



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**USO DE PROBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE COLITIS
NEUTROPÉNICA EN NIÑOS CON CÁNCER EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE
MÉXICO.**

TESIS

**Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. TERESA MONTSERRAT DUARTE MEDINA

ASESORA DE TESIS:

DRA. MARTHA MARGARITA VELÁZQUEZ AVIÑA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2018



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. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**DR. VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**DRA ERIKA GOMEZ ZAMORA
JEFA DE SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**DRA MARTHA MARGARITA VELÁZQUEZ AVIÑA
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**Estudio aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Juárez
de México con el registro HJM 0441/18-R**

INDICE

AGRADECIMIENTOS	1
MARCO TEÓRICO	2
JUSTIFICACIÓN	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	7
GENERAL.....	7
ESPECÍFICOS	7
METODOLOGÍA	8
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	8
DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN.....	8
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	8
TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	9
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	9
RECURSOS	9
ASPÉCTOS ÉTICOS	10
ASPÉCTOS DE BIOSEGURIDAD	10
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIÓN	17
BIBLIOGRAFÍA	18

AGRADECIMIENTOS

Por su apoyo y enseñanza incondicional, inculcarme valores y compromiso encaminados al bienestar de los pacientes y al adecuado ejercicio profesional, agradezco a la Dra. Rosalinda Camacho Moreno, quien ha sido la base para el desarrollo de esta tesis y a la Dra. Martha Velázquez Aviña por ser mentor y pilar fundamental para la culminación del presente trabajo.

Al Dr. Jorge Alberto Del Castillo Medina por sus enseñanzas durante mi formación como pediatra.

A mis padres y hermana por el amor y apoyo que siempre me han brindado.

A mis maestros que han sido una guía y ejemplo a seguir en el aspecto profesional y personal.

MARCO TEÓRICO

Colitis neutropénica se refiere a la inflamación necrosante del intestino que ocurre en pacientes neutropénicos. También conocida como síndrome ileocecal o tiflitis (del griego tiflon o ciego), haciendo referencia a la porción de intestino más comúnmente afectada: el ciego¹. Es una enfermedad grave que afecta a individuos inmunocomprometidos, descrita por primera vez en 1933 por Cooke quien observa que los niños muertos por leucemia aguda presentaban perforación intestinal, úlceras y hemorragia en la mucosa del ciego²; sin embargo también se ha encontrado en pacientes con linfoma, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, anemia aplásica y síndrome de inmunodeficiencia adquirida^{3,4}.

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. A continuación se muestra el porcentaje de enterocolitis necrosante según el tipo de leucemias en diversos estudios realizados.⁵

Diagnóstico	Dosik n=26	Wade n=22	Sloas n=24	Bautista n=18	Beltrán n=18	Gómez n=29	Katz n=37
ALL	5 (19%)	5 (23%)	6 (25%)	28 (73%)	6 (32%)	1 (3.5%)	27 (73%)
AML	13 (50%)	9 (41%)	13 (54%)	7 (18%)	9 (50%)	18 (62%)	6 (16%)
CML		4 (18%)		1 (4%)		2 (6.9%)	
OTL	5 (19%)			2 (5%)		2 (6.9%)	
Anemia ap.		1 (4.5%)			1 (6%)		2 (5.6%)
Linfoma	1 (4%)	2 (9%)	1 (4.3%)			2 (6.9%)	
NCL					1 (6%)		2 (5.5%)
SMD			2 (8.3%)				
Tumores sólidos	2 (8%)	1 (4.5%)	2 (8.3%)		1 (6%)	4 (13.8%)	

ALL: leucemia linfoblástica aguda; **AML:** leucemia mielobástica aguda; **CML:** leucemia mielobástica crónica; **OTL:** otras leucemias; **Anemia ap.:** anemia aplásica; **NCL:** neutropenia cíclica; **SMD:** síndrome mielodisplásico

Los factores que contribuyen al desarrollo de colitis neutropénica incluyen¹:

1. Antibióticos profilácticos que alteran la flora normal del colon,
2. Quimioterapia citotóxica que afecta la barrera mucosa del intestino permitiendo la invasión microbiana y fúngica que puede dar lugar a hemorragia y necrosis, y

3. Neutropenia prolongada (>7días) que evita la resolución de la infección y predispone a sepsis.

Las bacterias que con mayor frecuencia se relacionan son *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile* y *Candida spp* (hongo más comúnmente encontrado)¹.

La patogenia no está completamente entendida. Las principales características para que se desarrolle la enfermedad al parecer es el daño a la mucosa intestinal junto con la neutropenia y el estado de inmunocompromiso del paciente, lo que da lugar a edema intestinal, congestión vascular y daño en superficie mucosa que hacen más vulnerable la invasión bacteriana intramural.

Los agentes quimioterapéuticos pueden causar daño directo en la mucosa (mucositis) o predisponer a distensión y necrosis por alteración de la motilidad intestinal⁴.

Inicialmente se reportó tras el uso de fármacos taxanos, y recientemente se ha relacionado con el uso de citarabina, gemcitabina, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino, 5-fluoracilo, leucovorin y daunorrubicina⁴.

La frecuencia de los agentes quimioterapéuticos utilizados en pacientes con enterocolitis necrosante es la siguiente⁵:

Agentes (%)	Baerg (%)	Beltrán (%)	Bautista (%)	Peña (%)	Sloas (%)	Wade (%)
Arabinósido de citosina	60	44	22	18.7	79	64
Etoposido	53			18.7	62	
Metotrexato	37		40	21.8		
Prednisona	33	66.6	77	56.2		
Vincristina	33	72	77	59.3		14
Ciclofosfamida	27		22	18.7		27
Daunorrubicina	23	27.7		18.7		41
ADR		33.3	22	18.7		
L-ASP		22.2	20	15.6		
Cisplatino		5.5				
ADR: adriamicina; L-ASP: L-asparginasa						

No se ha identificado un único factor etiopatogénico. Se cree que los agentes quimioterápicos, especialmente los alcaloides de la vinca y la ciclofosfamida, dañan las células del tracto gastrointestinal. La vincristina, además, puede ocasionar un efecto neurotóxico que resulta en distensión, íleo y sobrecrecimiento bacteriano. La prednisona podría disminuir la resistencia del paciente a las bacterias, hongos, así como enmascarar los signos de inflamación. ⁶

En el Instituto Nacional de Pediatría se llevó a cabo un estudio en 2014, analizando la información de un periodo de 10 años, de los pacientes con diagnóstico de enterocolitis neutropénica, en el cual los agentes quimioterapéuticos más relacionados fueron: la Vincristina con 70.5%, Esteroides 65.3%, Adriamicina 47.4%, L-Asparaginasa 30.7%, Arabinósido 28.2%, Metrotexate 24.3%. ⁷

Se sospecha de colitis neutropénica en un paciente neutropénico, con cuenta absoluta de neutrófilos <500cels/microL que presente fiebre y dolor abdominal ⁴. La fiebre suele aparecer a la tercera semana de haber recibido la quimioterapia citotóxica, que es cuando se presenta el grado más profundo de neutropenia. La localización del dolor abdominal depende del sitio afectado, la mayoría de las veces involucra el cuadrante inferior derecho pudiendo acompañarse de distensión abdominal, hiperbaralgia, cólicos, náusea, vómito, melena y hematoquecia. Se puede presentar como íleo parálítico, pero es raro. Si existen datos de irritación peritoneal o choque, estos sugieren la posibilidad de perforación intestinal.

En caso de encontrar estomatitis y faringitis, se sospecha de la presencia de mucositis³

El tratamiento de la colitis neutropénica consiste en colocación de sonda nasogástrica si hay vómito incoercible o dolor persistente, administración de fluidos intravenosos, soporte nutricional, transfusiones en caso de ser necesarias y antibióticos intravenosos.³

En la actualidad se ha dado especial interés a la microbiota intestinal y se ha determinado que la disbiosis es un factor muy importante responsable del

desarrollo de diversas condiciones inflamatorias del tracto gastrointestinal, entre estas la mucositis y la enterocolitis necrozante.¹¹

El equilibrio y la composición de la flora intestinal juega un rol importante en el bienestar del ser humano durante toda la vida desde el nacimiento.¹⁴

Con el fin de mejorar la microbiota intestinal se han desarrollado diversos estudios que evalúan la administración de probióticos para la prevención y tratamiento de varias enfermedades.¹⁴

Los probióticos son considerados microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficio para la salud del huésped; son usados con frecuencia en la práctica clínica. Hay evidencias que el uso de probióticos puede prevenir o ser útil en el tratamiento de diversas enfermedades, particularmente en trastornos gastrointestinales.^{9,14}

Los mecanismos de acción de los probióticos son múltiples y se han descrito con relación al género, especie y cepa⁹. Los mecanismos de acción generales y comunes en los probióticos son: aumentar el número de células secretoras de inmunoglobulinas en la mucosa intestinal, facilitar el transporte de antígenos a la submucosa para generar una reacción inmune inmediata, producción de sustancias antibacterianas y así aumentar la resistencia a la colonización, actuar contra patógenos comunes como (*E. coli*, *Clostridium difficile* y *Salmonella spp.*), normalizar la microbiota intestinal alterada, promover la exclusión competitiva de patógenos, aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta, aumentar las interleucinas antiinflamatorias y disminuir las proinflamatorias, regular el tránsito intestinal e incrementar el recambio de los enterocitos.^{8,9}

Dentro de los mecanismos de acción de los probióticos encontramos¹⁴:

- Inmunomoduladores:
 - Incrementando el número de células secretoras de inmunoglobulinas en la mucosa intestinal.

- Facilitar el transporte de antígenos a los linfocitos de la submucosa generando una mayor respuesta inmune inmediata.
- Acción antibacterial:
 - Producción de sustancias antibacteriales.
 - Acción contra patógenos comunes (*E. coli*, *Clostridium difficile* y *Salmonella* spp.)
- Exclusión competitiva:
 - Compiten por la adhesión de patógenos en la mucosa intestinal.
 - Colonizan el intestino con bacterias benéficas.

La mayoría de los probióticos son bacterias gram-positivas de los géneros: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y *Lactococcus*.^{9,14}

Uno de los más estudiados ha sido el *Lactobacillus reuteri*, el cual se ha demostrado que incrementa a nivel de la mucosa intestinal la expresión de IL10 (antiinflamatoria) y la disminución en los niveles de IL1b, TNF α e IL8 (inflamatorios).¹¹

JUSTIFICACIÓN

La colitis neutropénica es una entidad que puede presentarse en niños inmunocomprometidos. Fue descrita por primera vez en pacientes con leucemia, como resultado de los efectos de la aplasia medular secundaria al uso de agentes quimioterapéuticos y la traslocación de la microflora intestinal de los pacientes. Si no es diagnosticada y tratada a tiempo puede presentar complicaciones tales como: Sepsis, choque séptico, perforación intestinal y muerte.

Por lo que se plantea que con el uso de probióticos se disminuyó el número de casos nuevos de colitis neutropénica en los pacientes con cáncer, al generar un sistema protector en la luz intestinal. Lo que se tradujo en la disminución en la morbi-mortalidad por esta patología.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La administración de probióticos disminuyó la presentación de complicaciones y morbimortalidad de colitis neutropénica en niños con cáncer en el Hospital Juárez de México?

HIPÓTESIS

Demostrar que el uso de probióticos se relaciona con la reducción de las complicaciones de colitis neutropénica.

OBJETIVOS

General

Comprobar que con la administración de probióticos se disminuyó la morbilidad, mortalidad y complicaciones de colitis neutropénica en niños con cáncer en el Hospital Juárez de México.

Específicos

- Disminución de la presencia de complicaciones en colitis neutropénica.
- Disminución de la mortalidad por esta causa.
- Disminución de los días de estancia hospitalaria en pacientes con colitis neutropénica.
- Disminución en el número de esquemas antimicrobianos.

METODOLOGÍA

Diseño de la investigación

Se realizó estudio retrospectivo, a través de una investigación descriptiva y analítica.

Se analizarán los resultados mediante chi cuadrada, t de student.

Definición de la población

Pacientes entre 0 a 16 años de edad con diagnóstico de cáncer y colitis neutropénica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes de 0 a 16 años con diagnóstico de cáncer, quimioterapia ablativa y diagnóstico de colitis neutropénica.
2. Ambos géneros

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Diagnóstico de colitis neutropénica descartado.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Que se haya llevado a cabo mal el tratamiento
2. Que no tomaban medicamento de forma adecuada en base a las indicaciones
3. Que suspendían medicamento de forma intermitente

Definición de variables

- Variable independiente: administración de probióticos
- Variable dependiente: pacientes con cáncer con quimioterapia ablativa y diagnóstico de colitis neutropénica
- Variables ordinales: días de estancia

- Variables nominales:
 - Mejoría o no
 - Vivo o muerto

Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

- Registro de todos los pacientes que sometidos a quimioterapia ablativa.
- Registro de todos los pacientes oncológicos pediátricos con diagnóstico de colitis neutropénica.
- Dos grupos definidos como: administración o no de probióticos.
- Se revisaron interconsultas, expedientes, laboratorios, tomografías de abdomen simple y con doble contraste en los pacientes con diagnóstico de colitis neutropénica

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Comparar ambos grupos y establecer si el grupo con administración de probióticos disminuyó las complicación y morbilidad y mortalidad de colitis neutropénica a comparación del grupo que no recibió probióticos.

RECURSOS

Humanos:

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer,
- Médicos asesores de tesis,
- Tesista.

Materiales:

- Interconsultas por colitis neutropénica de Mayo 2015 a Mayo 2018.
- Expedientes de pacientes detectados.

ASPÉCTOS ÉTICOS

Adecuado manejo del expediente clínico. Mantener la confidencialidad de la relación médico-paciente.

ASPÉCTOS DE BIOSEGURIDAD

La Agencia de Investigación y Calidad de la Atención de la Salud de EE. UU. encargó al Centro de Práctica Basada en Evidencias del Sur de California, con sede en RAND, realizar una revisión sistemática de la seguridad de los probióticos. La revisión fue patrocinada por los Institutos Nacionales de Salud y por la FDA y se basó en un análisis de ensayos que usan probióticos para reducir el riesgo y prevenir o tratar la enfermedad.¹⁵

Los investigadores concluyeron que la evidencia disponible en los ensayos controlados aleatorios no indica un aumento del riesgo, pero advirtió que los eventos adversos raros son difíciles de evaluar.¹⁵

El riesgo de infección debido a Lactobacilli es extremadamente raro y se estima que causa de 0.05 a 0.4% de los casos de endocarditis infecciosa y bacteriemia.

Varios estudios respaldan la seguridad general de los probióticos en una amplia gama de entornos. Manzoni et al., En un estudio retrospectivo de cohortes de 6 años que incluyó neonatos de MBPN, demostraron que la administración de Lactobacillus GG como una dosis única de 3×10^9 UFC / día desde el cuarto día de vida durante 4 a 6 semanas fue bien tolerada sin ningún efectos adversos y que ninguno tuvo bacteriemia o episodio de sepsis atribuible a Lactobacillus GG.

Srinivasan et al. realizaron un estudio prospectivo sobre los niños ingresados en una UCIP (n = 28) para establecer la seguridad clínica (infección / colonización invasiva) de *L. casei* Shirota mediante vigilancia bacteriológica en hisopos de superficie y aspirados endotraqueales (colonización), así como sangre, orina y cultivos de fluidos corporales estériles. No encontraron evidencia de colonización o bacteriemia con *L. casei* Shirota, y la preparación fue bien tolerada sin efectos secundarios aparentes. Simakachorn et al, en un ECA con 94 niños ventilados mecánicamente (1 a 3 años), demostraron que la fórmula de la prueba contenía una mezcla simbiótica (*L. paracasei* NCC 2461, *B. longum* NCC 3001, fructooligosacáridos, inulina, y goma de acacia) fue bien tolerado.

Por lo anterior podemos concluir que se trata de microorganismos clase I, es decir con microorganismos con pocas probabilidades de provocar enfermedades en el ser humano o los animales; con un riesgo individual y poblacional escaso o nulo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Se recolectarán las interconsultas por colitis neutropénica del servicio de oncología a cirugía pediátrica de de Mayo 2015 a Mayo 2018.

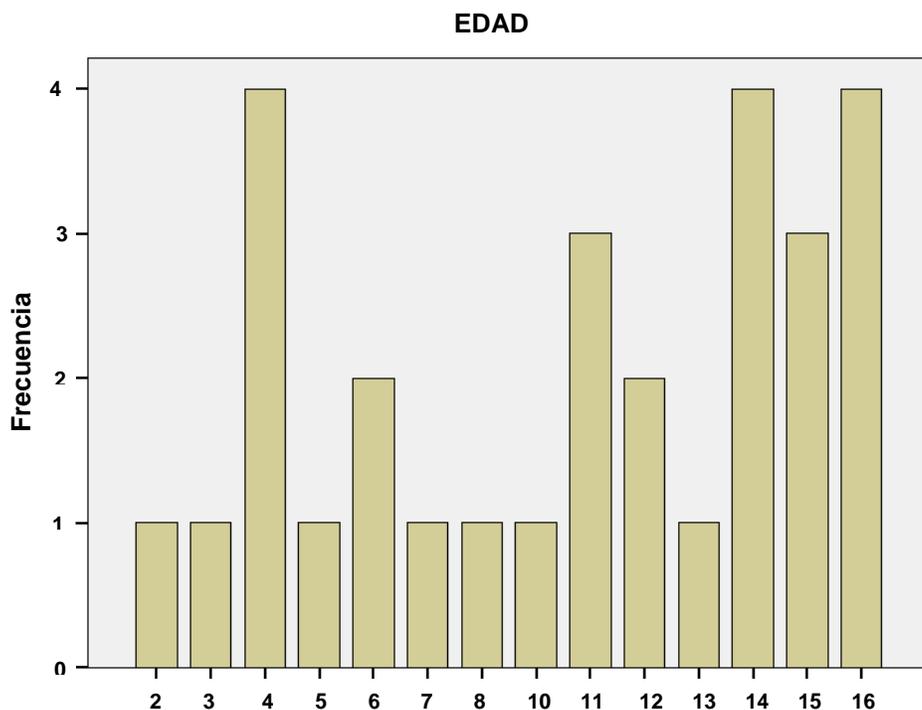
Finalizar la recolección de datos en Junio de 2018.

Analizar datos comparativos en Junio de 2018.

Julio 2018 iniciar con la interpretación de resultados.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 29 pacientes, 11 masculinos (37.9%) y 18 femeninos (62.1%), con edades comprendidas entre 2 a 16 años, con dos picos de incidencia, el primero a los 4 años y el otro entre los 14 a 16 años, como se muestra en la gráfica 1.



Gráfica 1. Edades

Se presentó colitis neutropénica en mayor porcentaje en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en fase de inducción a la remisión, con 16 pacientes (55.2%); el resto: 11 pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (37.9%), 1 con Osteosarcoma (3.4%), 1 con Sarcoma de Ewing (3.4%).

La quimioterapia ablativa administrada durante el desarrollo de la enfermedad fue: vincristina y L-ASPAR en 14 pacientes (48.3%), ARA-C y VP16 en 9 pacientes (31%), altas dosis de metotexate en 4 pacientes (13.8%), ciclofosfamida y doxorubicina en 1 paciente (3.4%).

Neutrófilos totales	Frecuencia	Porcentaje
≤ 100	10	34.5
100-500	12	58.6
>1000	2	6.9
Total	29	100

Tabla 1. Cuenta de neutrófilos totales y porcentaje

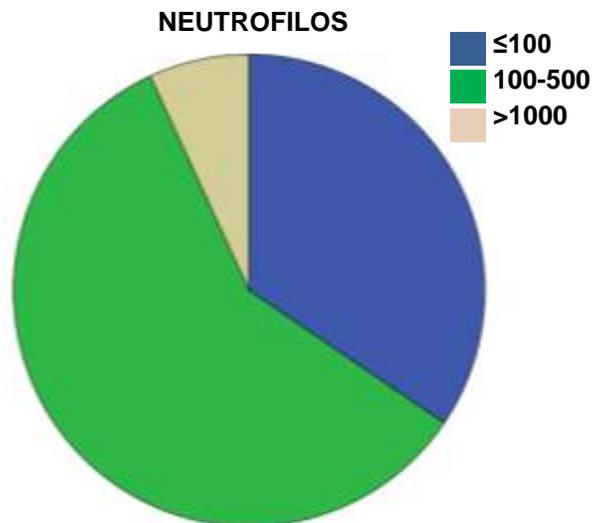


Gráfico 2. Cuenta de neutrófilos totales

Durante la presentación de la enfermedad el 100% desarrolló dolor abdominal, 82.8% fiebre. La cuenta de neutrófilos totales que se presentó más fue entre 100-500cel/L, lo que se evidencia en la tabla 1 y gráfico 2:

Para confirmar el diagnóstico se realizó TAC de abdomen simple y con doble contraste al 96.6%, sólo a uno no se le realizó, debido a que no se contaba con el insumo al momento del diagnóstico del paciente.

Se dejó en ayuno al 100% de los pacientes con una media de días de ayuno en 10.81, en la mayoría se dejó sólo 5 días de ayuno (gráfica 3); se colocó sonda orogástrica e inició nutrición parenteral a 19 pacientes (65.5%).

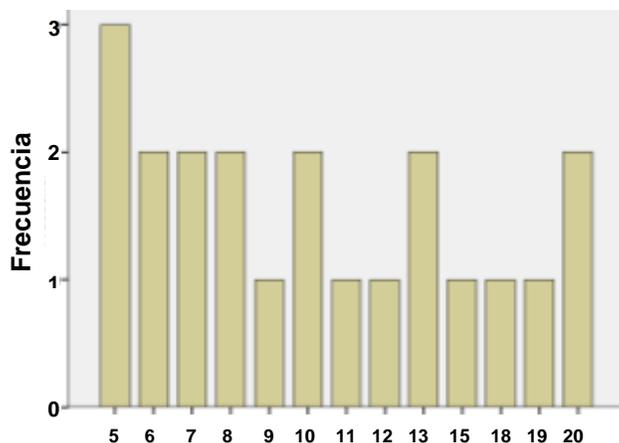


Gráfico 3. Días de ayuno

Se indicaron 8 esquemas antibióticos, en monoterapia, doble y triple esquema antibiótico, el esquema que se usó en mayor porcentaje fue un triple esquema con vancomicina, meropenem y caspofungina, seguido de monoterapia con piperacilina-tazobactam (tabla 2 y gráfico4).

ESQUEMA ANTIBIÓTICO	Frecuencia	Porcentaje
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	8	27.6
VANCOMICINA + MEROPENEM + CAPOFUNGINA	13	44.8
MEROPENEM + CASPOFUNGINA	4	13.8
MEROPENEM + CASPOFUNGINA	2	6.9
CEFTAZIDIMA + AMIKACINA	1	3.4
MEROPENEM + AMIKACINA	1	3.4
TOTAL	29	100

Tabla 2. Esquemas antibióticos empleados

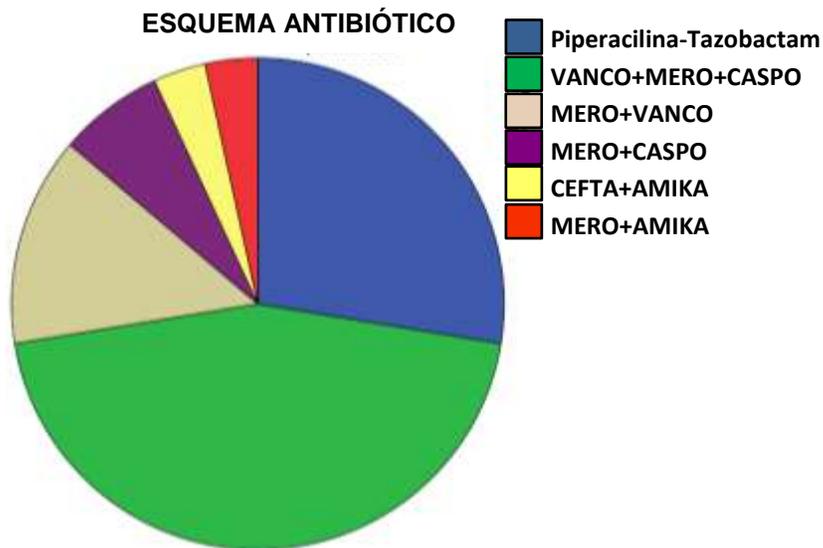


Gráfico 4. Esquemas antibióticos

En la mayoría, 51.7% de los pacientes únicamente se estableció un solo esquema antibiótico, el 41.4% tuvo cambio de esquema antibiótico en dos ocasiones, en 3.4% se escaló el esquema 3 veces y en el 3.4% 4 veces (Gráfica 5).

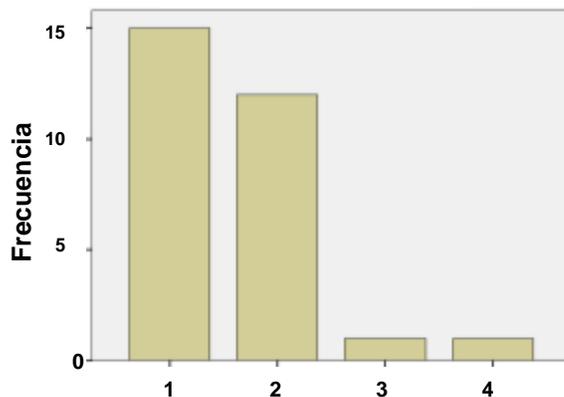


Gráfico 5. Número de esquemas antibióticos

Con una media de estancia hospitalaria de 23.76 días, con un mínimo de días de hospitalización de 14 hasta 40 días, la mayoría con estancia de 15 días.

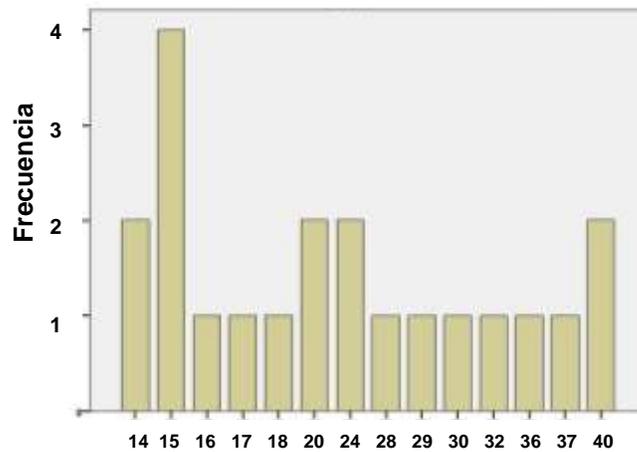


Gráfico 6. Días de estancia hospitalaria.

Se administraron probióticos a 17 de los 29 pacientes (17%), no se administraron a 7 pacientes (24.1%).

21 pacientes (72.4%) requirieron manejo en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

Se encontró que la mayoría de los pacientes, con y sin administración de probióticos, requirió manejo en UTIP, con un análisis estadístico de Fisher de $p = 0.065$.

UTIP	PROBIÓTICOS		TOTAL
	NO	SI	
NO	0	7	7
SI	7	10	17
TOTAL	7	17	24

Tabla 3. Relación de administración de probióticos con estancia en UTIP

10 de los pacientes fallecieron (34.5%) y 19 de los pacientes viven (65.5%), lo cual relacionado con la administración de probióticos contra los que no, se encontró que los pacientes que recibieron probióticos 17 viven y ninguno falleció, y en los pacientes que no se administraron probióticos 6 fallecieron y uno vivió. Lo anterior con un valor de $p = 0.000$ lo cual demuestra diferencias estadísticamente significativas.

	PROBIÓTICOS		TOTAL
	NO	SI	
VIVO	6	0	6
MUERTO	1	17	18
TOTAL	7	17	24

Tabla 4. Relación de administración de probióticos con mortalidad

DISCUSIÓN

De los 17 pacientes que recibieron probióticos, todos viven y de los 7 pacientes que no recibieron probióticos fallecieron 6, con un valor estadísticamente significativo, por lo que se demuestra que con la administración de probióticos disminuye la mortalidad y complicaciones de colitis neutropénica en niños con cáncer en el Hospital Juárez de México. En la actualidad no se cuenta con estudios que relacionen los probióticos con la colitis neutropénica.

Según los resultados obtenidos se demuestra que con o sin administración de probióticos los niños que desarrollan colitis neutropénica ingresan de igual manera a Unidad de Terapia Intensiva, esto con valor estadístico no significativo con una p 0.064.

En los pacientes con administración de probióticos se encontró disminución de la mortalidad por colitis neutropénica, con un valor estadístico significativo con una p 0.000, por lo que se plantea que el uso de probióticos sea factor protector para disminuir la mortalidad por esta patología.

La colitis neutropénica se presentó en mayor porcentaje (93.1%) en los niños que padecen leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda, lo que se muestra igual en estudios previamente realizados por Dosik y cols.²¹, Sloas y cols.¹⁸, Beltrán y cols.²⁰, y Katz y cols.¹⁹, con similar número de muestra que este estudio.

El uso de quimioterapia que se relacionó con mayor desarrollo de colitis neutropénica fue la administración de Vincristina y L-Aspar, lo cual si bien no se relaciona con estudios internacionales de Sloas et al.¹⁸, o Baerg et al.²³, dónde se presenta más con el uso de Citarabina y Etoposido, sí se relaciona con el estudio de Bautista y cols.²², realizado en el Instituto Nacional de Pediatría donde se evidenció que la Vincristina se relaciona hasta un 70% con el desarrollo de colitis neutropénica.

La definición por Rodrigues y cols.⁴, para sospecha de colitis neutropénica es, un paciente neutropénico con cuenta de neutrófilos $<500\text{cel}/\mu\text{L}$ que presente fiebre y dolor abdominal; en este estudio la cuenta de neutrófilos con la que se

desarrolló colitis neutropénica en nuestros pacientes en la mayoría fueron entre 100 y 500 neutrófilos totales, el 100% presentó dolor abdominal y el 82.8% fiebre, iniciando con este cuadro clínico la sospecha de colitis neutropénica

Las limitaciones del estudio es el pequeño número de muestra que se obtuvo, sin embargo considerando este aspecto, se propone que con un mayor número de pacientes el análisis estadístico del ingreso a Unidad a Terapia Intensiva pudiera tener un valor significativo.

En la actualidad no hay estudios que relacionen el uso de probióticos con la colitis neutropénica, por lo que se propone se continúen realizando estudios prospectivos donde se establezca la relación entre la administración de probióticos con el tipo y número de esquemas antibióticos empleados, la disminución de los días de estancia hospitalaria y realizar estudios prospectivos en búsqueda de demostrar el factor protector de los probióticos, iniciándolos desde el diagnóstico de la enfermedad o el inicio de quimioterapia ablativa.

CONCLUSIÓN

Se concluye que no hay una relación entre la administración de probióticos y el ingreso a la unidad de terapia intensiva, la mayoría requiriendo manejo en esta unidad, sin embargo los pacientes con colitis neutropénica que durante el tratamiento de la enfermedad reciben probióticos mueren menos que los pacientes que no los reciben.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feusner J., Hastings C., Agrawal A. Supportive Care in Pediatric Oncology. Springer Berlin Heidelberg 2015. Pags 114-116
2. M.Murray Hurtado y Cols. Enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer: nuestra casuística y revisión de la literatura. BOL PEDIATR 2008; 48: 128-136.
3. Louis-Michel Wong Kee Song, MD, FRCP(C)Norman E Marcon, MD, FRCP(C)Section Editor:Kieren A Marr, MDDeputy Editor: Anna R Thorner, MD. Neutropenic enterocolitis (typhlitis) 2017. UPTODATE
<https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/neutropenic-enterocolitis-typhlitis>
4. Rodrigues F., Dasilva G., Wexner S. Neutropenic enterocolitis. World J Gastroenterol 2017 January 7; 23(1): 42-47
5. Calderón C., Cardoso G., Ruano J. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. Acta Pediatr Méx 2003;24(2):108-16
6. Martínez L., Sastre A., Ortega L., et al. La enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer. An Esp Pediatr 1997;46:367-371.
7. 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 Pediat Mex 2014;35:381-387.
8. Ghouri Y, et al. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. Clinical and Experimental Gastroenterology 2014;7 473-487
9. Valdovinos M. et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. Revista de Gastroenterología de México 2017;82(2) : 156-178
10. Slattery J., MacFabe D., Frye R. The Significance of the Enteric Microbiome on the Development of Childhood Disease: A Review of Prebiotic and Probiotic Therapies in Disorders of Childhood. Clinical Medicine Insights: Pediatrics 2016;10 91-107

11. Carvalho RDDO, do Carmo FLR, de Oliveira Junior A, Langella P, Chatel J-M, Bermúdez-Humarán LG, Azevedo V and de Azevedo MS. Use of Wild Type or Recombinant Lactic Acid Bacteria as an Alternative Treatment for Gastrointestinal Inflammatory Diseases: A Focus on Inflammatory Bowel Diseases and Mucositis. *Front. Microbiol.* 2017 8:800.
12. Saez-Lara M., et al. The Role of Probiotic Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Other Related Diseases: A Systematic Review of Randomized Human Clinical Trials. *BioMed Research International.* 2015. Article ID 505878, 15 pages
13. Guandalini S. Are probiotics or prebiotics useful in pediatric irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease? *Frontiers in Medicine. Gastroenterology.* 2014. Vol 1. Artículo 23. Pag 1-6.
14. Cruchet S., et al. The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin-American Experts. *Pediatr Drugs* (2015) 17:199-216
15. Shanahan F. A Commentary on the Safety of Probiotics. *Gastroenterol Clin N Am* 41 (2012) 869–876
16. Jain Y., Arya L., Kataria R. Neutropenic Enterocolitis in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*, 17:99-103, 2000.
17. Rizzatti M., Brandalise S., Cardoso A., Pereira V., Aguiar S. Neutropenic Enterocolitis in children and young adults with cancer: Prognostic Value of Clinical and Image Findings. *Pediatric Hematology and Oncology*, 27:462-470, 2010.
18. Sloas M, Flum P, Kaste S, Patrich C. Typhlitis in children with cancer: 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17:484-90
19. Katz Ja, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH, Fernbach DJ. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990;65:1041-7
20. Beltrán HSJ, Mejía DAM, Santos PJI. Tiflitis neutropénica en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:420-5

- 21.** Dosik GM, Luna M, Valdivieso M, McCredie KB, Gehan EA, Gil Extremera B, et al. Necrotizing colitis in patients with cancer. *Am J Med* 1979;67:646-55
- 22.** Bautista RP, Herrera PN. Enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos con leucemia. Revisión postmortem. Tesis UNAM México 1994.
- 23.** Baerg J, Murphy J, Angerson R, Magee F. Neutropenic enteropathy: A 10-year review. *J Pediatr Surg* 1999;125:1119-27