,<sup>1</sup> siendo estos los que impiden la colonización por microorganismos y su eventual invasión al organismo. Se describe a la neutropenia como el principal factor de riesgo de las manifestaciones debidas al daño de la mucosa.<sup>1,5</sup> La integridad de la pared del intestino se ve comprometida por diversos factores, dentro de los que podemos encontrar: lesión de la mucosa por drogas citotóxicas, neutropenia y el daño o deterioro de los mecanismos de defensa del huésped a diversos microorganismos intestinales.<sup>2,7</sup>

Ciertos tipos de lesiones malignas previamente han sido reportados como predisponentes del desarrollo de ECN, entre estos la leucemia mieloide aguda se menciona como la de mayor riesgo de incidencia.<sup>3,6</sup>

La literatura reciente sugiere un incremento en la incidencia de ECN, debido al severo inmunocompromiso secundario a quimioterapia intensiva, así como al trasplante de médula ósea como factores contribuyentes.<sup>3,6,8,9</sup>

Varios agentes quimioterapéuticos se han implicado en la patogénesis. Ente estos se incluyen las antraciclinas y los arabinosidos, los cuales inducen alteraciones de la mucosa,<sup>3</sup> la doxorubicina y ARAC son principalmente conocidos por infringir lesión directa sobre la mucosa intestinal.<sup>4</sup> La vincristina causa hipomotilidad del intestino.<sup>3</sup> Se ha propuesto que combinaciones de estos tratamientos deben crear condiciones para el sobrecrecimiento y traslocación bacteriana, lo cual predispone a la lesión inicial; además de que la interacción con otras drogas también contribuyen a la lesión intestinal,<sup>3</sup> así como el uso de estos medicamentos en altas dosis aumenta el efecto citotóxico.

Los regímenes de tratamiento múltiples seguidos en la actualidad para el tratamiento de la mayoría de las lesiones malignas pediátricas hacen difícil establecer el rol causal definitivo de cualquier agente en el proceso.<sup>3</sup>

Se cree que la mayor predisposición para afectar el íleon terminal y ciego se debe al flujo sanguíneo reducido comparado con el resto del tubo intestinal. El ciego permite una mayor distensibilidad, lo cual incrementa la presión intraluminal, produciendo isquemia de la submucosa y compromiso circulatorio.<sup>1,4</sup>

No solo los agentes de tratamiento juegan un papel importante en la génesis de la patología, en pacientes con leucemia se ha observado la presencia de blastos en la pared intestinal (infiltración intestinal), siendo en estas zonas de infiltrado en donde se produce necrosis mural como efecto secundario del inicio de la quimioterapia, ocasionando úlceras y zonas de necrosis. Esta teoría explica la mayor incidencia en comparación con los tumores sólidos, en los cuales se solo afecta la superficie serosa, siendo esta la causa de su menor incidencia.<sup>1,6</sup>

### **Cuadro Clínico**

Dentro de las manifestaciones clínicas que se pueden observar se encuentra la fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal y neutropenia.<sup>4</sup> Se define neutropenia como la presencia de cuenta total de neutrófilos menor de 1000.<sup>1</sup> Bautista y Barrera INP clasifican a la neutropenia leve de 1000-1500 neutrófilos totales (NT)/mm<sup>3</sup>, moderada de 500- 1000 NT/mm<sup>3</sup>, y severa en menos de 500 NT/mm<sup>3</sup>.<sup>1</sup>

Como ya se estableció con anterioridad, por la estrecha relación existente entre el inicio de la administración de la quimioterapia y la aparición de los síntomas, es necesario tener un alto grado de sospecha para la identificación de los síntomas, se estima un tiempo aproximado de siete a diez días para el desarrollo de los primeros síntomas.<sup>6,7</sup> El dolor abdominal puede ser generalizado en la mayor parte de los casos, o iniciando en el cuadrante inferior derecho, aunque este puede estar ausente si el paciente se encuentra recibiendo tratamiento con esteroides.<sup>8</sup> En ocasiones puede estar presente al inicio evacuaciones diarreicas,

nausea, vómito y, en casos más graves, sangrado del tubo digestivo bajo en grado variable.<sup>1,7</sup> Al momento de la exploración se puede encontrar resistencia involuntaria de la pared abdominal, rebote positivo, disminución en los ruidos intestinales, e inclusive distensión abdominal. Es importante la revisión y seguimiento interdisciplinario continuo, para evitar complicaciones más graves como perforación del ciego o del apéndice, ya que aunque es una entidad poco frecuente, es potencialmente devastadora sin el manejo apropiado.

Los síntomas que se presentan con mayor frecuencia son: dolor abdominal, fiebre (38.5°C), sensibilidad abdominal, y diarrea.<sup>5</sup>

#### SINTOMAS EN ORDEN DE FRECUENCIA

Dolor abdominal
Fiebre
Sensibilidad Abdominal
Diarrea
Náusea
Vómito
Parálisis intestinal
Hemorragia gastrointestinal

### Diagnóstico

El diagnóstico de ECN puede ser difícil,<sup>3</sup> este es esencialmente clínico, y debe ser apoyado mediante técnicas de imagen,<sup>2,3</sup> algunos autores lo consideran un diagnóstico de exclusión. Se necesita un alto índice de sospecha ya que puede manifestarse principalmente con dolor abdominal; sin embargo, en la mayoría de los pacientes, este puede ser un dato inespecífico y en ocasiones ausente. También puede o no estar presente la triada clínica de fiebre, neutropenia y dolor abdominal. El diagnóstico se realiza en pacientes con múltiples factores asociados que lo ponen en alto riesgo para el desarrollo de esta patología; Además de la presentación clínica, se utilizan técnicas de imagen especializadas en la detección de los cambios a nivel gastrointestinal, principalmente el engrosamiento de la pared intestinal a nivel del colon.<sup>1</sup>

Dentro de las técnicas de imagen con las que se dispone, se encuentran la radiografía simple de abdomen, ultrasonido(USG), tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen, arteriografía y el enema con bario que pueden ser útiles para el diagnóstico, pero se debe individualizar cada caso en específico para obtener mayor precisión en los datos.

## **TECNICAS DE IMAGEN**

### **Radiografía simple de abdomen**

Nos aporta datos inespecíficos de un proceso inflamatorio agudo a nivel intestinal, hay evidencia de sobredistensión de las asas del intestino delgado, en donde se observa la presencia de niveles hidroaéreos, en casos graves se hace evidente la presencia de engrosamiento de la pared intestinal, neumatosis intestinal, presencia de neumatosis en la vena porta y neumoperitoneo; imagen en vidrio despulido que sugiere ascitis, ocasionalmente hay una seudomasa donde el proceso inflamatorio es más severo.<sup>1</sup>

### **Ultrasonido**

Es un estudio adecuado para confirmar el diagnóstico de ECN. Usando un valor de corte de 0.3 - 0.5 cm, el dato más importante que aporta es el engrosamiento homogéneo de la pared del colon (5 mm), así como irregularidad de la mucosa que da una apariencia poliploide; pueden identificarse zonas de hemorragia intramural como áreas hipoecóicas o anecóicas, La modalidad Doppler color nos permite observar aumento en la vascularidad y engrosamiento de la pared del colon como expresión del proceso inflamatorio. Existe evidencia de que en pacientes con importante engrosamiento de la pared intestinal aumenta el índice de mortalidad en relación directamente proporcional, es decir, a mayor engrosamiento (<10 mm), la mortalidad es más elevada, motivo por el cual en casos específicos se sugiere monitoreo con este estudio.<sup>1</sup>

En algunas series se describe al USG con aparente superioridad a la TAC en pacientes evaluados con sospecha de enterocolitis; sin embargo, la elección del estudio ideal para cada paciente va a depender de la experiencia de la institución, siendo el ultrasonido operador dependiente, lo cual puede afectar de manera directa el índice de detección temprana.<sup>10</sup>

### **Tomografía axial computarizada**

Se ha descrito a la TAC como un estudio más sensible para detectar cambios tempranos en el colon, así como en sus complicaciones incluyendo la perforación, necrosis y abscesos.<sup>1</sup> En la fase simple se muestra engrosamiento de la pared del colon, así como incremento de la densidad de la grasa pericolónica; también puede evidenciar la presencia de colecciones líquidas extraluminales. En su fase contrastada se confirma el engrosamiento de la pared del colon con aumento de la densidad, permitiendo también evaluar la presencia de hematomas intramurales y necrosis, lo cual se aprecia con una densidad disminuida.<sup>1</sup>

La TAC se prefiere en ocasiones, ya que es más simple de realizar, y no es operador dependiente.<sup>10</sup> Sin embargo, tiene la desventaja de exposición a radiación ionizante y, en ocasiones, no es bien tolerado por algunos pacientes, dado su estado de gravedad, pudiendo no ser factible someterlos a dicho procedimiento.<sup>2,10</sup>

### **Enema Baritado.**

Este estudio puede mostrarnos una masa a nivel del ciego e imágenes de impresiones digitales en la pared del intestino por engrosamiento de los pliegues mucosos.<sup>1</sup>

### **Arteriografía**

La arteriografía nos muestra el aumento en la vascularidad del ciego; la mucosa se pinta intensamente y se visualizan cortocircuitos arteriovenosos dentro de la vena mesentérica.<sup>1</sup>

Actualmente, tanto el enema baritado como la arteriografía, aunque mostraban importante utilidad, eran estudios con procedimientos invasivos y elevaban el riesgo de perforación intestinal, motivo por el cual ya no son utilizados. Está contraindicada cualquier manipulación rectal, como la colonoscopia en pacientes inmunocomprometidos.<sup>1</sup>

### **Diagnóstico Diferencial**

El principal diagnóstico diferencial de esta entidad patológica corresponde a la apendicitis aguda, principalmente en pacientes con presencia de sintomatología clínica del hemiabdomen derecho. Otras causas de dolor abdominal en pacientes neutropénicos son: enfermedad veno-oclusiva, enfermedad injerto contra huésped, colitis pseudomembranosa, así como colitis infecciosa.<sup>3</sup>

El diagnóstico definitivo se basa en el examen histológico, cuya lesión típica se describe como edema de la pared intestinal, ulceración de la mucosa y necrosis con ausencia de infiltrado inflamatorio. Esto lo diferencia de apendicitis, en donde existe un significativo infiltrado inflamatorio en la pared del intestino.<sup>3</sup> Como la confirmación histológica es únicamente posible en paciente postoperados o postmortem, esto no influye en la toma de decisiones en el manejo inicial de los pacientes.<sup>3</sup>

## Complicaciones

Como ya se menciona con anterioridad, el estado de inmunocompromiso secundario a la fase activa de la enfermedad, falla primaria de la médula ósea o el daño citotóxico causado por la quimioterapia, determinan la severidad de las complicaciones, sin mencionar la cuenta total de neutrófilos así como la duración de la misma. La principal complicación, en este punto, es la adquisición de un proceso infeccioso si la cuenta de neutrófilos es menor de  $500/\text{mm}^3$ , y en presencia de cuenta total de neutrófilos menor de  $100/\text{mm}^3$  es inevitable la presencia de un proceso infeccioso severo, incrementando el riesgo de desenlace fatal. La sepsis por invasión de bacterias entéricas en la mucosa y en la pared intestinal es la complicación más frecuente.<sup>1</sup>

Dentro de los microorganismos más frecuentemente aislados, se encuentran: *Pseudomonas aureginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *S aureus*, *Enterobacter cloacae* y *Candida*.<sup>1</sup>

Si el proceso de infeccioso se perpetua de manera intensa, los pocos y mermados mecanismos de defensa del huésped tarde o temprano colapsan, trayendo como consecuencia falla orgánica múltiple, lo cual es un importante predictor de mal pronóstico y alto riesgo de muerte. En ocasiones puede presentarse sangrado de tubo digestivo profuso, lo cual agrava las condiciones generales del paciente.<sup>1</sup>

Otra complicación que se puede presentar es la pseudoobstrucción del colon, del mismo modo puede haber afecciones a nivel hematológico, caracterizados principalmente por anemia y trombocitopenia, y que estas a su vez contribuyen al desarrollo de la patogénesis de la enfermedad.<sup>1</sup>

Dentro de las complicaciones graves que se pueden observar, se encuentran: perforación intestinal, fistula, sangrado gastrointestinal masivo, íleo, abscesos y septicemia, con o sin shock séptico.<sup>6</sup>

## Tratamiento

Hace algunas décadas la ECN representaba o estaba relacionada con un alto índice de mortalidad, el cual en 1980 era de aproximadamente el 50-100%.<sup>4,7</sup> Sin embargo, numerosos estudios retrospectivos han mostrado resultados favorables cuando se realiza un enfoque conservador en el tratamiento ante la ausencia de indicaciones quirúrgicas de urgencia.<sup>4</sup>

Un alto índice de sospecha, un apropiado manejo médico con cobertura antibiótica, así como tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos, reposo intestinal, soporte nutricional con nutrición parenteral total en casos seleccionados, todo en conjunto, son el pilar de tratamiento de esta entidad y pueden alcanzar resultados satisfactorios en la mayoría de los pacientes.<sup>5,6,7</sup>

Es por eso que el tratamiento debe ser individualizado, dependiendo de las características clínicas del paciente, es decir, de las manifestaciones propias del mismo, lo cual determinara su evolución.<sup>6</sup> Se debe dar manejo con fluidoterapia de manera apropiada, con mejoría del balance hídrico, así como corrección de alteraciones electrolíticas y alteraciones de la coagulación; es de igual importancia el ayuno y reposo intestinal y el tratamiento antibiótico de amplio espectro.<sup>6,9</sup>

La mayoría de las series recomiendan el uso de cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos o carbapenémicos como esquema de tratamiento de inicio.<sup>4</sup>

Así como el inicio de tratamiento antibiótico de amplio espectro es importante, al inicio del tratamiento debe establecerse tratamiento antifúngico empírico, aunque no esté demostrada la infección por hongos, esto es debido a que una infección por *Cándida albicans* puede estar presente, en cuyo caso el tratamiento temprano es crucial.<sup>4</sup>

En numerosos estudios se recomienda el uso de cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos o carbapenémicos para inicio de tratamiento antibiótico. En la mayoría de los casos, los pacientes responden adecuadamente al tratamiento con meropenem.<sup>4</sup>

El estado nutricional del paciente también es un importante factor predictor del desenlace del cuadro, es por esto que, cuando existe la sospecha diagnóstica, está indicado el inicio inmediato de apoyo nutricional mediante nutrición parenteral total.

Al igual que la nutrición y el tratamiento antibiótico, la recuperación de la función de la médula ósea puede verse beneficiada y acelerada mediante la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos.<sup>6</sup>

## Tratamiento Quirúrgico

Aunado al tratamiento médico adecuado y oportuno, es la valoración y seguimiento del caso por el servicio de cirugía pediátrica, el cual debe evaluar constantemente los aspectos clínicos y los cambios en los estudios de imagen, para decidir si se continúa con el manejo conservador, o se decide algún tipo de intervención quirúrgica. Existe gran controversia sobre el tratamiento quirúrgico, el cual se reserva para pacientes con deterioro progresivo o ante la presencia de:

1. Perforación intestinal. 2. Sangrado de tubo digestivo persistente, a pesar de corrección de trastornos de coagulación. 3. Deterioro clínico progresivo y acelerado del paciente con estado de choque refractario a líquidos y que requiera de soporte inotrópico. 4. Peritonitis difusa o evidencia de pneumoperitoneo mediante técnicas de imagen. 5. Debe ser criterio de procedimiento quirúrgico si nos encontramos ante la duda o incapacidad de diferenciar la ECN de alguna otra enfermedad abdominal aguda, para la cual la cirugía de urgencia está indicada. Sin embargo, existen diversos autores que recomiendan la realización de intervención quirúrgica temprana, particularmente en pacientes con progresión acelerada del cuadro.<sup>2,6,9</sup>

No hay un procedimiento que este indicado de rutina, este debe de individualizarse dependiente del sitio afecto, siendo así que: se optara por hemicolectomía derecha en pacientes con necrosis y perforación del ciego; la anastomosis ileocolica en pacientes con inmunocompromiso severo y sepsis de origen peritoneal.<sup>3</sup> La derivación intestinal o ileostomía se realiza si hay contaminación de la cavidad peritoneal o en casos de falla nutricional cuando no es posible una anastomosis de forma inicial.

El cirujano debe ser cuidadoso al lidiar con colon edematoso, sin gangrena aparente. Si se realiza remoción incompleta del tejido necrótico, puede tener consecuencias fatales como la muerte.<sup>2</sup>

## JUSTIFICACIÓN

Los pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos que se encuentran bajo tratamiento y seguimiento, debido a la naturaleza propia de la entidad, así como a los esquemas agresivos de tratamiento actuales, cursan con alteración y daño en sus mecanismos de defensa, dejándolos susceptibles de procesos infecciosos, con potencial desenlace fatal. Dentro de estos, el menos frecuente pero más catastrófico y con mayor índice de mortalidad es la enterocolitis neutropénica.

Diversos autores señalan como principal factor de riesgo a la presencia de neutropenia, estando relacionado directamente al grado de neutropenia con la duración del cuadro y la agresividad del mismo. Actualmente se ha observado un aparente incremento en la incidencia de este padecimiento, debido probablemente a la mayor información disponible y avances actuales sobre esta entidad, es decir, técnicas de imagen más específicas para el diagnóstico. Por otra parte, es probable que el origen de esto sean los nuevos regímenes de tratamiento, en los cuales se emplean altas dosis de agentes quimioterápicos, lo cual potencializa los efectos secundarios sobre el huésped.

La alta susceptibilidad para la presencia y desarrollo de complicaciones hace a este grupo vulnerable, por lo cual es fundamental promover avances en el conocimiento del problema, para el logro de óptimos resultados y mejorar la atención integral y oportuna, para la detección de cuadros patológicos con alta mortalidad, esto con el fin de aumentar la tasa de supervivencia y la calidad de vida. Siendo de suma importancia reconocer los factores de riesgo asociados para el desarrollo de ECN con el propósito de realizar un pronto diagnóstico y tratamiento oportuno.

Por tal motivo, en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Juárez de México se dieron a la tarea de implementar un algoritmo fácil de seguir, en el cual se estipula que ante la sospecha de ECN en pacientes con el alto riesgo de desarrollo de la misma, se inicia una serie de medidas para la atención de estos pacientes; Esto con el fin de homologar y establecer de manera conjunta el manejo inicial del niño con cáncer, con neutropenia y dolor abdominal. Se agrega el acta informativa.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es respuesta clínica de los pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos y diagnóstico de ECN al esquema de tratamiento Piperacilina Tazobactam/Amikacina en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido del 1º de marzo del 2015 a 31 de julio del 2016?

## **HIPOTESIS**

No aplica debido a que se trata de un estudio observacional.

## **OBJETIVOS**

### **A. OBJETIVO GENERAL**

Conocer la respuesta y evolución clínica de pacientes con diagnóstico de ECN en pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos con esquema de tratamiento piperacilina tazobactam / amikacina en el Hospital Juárez de México durante el periodo comprendido del 1º de marzo del 2015 a 31 de julio del 2016.

### **B. OBJETIVO PARTICULAR**

1. Reportar la incidencia de ECN en pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos del Hospital Juárez de México.
2. Determinar factores de riesgo asociados al desarrollo de ECN en servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Juárez de México.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **I. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio epidemiológico, retrospectivo, observacional y analítico.

### **II. UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL**

Servicio de Oncología pediátrica del Hospital Juárez de México durante el periodo comprendido del 1º de marzo 2015 al 30 de Octubre de 2016

### **III. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

No aplica, debido a que es un estudio observacional.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

### **1. CRITERIOS DE ENTRADA**

#### **A. CRITERIOS DE INCLUSION**

Todos los pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos con sospecha diagnóstica de ECN del Hospital Juárez de México durante el período comprendido de 1º de marzo del 2015 a 31 de julio del 2016.

Pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos con edades comprendidas de 0 a 18 años de edad sin importar esquema de quimioterapia que se encuentren cursando, con diagnóstico de ECN en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Juárez de México.

#### **B. CRITERIOS DE EXCLUSION**

- 1.- Pacientes neutropénicos atendidos en urgencias con diagnóstico diferente a enterocolitis neutropénica del servicio de oncología pediátrica del Hospital Juárez de México.
- 2.- Pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos atendidos en urgencias por alguna otra causa en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Juárez de México.
- 3.- Pacientes con sospecha diagnóstica de enterocolitis neutropénica sin padecimientos oncológicos en el Hospital Juárez de México

## **VARIABLES EN ESTUDIO**

### **A. DEPENDIENTE**

- 1) Edades comprendidas de 0 a 18 años de edad.
- 2) Esquema de tratamiento antibiótico utilizado posterior a la sospecha diagnóstica.

### **B. INDEPENDIENTE**

- 1) Diagnóstico oncológico principal.
- 2) Régimen de tratamiento.
- 3) Género.
- 4) Días posteriores a último ciclo de quimioterapia.
- 5) Cuenta total de neutrófilos al momento del diagnóstico.
- 6) Días posteriores a administración de ciclo quimioterapia y desarrollo de los síntomas.
- 7) Tratamiento con esteroides previo al diagnóstico.
- 8) Intubación.
- 9) Manejo de tratamiento antimicrobiano previo al diagnóstico.
- 10) Días de ayuno
- 11) Apoyo nutricional con Nutrición Parenteral Total.
- 12) Días de estancia intrahospitalaria.
- 13) Supervivencia.

### **C. CONSIDERACIONES ETICAS**

Este estudio se realizó de las normas establecidas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, consignados en el título IV en materia de investigación para la salud. Se clasifica como de riesgo mínimo, según el artículo 17 del título segundo de la Ley General de Salud. No tiene implicaciones éticas para los pacientes, por lo que no requieren de consentimiento informado, ya que es un estudio observacional y descriptivo.

## **METODOLOGIA**

Se realizó un estudio retrospectivo, generado de la evaluación de un total de 45 expedientes clínicos; dichos expedientes fueron analizados para obtener información sobre la edad, diagnóstico oncológico principal, esquema de quimioterapia, género, cuenta de neutrófilos, internamientos previos, síntomas clínicos al momento del diagnóstico, estudios de imagen utilizados para el diagnóstico, uso o no de tratamiento esteroide al momento del diagnóstico, esquema de tratamiento antibiótico de amplio espectro, supervivencia de los pacientes después del diagnóstico.

### **A. DISEÑO**

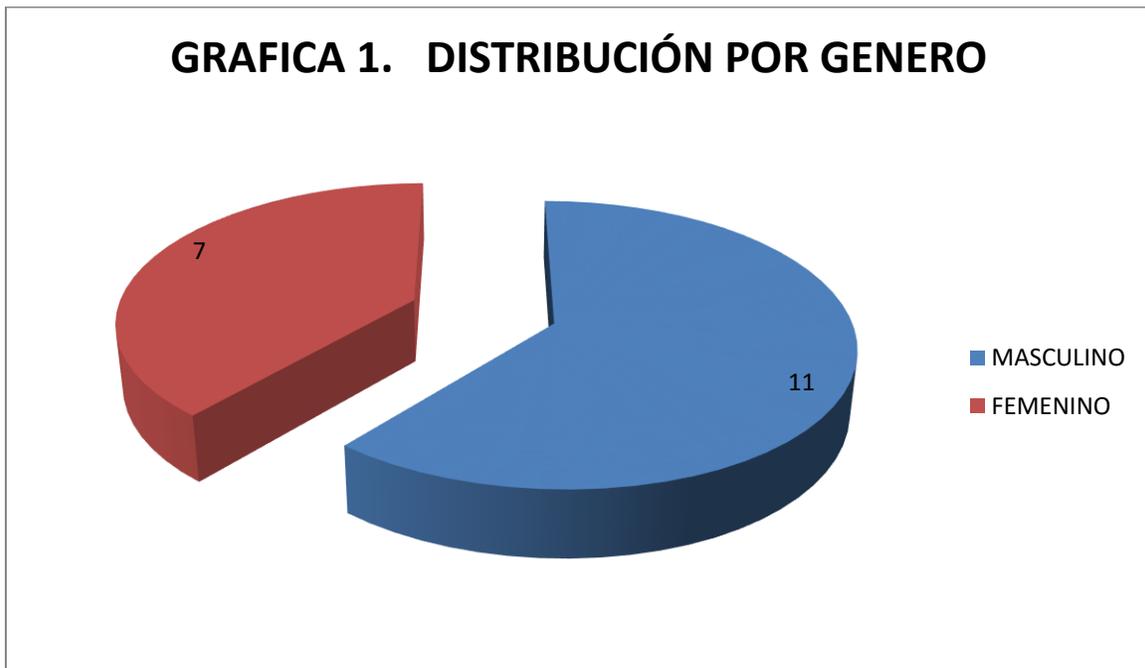
Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

### **B. PRESUPUESTO Y RECURSO**

- Recursos Humanos y materiales. El Hospital Juárez de México cuenta con los recursos humanos y materiales suficientes para desarrollar el proyecto de investigación por lo que se garantiza la terminación del mismo.
- Capacitación de personal. No se requiere.
- Adiestramiento del personal. No se requiere.
- Financiamiento: no se requiere de financiamiento extra

## RESULTADOS

En el periodo comprendido del 1° de marzo del 2015 al 31 de julio del 2016 la población estudiada se constituyo de un total de 45 pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos con sospecha ECN, de los cuales solo se reportaron 18 casos de ECN, esto mediante confirmación clínica y estudios de imagen. Del total de los casos reportados, once se presentaron en pacientes del género masculino (61.1%), y siete del género femenino (38.9%).



FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.

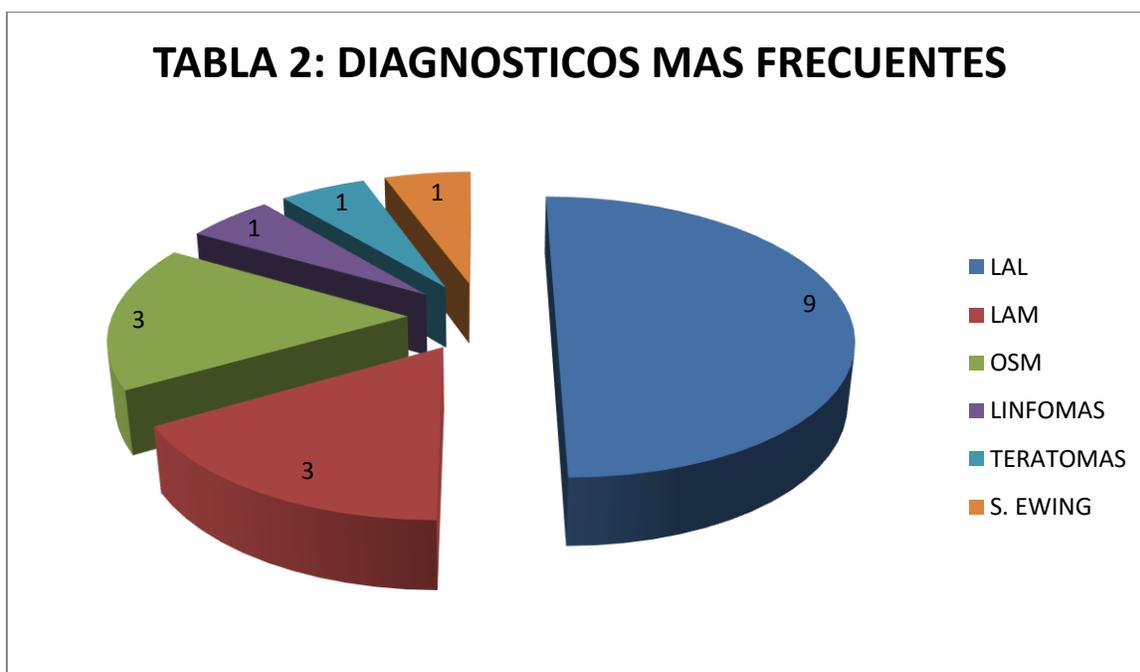
### GENERO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Masculino	11	61,1	61,1	61,1
	Femenino	7	38,9	38,9	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

**TABLA 1.** Distribución por género.

FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.

Con respecto a los diagnósticos oncológicos encontrados con mayor frecuencia en los 18 casos reportados, en primer lugar se encuentra Leucemia Linfoblástica Aguda con nueve casos (50%), Leucemia Mielocítica Aguda con tres casos (16.7%), Osteosarcoma tres casos (16.7%), Linfomas y sarcoma de Ewing un caso cada uno (5.6%).(cuadro 2 y tabla 2)



FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.

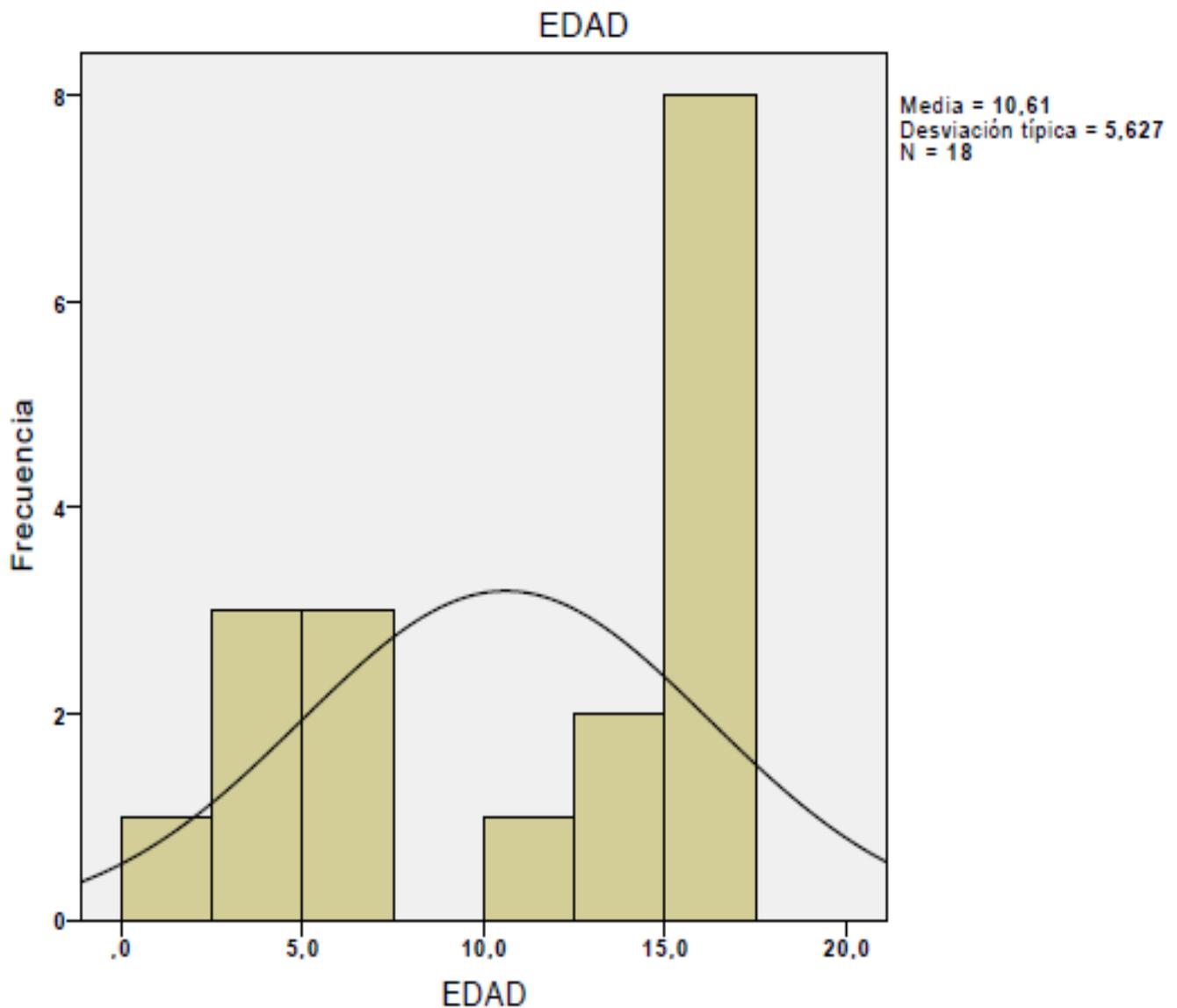
**DIAGNOSTICOS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	LAL	9	50,0	50,0	50,0
	LAM	3	16,7	16,7	66,7
	OSM	3	16,7	16,7	83,3
	Linfomas	1	5,6	5,6	88,9
	Teratomas	1	5,6	5,6	94,4
	Sarcoma de Ewing	1	5,6	5,6	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

TABLA 1: Diagnósticos más frecuentes.

FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.

Las edades de los pacientes de los 18 casos de ECN que se manejaron por el servicio de oncología pediátrica se distribuyeron de la siguiente manera: Un paciente con nueve meses (5.6%), un paciente de tres años (5.6%), dos pacientes de cuatro años (11.1%), dos pacientes de cinco años (11.1%), un paciente de seis años (5.6%), un paciente de doce años (5.6%), un paciente de trece años (5.6%), un paciente de catorce años (5.6%), cinco pacientes de quince años (27.8%), dos pacientes de 16 años (11.1%), y un paciente de 17 años de edad (5.6%), con una edad media de presentación de 10.6 años.(**tabla 3 y grafica 3**).



**GRAFICA 3: Edades de los pacientes estudiados**  
FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.

TABLA 3: DISTRUBUCIÓN POR EDADES

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
9 MESES	1	5.6 %	5.6%	5.6
3 AÑOS	1	5.6 %	5.6%	11.1
4 AÑOS	2	11.1 %	11.1%	22.2
5 AÑOS	2	11.1 %	11.1%	33.3
6 AÑOS	1	5.6 %	5.6%	38.3
12 AÑOS	1	5.6 %	5.6%	44.4
13 AÑOS	1	5.6 %	5.6%	50
14 AÑOS	1	5.6 %	5.6%	55.6
15 AÑOS	5	27.8 %	27.8%	83.3
16 AÑOS	2	11.1 %	11.1%	94.4
17 AÑOS	1	5.6 %	5.6%	94.4
TOTAL	18	100 %	100%	100

TABLA 3: Distribución de las edades de los pacientes estudiados.  
FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez.

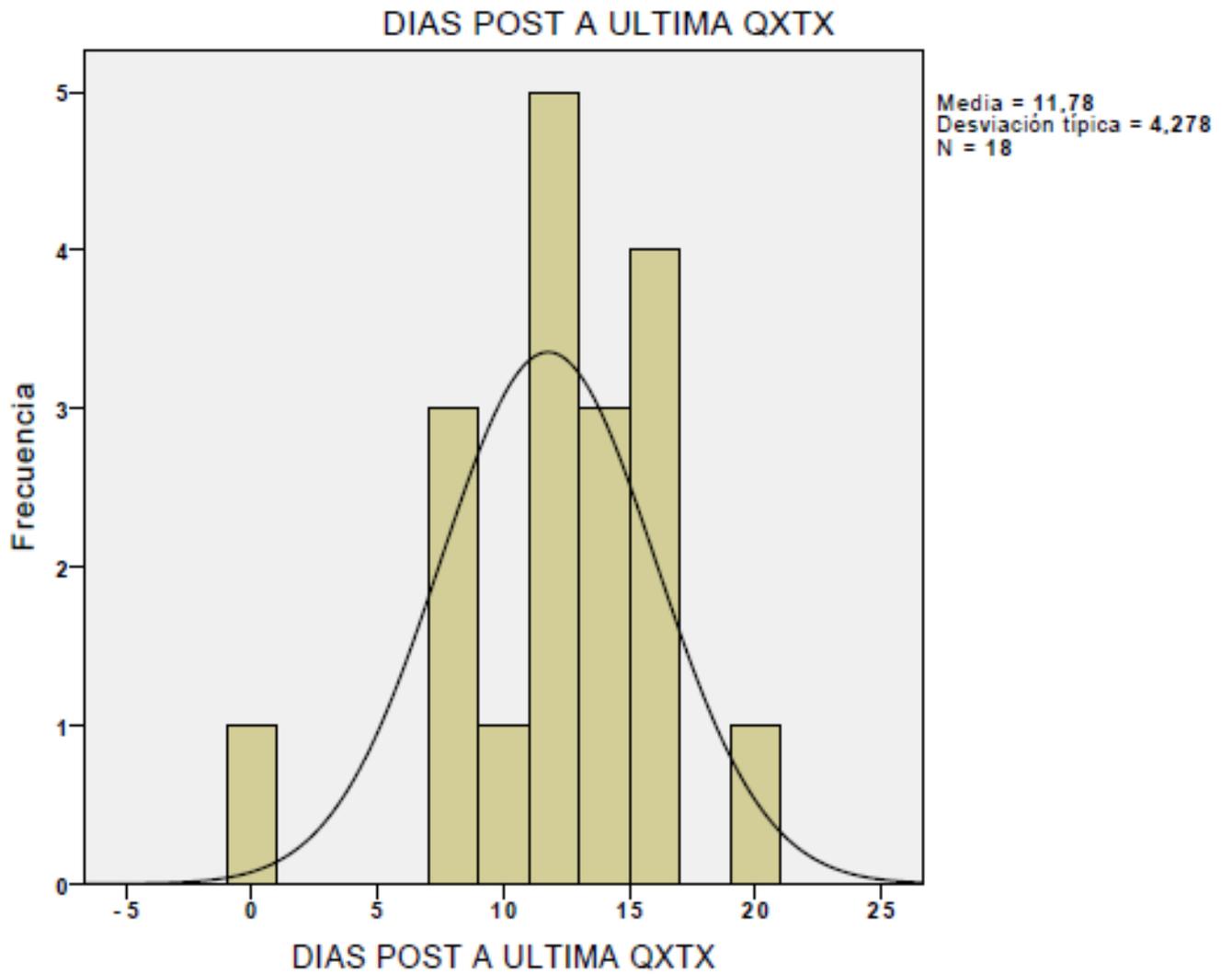
Se determino que, previo al diagnóstico, algunos pacientes contaban con antecedente de estar bajo tratamiento esteroide, lo cual pudo haber determinado o influido sobre la presentación clínica del cuadro. Encontramos la siguiente información: solo ocho pacientes contaban con antecedente (44.4%), y 1diez pacientes no tenían antecedente (55.6%). (tabla 4)

#### TX ESTEROID PREVIO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Si	8	44,4	44,4	44,4
No	10	55,6	55,6	100,0
Total	18	100,0	100,0	

TABLA 5: Tratamiento esteroideo previo.  
FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez.

La totalidad de los pacientes se encontraban bajo tratamiento oncológico mediante quimioterapia, se determinó el promedio de días posteriores al último ciclo de quimioterapia, obteniendo promedio de 11.78 días, ya que este es un factor de riesgo importante para el desarrollo de esta patología. (tabla 5 y grafica 5).



**GRAFICA 4:** Días posteriores a última quimioterapia.  
**FUENTE:** Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.

### DIAS POST A ULTIMA QTX

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	1	5,6	5,6	5,6
	7	1	5,6	5,6	11,1
	8	2	11,1	11,1	22,2
	10	1	5,6	5,6	27,8
	11	1	5,6	5,6	33,3
	12	4	22,2	22,2	55,6
	13	2	11,1	11,1	66,7
	14	1	5,6	5,6	72,2
	15	4	22,2	22,2	94,4
	20	1	5,6	5,6	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

**TABLA 5: Promedio de días posteriores a quimioterapia.**  
**FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.**

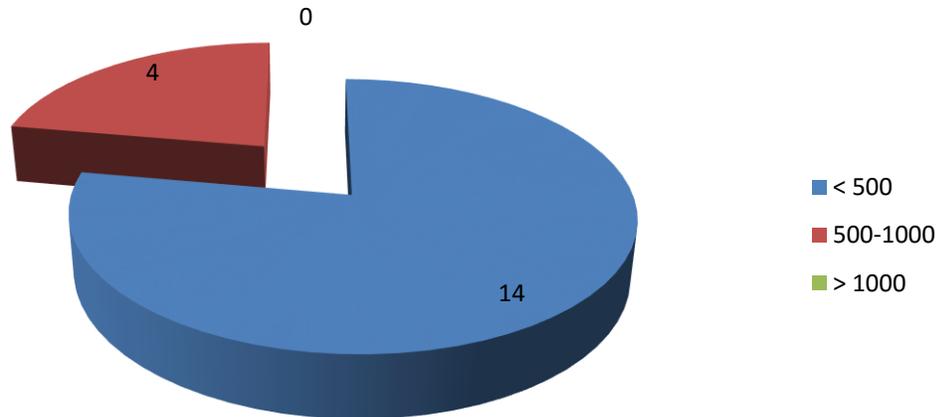
La cuenta total de neutrófilos al momento del diagnóstico de ECN en los 18 casos reportados en el Hospital Juárez de México quedo distribuida de la siguiente manera: catorce pacientes tuvieron un conteo de NT menor a  $500/\text{mm}^3$  (77,8%), es decir, se encontraban en neutropenia profunda, y cuatro se reportaron con un conteo de neutrófilos totales de  $500\text{-}1000/\text{mm}^3$ , neutropenia moderada.

### NEUTROFILOS ABSOLUTOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	<500	14	77,8	77,8	77,8
	500-1000	4	22,2	22,2	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

**TABLA 6: Conteo de Neutrófilos al Diagnóstico.**  
**FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.**

## GRAFICA 6: CONTEO TOTAL DE NEUTROFILOS AL DIAGNOSTICO



FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez

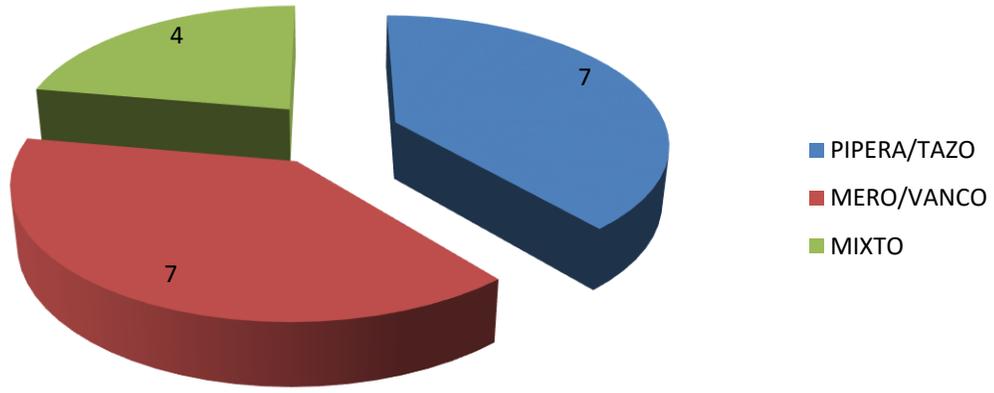
Los esquemas de tratamiento antibiótico se determinaron en base al acta informativa que fue implementada el 2 de marzo del 2015. Se observó que siete pacientes tuvieron tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam mas amikacina (38.9%), cuatro pacientes con tratamiento mixto, es decir, en la fase inicial del diagnostico el tratamiento antibiótico era piperacilina tazobactam con amikacina, sin embargo por datos de inestabilidad hemodinámica, fue necesario el cambio de tratamiento a meropenem- vancomicina (22.2%), y en siete pacientes, debido a la presencia de inestabilidad hemodinámica, se utilizó esquema de meropenem-vancomicina desde el inicio (38.9%).

### TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Pipera/Tazo	7	38,9	38,9	38,9
	Mero/Vanco	7	38,9	38,9	77,8
	Mixto	4	22,2	22,2	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

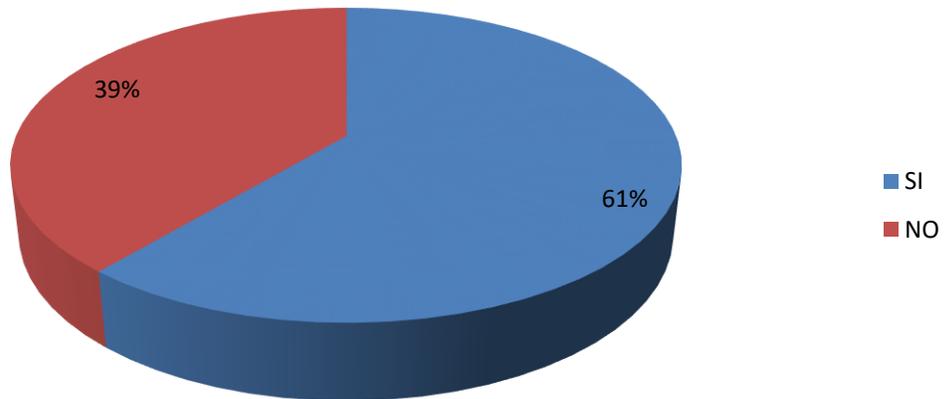
**TABLA 7:** Tratamiento con antibióticos

### GRAFICA 7: ESQUEMA DE TRATAMIENTO ANTIBIOTICO



FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.

### GRAFICA 8: PACIENTES CON INESTABILIDAD HEMODINAMICA.



FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.

Aunado al tratamiento antibiótico y como tratamiento complementario se reportaron doce pacientes con tratamiento antifúngico (66.7%).

### ANTIFUNGICO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	12	66,7	66,7	66,7
	No	6	33,3	33,3	100,0
Total		18	100,0	100,0	

**TABLA 8: Tratamiento antifúngico**  
**FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.**



**FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.**

La totalidad de los pacientes se mantuvieron en ayuno, con un promedio de 9.67% días, la mayoría de los cuales se mantuvieron bajo nutrición parenteral total, es decir quince pacientes (83.3%), y solo en tres pacientes no se pudo iniciar manejo con NPT por inestabilidad del paciente.

### NPT

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	15	83,3	83,3	83,3
	No	3	16,7	16,7	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

**TABLA 10: Reporte de pacientes con nutrición parenteral total**  
**FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez.**

De la totalidad de los 18 pacientes estudiados y confirmados mediante técnicas de imagen, la supervivencia total fue de 17 pacientes (94.4%), solo se reportó el deceso de una paciente (5.6%), el cual fue secundario a sepsis severa. En todos se llevó a cabo manejo conservador como se sugiere en la literatura, en ningún caso hubo la necesidad de realizar procedimientos quirúrgicos.

### SUPERVIVENCIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	17	94,4	94,4	94,4
	No	1	5,6	5,6	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

**FUENTE: Archivo Clínico del Hospital Juárez.**

## DISCUSION

Los niños con cáncer constituyen en la actualidad un grupo con gran demanda de servicios de salud, por su misma condición, y aunado a los efectos secundarios de los esquemas de tratamiento actuales, son un grupo vulnerable y de gran riesgo para el desarrollo de complicaciones, las cuales pueden tener consecuencias fatales si no existe el manejo adecuado.

La enterocolitis neutropénica es una entidad que, aunque poco comprendida y en ocasiones difícil de diagnosticar, representa poca incidencia dentro de las complicaciones de los pacientes con padecimientos oncológicos; sin embargo, debido a la fatalidad y alto riesgo de mortalidad, su diagnóstico oportuno, manejo óptimo y cuidados generales, representan un gran reto en la atención médica de estos pacientes.

De los 45 pacientes con reporte de sospecha diagnóstica en el Hospital Juárez de México, solo se realizó un estudio en 18 pacientes con diagnóstico clínico y con confirmación mediante estudios de imagen (USG y TAC), en los cuales se reportaba engrosamiento de la pared intestinal al momento del diagnóstico, en algunos casos no se contaba con el expediente completo o disponible en el archivo clínico.<sup>2,3</sup>

Nuestros hallazgos obtenidos en base a la recolección de datos, la mayoría concuerdan con los reportes de la literatura, la edad media para nuestro hospital fue de 10.6 años. Con respecto al género y a los diagnósticos de base, nuestros datos concuerdan con lo referido en nuestro país.<sup>1</sup>

Así como se comenta en la literatura en los artículos de diagnóstico, incidencia y evolución de pacientes con colitis de un Hospital del Reino Unido, en nuestros hallazgos se evidencia mayor índice de presentación de casos de ECN en padecimientos oncológicos de tipo leucemioide en comparación con tumores sólidos.<sup>3,6</sup>

La neutropenia como principal factor predisponente para el desarrollo de ECN acorde a lo mencionado en la literatura, concuerda con nuestra investigación, en la cual el 77.8 % de los pacientes de encontraban en neutropenia profunda al momento del diagnóstico y el 22.2% se mantuvo con neutropenia moderada, esto relacionado con la severidad de los síntomas así como el tiempo de recuperación del cuadro.<sup>1</sup>

El tratamiento integral se implementó dentro de las primeras horas posteriores a la sospecha diagnóstica, el cual consistió de reposo intestinal, apoyo nutricional y antibióticos, acorde a las condiciones al momento del diagnóstico, como se estipula en el acta informativa del 2 de Marzo del 2015, así como tratamiento antifúngico; Pese a la severidad del cuadro, así como a la inestabilidad hemodinámica de algunos pacientes, en la mayoría se tuvo una adecuada evolución clínica, resultado satisfactorio y remisión del cuadro.<sup>4-7,9</sup>

La tasa de mortalidad en la actualidad es baja, correspondiente con los informes de la literatura. En nuestro estudio, la tasa de supervivencia fue alta, cerca del 94%, sin embargo el impacto que tiene es bajo, por el tamaño reducido de la muestra, además de que algunos casos se excluyeron debido a ausencia de expediente clínico. El tratamiento conservador en la actualidad ha reportado hasta el momento excelentes resultados y una adecuada evolución clínica, dejando de lado los procedimientos quirúrgicos para indicaciones precisas y en pacientes seleccionados. Nuestros resultados corresponden con los reportados en la literatura.<sup>1,4,9</sup>

## **CONCLUSIONES**

Como se comenta en la literatura, el diagnóstico de los casos de ECN en niños con padecimientos oncológicos representa un reto importante para el médico pediatra, el cual debe tener un enfoque multidisciplinario para la atención oportuna e integral de los mismos. La importancia de conocer las características clínicas que componen esta poco comprendida entidad es indispensable para un adecuado diagnóstico, enfocado a los pacientes con alto riesgo de presentarla. El servicio de oncología pediátrica del Hospital Juárez de México, consciente de esta problemática sobre un padecimiento, aunque poco frecuente pero con consecuencias potencialmente devastadoras, se dio a la tarea de implementar una serie de lineamientos en los que se estipula el modo de actuar y el manejo inicial ante la sospecha diagnóstica de ECN.

En base a los datos obtenidos y a los hallazgos de la investigación, determinamos que los resultados arrojados como respuesta a homologación de criterios de diagnóstico clínicos, así como implementación de medidas específicas oportunas, ha tenido un impacto positivo en la evolución de los pacientes con ECN, así como en la tasa de supervivencia de los pacientes con dicho padecimiento.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Calderón EC, Cardoso G, Ruano AM. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. *Acta Pediátrica Méx* 2003; 24(2): 108-116.
- 2) Kai Li, Shan Zheng, Kurian Dong y cols. Diagnosis and outcome of neutropenic enterocolitis: experience in a single tertiary pediatric surgical center in China. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: 1191-1195.
- 3) Mullassery D, Bader A, Battersby AJ y cols. Diagnosis, incidence, and outcomes of suspected typhlitis in oncology patients-experience in a tertiary pediatric surgical center in the United Kingdom. *J of Pediatric Surgery* 2009; 44: 381-385.
- 4) N Sundell , Bostrom H, Edenholm M, Abrahamsson J. Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. *Acted Pediatric Nurturing the Child*. 2012; 101: 308-312.
- 5) Fike FB, Mortellaro V, Juang D y cols. Neutropenic Colitis in Children. Association for Academic Surgery. *Journal of Surgical Research* 2011; 170: 73-76:
- 6) Wach M, Dmoszynka A, Wasik E, Pozarowski A. Neutropenic Enterocolitis: a serious complication during the treatment of acute leukemias. *Ann Hematol* 2004; 83: 522-526.
- 7) Kumar LA, Asha SA, Sandip A, Apurva AS. Patel. Neutropenic Enterocolitis in a Child with Acute Myeloid Leukemia Successfully Treated whit Early Surgical Intervention. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2013; 29(3): 181-183.
- 8) Beth MN, Thompson J, Chenghong Li, Scott AC. Significance of appendicle Thickening in association with typhlitis in pediatric oncology patients. *Pediatric Radiology* 2004: 34: 245-249.
- 9) Schlatter M, Snyder K, Freyer D, Grand Rapids. Successful Nonoperative Management of Typhlitis in Pediatric Oncology Patients. *Journal of Pediatric Surgery* 2002; 37(8): 1151-1155.
- 10) Beth MM, Adelman SA, Chenghong Li, Xiaoping Xiong. Typhlitis in childhood Cancer. *American Cancer Society* 2015: 380-387.