



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**“Gérmens bacterianos más frecuentes en pacientes con enterocolitis
neutropénica que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Instituto
Nacional de Pediatría 2014-2017”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

AUTOR:

MENIETA MENDOZA FLOR LIZBETH

TUTOR:

DRA. MIREYA C. MUÑOZ-RAMÍREZ

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. HORACIO MARQUEZ GONZALEZ



Ciudad de México, marzo 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



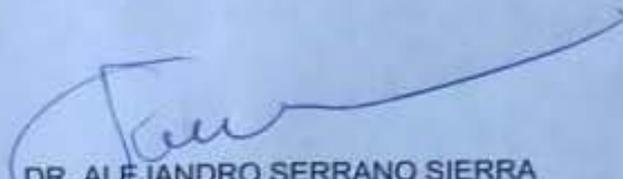
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

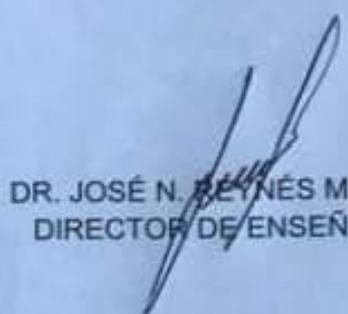
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

"Gérmenes bacterianos más frecuentes en pacientes con enterocolitis neutropénica que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría 2014-2017"



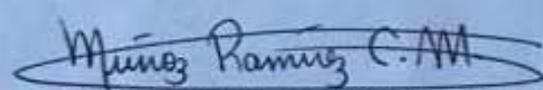
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DRA. MIREYA C. MUÑOZ-RAMÍREZ
TUTOR DE TESIS



ASESOR METODOLÓGICO:
DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ

ÍNDICE

1. Antecedentes.....	4
1.1. Definición	5
1.2. Epidemiología	5
1.3. Fisiopatología	5
1.4. Diagnóstico Clínico	6
1.5. Diagnósticos diferenciales.....	7
1.6. Tratamiento	7
2. Planteamiento del Problema.....	8
3. Justificación.....	9
4. Objetivos.....	9
4.1. General	9
4.2. Específicos	9
5. Material y métodos	10
5.1. Tipo de estudio.....	10
5.2. Universo de estudio.....	10
5.2.3. Criterios de Inclusión	10
5.2.4 Criterios de Exclusión.....	10
5.2.4 Criterios de Eliminación.....	10
5.3. Explicación de selección de expedientes	10
5.4. Variables a investigar.....	11
6. Resultados.....	13
7. Discusión	21
8. Conclusiones.....	23
9. Bibliografía	24

1. ANTECEDENTES

En el contexto de la bacteremia asociada a enterocolitis neutropénica se encuentran reportes entre 28-82%, en donde se encuentra predominio de enterobacterias (*E. Coli*, *Klebsiella spp.*), y con menor frecuencia de gram positivos y anaerobios^{1,2,3}, mismos sustentados en reportes de hemocultivos.

En un estudio retrospectivo en Queen Silvias Children's Hospital entre 1995 y 2006 con la participación de 12 pacientes se tiene reporte de 4 cultivos positivos, dos para *Staphylococcus coagulasa negativo*, dos para *Pseudomonas aeruginosa* y *Clostridium difficile* fue detectado en los cultivos de heces de 4 pacientes^{4,5}.

En el 2009 en el Reino Unido se encontró como causa de mortalidad colapso cardiovascular por septicemia fulminante secundario a gram negativos y *pseudomonas aeruginosa* y otro artículo original del mismo año en la revista de hematología pediátrica los cultivos fueron positivos en el 23% de los pacientes que participaron y los principales gérmenes aislados fueron *staphylococcus coagulasa negativos* (7/12, 58%), *Escherichia coli* (3/12, 25%) y *Streptococcus viridans* (2/12, 16%). Los cultivos en heces fueron positivos para 10 pacientes y uno de ellos para toxina de *Clostridium difficile* y el resto para organismos entéricos.^{6,7}

En otros reportes la enterocolitis neutropénica se reporta como una infección polimicrobiana y dentro de los microorganismos asociados con esta entidad se encuentra enterobacterias gram negativas como *Escherichia coli*, *proteus species* y gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, y *Stenotrophomonas maltophilia*. Entre las bacterias gram positivas se incluye el *streptococci*, *enterococci* y también *coagulasa negativos* como el *staphylococcus* en ocasiones acompañado de *candida*.⁶

En la universidad de Texas, se reporta de igual forma la enterocolitis neutropénica como una entidad polimicrobiana y citan los mismos microorganismos anteriormente mencionados.⁷ En *American Journal of Emergency Medicine* se reportó un caso en 2014 en donde hace nuevamente mención de la etiología polimicrobiana, ya que en el examen histopatológico se encontraron varios tipos de bacterias y hongos.⁸

En México aunque se desconocen la incidencia y prevalencia debido a que la mayoría de los pacientes no son diagnosticados oportunamente o reportado. Se describen microorganismos como *Clostridium septicum*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas spp*, *Acinetobacter* y *Streptococcus viridans*. En la revista médica del Hospital General de México además de los hallazgos antes mencionados, reportan que los hongos son causa de ECN hasta en 6.2% de los casos, de ellos se han reportado con mayor frecuencia *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*.⁹

1.1 DEFINICIÓN

La enterocolitis neutropénica es una enfermedad caracterizada por un proceso inflamatorio con daño a la mucosa intestinal; también descrita en la literatura con el nombre de colón neutropénico, tiflitis, síndrome ileocecal, la cual clínicamente se manifiesta por fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal acompañados de neutropenia (neutrófilos totales menores de 1 500 células/ μ L); como complicación de uso de quimioterapia en pacientes hemato-oncológicos.^{10,11,20}

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia tiene un rango amplio, no existe una frecuencia totalmente establecida, y pocas veces se identifica, sin embargo basado en reporte de autopsias se encuentra una incidencia de pacientes pediátricos con leucemia de 46%, con tasas de mortalidad de 40-50%.⁷

En México la incidencia y el rango de prevalencia son desconocidos, pues la mayoría son reportes de casos, o nunca son diagnosticados oportunamente y reportados (9,10). En un estudio realizado en Hospital General de México se reportó una incidencia de 7.27% en pacientes exclusivamente con neoplasia hematológica, siendo la de mayor riesgo la leucemia mieloblástica aguda M4.⁹

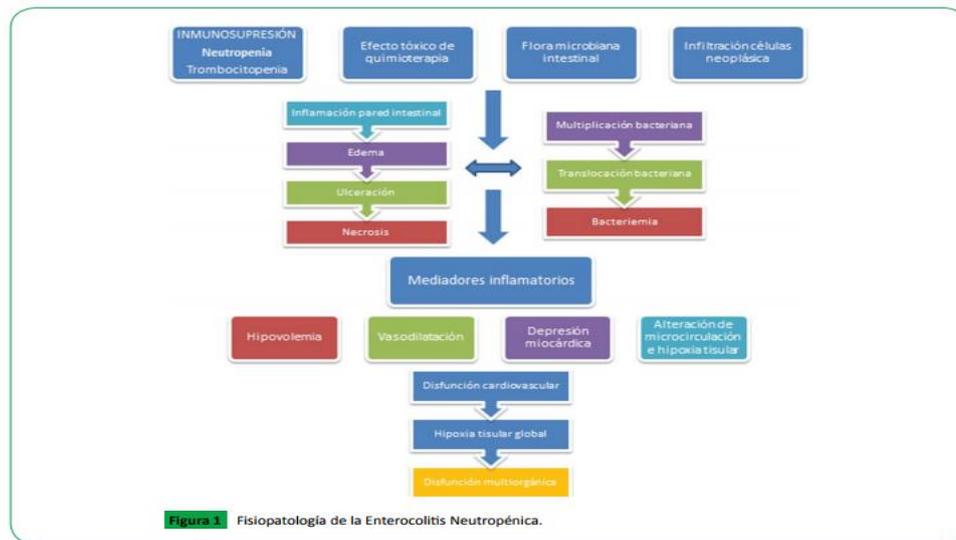
En la etiología de la enfermedad no se ha encontrado un germen causal específico, los organismos aislados en hemocultivos incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter taylorae*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas* spp, *Acinetobacter*, *Streptococcus viridans*, *Clostridium septicum*, Citomegalovirus. Los hongos con presentación en un 6.2% con mayor frecuencia *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*, es por esta gran variedad de microorganismos que se han aislado, que se ha podido considerar una probable etiología polimicrobiana.^{3, 9, 10}

Los agentes quimioterápicos más frecuentemente asociados a la colitis neutropénica incluyen citosina arabinosida (79%), etoposido (62%), daunomicina (46%).⁵

1.3 FISIOPATOLOGIA

Dentro de fisiopatología de la enfermedad se sugieren diversas teorías, en donde se observa involucro de pérdida de equilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa intestinal, entre ellas: neutropenia, lesión secundaria al daño por la quimioterapia, infiltración de células neoplásicas en la mucosa intestinal y colonización bacteriana intestinal, disminución de la motilidad intestinal con estasis que facilitan la invasión por gérmenes oportunistas que provocan las complicaciones locales y sistémicas como bacteriemia, sepsis, necrosis y hemorragia.^{5, 6, 8, 9, 13,14, 20}

Se ha observado mayor predisposición de daño localizado en en íleon terminal, apéndice y ciego; sin establecer aún causa específica, se ha reportado de igual forma presencia de linfoblastos en pared intestinal que producen necrosis mural posterior a tratamiento de quimioterapia las cuales evolucionan a úlceras y zonas necróticas.²⁰



Enterocolitis Neutropénica en Niños. Fernández-Sarmiento Jaime, Casas Carolina and Godoy Javier. Vol. 13 No. 3: 10

1.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Se han definido como signos y síntomas cardinales: fiebre, diarrea y dolor abdominal. Estos síntomas pueden evolucionar a un abdomen agudo en menos de 24 horas o se puede autolimitar.¹⁶

En un estudio de McCarville et al en el que se revisaron 3171 pacientes diagnosticados radiológica y clínicamente como tiflitis se encontraron los siguientes resultados: fiebre (84%), dolor abdominal (92%), diarrea (72%).^{16, 17} Otro estudio realizado en el hospital general de México a 17 pacientes, 100% cursaron con fiebre, dolor abdominal en fosa y flanco derecho 64.7%, diarrea 54.9%, irritación peritoneal 5.8%.⁵

La triada de fiebre, dolor abdominal y neutropenia o dolor abdominal, fiebre y diarrea en un paciente neutropénico puede estar ausente en algunos casos y varios estudios en pediatría y en adultos muestran que una proporción sustancial de pacientes con neutropenia no exhiben fiebre o dolor abdominal durante las fases tempranas de la enfermedad.^{8, 13, 14}

Debido a lo anterior en un análisis sistemático de la literatura sugiere los siguientes criterios diagnósticos: fiebre (temperatura axilar $>38^{\circ}\text{C}$ o temperatura rectal $> 38.5^{\circ}\text{C}$), dolor abdominal, engrosamiento de la pared intestinal $> 4\text{mm}$ en corte transversal o $> 30\text{ mm}$ en corte longitudinal de cualquier segmento por ultrasonido abdominal o tomografía computarizada de abdomen.^{8, 12}

El inicio de los síntomas en un paciente con esta entidad ocurre usualmente entre los 10-14 días de iniciada la quimioterapia.^{6, 8} Se han mencionado también rangos entre 5-25 días entre el inicio de la neutropenia y el dolor abdominal.^{8, 9}

En la literatura se describen algunos de métodos diagnósticos como la radiografía simple de abdomen la cual es inespecífica y se pueden encontrar hallazgos como aumento de densidad en el cuadrante inferior derecho, dilatación de asas intestinales especialmente a nivel del ciego, niveles hidroaéreos, neumatosis intestinal, y engrosamiento mural. En el ultrasonido se puede evidenciar engrosamiento mural, hiperecogenicidad de la pared del asa intestinal y líquido libre.

La tomografía es el estudio de elección por su alta sensibilidad y especificidad mostrando engrosamiento parietal simétrico del intestino así como un halo hipodenso que indica edema, la grasa adyacente se encuentra alterada con aspecto de deshilachamiento o estriación, también puede haber distensión de asas y en ocasiones líquido libre.⁹

Cualquier manipulación rectal como la colonoscopia o el colon por enema están contraindicados en el paciente con neutropenia por el riesgo de hemorragia en el caso de la colonoscopia, translocación bacteriana y/o perforación.^{5, 9}

1.5 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El principal diagnóstico diferencial es la colitis pseudomembranosa dado que de igual forma se presenta en pacientes inmunocomprometidos con características clínicas similares, ya que el principal sitio de localización es colon y recto, con presentación clínica caracterizado por dolor abdominal y diarrea, estos originados por presencia de pseudomembranas que se encuentran en la mucosa intestinal, con la diferencia de agente infeccioso bien establecido (*Clostridium difficile*), y tratamiento antibiotico específico con metronidazol y vancomicina.

Otras causas infecciosas colitis por amibiasis, colitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA, colitis por parásitos, otras entidades como enfermedad inflamatoria intestinal, colitis isquémica, mucositis intestinal, colecistitis, absceso hepático, pancreatitis, apendicitis aguda, intususcepción y vólvulos.^{5, 18}

1.6 TRATAMIENTO

Se recomienda un manejo individualizado a cada paciente.^{8, 12}

En todas las revisiones se incluye el ayuno como parte inicial del tratamiento, no hay recomendaciones sobre el tiempo de ayuno o un periodo fijo de reposo intestinal, sin embargo Schlatter y cols describen en su serie de 12 pacientes con enterocolitis neutropénica, ayuno hasta por 12 días, con una media de duración de 7 días.²¹

Otra medida terapéutica es la hidratación vía intravenosa, balance hidroelectrolítico para lograr la estabilidad hemodinámica del paciente^{8, 13, 15}, el tercer punto en el tratamiento no menos importante es el uso de antibióticos de amplio espectro con los cuales se cubra bacterias Gram negativas, Gram positivas y especies de Candida, dado que son los agentes con mayor frecuencia se asocia a sepsis, asimismo se describen esquemas antibióticos en monoterapia como piperacilina tazobactam, meropenem, imipenem y como tratamiento combinado cefepime y metronidazol.^{3, 8, 21}

El uso de nutrición parenteral, se considera de vital importancia, dado que paciente permanecerá en ayuno durante más de 3 días, y se encontrara en un estado de mayores requerimientos energéticos, con uso considerable de glutamina dado que el anterior está involucrado en el transporte de nitrógeno y regulación de ácido base de la mucosa intestinal.²¹

En el tópico de la intervención quirúrgica de la colitis neutropénica es difícil, dado que no existe una clara evidencia del momento más oportuno para su realización, debido a que el cuadro clínico es difuso y el estado general del paciente grave, con una frecuencia de intervención entre el 12.5% a 33%, con referencia del INP con reporte de 23%, en donde las principales indicaciones son la perforación intestinal, obstrucción intestinal y sangrado persistente a pesar de corrección de coagulopatía.²¹

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El interés surge de las altas tasas de incidencia de esta patología, mismas que han aumentado en base al diagnóstico y tratamiento de los múltiples procesos oncológicos en México, todos estos pacientes son expuestos a fármacos quimioterapéuticos mismos que como efecto secundario representa la inmunosupresión del paciente y lesión de mucosa intestinal, con predisposición a presentar complicaciones que ameritan ingreso a servicio de Terapia Intensiva en el Instituto Nacional de Pediatría (INP).

La mortalidad descrita en los pacientes con enterocolitis neutropénica es del 50% en la mayoría de las series y en el servicio de terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría se estima una mortalidad del 38%.

Con respecto a la etiología se establece en la mayoría de las publicaciones de asociación polimicrobiana, por lo cual el tratamiento antibiótico que se inicia es de amplio espectro. Es de suma importancia conocer los gérmenes más frecuentes que se aíslan en niños con enterocolitis neutropénica que ingresaron al servicio de terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría para poder garantizar un tratamiento oportuno, adecuado y dirigido a los principales agentes etiológicos encontrados en este estudio, a fin de disminuir la morbi-mortalidad en nuestros pacientes.

Por lo anterior este estudio se ha planteado responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los agentes etiológicos más frecuentemente aislados en los pacientes que ingresaron a la unidad de la Terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría del 2014-201) con diagnóstico de colitis neutropénica?

3. JUSTIFICACIÓN

En México, en el Instituto Nacional de Pediatría se desconoce la incidencia exacta y la prevalencia de los gérmenes más frecuentes en enterocolitis neutropénica (ECN), sin embargo dada que la ECN es la afección gastrointestinal más importante relacionada con la neutropenia en pacientes sometidos a un tratamiento oncológico y este último ser el grueso de la población atendida en nuestra institución surge la importancia de conocerlos.

El propósito de esta investigación es dar a conocer los gérmenes más frecuentes aislados en niños con enterocolitis neutropénica que ingresaron a la UTIP de nuestra institución a fin de brindar una alternativa específica antibiótica enfocado a los resultados, que condiciones una mejora en la respuesta y mejore la morbi-mortalidad en nuestros pacientes.

4. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

La identificación de los agentes etiológicos más frecuentes asociados a Enterocolitis neutropénica de pacientes que se ingresan a la unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría entre los años de 2014-2017, para poder realizar un enfoque terapéutico dirigido que optimice resultados.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los gérmenes Gram positivos más frecuentes encontrados en los pacientes con ECN en el servicio de la terapia intensiva del INP.
- Identificar los gérmenes Gram negativos más frecuentes encontrados en los pacientes con ECN en el servicio de la terapia intensiva del INP.
- Determinar el tratamiento antimicrobiano recibido por los pacientes con ECN en el servicio de la terapia intensiva del INP.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Tipo de estudio: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

5.2 Universo de estudio:

- Criterios de inclusión: Expedientes de todos los pacientes pediátricos que ingresaron al Servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico oncológico entre los años 2014-2017.
- Criterios de exclusión: Expedientes de los pacientes con enterocolitis neutropénica que no requirieron terapia intensiva.
- Criterios de eliminación: Se eliminaron los expedientes de pacientes que no cuenten con el 90% de información para cumplir los objetivos del estudio.

5.3 Explicación de selección de los expedientes de pacientes que participarán en la presente investigación:

Se recolectará la información correspondiente a los últimos cuatro años (2014-2017), de todos los expedientes de los pacientes que ingresaron al servicio de terapia intensiva del INP con diagnóstico oncológico y neutropenia, se realizara un cribado

para obtener unicamente expedientes con diagnostico de enterocolitis neutropenica. Posteriormente se realizara una hoja de diseño donde se obtendrán y se corroboraran los datos de los expedientes de los pacientes con ECN ingresados al servicio de terapia intensiva del INP.

5.4 Variables a investigar

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Diagnóstico oncológico de base	Diagnóstico oncológico de base asociado a enterocolitis neutropénica	Nominal	1. LLA 2. LMA 3. Linfoma 4. Rabdomiosarcoma 5. Willms 6. Retinoblastoma 7. Otros
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Intervalo	Años
Sexo	Condición de un organismo acorde a los genitales externos del paciente.	Nominal	1.Femenino. 2.Masculino.

Diagnóstico meritorio de atención en cuidados intensivos.	Diagnóstico que amerito el ingreso del paciente a terapia intensiva.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sepsis. 2. Choque septico. 3. Disfuncion multiorganica.
Gérmenes aislados en cultivos tomados	Tipo de gérmenes aislados en cultivos de pacientes con enterocolitis neutropénica que ameritaron su estancia en terapia intensiva	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. E. faecium 2. S. maltophila 3. P. auroginosa 4. E. coli 5. S. hominis 6. S. epidermidis 7. K. pneumoniae 8. S. aureus 9. E. coli BLEE 10. Sin desarrollo
Número de antibióticos utilizados	Numero de antibióticos utilizados en el tratamiento de enterocolitis neutropénica.	Numérica	<ol style="list-style-type: none"> 1= Monoterapia 2= Dos antimicrobianos 3= Tres o mas antimicrobianos
Esquema de antibiótico utilizados	Tratamiento antibiótico que se administró a los	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Betalactámicos 2. Cefalosporina de 2da. generación

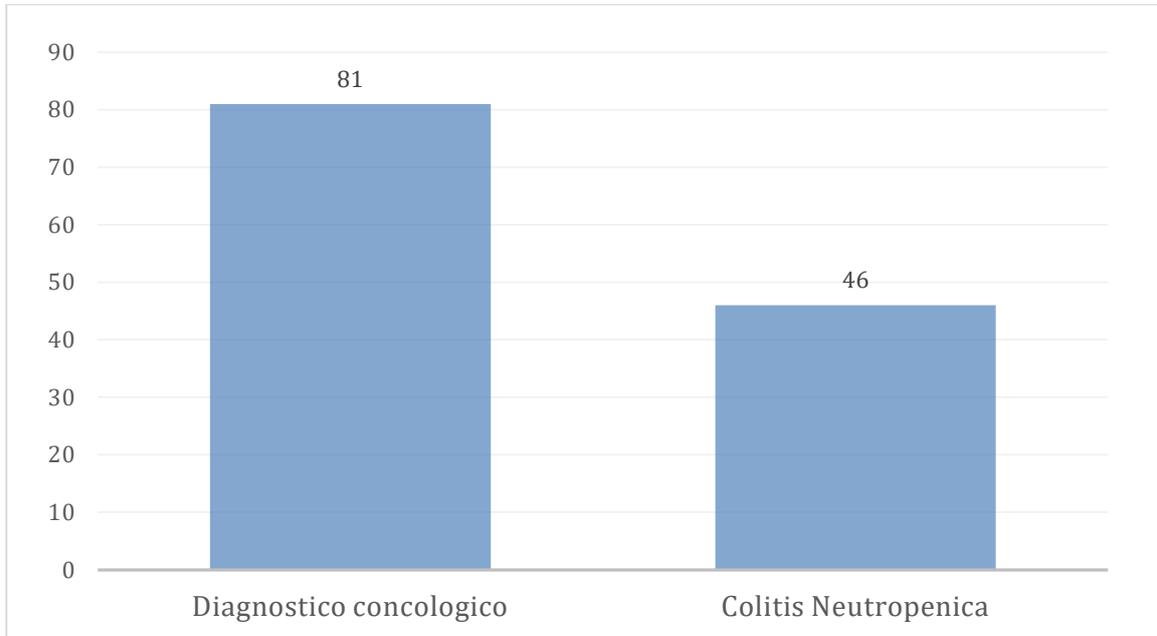
	pacientes con colitis neutropénica que ameritaron su estancia en terapia intensiva		3. Cefalosporina de 3era. generación 4. Carbapenémicos 5. Aminoglucósidos 6. Glucopeptidos 7. Antifungicos 8. Antiviral 9. T. con sulfametoxazol 10. Colistina 11. Nitromidazoles 12. Equinocandinas. 13. Piperacilina/Tazobactam 14. Quinolonas 15. Teicoplanina
--	--	--	---

6. RESULTADOS

Se realizó una revisión sistemática de expedientes comprendidos entre los años 2014 y 2017 en donde se documentaron y registraron 81 pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia intensiva con diagnóstico oncológico de los cuales 64 cumplieron con la definición operacional de neutropenia, de estos pacientes 46 de ellos tuvieron el diagnóstico de colitis neutropénica, los cuales se describen a continuación.

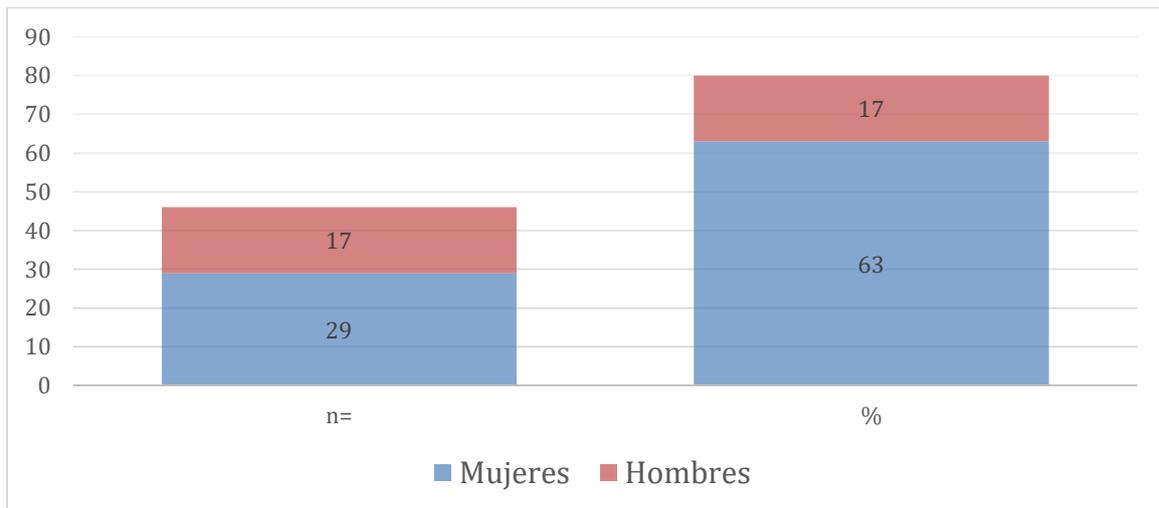
El diagnóstico de enterocolitis neutropénica se documentó en 46 pacientes, lo cual corresponde al 56.7 % de los ingresos de pacientes con padecimientos oncológicos y neutropenia. (Figura 1)

Figura 1. Prevalencia de colitis neutropénica en pacientes con diagnóstico oncológico, ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría.



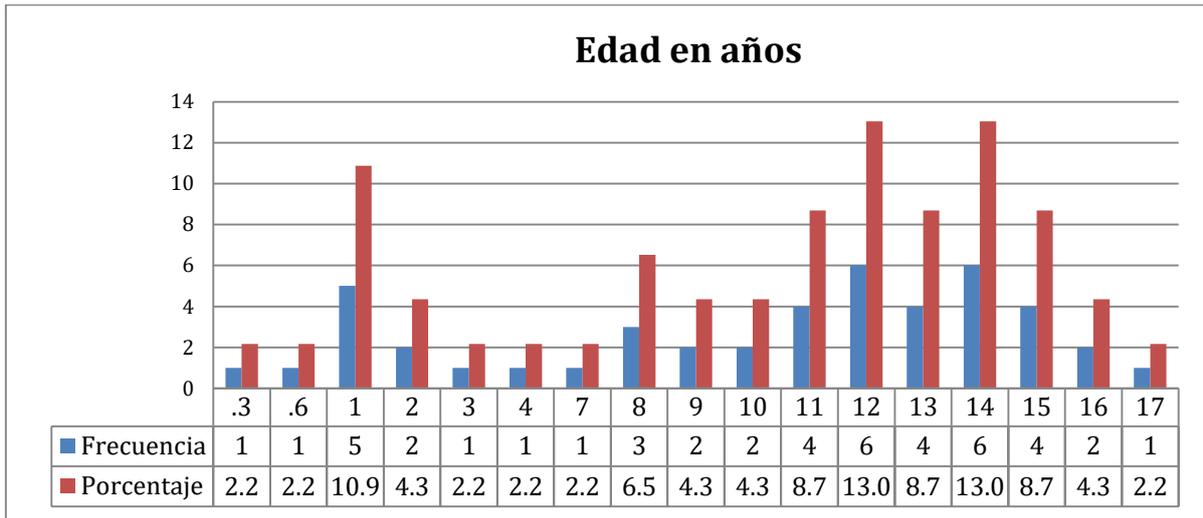
Del total de nuestra población se diagnosticó colitis neutropénica en 29 mujeres (63%) y en 17 pacientes hombres, representados con un 17%. (Figura 2)

Figura 2. Prevalencia de colitis neutropénica en los distintos sexos



La edad más común de presentación de colitis neutropénica, fue de 12 y 14 años, con un 13%, representado con 6 pacientes por cada uno. La media de edad fue de 9.71 años, con una mediana en 11.5 y desviación estándar de 5.1 (Figura 3).

Figura 3. Edad en años de los pacientes con colitis neutropénica



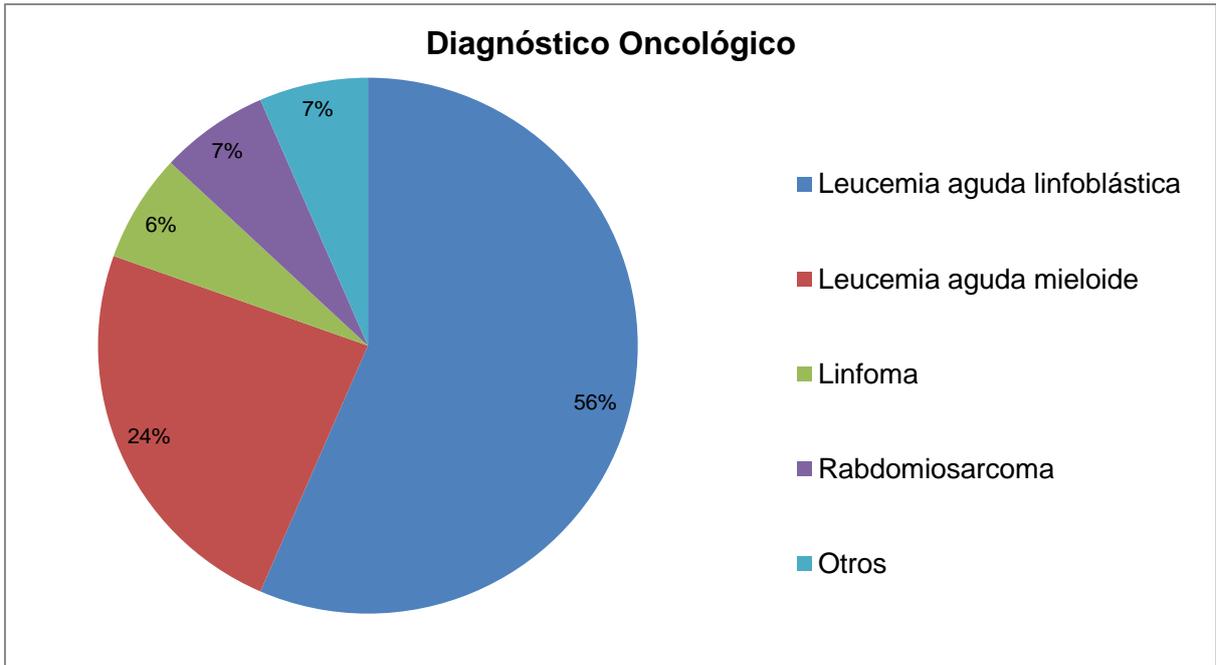
Se registró el síntoma o signo inicial con el que el paciente ingreso al área de terapia intensiva. Siendo fiebre el más común, reportado en el 28.3% de los pacientes (n=13). Seguido por dolor abdominal y vómitos en un 21.7% (n=10) para cada uno de ellos; distensión abdominal y evacuaciones diarreicas con un 8.7% (n=4). Otros síntomas fueron hematoquecia en tres pacientes (6.5%); síntomas anales y disfagia en un 2.2% (n=1) para cada uno.

Tabla 1. Síntomas y signos de ingreso a terapia intensiva

Síntomas y signos de ingreso a terapia intensiva	Frecuencia	Porcentaje
Vómitos	10	21.7
Distensión abdominal	4	8.7
Dolor abdominal	10	21.7
Hematoquecia	3	6.5
Evacuaciones diarreicas	4	8.7
Síntoma Digestivos (Anales)	1	2.2
Fiebre	13	28.3
Disfagia	1	2.2
Total	46	100.0

Los diagnósticos oncológicos descritos fueron, en orden de frecuencia, Leucemia aguda linfoblástica, representada con un 56.5% (n=26), leucemia aguda mieloide con un 23.9% (n=11), linfoma no especificado con un 6.5% (n=3), rhabdomiosarcoma (6.5%, n= 3) y otros con 6.5% (n=3). (Figura 4)

Figura 4. Diagnósticos oncológicos en los pacientes con colitis neutropénica



Se registró el motivo diagnóstico de ingreso a terapia intensiva, del total de nuestra población con colitis neutropénica, el 56.5 % fueron admitidos con el diagnóstico de Choque Séptico (n=26), el 28.2% con diagnóstico de sepsis (n=13), 15.2% con disfunción multiorganica.

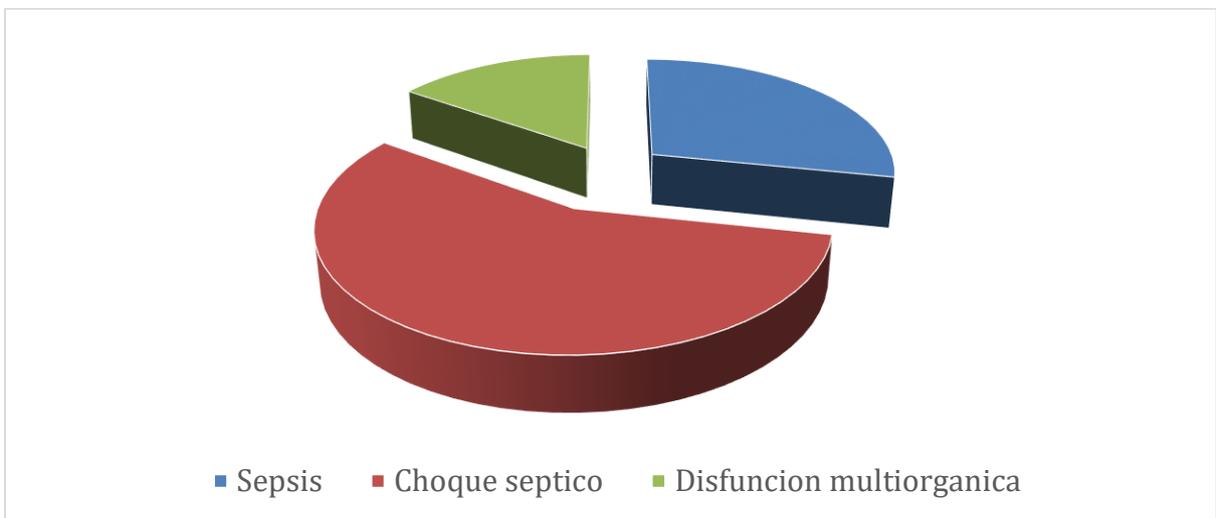


Figura 5. Diagnóstico de admisión a terapia intensiva

Se realizaron cuatro grupos de acuerdo al grado de neutropenia. De los cuales el 47.8% (n=22), pertenecieron a menor a 100 neutrófilos, el 26.1% en los grupos de 499 a 100 neutrófilos (con n= 12). El menor porcentaje fue reportado para el grupo de 1500 a 1000 neutrófilos, en solo 10.9% de la población estudiada. Tabla 2.

Tabla 2. Grado de neutropenia en enterocolitis neutropénica

Grado de neutropenia	n=	Porcentaje
1500 a 1000	5	10.9
999 a 500	7	15.2
499 a 100	12	26.1
Menor 100	22	47.8
Total	24	100.0

Con diagnóstico inicial de neutropenia y fiebre, se tomaron cultivos en el 100% (n=46) de los casos. De estos en el 76.1% (n= 35), no reportaron desarrollo en los hemocultivos realizados. El 6.5% (n=3), fueron aislados *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* aislada en 4.3% (n=2). El 4.3% (n=2) fueron positivos para *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* en un caso, representado por 2.2%. Un caso (2.2%) para *Escherichia coli* BLEE. (Tabla 3)

Gérmenes Aislados en Hemocultivos

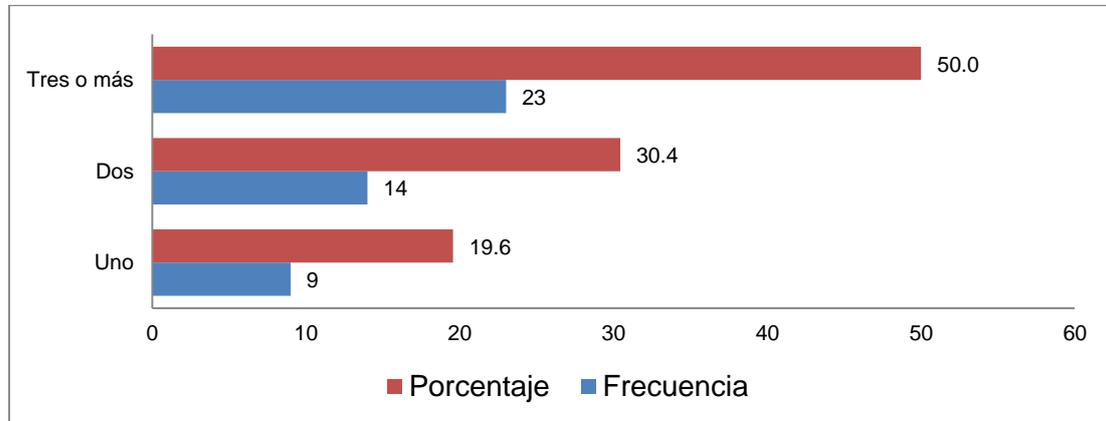
Bacterias	Porcentaje	n=
E. faecium	4.3	2
S. maltophilia	2.2	1
P. auriginosa	6.5	3
E. coli	4.3	2
S. hominis	2.2	1
K. pneumoniae	2.2	1
Sin desarrollo	76.1	35
E. coli BLEE	2.2	1
Total	100.0	46

Tabla 3. Bacterias aisladas en Hemocultivos

Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico de amplio espectro durante el período de neutropenia. En el 50% de los pacientes se utilizaron tres o más antibióticos (n=23), en 14 pacientes se utilizaron dos antibióticos (30.4%). En nueve de ellos se utilizó monoterapia (19.6%). (Figura 6).

Se realizó tratamiento quirúrgico en un cinco pacientes (10.9%), en el 89.1% (n=41) no hubo necesidad de cirugía. En dos pacientes de los seleccionados se realizaron cirugías abdominales (4.4%), siendo laparotomía exploratoria y realización de colostomía los procedimientos quirúrgicos reportados.

Figura 6. Uso de antibióticos en enterocolitis neutropénica



Dentro de los grupos de antibióticos utilizados, el porcentaje más representativo fue dado por el uso de carbapenémicos (n=32), el cual representa el 69.6%. Seguido por el uso de glucopéptido, utilizado en 22 pacientes (47.8%), el tercer porcentaje más frecuente fue dado por betalactámicos, representado por 28.3% (n=13). Tabla 4

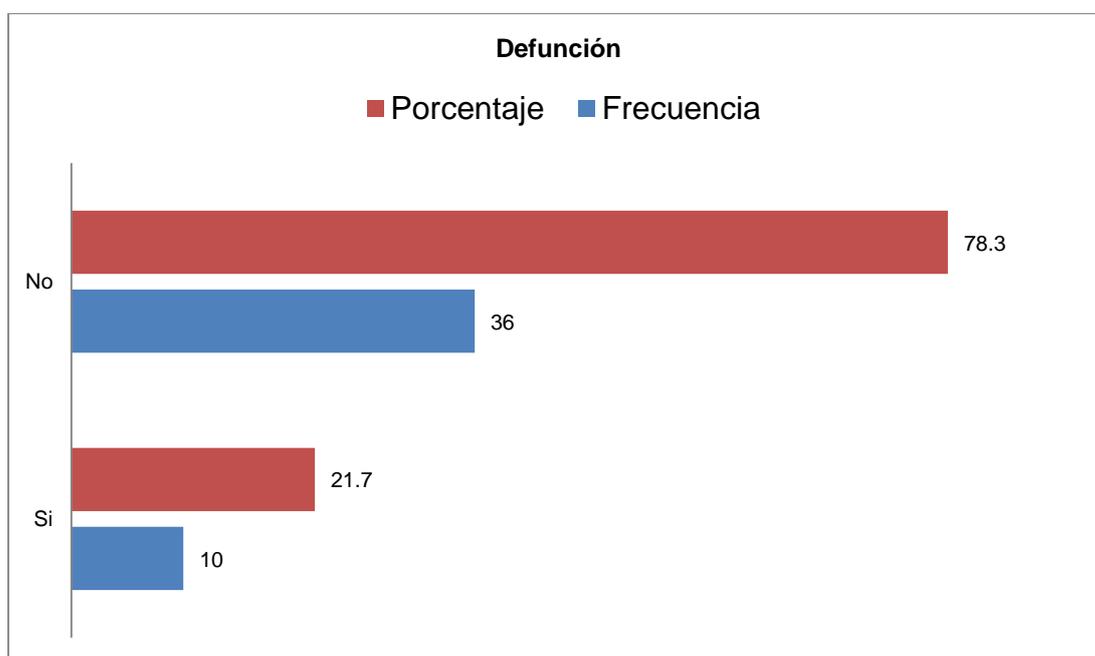
Tabla 4. Antibióticos utilizados en el tratamiento de colitis neutropénica.

	n=	Porcentaje
Betalactámicos	13	28.3
Cefalosporina Tercera Generación	11	23.9
Carbapenémicos	32	69.6
Aminoglucósidos	1	2.2
Glucopéptido	22	47.8
Antifúngico	14	30.4
Antiviral	4	8.7
Trimetropin Sulfametoxazol	5	10.9
Colistina	3	6.5
Nitroimidazol	4	8.7
Equinocandina	2	4.3
Piperacilina Tazobactam	6	13
Teicoplanina	2	4.3

Como se describió previamente, el uso de más de un antibiótico fue lo más frecuente, la asociación de dos o más de ellos fue registrada en un 87.6%. En esta tabla, se describen los antibióticos de forma individual, sin asociaciones, por lo la suma de los porcentajes no está dirigido al 100%.

Se describen los casos de fallecimiento, los cuales fueron representados por el 21.7% de los pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico y enterocolitis neutropénica ingresados al área de terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría (n=10).

Figura 7. Casos de defunción



El 13.8% de los pacientes femeninos tenían 13 años al momento de diagnóstico de enterocolitis neutropénica; el 17.6% (n=3) de los pacientes masculinos contaban con la edad de 12 años al momento de ingreso a la UTIP por el diagnóstico de enterocolitis neutropénica.

El 44.8% de los pacientes femeninos (n=13) ingresaron con el diagnóstico de choque séptico (el diagnóstico más frecuente para su sexo), el sexo masculino reportó el 41.2% (n=7), ingresó a la unidad de cuidados intensivos con el diagnóstico de Choque séptico, el diagnóstico más común para su sexo. Tabla 5.

Tabla 5. Sexo y diagnóstico de ingreso a Unidad de Cuidados Críticos

		Diagnóstico UTIP			Total	
		Sepsis	Choque séptico	Disfunción multiorgánica		
Sexo	Femenino	n=	12	13	1	15
		% dentro de Sexo	41.3%	44.8%	3.4%	100.0%
		% dentro de Diagnóstico UTIP	60.0%	65.0%	25%	62.5%
	Masculino	n=	5	7	0	9
		% dentro de Sexo	28.4%	41.2%	0.0%	100.0%
		% dentro de Diagnóstico UTIP	33.3%	45.5%	0.0%	37.5%

Ambos sexos tuvieron como diagnóstico oncológico más frecuente leucemia aguda linfoblástica, con un 55.2% para mujeres (n=16) y un 58.8% (n=10) para masculinos. El 17.2% (n=5) de los pacientes femeninos falleció, en comparación el 29.4% de los pacientes masculinos falleció durante su ingreso en terapia intensiva pediátrica.

El 40.9% de los pacientes (n=9) con leucemia linfoblástica aguda presentó un grado de neutropenia menor a 100, cifra de neutropenia más frecuente para este diagnóstico.

Dentro del diagnóstico de ingreso a terapia intensiva el 50% (n=11) de los pacientes con diagnóstico de choque séptico tuvo un grado de neutropenia menor a 100, cifra de neutrófilos totales más común para el diagnóstico de choque séptico.

Se encontró que el 30% de los pacientes que fallecieron tuvieron el diagnóstico de choque séptico, seguido por el 16.7% de los pacientes fallecidos quienes tuvieron como sepsis. Cifras estadísticamente no significativas.

7. DISCUSIÓN

La enterocolitis neutropénica es una enfermedad caracterizada por un proceso inflamatorio con daño a la mucosa intestinal; clínicamente se manifiesta por fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal acompañados de neutropenia (neutrófilos totales menores de 1 500 células/ μ L); es una complicación de la quimioterapia en enfermedades oncológicas, principalmente en pacientes con leucemia.²⁰

Esta entidad se asocia principalmente con niños en tratamiento intensivo de leucemias durante la fase activa de la enfermedad y con menor frecuencia con tumores sólidos que reciben quimioterapia. En un lapso de 3 años, se evaluaron 64 casos de neutropenia febril dentro de la institución, algunas series de pacientes, como en el estudio de McCarville²², nos hablan de una frecuencia tan baja como del 2.6%; sin embargo M. Sherief²³ y colaboradores en su estudio del 2012, un estudio longitudinal en el cual se incluyeron 200 pacientes con distintos tipos de cáncer reportaron una incidencia de 16% de enterocolitis neutropénica en el total de su población, cifra más cercana a nuestro reporte.

Son pocos los estudios realizados que reporten por sexo la distribución de sus pacientes, M. Sherief,²³ en su estudio ya referido, reportó una frecuencia para sexo masculino de 46% frente a un 54% de los pacientes femeninos. Una serie de pacientes reportados en un estudio realizado a finales de los noventa²⁴, reportó una frecuencia para sexo femenino de 18.1% y para sexo masculino de 81.8%. Ambos estudios con cifras muy distintas para ambos sexos. Se necesitan nuevos estudios descriptivos que abarquen estos conceptos.

Se han reportado cohortes de pacientes en las que la edad media de presentación fue de 10 años.²² En esta publicación el reporte de los primeros tres síntomas más comunes fueron dolor abdominal (91%), fiebre (84%), diarrea en 72%; datos totalmente compatibles con nuestro reporte.

Los diagnósticos oncológicos más frecuentes reportados en el estudio fueron en orden Leucemia aguda linfoblástica, leucemia aguda mieloide y neuroblastoma.

Hasta nuestra exploración en los distintos buscadores, solo un registro publicado de los diagnósticos de terapia intensiva con los que ingresaron a esta área fue encontrado. Muñoz-Ramírez en su reporte de 2014, con una población estudiada de 116 pacientes con diagnóstico dentro de un periodo de diez años encontró que el diagnóstico de ingreso más común a la terapia intensiva en pacientes oncológicos fue choque séptico. Dato compatible con los resultados mostrados en este trabajo.

Ozcay, en su revisión del 2003, reportó que el 100% de los pacientes con diagnóstico de enterocolitis neutropénica tuvieron un grado de neutropenia menor a 100 cel/mm³.²⁵ En tanto al resultado de hemocultivos, la serie mostrada por M. Sherief, reporta un aislamiento del 100% del total de su población, resultados contrastantes con los nuestro, los agentes que más comúnmente se aislaron fueron *Klebsiella* y *S. aureus*, seguido por *E. Coli*. Datos que nuevamente contrastan con los nuestros.²³

A pesar de que se han publicado nuevas guías para el manejo antibiótico de estos pacientes, las evidencias todavía parecen poco claras al respecto.²⁶ Se ha propuesto que aquellos pacientes con fiebre y sospecha de sepsis se deben considerar como de alto riesgo y se debe de iniciar tratamiento antibiótico empírico incluyendo betalactámicos con actividad contra pseudomonas y actividad contra bacterias gran positivas. Esta línea de investigación queda propuesta, no se identificaron publicaciones con respecto al uso de antibióticos en los pacientes pediátricos con diagnóstico de enterocolitis neutropénica secundaria a toxicidad por quimioterapéuticos.²⁶

Encontramos que existe una equidad en la presentación del sexo en niños con diagnóstico exclusivo de leucemia linfoblástica aguda, que coincide con lo reportado por el registro nacional del cáncer en México coordinado por el Instituto Mexicano del Seguro Social.²⁷

Son pocos los estudios que describen la mortalidad de estos pacientes, el estudio de 2014 realizado por Muñoz-Ramírez²⁰, reporta una frecuencia de 33%, un porcentaje cercano a nuestras cifras. Resulta por tanto evidente el reporte e informe de este dato preciso con el fin de enriquecer las cifras, el conocimiento del mismo y así poder evitar cifras de mortalidad elevadas al identificar las causas más comunes de fallecimiento.

8. CONCLUSIÓN

Dentro de este trabajo realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, se buscó el registro de los agentes etiológicos más frecuentes en los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos, con diagnóstico oncológico y de colitis neutropénica.

Resulta importante mencionar que en gran parte de los pacientes no se logró identificar el microorganismo causante de la entidad descrita, lo que sugiere se necesitan mayores estudios de este tipo que notifiquen los gérmenes dentro de colitis neutropénica, así como la indagación de una correcta técnica de toma de cultivos y sembrado de los mismos.

Los gérmenes gram positivos más frecuentes que se encontraron en el estudio realizado, fueron en frecuencia similares al reportado en los estudios previos, siendo *E. faecium* el más frecuente aislado. Dentro de los gérmenes gram negativos, *P. auriginosa*, resultó ser la más frecuente. Sin embargo, como se ha mencionado, hay escasos estudios que reporten la frecuencia de los gérmenes aislados en estos pacientes con el diagnóstico de enterocolitis neutropénica, por lo que se deberá fomentar el reporte de las mismas.

Con respecto al uso de antibioticos durante la estancia en la Unidad de Terapia intensiva con el fin terapeutico de cobertura total de agentes causales en nuestro estudio se encontro que los mas utilizados son los glucopeptidos, carbapenemicos, cefalosporinas de 3er y cuarta generacion, mismo que siguen el enfoque propuesto para el tratamiento de choque septico.

De los distintos diagnosticos oncológicos la leucemia linfoblástica aguda fue la neoplasia más frecuente (66.7%), el género femenino fue el más prevalente en una serie de pacientes con enterocolitis neutropénica atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

La edad más frecuente de diagnóstico fue de 11 y 12 años, con un 12.5% para cada uno. El síntoma más frecuente sigue siendo dolor abdominal. Lamentablemente el 21.7 % falleció por este diagnóstico.

Dentro de los diagnósticos de ingreso a la terapia intensiva, el choque séptico sigue siendo el principal de ellos, lo que refleja la importancia para el pediatra y el

intensivista pediatra de la detección temprana de los signos y síntomas, así como los antecedentes del paciente, con el fin de tener un diagnóstico precoz y así actuar de forma temprana para evitar complicaciones. Sin embargo, esto no exenta que la enterocolitis neutropénica pueda tener múltiples complicaciones, por tanto debe ser considerada como una enfermedad grave.

Se deben de realizar más estudios acerca de este tema que engloben el tratamiento y los distintos antibióticos, con el fin de realizar contrastes y comparaciones y así enriquecer el conocimiento de este tema y así lograr detección temprana y disminución de los distintas complicaciones y mortalidad de enterocolitis neutropénica en los pacientes oncológicos ingresados al área de terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría.

9. BIBLIOGRAFIA

1. M. Murray Hurtado, R. López, J. Rodríguez Luis, C. Villafruela Alvarez, A. Bonilla Arjona. Enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer: nuestra casuística y revisión de la literatura Boletín pediatría 2008; 48: 128-136
2. Bravo M, Tordecilla J, Emparanza E, Campbell M, Vildosola J. Enterocolitis ileocecal aguda (tiflitis) en pacientes con neutropenia asociada a quimioterapia. Rev. Chil. Pediatr 1988; 6: 369-73
3. Bavaro M. Neutropenic enterocolitis. Current Gastroenterology Reports 2002; 4: 297–301.
4. Dávila M. Neutropenic enterocolitis. Current Opinion in Gastroenterology 2006; 22: 44–7.
5. Sundell, et al. Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. Acta Pædiatrica 2012; 101: 308–12.
6. Moran H, Yaniv I, Ashkenazi S, Schwartz M, Fischer S, Levy I. Risk factors for typhlitis in pediatric patients with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31: 630–34.
7. Carlos H. Barcenas and Nuha K. Ibrahim (2012). Chemotherapy–Induced Colitis, Colitis, Dr Fukata (Ed.), InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/colitis/chemotherapyinduced-colitis>.
8. Bayramoglu A, Cakir Z, Saritemur M, Citirik F, Emet M. A rare cause of acute abdomen for which broad-spectrum antibiotics should be initiated in emergency service: typhlitis. American Journal of Emergency Medicine 2014; 1-3.
9. Durán E, Lujano L, Ornelas E, Abdo J. Enterocolitis neutropénica. Rev Med Hosp Gen Mex 2010; 73: 202-8.
10. Cuevas M, Herrera I, Romero B, Suarez P, Valadez M. Hallazgos tomográficos de enterocolitis neutropénica. Anales de Radiología México 2010; 4: 163-7.
11. Charua L, et al. Colitis neutropénica. Revista Mexicana de coloproctología 2005; 11: 19-22.
12. Gorschluter_M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Ingo G. Schmidt-Wolf, Sauerbruch T, Glasmacher A. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. Eur J Haematol 2005; 75: 1–13.
13. Wach M, Dmoszynska A, Wasik-Szczepanek E, Pozarowski A, Drop A, Szczepanek D. Neutropenic enterocolitis: a serious complication during the treatment of acute leukemias. Ann Hematol 2004; 83: 522–6

14. Safdar A, Granwehr B, Harold S, DuPont H. Neutropenic Enterocolitis and Clostridium difficile Infections Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases. Current Clinical Oncology 2011: 181-8.
15. Li K, Zheng S, Dong K, Gao Y, Wang H, Liu G, Gao J, Xiao X. Diagnosis and outcome of neutropenic enterocolitis: experience in a single tertiary pediatric surgical center in China. Pediatr Surg Int 2011; 27: 1191–5.
16. Martínez L, Sastre A, Ortega L, Fernández A, López J, Vallejo D, Perdiguero M, Velasco B, Díez R, Lobato R, Tovar J. La enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer. An Esp Pediatr 1997; 46: 367-71.
17. Shafey A, Ethier M, Traubici J, Naqvi A, Sung L. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Enteritis, Typhlitis, and Colitis in Children With Acute Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2013; 35: 514–7.
18. Shamberger R, Weinstein H, Delorey M, Levey R. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. Cancer. 1986; 57: 603-9.
19. Van de Wetering M, Kuijpers T, Taminiou J, ten Kate F, Caron H. Pseudomembranous and neutropenic enterocolitis in pediatric oncology patients. Support Care Cancer 2003; 11: 581–6.
20. Mireya Muñoz-Ramírez, Horacio Márquez-González, Patricia Zárate-Castañón, Martha Patricia Márquez-Aguirre. Experiencia de diez años de la enterocolitis neutropénica en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediatr Mex 2014;35:381-387
21. Enterocolitis Neutropénica en Niños. Fernández-Sarmiento Jaime, Casas Carolina and Godoy Javier. Vol. 13 No. 3: 10
22. McCarville M, Adelman C, Chenghong L, Xiaoping X, L. Furman W, Razzouk B, et. al. *Typhlitis in Childhood Cancer*. CANCER July 15, 2005 / Volume 104 / Number 2
23. M. Sherief L, Mohamed-Kamal N, Gohar M, Gohar G. *Diarrhea in neutropenic children with cancer: An Egyptian center experience, with emphasis on neutropenic enterocolitis*. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology/Apr-Jun 2012/vol. 33/Issue 2.
24. Yogesh J, Laxman S, Raman K. *Neutropenic enterocolitis in children with acute Lymphoblastic leukemia*. Pediatric Hematology and Oncology, 17:99± 103, 2000.

25. Ozçay F, Kayiran S, Ozbek N. *Successful medical management of neutropenic enterocolitis (typhlitis) in a child with acute lymphoblastic leukemia*. Turk J Pediatr. 2003 Jul-Sep; 45(3):248-50.
26. Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, Frange P, et. al. *Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF)*. Schnell et al. Ann. Intensive Care (2016) 6:90. DOI 10.1186/s13613-016-0189-6.
27. Mireya Muñoz-Ramírez, Horacio Márquez-González, et. al. *Factores asociados con mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y enterocolitis neutropénica, atendidos en una unidad de cuidados intensivos*. Acta Pediatr Mex 2014;35:280-288.