



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"



HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
"EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS"

TESIS

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
EN LA ATENCIÓN DEL NIÑO CON COLITIS NEUTROPÉNICA
DURANTE EL PERÍODO 2017-2018

PRESENTA:

ITZEL GUADALUPE AGUILAR FERNÁNDEZ
MÉDICO RESIDENTE

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

DIRECTOR DE TESIS:

SILVIA CHÁVEZ GALLEGOS
MEDICA ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIATRICA

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO DICIEMBRE 2020

HOJA DE FIRMAS

DR. FRANCISCO VARGAS SAUCEDO
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y
TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA
DIRECTOR DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA

DIRECTOR DE TESIS
SILVIA CHÁVEZ GALLEGOS
MEDICA ESPECIALISTA EN ONCÓLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA

DR. ANTONIO SÁNCHEZ SÁNCHEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA

DR. JOSÉ LUIS MARTÍNEZ TOLEDO
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA

DEDICATORIA

A mi mamá Estela Fernández Durán

A mis hermanos Juan Miguel, Ulises, Claudia
Alejandra

A mi tío Rommel Fernández Durán

Itzel Guadalupe Aguilar Fernández

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar gracias primeramente a Dios, ya que gracias a él he logrado concluir mi carrera.

A mi mamá:

si hay algo que sé hacer bien es por ti y cuando llega la recompensa por un esfuerzo no puedo dejar de recordar tu cercanía, complicidad, tu ejemplo.

Que esta sea la recompensa a tantos años de entrega y desvelos.

Gracias por tu inagotable apoyo.

A mis hermanos:

por sus palabras, confianza y brindarme el tiempo necesario para realizarme profesionalmente.

Tío Rommel:

Detrás de este logro está tu apoyo, confianza y cariño.

JRTB:

Por los mensajes de aliento y tu excelente manera de instruirme para afrontar las verdades de esta vida.

A mis amigos Alejandro, Berenice, Diana Liz, Jorge Luis, Paulina, Salvador por cada lección aprendida a su lado, cada alegría y cada lágrima que compartimos.

A mi asesor de tesis Dra. Silvia Chávez Gallegos, por haber confiado en mí, por su ayuda, esfuerzo y amistad.

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Incidencia de colitis neutropénica por sexo.....	31
Tabla 2. Distribución de los casos por grupo etario.....	33
Tabla 3. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad.....	33
Tabla 4. Enfermedad de base de la colitis neutropénica.....	34
Tabla 5. Distribución de los casos por lugar de origen.....	35
Tabla 6. Principales manifestaciones clínicas de la colitis neutropénica.....	37
Tabla 7. Grados de neutropenia por cuantificación de neutrófilos.....	38
Tabla 8. Pacientes con anemia.....	39
Tabla 9. Pacientes que cursaron con trombocitopenia.....	40
Tabla 10. Principal alteración de imagen reportada en los pacientes con colitis neutropénica.....	41
Tabla 11. Principales microorganismos aislados en los cultivos.....	42
Tabla 12. Sensibilidad y resistencia a los antibióticos.....	43
Tabla 13. Grados de colitis neutropénica con la que cursaban los pacientes estudiados.....	44
Tabla 14. Estado socioeconómico como factor de riesgo en pacientes con colitis neutropénica.....	45
Tabla 15. Fase de tratamiento en que se presentó la colitis neutropénica.....	46
Tabla 16. Distribución de la evolución de los casos con colitis neutropénica...	47

FIGURAS

Figura 1. Incidencia de colitis neutropénica por sexo.....	32
Figura 2. Distribución de los casos por grupo etario.....	33
Figura 3. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad.....	34
Figura 4. Enfermedad de base de la colitis neutropénica.....	35
Figura 5. Distribución de los casos por lugar de origen.....	35
Figura 6. Principales manifestaciones clínicas de la colitis neutropénica.....	37
Figura 7. Grados de neutropenia por cuantificación de neutrófilos.....	38

Figura 8. Pacientes con anemia.....	39
Figura 9. Pacientes que cursaron con trombocitopenia.....	40
Figura 10. Principal alteración de imagen reportada en los pacientes con colitis neutropénica.....	41
Figura 11. Principales microorganismos aislados en los cultivos.....	42
Figura 12. Sensibilidad y resistencia antimicrobiana.....	43
Figura 13. Grados de colitis neutropénica con la que cursaban los pacientes estudiados.....	45
Figura 14. Estado socioeconómico como factor de riesgo en pacientes con colitis neutropénica.....	46
Figura 15. Fase de tratamiento en que se presentó la colitis neutropénica.....	47
Figura 16. Distribución de la evolución de los casos con colitis neutropénica..	48

INDICE

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	5
TABLAS.....	5
FIGURAS.....	5
RESUMEN.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	12
2. ANTECEDENTES.....	13
3. MARCO TEÓRICO.....	14
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
6. JUSTIFICACIÓN.....	20
7. HIPOTESIS.....	21
8. OBJETIVOS.....	21
Objetivo primario.....	21
Objetivo secundario.....	21
9. MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
10. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	27
11. RESULTADOS.....	30
12. DISCUSION.....	48
13. CONCLUSIONES.....	51
14. RECOMENDACIONES.....	51
15. BIBLIOGRAFIA.....	52
16. ANEXO.....	55

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EN LA ATENCIÓN DEL NIÑO CON COLITIS NEUTROPÉNICA DURANTE EL PERÍODO 2017-2018

RESUMEN

La presente tesis tiene como finalidad analizar la experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la atención del niño oncológico con colitis neutropénica. Así mismo se logrará estimar la incidencia de colitis neutropénica por edad, sexo, patología de base y lugar de origen. Podremos identificar las principales manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio clínico e imagen en los niños estudiados. Además identificaremos el agente patógeno causal, sensibilidad y resistencia antimicrobiana más común en nuestra institución, así como los grados de colitis neutropénica por cuantificación de neutrófilos y reacción adversa. De esta manera se podrá describir el tratamiento y evolución de los casos incluidos.

Material y métodos: es un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal; se revisaron en forma retrospectiva los expedientes de pacientes pediátricos con cáncer en tratamiento que ingresaron con diagnóstico de colitis neutropénica al servicio de Oncología del Hospital Infantil de Morelia durante el periodo 2017-2018 para recabar la incidencia de esta complicación y los factores de riesgo relacionados.

Resultados: se trataron durante el periodo de estudio, un total de 107 pacientes con procesos malignos, de los cuales se diagnosticaron 20 casos de colitis neutropénica ya que cumplieron los criterios diagnósticos. Seis de los pacientes fallecieron. El resto de los niños se recuperaron con tratamiento médico.

Conclusiones: La investigación realizada determina que hubo 20 casos estudiados (tasa de incidencia de 20.5%) con patología oncológica que presentaron como complicación colitis neutropénica, de estos el grupo etario más afectado en nuestra institución fueron los preescolares y escolares con un 35% respectivamente, prevaleciendo el sexo femenino 60%.

Las neoplasias hematológicas más asociadas son la leucemia linfoblástica aguda que representa el 50%. El cuadro clínico característico de la colitis neutropénica encontrado fue dolor abdominal y fiebre. De los casos estudiados, se reportó neutropenia grave al momento del diagnóstico en el 85%. De los agentes farmacéuticos utilizados en las terapias multimodales para el tratamiento de las neoplasias, se reportó con mayor incidencia la Vincristina y el Etoposido. La mortalidad obtenida en el estudio es menor comparada con la literatura existente, se registraron 6 defunciones (tasa de incidencia del 30%).

Palabras clave: Enterocolitis; Colitis; Tiflitis; Cáncer; Neutropenia; Síndrome ileocecal.

MORELIA CHILDREN'S HOSPITAL EXPERIENCE IN THE CARE OF
CHILDREN WITH NEUTROPENIC COLITIS DURING THE PERIOD
2017-2018

ABSTRACT

The purpose of this thesis is to analyze the experience of the Morelia Children's Hospital in caring for cancer children with neutropenic colitis. Likewise, it will be possible to estimate the incidence of neutropenic colitis by age, sex, underlying pathology and place of origin. We will be able to identify the main clinical manifestations, clinical laboratory and imaging alterations in the children studied. In addition, we will identify the most common causal pathogen, antimicrobial resistance and sensitivity in our institution, as well as the degrees of neutropenic colitis by neutrophil quantification and adverse reaction. In this way, the treatment and evolution of the included cases can be described.

Material and methods: it is an observational, descriptive, cross-sectional study; The records of pediatric cancer patients under treatment who were admitted with a diagnosis of neutropenic colitis to the Oncology service of the Children's Hospital of Morelia during the period 2017-2018 were retrospectively reviewed to collect the incidence of this complication and related risk factors.

Results: During the study period, a total of 107 patients with malignant processes were treated, of which 20 cases of neutropenic colitis were diagnosed since they met the diagnostic criteria. Six of the patients died. The rest of the children recovered with medical treatment.

Conclusions: The research carried out determines that there were 20 cases studied (incidence rate of 20.5%) with oncological pathology that presented neutropenic colitis as a complication, of these the most affected age group in our institution were preschool and schoolchildren with 35% respectively, female sex prevailing 60%.

The most associated hematological neoplasms are acute lymphoblastic leukemia, which accounts for 50%. The characteristic clinical picture of neutropenic colitis found was abdominal pain and fever. Of the cases studied, severe neutropenia was reported at the time of diagnosis in 85%. Of the pharmaceutical agents used in multimodal therapies for the treatment of neoplasms, Vincristine and Etoposide were reported with the highest incidence. The mortality obtained in the study is lower compared to the existing literature, 6 deaths were registered (incidence rate of 30%).

Keywords: Enterocolitis; Colitis; Typhlitis; Cancer; Neutropenia; Ileocecal syndrome.

1. INTRODUCCIÓN

La Colitis Neutropénica, también conocida como síndrome ileocecal, colitis agranulocítica o enterocolitis necrozante; es una entidad patológica caracterizada por inflamación transmural de los intestinos en pacientes neutropénicos que están experimentando mielosupresión severa.⁽³²⁾

Su incidencia varía desde 1 a 26%, siendo el pronóstico devastador, la tasa de mortalidad asociada es alta (50%) de los casos, secundario a complicaciones como perforación intestinal, hemorragia no controlada o sepsis grave.⁽³²⁾ Los factores de riesgo implicados son la lesión de la mucosa relacionada con fármacos, las citopenias (particularmente la neutropenia), coagulación intravascular disemina y terapia con esteroides. Éstos últimos debido a que retardan la cicatrización de las heridas, causan hiperglucemia, alteran la inmunidad celular y humoral, deterioran la integridad de la mucosa y disminuyen la resistencia a patógenos.

Dentro de los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de ésta condición se encuentra un nadir de quimioterapia prolongado con un recuento de neutrófilos por debajo de 500/uL, así como algunos fármacos de quimioterapia entre los que se encuentra la Citarabina, Metotrexate, esteroides, etc.;⁽¹⁷⁾ el síntoma más común es el dolor abdominal y fiebre representada en el 90% de los casos; el cual representa un reto diagnóstico.⁽¹²⁾

Todo ello permitirá un daño en la mucosa intestinal, facilitando la invasión y proliferación de microorganismos así como la producción de endotoxinas bacterianas. El aporte sanguíneo limitado y la exposición bacteriana harán posible que sea la región cecal la más afectada.

El diagnóstico de esta condición se realiza en base a criterios clínicos e imagen, en la actualidad el método de imagen de elección es la tomografía axial computarizada. Sin embargo, la alta cantidad de radiación emitida durante

el estudio y la poca accesibilidad de los aparatos de tomografía hace prioritaria la búsqueda de otros métodos diagnósticos entre los que se encuentra la ultrasonografía.

Desafortunadamente, aún existe controversia entre la especificidad, sensibilidad y valor predictivo del mismo Vs la tomografía ante ciertos hallazgos diagnósticos, así como probabilidades del diagnóstico temprano de las complicaciones asociadas a la patología.

2. ANTECEDENTES

En el año de 1933 Cooke ⁽³⁾; en este año se remontan las primeras asociaciones entre la neutropenia y la colitis neutropénica, quién observó que algunos niños que morían por leucemia aguda presentaban lesiones a nivel intestinal caracterizadas como perforación, úlceras y hemorragias en la mucosa del ciego.

Años más tarde en 1954 Prolla y Kisner ⁽⁴⁾ también mencionaron las mismas lesiones y complicaciones en los pacientes con diagnóstico de leucemias.

En 1970 Wagner ⁽⁷⁾ describió por primera vez una infección necrozante en el ciego de autopsias realizadas en niños que padecieron leucemia y la denominó “tiflitis”.

Finalmente en un análisis retrospectivo de casos realizados por Sloas y colaboradores entre 1962 y 1992 ⁽¹⁵⁾ donde se encontró el diagnóstico de tiflitis en 24 de 6,911 pacientes tratados por cáncer se pudo determinar la relación existente entre la presentación de la sintomatología y el uso de algunos medicamentos de quimioterapia como lo son la Citarabina y Etopósido.

3. MARCO TEÓRICO

El cáncer en pacientes pediátricos y en la adolescencia constituye un problema de suma importancia, representa la primera causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años de edad. Se presentan de 5 000 a 6 000 casos nuevos al año (25-30%). Con una prevalencia de 20 000 casos anuales. El 65% de estos pacientes se diagnostican en una etapa avanzada de la enfermedad. Su sobrevida global a 5 años es <40%. Reportes internacionales muestran que en Latinoamérica, México es el país con mayor tasa de mortalidad por leucemias hasta un 52% de los casos. ⁽¹⁾

En el año 2003 el Hospital Infantil de Morelia en conjunto con el "Programa de gratuidad para la prestación de servicios de atención médica integral y suministro de medicamentos, para niños del estado de Michoacán con padecimientos de cáncer", convirtió el servicio de hemato-oncología en el primer departamento con tratamiento oncológico gratuito en México. ⁽²⁾

A principios del siglo pasado se reconoció la asociación entre enteropatía y leucemia. Cooke ⁽³⁾ en 1933 observó que los niños muertos por leucemia aguda presentaban perforación intestinal, úlceras y hemorragia en la mucosa del ciego. Prolla y Kirsner ⁽⁴⁾ en 1964 destacaron la elevada frecuencia de estas lesiones en intestino. Probablemente el proceso patológico de los primeros informes es el que actualmente llamamos enterocolitis neutropénica. Los sinónimos son síndrome ileocecal ⁽⁵⁾, enteropatía necrosante ⁽⁶⁾, tiflitis ⁽⁷⁾, lesión agranulocítica ⁽⁸⁾ y colitis neutropénica. ⁽⁹⁾

La tiflitis ("Typhon" en griego= ciego) es la inflamación del ciego. Wagner ⁽⁷⁾ en 1970 introdujo este término para describir un proceso inflamatorio con lesiones necróticas en niños tratados por leucemia. Cuando involucra el apéndice, se designa como "síndrome ileocecal" Bierman ⁽⁵⁾. Actualmente estos nombres no se emplean, ya que el daño de la mucosa puede afectar cualquier parte del intestino. ⁽⁷⁾

Amromin y Solomon ⁽⁶⁾ en 1962 introdujeron el término "enteropatía necrosante" que describe mejor que los términos anteriores el proceso de la

enfermedad: el ciego, el colon, el intestino delgado, el recto y el esófago muestran ulceración de la mucosa, hemorragia en la submucosa, invasión bacteriana y grados variables de necrosis parietal.

Moir ⁽⁹⁾ en 1976 señaló que la neutropenia es el factor principal para desencadenar esta entidad; le llamó colitis neutropénica. En la actualidad el término aceptado mundialmente, que refleja la localización anatómica e intenta describir la patogenia de la enfermedad es enterocolitis neutropénica.

La frecuencia de la enterocolitis neutropénica no se conoce. Para unos investigadores varía entre 1 y 46% con una frecuencia de 1.9 por 1000 niños con cáncer. ⁽¹⁰⁾

Durante los años 70, la colitis neutropénica sólo se diagnosticaba en la autopsia. Moir y Bale ⁽⁹⁾ realizaron 50 autopsias consecutivas en niños leucémicos fallecidos en inducción o reinducción con quimioterapia, en quienes la complicación más frecuente fue colitis neutropénica en 46% de los casos, que fue factor significativo de la muerte en 38%.

En una serie de 197 autopsias de niños con leucemia, Wagner y Cols ⁽⁷⁾ encontraron colitis necrosante del ciego en 10%; Katz y Cols ⁽¹¹⁾ la identificaron en 24% de 170 autopsias de niños con leucemia, cifra similar a lo publicado en México. ^(12, 13, 14)

En los últimos diez años aumentó la frecuencia de esta patología debido a que la tasa de curación de las leucemias aumentó a 70% gracias a protocolos de tratamiento más agresivos, a un mejor conocimiento de esta entidad y a métodos diagnósticos más útiles. ^(15, 16, 17) Hoy día se hace el diagnóstico clínico de colitis neutropénica en la mayoría de los casos. ⁽¹⁵⁾

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 aguda en especial de estirpe mieloide (40%-60%), durante la terapia de inducción y menor incidencia en quienes recibieron quimioterapia

para tumores sólidos como arabinósidos de citosina, daunorrubicina, vincristina.⁽¹⁾ Cabe hacer mención que también se ha presentado en el tratamiento de otras neoplasias hematológicas y de tumores sólidos en los que se emplea agentes como ciclofosfamida, prednisona, metotrexate, etopósido, taxanos, carboplatino, cisplatino, gemcitabina y 5-fluorouracilo.^(10, 18, 19)

En México, la mayoría de los estudios se limita a informes de caso.

La colitis neutropénica es una enfermedad heterogénea con un amplio rango de presentación clínica que puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal, con gravedad variable.⁽²⁰⁾

El diagnóstico de colitis neutropénica sigue siendo un reto ya que los síntomas son inespecíficos. Se debe tener un alto índice de sospecha en niños neutropénicos que presentan fiebre dolor abdominal, aumento del grosor de la pared intestinal. En la práctica puede ser difícil diferenciar la colitis neutropénica de otras condiciones gastrointestinales infecciosas y no infecciosas. Los síntomas a menudo se presentan 10 a 14 días después del inicio de la quimioterapia.⁽²¹⁾

Un paciente con neutrófilos absolutos menores de 500/mm³ con dolor abdominal y fiebre es muy probable que curse con colitis neutropénica. Los signos y síntomas más comunes en pediatría de acuerdo a una de las series más grandes McCarville y cols⁽²⁷⁾ son: dolor abdominal (91%), fiebre (84%), distensión (82%), náuseas (75%), diarrea (72%), vómito (68%) y disminución de los ruidos intestinales (62%). A pesar de lo anterior, la sintomatología es tan variada que estudios postmortem revelan hallazgos de colitis en 10%-26% de los pacientes con leucemia aguda sin haber presentado manifestaciones clínicas claras. Dentro de los hallazgos paraclínicos Moran y Cols^(21,22) reportaron hipokalemia, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia, como las alteraciones bioquímicas más frecuentes en pacientes con colitis neutropénica.

El ciego es la porción del intestino que más frecuentemente se afecta por su distensibilidad y flujo sanguíneo limitado, le siguen el colon ascendente y descendente, íleon y otras partes del intestino delgado.

El desarrollo de la enfermedad parece resultar de la combinación de múltiples factores: los efectos citotóxicos de los fármacos quimioterápicos, neutropenia, trombocitopenia y en algunos casos infiltración neoplásica de la pared intestinal (que durante el tratamiento quimioterápico lleva a ulceración) pueden llevar a lesión que resulta en disrupción de la mucosa intestinal. Todos estos factores facilitan la multiplicación de bacterias y producción de endotoxinas a nivel local, con subsecuente bacteriemia, necrosis y hemorragia. Macroscópicamente, el primer cambio consiste en la aparición de edema en la mucosa intestinal que llega a comprometer toda la pared, facilitando el desarrollo de hipoperfusión. Luego, aparecen ulceraciones en mucosas, hemorragia focal y necrosis transmural que finalmente favorecen la translocación bacteriana y la perforación intestinal. Microscópicamente, se evidencia edema, ausencia de leucocitos en la pared intestinal, congestión vascular de la mucosa y en algunos casos necrosis focal o extensa, acompañada de hemorragia a nivel de la submucosa, colonización bacteriana y en ocasiones colonización por hongos. ⁽²⁰⁾

Dada la gran variedad de microorganismos que se han aislado, no se puede definir un agente causal específico, se podría considerar una probable etiología polimicrobiana. En pacientes intervenidos quirúrgicamente se han aislados bacilos Gram negativos, cocos Gram positivos, enterococos, *Clostridium* spp y citomegalovirus. Los hongos (*Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*) son causa de colitis neutropénica hasta en 6.2% de los casos. La bacteriemia y fungemia se señalan frecuentemente. ^(22. 23)

Se ha considerado que dada la forma de presentación y la rápida progresión de la enfermedad no es fácil llegar a un diagnóstico temprano. Es por esto que debe hacerse una detallada historia clínica haciendo especial énfasis en las manifestaciones gastrointestinales, tiempo de evolución y datos de última quimioterapia recibida.

En el examen físico se deben buscar signos de hipoperfusión tisular; alteraciones del sensorio y del llenado capilar, taquicardia ó diferencias entre pulsos centrales y periféricos, como los primeros signos sugestivos de choque compensado y que requieren intervención inmediata. El hallazgo de hipotensión en niños es un signo tardío de choque. Al mismo tiempo, debe realizarse un tamizaje de infección que incluya hemograma para evaluar la severidad de la neutropenia, anemia y trombocitopenia. Es imprescindible contar con marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, procalcitonina, y en algunos centros IL-8. Deben tomar hemocultivos, electrolitos, función renal y hepática. ⁽²⁰⁾

En general la estabilidad hemodinámica del paciente es de suma importancia para escoger la modalidad de imagen a utilizar; la TAC de abdomen contrastada (imagen de elección) y la ecografía abdominal son el pilar del diagnóstico imagenológico. La radiografía de abdomen tiene utilidad limitada ya que muestra hallazgos inespecíficos. Dentro de los hallazgos imagenológicos el grosor de la pared intestinal se ha utilizado como criterio diagnóstico para colitis neutropénica un diámetro de pared intestinal mayor de 4 mm. ⁽²⁴⁾

La mayoría de los pacientes se benefician del tratamiento conservador consistente en reposo intestinal, sonda nasogástrica, soporte nutricional parenteral, analgesia y cubrimiento antibiótico de amplio espectro. Sin embargo la intervención quirúrgica aunque infrecuente, se limita a los casos que evolucionan a perforación intestinal, peritonitis o hemorragia gastrointestinal que persista a pesar de la corrección de la coagulopatía. ^(20, 21,22)

La mortalidad de la enterocolitis neutropénica varía de 50% a 100%. Según varios informes, la mortalidad es mayor cuando los pacientes, se conducen a cirugía sin una completa justificación, en comparación con aquellos que se les ofrece un manejo conservador. Se han señalado cifras de mortalidad más altas en pacientes con neoplasias hematológicas. También se ha descrito que la mortalidad es mayor en mujeres (50%) que en hombres (28%). La principal muerte se debe a perforación intestinal y sepsis. ⁽²⁰⁾

De acuerdo a la enfermedad primaria, los procesos intercurrentes y las complicaciones derivadas de la neutropenia en los pacientes oncológicos pueden causar cuadros que asemejan un abdomen agudo. Esta fuente de información amerita un estudio científico, estadístico así como identificar el impacto que produce esta patología en nuestra población pediátrica.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con colitis neutropénica atendido en el Hospital infantil de Morelia?

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital Infantil de Morelia no se ha realizado un estudio en forma sistemática que nos permita indagar sobre la incidencia de enterocolitis neutropénica, identificar la patología oncológica más frecuente que la desarrolla, conocer la epidemiología y microbiología de los procesos infecciosos e identificar factores determinantes que presenten nuestros pacientes. Que nos ayudaran a responder las siguientes preguntas:

- I. ¿Cuál es la incidencia de colitis neutropénica por edad, sexo, patología de base y lugar de origen?
- II. ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio e imagen en los niños estudiados?
- III. ¿Cuál es el agente patógeno causal, sensibilidad y resistencia antimicrobiana?
- IV. ¿Qué grado de colitis neutropénica tienen los niños estudiados?
- V. ¿Cuál es el tratamiento y evolución de los casos incluidos?

6. JUSTIFICACIÓN

MAGNITUD DEL PROBLEMA ESTUDIADO

La presencia de colitis neutropénica, constituye una complicación frecuente en esta población y se vuelve una verdadera emergencia infectológica. Las infecciones en este grupo de pacientes producen una significativa morbi-mortalidad, por lo que su reconocimiento y tratamiento oportuno y eficaz ayudará a mejorar la sobrevida de estos enfermos. Por lo anterior consideramos necesario el analizar la epidemiología y las variables asociadas a las complicaciones infecciosas que presentan los pacientes tratados en nuestra institución.

Posterior a este análisis emitir si las recomendaciones terapéuticas constituyen una mejora continua en el tratamiento y sobrevida de los pacientes. Valorar la respuesta a los tratamientos antibióticos empíricos empleados.

TRASCENDENCIA

El identificar de manera oportuna a los pacientes con colitis neutropénica representa una medida que garantice una mayor sobrevida y evitar el menor número de complicaciones.

VULNERABILIDAD

Cuando la colitis neutropénica se diagnóstica de manera oportuna y cuenta con garantía del tratamiento se mejora el éxito en la recuperación de niños con enfermedad oncológica.

CONTRIBUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN A LA SOLUCIÓN DEL PROBLEMA ESTUDIADO

Esta investigación aporta información sistematizada, confiable sobre la frecuencia de colitis neutropénica, así como factores de riesgo, tratamiento y evolución lo cual permitirá mejorar la atención y el pronóstico de los pacientes oncológicos y de esta manera aportar información para promover el establecimiento de un protocolo de atención intrahospitalario.

FACTIBILIDAD

El estudio es factible ya que se cuenta con registros en el servicio de oncología del hospital infantil de Morelia, de niños de todo el estado y estados vecinos a Michoacán, obteniendo información a través de los expedientes clínicos y de las bases de datos que realiza el departamento de servicio social en ésta área.

7. HIPOTESIS

La incidencia de enterocolitis neutropénica en el hospital infantil de Morelia es una complicación poco frecuente, pero con alta mortalidad que se presenta en pacientes sometidos a tratamiento con dosis altas de quimioterapia; es difícil señalar a un agente microbiológico causal específico ya que todos o la mayoría de los pacientes que la desarrollan cuentan previamente con tratamiento antimicrobiano prescrito para el manejo de la neutropenia.

8. OBJETIVOS

Objetivo General:

Analizar la experiencia del hospital Infantil de Morelia en la atención del niño oncológico con colitis neutropénica durante el periodo 2017-2018.

Objetivos Específicos:

- 1.- Estimar la incidencia de colitis neutropénica por edad, sexo, patología de base y lugar de origen.
- 2.- Identificar las principales manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio e imagen en los niños estudiados.
- 3.- Determinar el agente patógeno causal, sensibilidad y resistencia antimicrobiana.
- 4.- Identificar los grados de colitis neutropénica por cuantificación de neutrófilos y reacción adversa.
- 5.- Describir el tratamiento y evolución de los casos incluidos.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de diseño

Se trató de un diseño observacional, retrospectivo, longitudinal, sin riesgo.

Sitio

Servicio de oncología pediátrica del Hospital Infantil de Morelia

Periodo

Enero 2017 a Diciembre 2018

Población objeto de estudio

Todos los niños y niñas registradas como pacientes por el servicio de oncología en el hospital infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, obteniendo información a través de los expedientes clínicos de los pacientes y de las bases de datos que realizan el departamento de servicio social en ésta área.

Criterios de inclusión

- 1) Pacientes de ambos géneros y cualquier grupo pediátrico con patología oncológica, tanto neoplasia hematológica como tumor sólido, en cualquier estadio de la enfermedad con diagnóstico de sospecha principal de colitis neutropénica.
- 2) Pacientes de ambos géneros y cualquier grupo pediátrico con patología oncológica, tanto neoplasia hematológica como tumor sólido que fueron ingresados bajo cualquier sospecha diagnóstica pero que durante su hospitalización se hizo el diagnóstico de Colitis Neutropénica.
- 3) Confirmación de diagnóstico de Colitis Neutropénica por métodos clínicos, radiológicos o quirúrgicos.

Criterios de exclusión

- 4) Pacientes con expediente incompleto, que no contengan las variables de estudio.

Criterios de eliminación

- 5) Pacientes pediátricos con patología oncológica en fase terminal
- 6) Pacientes en cuidados paliativos.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	MEDICION (OPERACIONALIZACION)
Colitis neutropenica	Síndrome clínico que se desarrolla en pacientes con neutropenia, habitualmente inmunosuprimidos; la neutropenia usualmente es secundaria al empleo de altas dosis de agentes quimioterápicos, a diversas patologías o fármacos.	Cualitativa nominal	Patología oncológica Recibir tratamiento con quimioterapia. Clínica: dolor y distensión abdominal. Laboratorio: neutropenia *Leve: >1500 céls/microL *Moderada: 1000 a 1500 céls/microL *Grave: 500-1000 céls/microL
Edad	Tiempo de vida a partir del nacimiento	Cuantitativa discontinua	1.-Neonatal: 0-28 días 2.-Lactante menor: 1m-12m 3.-Lactante mayor: 1-2 años 4.-Preescolar: 2-5 años 5.-Escolar: 6-11 años 6.-Adolescente: 11-12 a 18 años
Patología de base	Entidad nosológica que da origen a la colitis neutropenica	Cualitativa Ordinal	Enfermedades <u>*Hematológicas:</u> -Leucemia Linfoblástica Aguda -Leucemia Mieloide -Otros <u>*Tumores sólidos</u> -Linfomas -Sistema Nervioso Central -Óseos -Renales -Otros
Lugar de residencia	Municipio donde vive el paciente.	Cualitativa nominal	Nombre de cada uno de los municipios de Michoacán y otros estados.
Manifestaciones clínicas	Principales síntomas y signos de la colitis neutropenica.	Cualitativa nominal	*Dolor abdominal *Fiebre *Distensión abdominal *Hipotermia

			*Hematemesis *Choque/Irritación peritoneal/ perforación intestinal. *Otras
Alteraciones en estudios de laboratorio	Valores anormales en la determinación de neutrófilos totales.	Cuantitativa discontinua	Clasificación de Neutropenia: -Leve 1500-1000 células/mm3 -Moderada 1000-500 células/mm3 -Grave <500 células/mm3 *Trombocitopenia: <150,000 *Anemia: -Grado I: 10-13 mg/dL -Grado II: 8-9.9 mg/dL -Grado III: 6-7.9mg/dL -Grado IV: <6 mg/dL
Alteraciones de imagen	Cambios identificados por de estudios imagen.	Cualitativa nominal	*Radiografía de abdomen de pie y decúbito -Niveles hidroaéreos -Aumento en el grosor de las paredes intestinales -Edema interasa -Gas libre en zona hepática ante perforación intestinal *Ultrasonografía abdominal -Grosor de la pared intestinal es mayor de 4 mm -Gas intestinal -Liquido libre *Tomografía axial computada: -Liquido libre en cavidad -Dilatación del ciego -Cambios inflamatorios en tejidos blandos pericecales -Masa inflamatoria en el cuadrante inferior derecho - Neumatosis intestinal -Aumento en el grosor de la pared del ciego.

Clasificación de colitis	Según extensión o gravedad	Cualitativa nominal	*Grado 1 Evento adverso leve -Asintomática (diagnóstico sólo por histología o imágenes). *Grado 2 Evento adverso moderado -Dolor abdominal; heces con sangre o moco. *Grado 3 Evento adverso grave Dolor abdominal, fiebre, cambios en el ritmo evacuatorio con íleo, peritonitis. *Grado 4 Evento adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad Consecuencias potencialmente mortales (perforación, hemorragia, isquemia, necrosis), necesidad de intervención quirúrgica. *Grado 5 Muerte asociada con un evento adverso ↑
Factores de riesgo	Algo que puede aumentar la probabilidad de padecer de una enfermedad.	Cualitativa nominal	*Fase del tratamiento *Estado socioeconómico Basado en los salarios mínimos establecidos de acuerdo a la beneficencia pública. -Salario mínimo -Menor al salario mínimo -Sin salario *Evolución Sepsis, perforación intestinal, choque séptico, alta voluntaria.

Agente patógeno	Elemento que puede provocar una enfermedad o un trastorno orgánico a un huésped.	Cualitativa nominal	*Gram positivos *Gram negativos -Pseudomonas spp -Clostridium difficile *Fungicas -Candida spp -Citomegalovirus
Tratamiento	Conjunto de medidas y acciones terapéuticas o higiénicas, que se ponen en práctica para la curación o el alivio de las enfermedades.	Cualitativa nominal	*Reposo intestinal *Estabilización *Antibióticos -Piperacilina Tazobactam -Imipenem Cilastatina -Meropenem -Cefepime o Ceftazidima -Metronidazol -Anfotericina B -Fluconazol *Factor estimulador de colonias de granulocitos *Quirúrgico
Evolución	Comprende las fases por las que pasa una enfermedad, hasta su desenlace.	Cualitativa ordinal.	*Curación *Mejoría *Complicación: sepsis, perforación intestinal, choque séptico. *Alta voluntaria *Referencia *Defunción

Descripción del estudio

1. Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al servicio de oncología pediátrica con diagnóstico principal de colitis neutropénica
2. En el momento que llega el paciente a la sala de urgencias y durante su hospitalización se realiza el registro en un formato previamente elaborado (ver anexo):

- a. Ficha de identificación
- b. Se registraron las principales manifestaciones clínicas
- c. Se registró el tipo de quimioterapia empleada
- d. Alteraciones en los estudios de laboratorio clínico
- e. Alteraciones en los estudios de imagen
- f. Se registró el tipo de cultivo tomado en el paciente y el desarrollo microbiano
- g. De acuerdo al reporte del cultivo se registro el antibiograma con sus diversas sensibilidades y resistencias
- h. Se registró el antibiótico utilizado en el paciente
- i. Se identificó el grado de colitis neutropénica con la que cursaba el paciente.
- j. Se identificaron algunos factores de riesgo
- k. Por último se registró la evolución del paciente.

10. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ENERO MARZO 2018	ABRIL MAYO 2018	MAYO AGOSTO 2018	SEPTIEMBRE- NOVIEMBRE 2018	DICIEMBRE ENERO 2018	FEBRERO 2019
DISEÑO DEL PROTOCOLO	X					
AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO		X				
EJECUCIÓN		X	X	X		
ANÁLISIS DE RESULTADOS				X		
INFORMES DE AVANCES		X	X	x		

INFORME FINAL				X	X	
PRESENTACION DE EXAMEN DE TESIS						X

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se evaluó la información por medio de un análisis de riesgos en competencia de un grupo de pacientes con patología oncológica que presentaron Colitis Neutropénica. Se analizaron los factores de riesgo para que desarrollaran complicaciones graves o no.

Para la realización del presente estudio fue necesario la utilización de hojas de registro, una computadora portátil, programa Excel y Word Microsoft Office y del programa estadístico IBM SPSS Statistics 23.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizó teniendo en cuenta los aspectos éticos que norman la investigación en seres humanos reglamentados por la ley general de salud en materia de investigación, según el Título Segundo, del Capítulo 1 en su Artículo 17 primer inciso, un estudio “Sin Riesgo” ya que es un estudio en el que se empleó técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y que no implicó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos participantes.

No recibieron ningún beneficio directo económico o de pronóstico los participantes de este estudio y tampoco implicó gasto alguno para los participantes.

La información obtenida (nombre, edad, etc.) fue guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus pruebas clínicas, con la finalidad de garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, médicos del servicio de Urgencias pediátricas y las personas involucradas en el cuidado de la salud, supieron que el niño (a) estaba participando en este estudio.

La identidad fue protegida y ocultada, ya que se asignó un número para identificar los datos.

Se incluyeron a la muestra los pacientes de forma no probabilística y consecutivamente, conforme cumplieron los criterios de inclusión. Al implicar seres humanos en esta investigación estará regida por las normas de ética Declaración de Helsinki versión 2013 y con la ley general de salud y su reglamento en materia de investigación para la salud, Título Segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes, Artículo 13 a 21.

Este estudio se clasificó según el riesgo, en un estudio de riesgo mínimo, de acuerdo a la ley General de Salud en el Título Segundo, Capítulo I Artículo 17.

De acuerdo a los artículos 21-24 de la Ley General de Salud, se incluyó una carta de consentimiento informado en todos los protocolos que corresponden a riesgo mayor al mínimo. Sólo en las investigaciones con riesgo mínimo se debe obtener consentimiento de manera verbal. Al ser este un estudio descriptivo no se identificaron conflictos de interés.

Personal involucrado

- Tutor del trabajo de investigación, Dra. Silvia Chávez Gallegos, oncóloga pediatra responsable de asesorar, supervisar el desarrollo de esta investigación desde el inicio hasta el término de esta.
- Asesor metodológico y estadístico, Dr. José Luis Martínez Toledo responsable de orientarme en la elección del tema, análisis, redacción y de la revisión crítica del contenido de este trabajo, desde el principio hasta el final.
- Médico residente de tercer grado, Itzel Guadalupe Aguilar Fernández autor del trabajo de investigación responsable de realizar la redacción, investigación científica y plasmarla en la tesis.

PLAN DE DIFUSIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

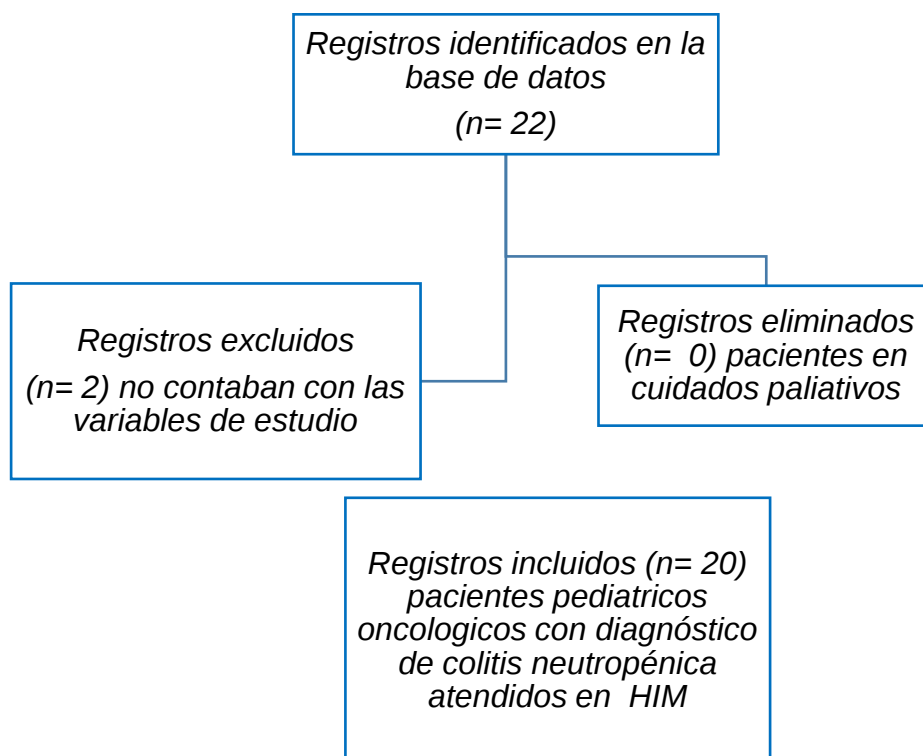
Los resultados se darán a conocer en modalidad de tesis para obtener el título en la especialidad de “Pediatria Medica”; además de presentarse en las XXXVII jornadas Médicas de Residentes y Ex residentes del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” del 6 al 8 Febrero del 2019.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en un único centro hospitalario de segundo nivel de atención, el tamaño de la muestra es pequeño, a fin de lograr realizar un análisis multivariado se deben buscar grupos más grandes. Al ser un estudio descriptivo, existe la posibilidad de presentar sesgos en la información y selección.

11. RESULTADOS

Se estudiaron 22 expedientes con diagnóstico de colitis neutropénica durante el periodo de enero 2017 a diciembre del 2018. Se excluyeron 2 expedientes por tener información incompleta; de los 20 casos incluidos en este estudio representan una tasa de incidencia de 20.5% ya que en dicho periodo se reportaron 107 nuevos casos de cáncer en el hospital.

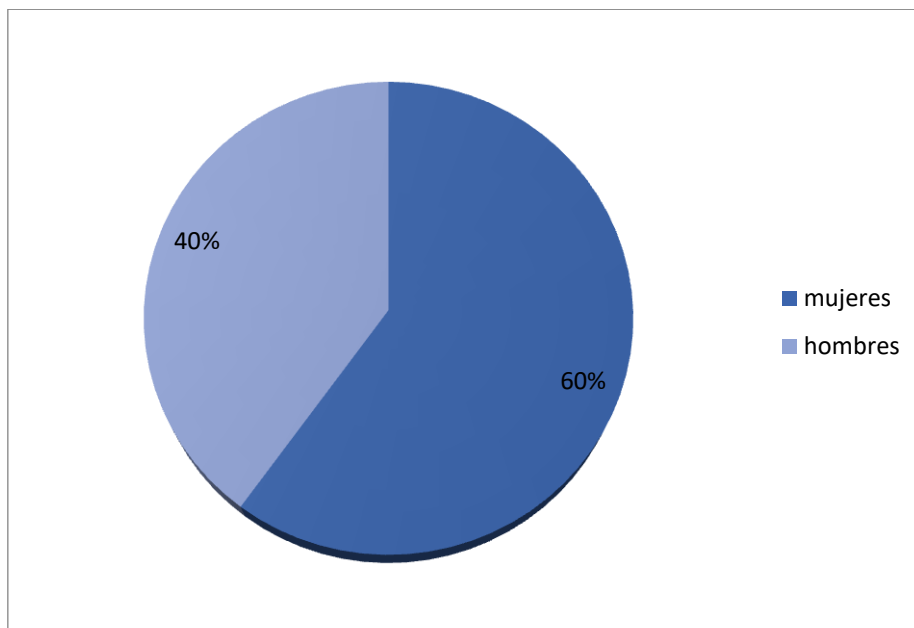


En relación al sexo la mayor incidencia se dio en las mujeres en el 60% de los casos, como se muestra en la **(Tabla y Figura 1)**.

Tabla 1. Incidencia de colitis neutropénica por sexo.

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HOMBRE	8	40,0
MUJER	12	60,0
Total	20	100,0

Figura 1. Incidencia de colitis neutropénica por sexo.

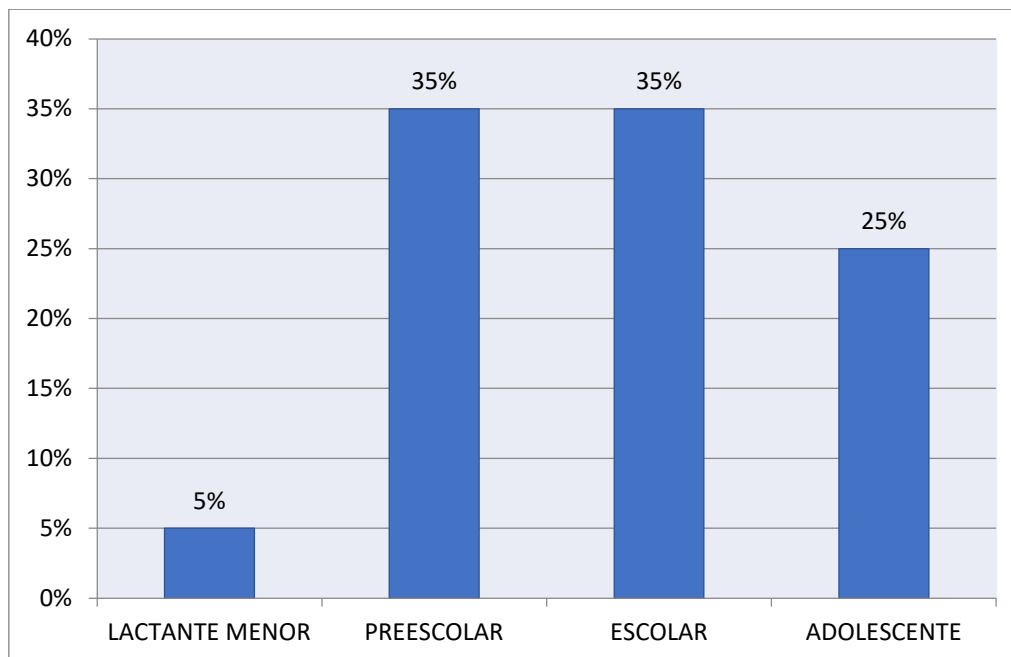


En relación a la edad, el grupo preescolar y escolar presentaron la mayor frecuencia en un 35% cada uno, la menor incidencia se dio en el lactante menor con un caso como se puede observar en la **(Tabla y Figura 2)**.

Tabla 2. Distribución de los casos por grupo etario.

GRUPO ETARIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LACTANTE MENOR	1	5,0
PREESCOLAR	7	35,0
ESCOLAR	7	35,0
ADOLESCENTE	5	25,0
TOTAL	20	100,0

Figura 2. Distribución de los casos por grupo etario.

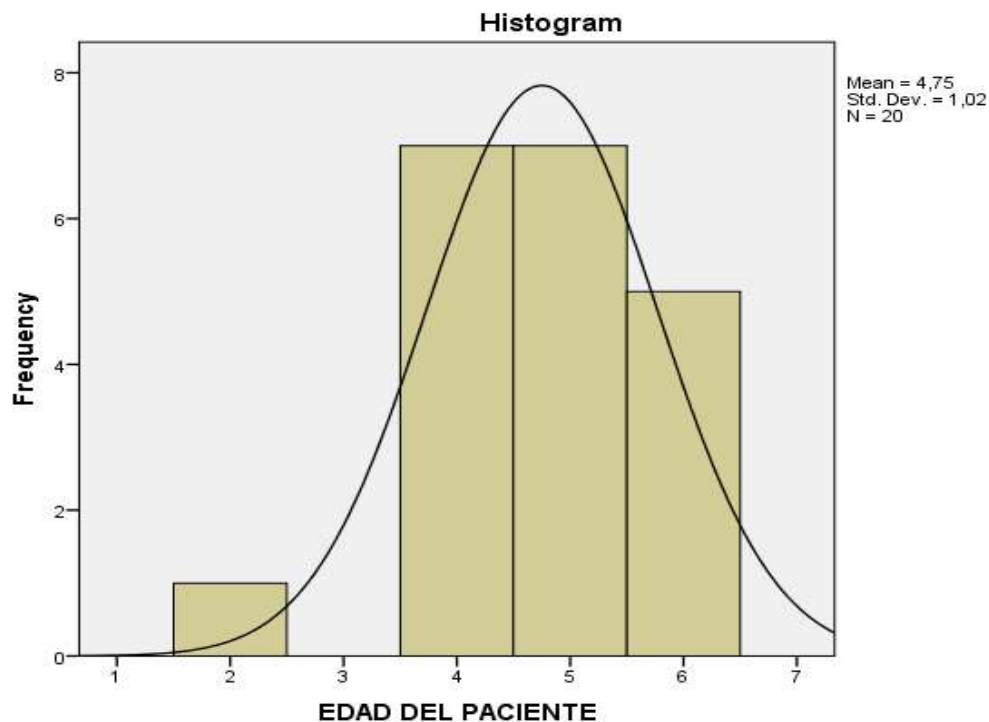


La media de edad de los pacientes correspondió a 4.75 años, con una desviación estándar de 1.02 años, encontrándose un rango que va de los 2 a los 6 años, como lo muestra **(Tabla y figura 3)**.

Tabla 3. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad.

MEDIA	VALOR
Media	4,75
Desviación estándar	1,020
Rango	4
Edad Mínima	2
Edad Máxima	6

Figura 3. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad.

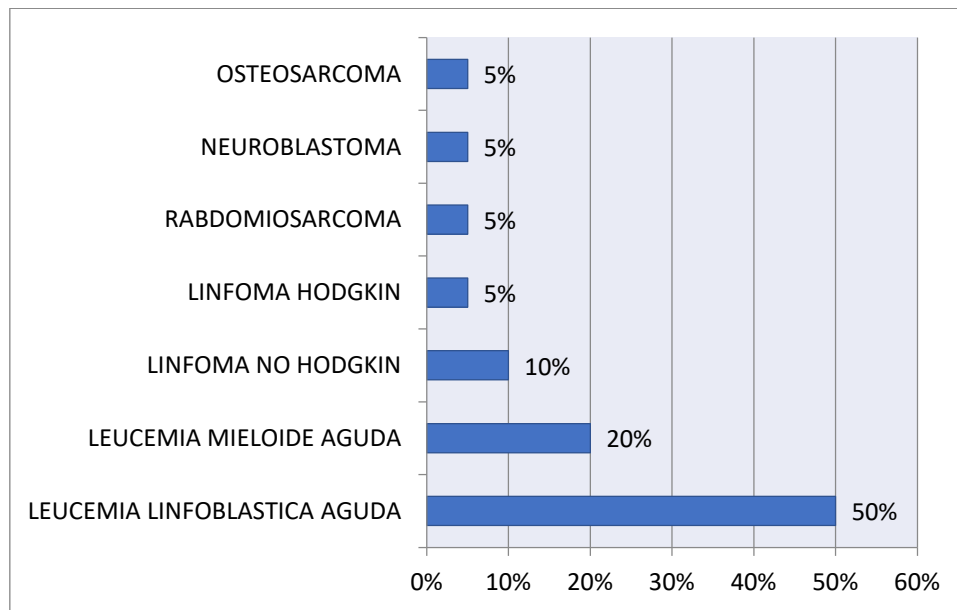


El diagnóstico de base más frecuente en la colitis neutropénica fue la leucemia linfoblástica aguda con el 50% de los casos, seguida de la leucemia mieloide en el 20%, y en tercer lugar LNH con 10% como se observa en la **(Tabla y Figura 4)**.

Tabla 4. Enfermedad de base de la colitis neutropénica

ENFERMEDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	10	50,0
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	4	20,0
LINFOMA NO HODGKIN	2	10,0
LINFOMA HODGKIN	1	5,0
RABDOMIOSARCOMA	1	5,0
NEUROBLASTOMA	1	5,0
OSTEOSARCOMA	1	5,0
Total	20	100,0

Figura 4. Enfermedad de base de la colitis neutropénica.



En relación a la distribución geográfica de los casos de enterocolitis neutropénica, la mayor frecuencia correspondió al municipio de Tacámbaro con un 15% por lugar de origen como se aprecia en la (Tabla y Figura 5).

Tabla 5. Distribución de los casos por lugar de origen.

MUNICIPIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ANGANGUEO	1	5,0
APATZINGAN	1	5,0
CD. HIDALGO	1	5,0
HUETAMO	1	5,0
INDAPARAPEO	1	5,0
IXTLAN	1	5,0
LAZARO CARDENAS	1	5,0
MORELIA	1	5,0
PATZCUARO	1	5,0
PURUANDIRO	1	5,0
TACAMBARO	3	15,0
TARIMBARO	1	5,0
TUZANTLA	1	5,0
URUAPAN	1	5,0
VILLA JIMENEZ	1	5,0

ZAMORA	1	5,0
ZIRACUARETIRO	1	5,0
MOROLEON GTO.	1	5,0
TOTAL	20	100,0

Figura 5A. Distribución geográfica de los casos por lugar de origen.

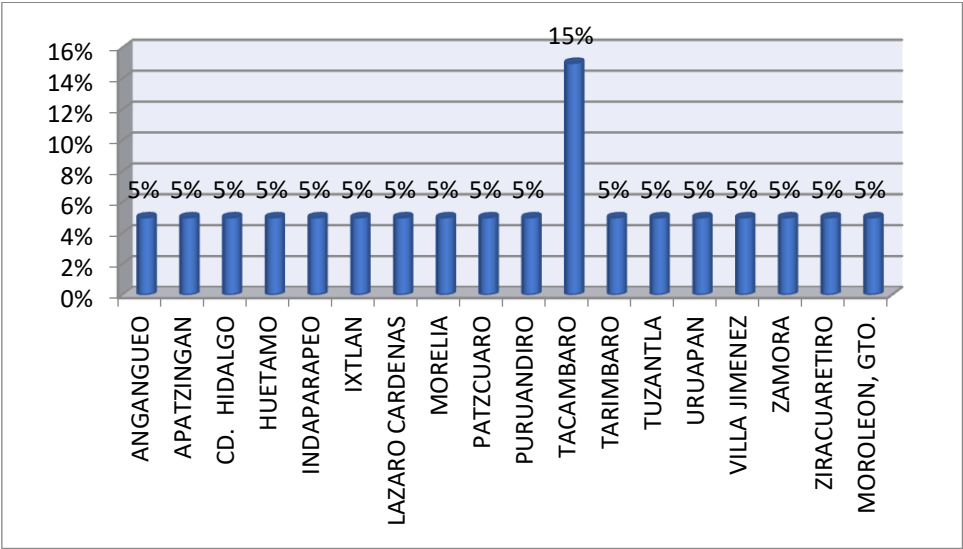


Figura 5B. Distribución geográfica de los casos por lugar de origen.

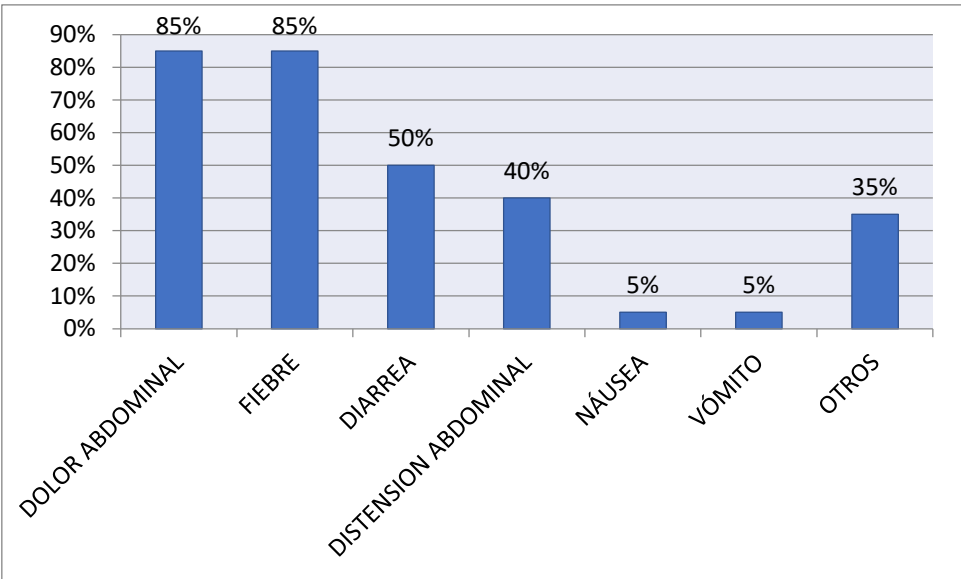


Los pacientes presentaron manifestaciones clínicas diferentes, con un porcentaje de 85% para dolor abdominal y fiebre, seguida de diarrea en un 50%, tercer lugar distensión abdominal 40%, otros 35%, como se observa en la (Tabla y Figura 6).

Tabla 6. Principales manifestaciones clínicas de la colitis neutropénica.

MANIFESTACIONES CLINICAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DOLOR ABDOMINAL	17	85,0
PIEBRE	17	85,0
DIARREA	10	50,0
DISTENSIÓN ABDOMINAL	8	40,0
NÁUSEA	1	5,0
VÓMITO	1	5,0
OTROS	7	35,0

Figura 6. Principales manifestaciones clínicas de la colitis neutropénica.

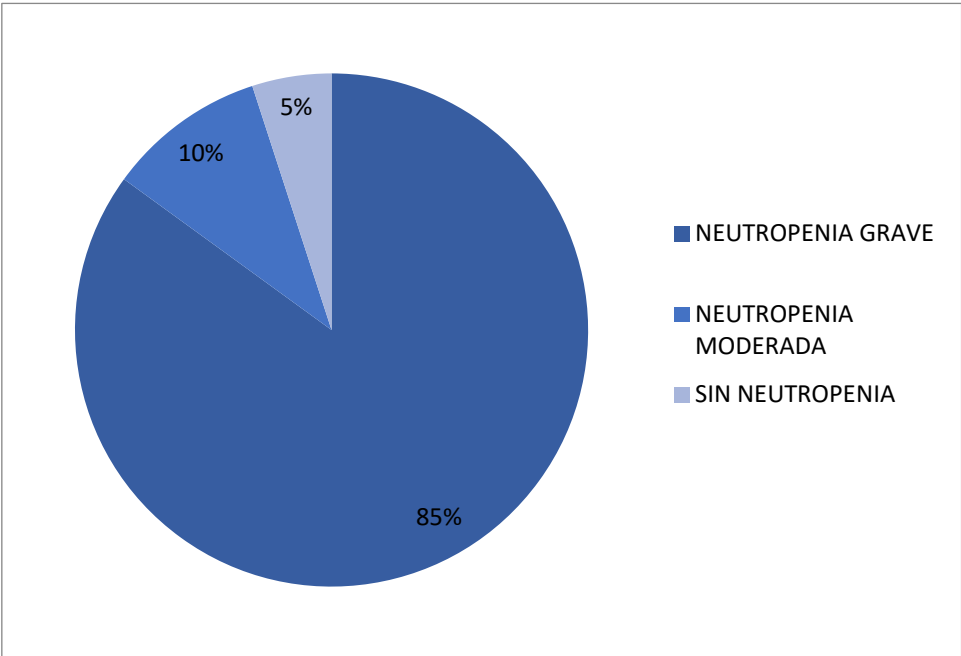


Dentro de los estudios de laboratorio realizados en los pacientes con colitis neutropénica, la cuenta de neutrófilos totales se clasificó como neutropenia grave en la mayoría de los casos reportando 85%, seguida de neutropenia moderada 10%, neutropenia leve no se registro ningún caso y el 5% se reportó sin neutropenia como se muestra en la **(Tabla y figura 7)**.

Tabla 7. Grados de neutropenia por cuantificación de neutrófilos

GRADOS DE NEUTROPENIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NEUTROPENIA GRAVE	17	85,0
NEUTROPENIA MODERADA	2	10,0
NEUTROPENIA LEVE	0	00,0
SIN NEUTROPENIA	1	5,0
TOTAL	20	100,0

Figura 7. Grados de neutropenia por cuantificación de neutrófilos

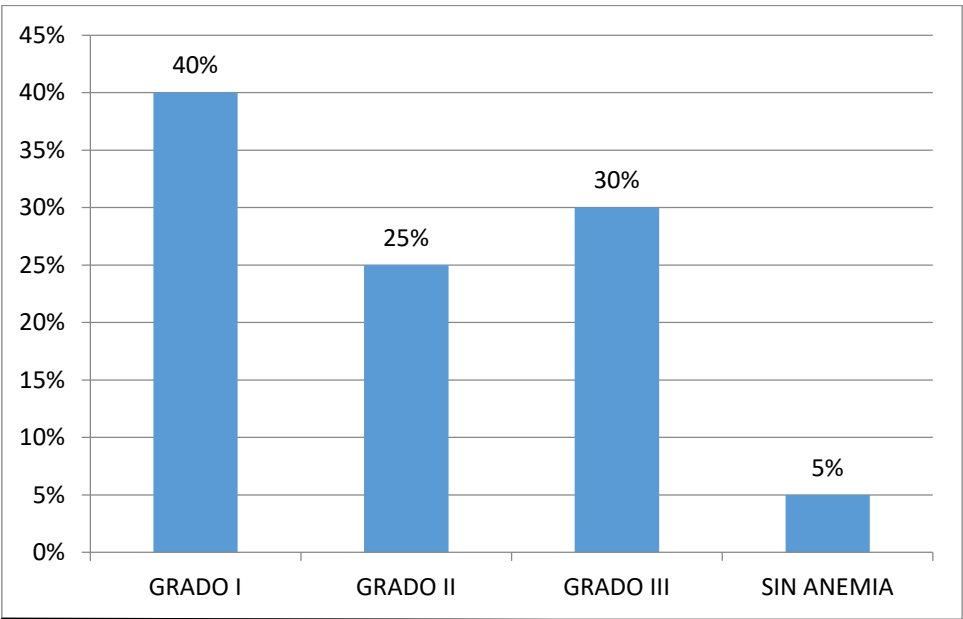


De los pacientes con colitis neutropénica cursaron con anemia grado I el 40% de los pacientes, anemia grado III el 30% de ellos y con anemia grado II un 25%, de nuestra población estudia sólo un caso no registro ningún grado de anemia como se observa en la **(Tabla y Figura 8)**.

Tabla 8. Pacientes con anemia.

GRADOS DE ANEMIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GRADO I: 10-13 mg/dl	8	40,0
GRADO II: 8-9.9 mg/dL	5	25,0
GRADO III: 6-7.9 mg/dL	6	30,0
SIN ANEMIA	1	5,0
TOTAL	20	100,0

Figura 8. Pacientes con anemia.

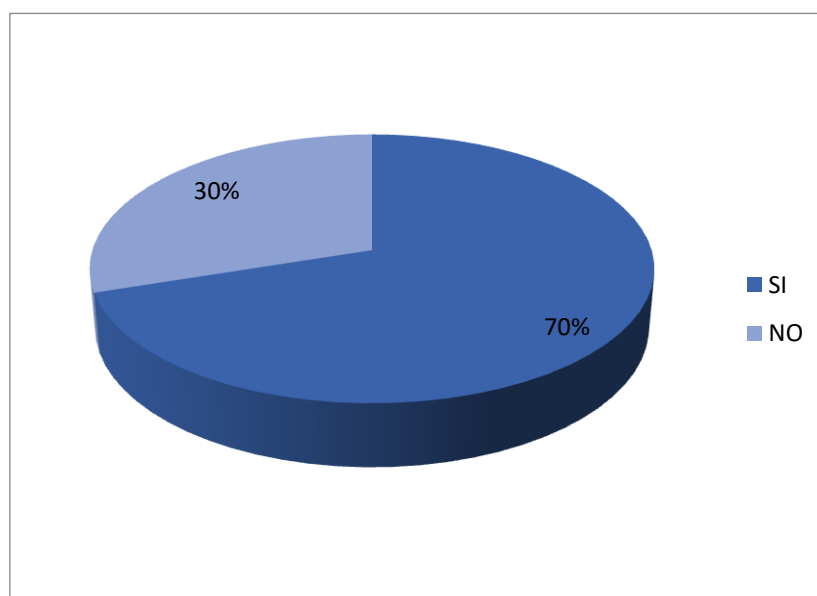


El 70% de los pacientes cursaron con trombocitopenia y el 30% de ellos no como se observa en la (Tabla y Figura 9).

Tabla 9. Pacientes que cursaron con trombocitopenia.

TROMBOCITOPENIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	14	70,0
NO	6	30,0
Total	20	100,0

Figura 9. Pacientes que cursaron con trombocitopenia.

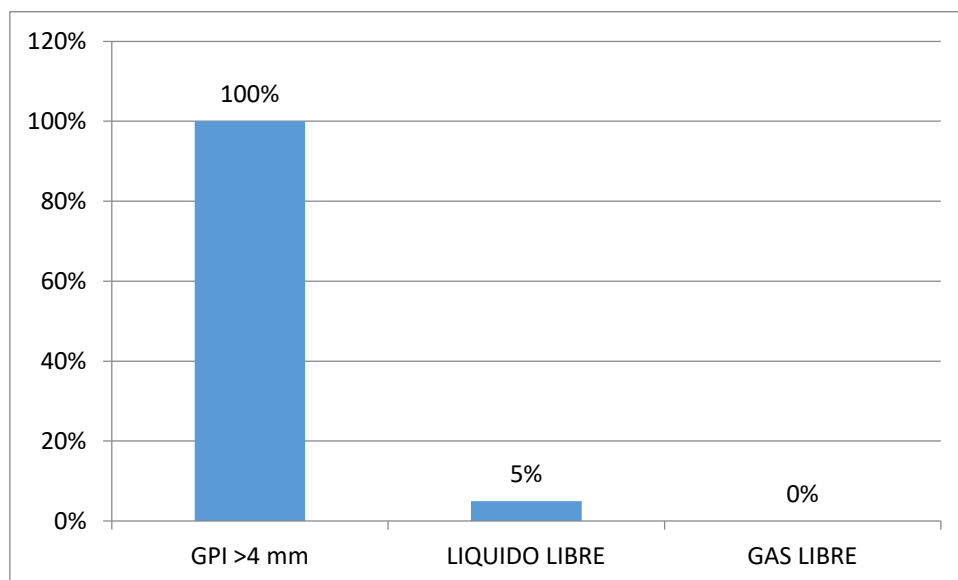


Dentro de los estudios de imagen realizados en los pacientes con colitis neutropénica, se observó que todos contaban con ultrasonido abdominal reportando un grosor de la pared intestinal mayor a 4mm en el 100% de los casos, sólo un paciente (5%) presentó líquido libre como se observa en la (Tabla y Figura 10).

Tabla 10. Principal alteración de imagen reportada en los pacientes con colitis neutropénica.

ULTRASONIDO ABDOMINAL	FRECUECIA	PORCENTAJE
GPI >4 mm	20	100,0
LIQUIDO LIBRE	1	5,0
GAS LIBRE	0	00,0

Figura 10. Principal alteración de imagen reportada en los pacientes con colitis neutropénica.

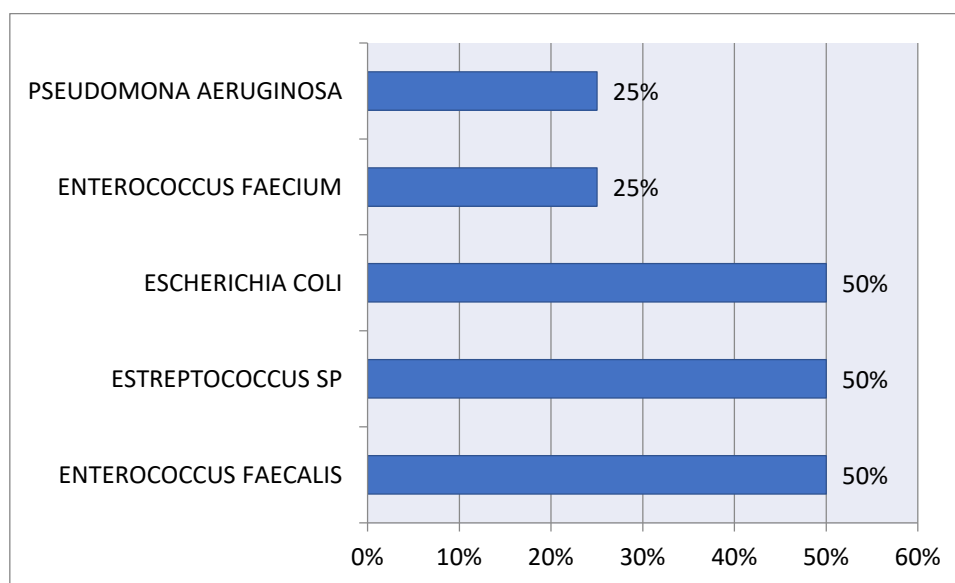


Solamente se realizó cultivo a 4 pacientes, los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia en los pacientes con colitis neutropénica fue *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* sp, *Escherichia coli* en el 50%, seguida de *Enterococcus faecium* y *Pseudomona aeruginosa* en un (25%) de los casos como se observa en la (Tabla y Figura 11).

Tabla 11. Principales microorganismos aislados en los cultivos.

MICROORGANISMO AISLADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ENTEROCOCCUS FAECALIS	2	50,0
ESTREPTOCOCCUS SP.	2	50,0
ESCHERICHIA COLI	2	50,0
ENTEROCOCCUS FAECIUM	1	25,0
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	1	25,0

Figura 11. Principales microorganismos aislados en los cultivos.

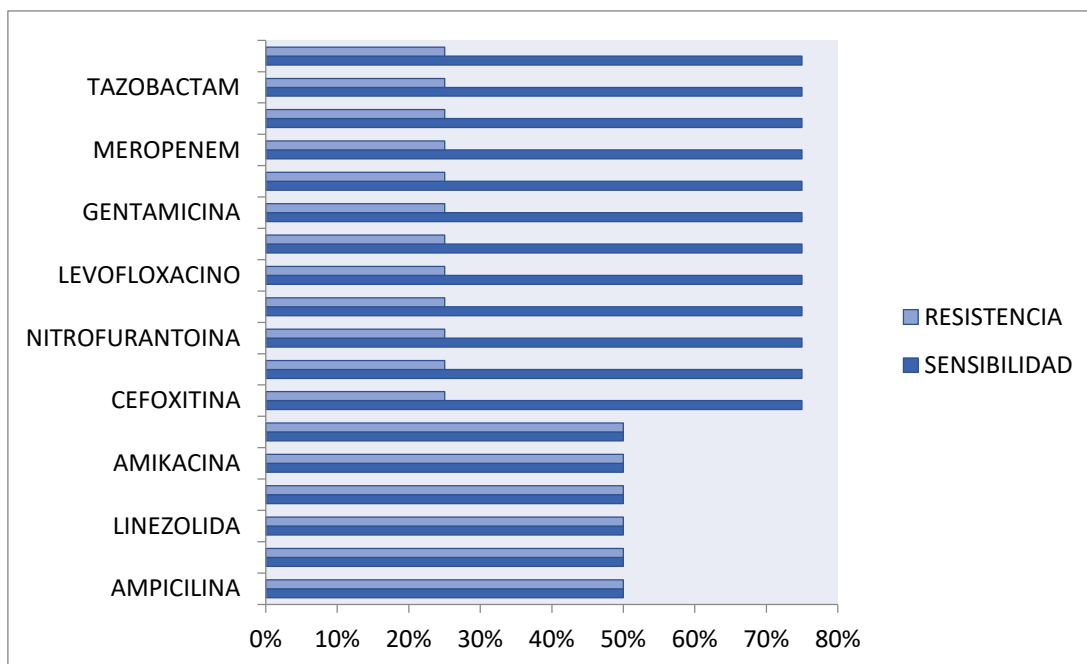


La resistencia antimicrobiana reportada en los cultivos de los pacientes estudiados con colitis neutropénica fue de un 50% para ampicilina, daptomicina, linezolida, vancomicina, amikacina, ertapenem, cefoxitina y un 25% penicilina G, nitrofurantoina, ciprofloxacino, levofloxacino, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem, piperacilina, tazobactam, tigeciclina como se muestra en la (Tabla y Figura 12).

Tabla 12. Sensibilidad y resistencia a los antibióticos.

MICROORGANISMO	SENSIBILIDAD	RESISTENCIA
AMPICILINA	2 (50%)	2 (50%)
DAPTOMICINA	2 (50%)	2 (50%)
LINEZOLIDA	2 (50%)	2 (50%)
VANCOMICINA	2 (50%)	2 (50%)
AMIKACINA	2 (50%)	2 (50%)
ERTAPENEM	2 (50%)	2 (50%)
CEFOXITINA	2 (50%)	2 (50%)
PENICILINA G	3 (75%)	1 (25%)
NITROFURANTOINA	3 (75%)	1 (25%)
CIPROFLOXACINO	3 (75%)	1 (25%)
LEVOFLOXACINO	3 (75%)	1 (25%)
CIPROFLOXACINO	3 (75%)	1 (25%)
GENTAMICINA	3 (75%)	1 (25%)
IMIPENEM	3 (75%)	1 (25%)
MEROPENEM	3 (75%)	1 (25%)
PIPERACILINA	3 (75%)	1 (25%)
TAZOBACTAM	3 (75%)	1 (25%)
TIGECICLINA	3 (75%)	1 (25%)

Figura 12. Sensibilidad y resistencia antimicrobiana.

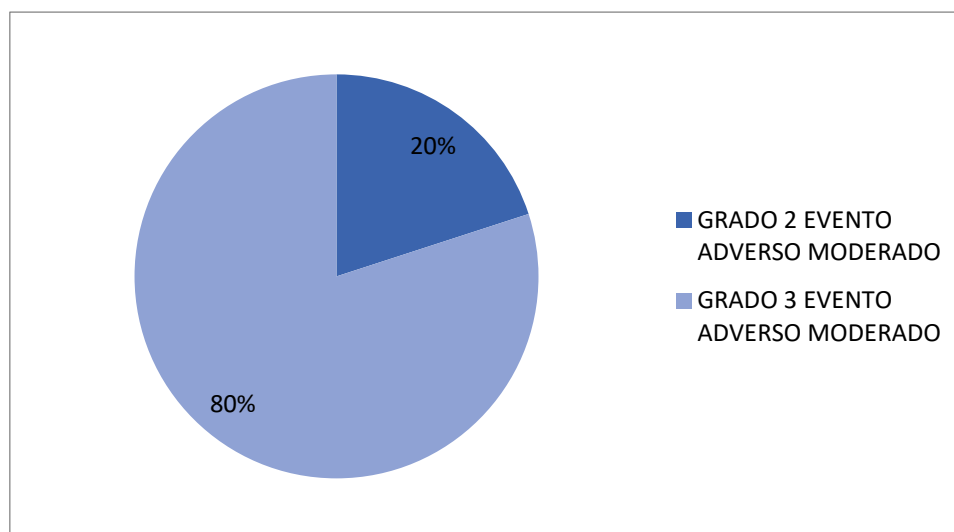


El programa de evaluación de terapia del cáncer nos permite identificar los grados de colitis neutropénica con la que cursan los pacientes estudiados el 80% se encontraban en un grado 3 y el 20% de ellos en grado 2 como se observa en la (Tabla y Figura 13).

Tabla 13. Grado de colitis neutropénica según el evento adverso.

GRADOS DE COLITIS NEUTROPÉNICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
-GRADO 1 EVENTO ADVERSO LEVE (ASINTOMÁTICA, DIAGNOSTICO SÓLO POR HISTOLOGÍA O IMÁGENE).	0	00,0
-GRADO 2 EVENTO ADVERSO MODERADO (DOLOR ABDOMINAL; HECES CON SANGRE O MOCO).	4	20,0
-GRADO 3 EVENTO ADVERSO GRAVE (DOLOR ABDOMINAL, FEBRE, CAMBIOS EN EL RITMO EVACUATORIO CON ÍLEO, PERITONITIS).	16	80,0
-GRADO 4 EVENTO ADVERSO CON RIESGO DE MORTALIDAD O DISCAPACIDAD (CONSECUENCIAS POTENCIALMENTE MORTALES PERFORACIÓN, HEMORRAGIA, ISQUEMIA, NECROSIS, NECESIDAD DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA).	0	00,0
-GRADO 5 MUERTE ASOCIADA CON EVENTO ADVERSO	0	00,0
TOTAL	20	100,0

Figura 13. Grados de colitis neutropénica con la que cursaban los pacientes estudiados.



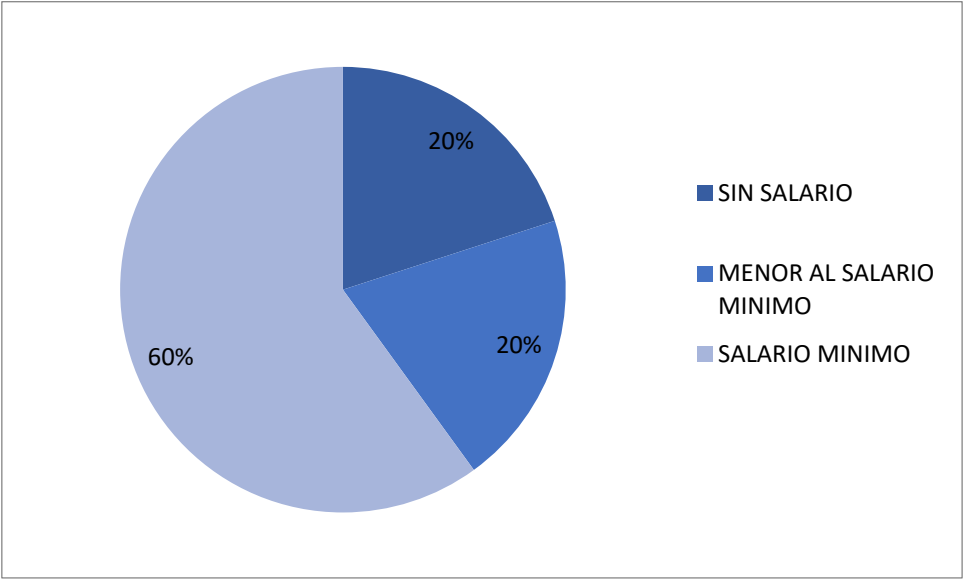
FACTORES DE RIESGO

El estado socioeconómico es uno de los factores de riesgo relacionados con los pacientes con colitis neutropénica registrando que el 60% cuenta con salario mínimo y el 20% cursan con menos del salario mínimo y sin salario como se observa en la (Tabla y Figura 14).

Tabla 14. Estado socioeconómico como factor de riesgo en pacientes con colitis neutropénica.

FACTOR DE RIESGO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ESTADO SOCIOECONOMICO		
-SALARIO MINIMO	12	60,0
-MENOR AL SALARIO MINIMO	4	20,0
-SIN SALARIO	4	20,0
TOTAL	20	100,0

Figura 14. Estado socioeconómico como factor de riesgo en pacientes con colitis neutropénica.

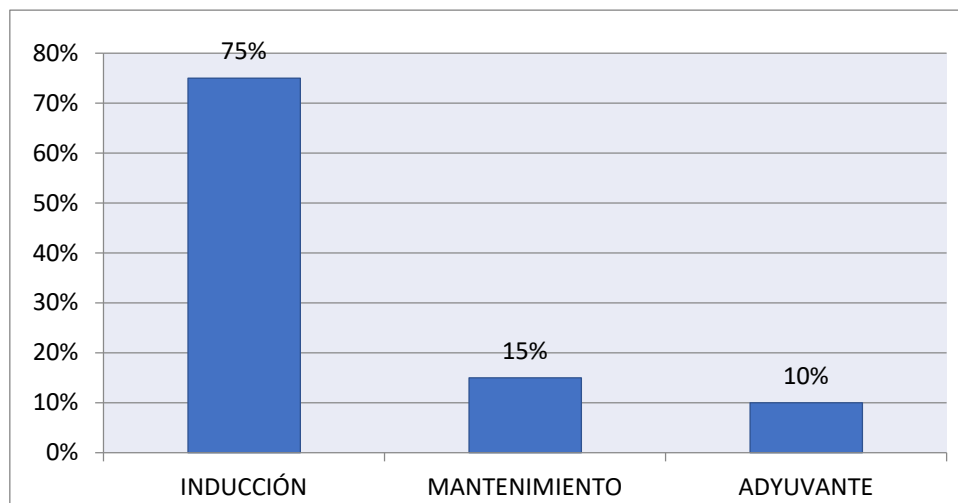


La fase del tratamiento es factor de riesgo relacionados con los pacientes con colitis neutropénica el 75% de ellos se encontraban en fase de inducción, 15% en fase de mantenimiento, 10% en fase adyuvante como se observa en la (Tabla y Figura 15).

Tabla 15. Fase de tratamiento en que se presentó la colitis neutropénica.

FACTOR DE RIESGO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
INDUCCIÓN	15	75,0
MANTENIMIENTO	3	15,0
ADYUVANTE	2	10,0
TOTAL	20	100,0

Figura 15. Fase de tratamiento en que se presentó la colitis neutropénica.

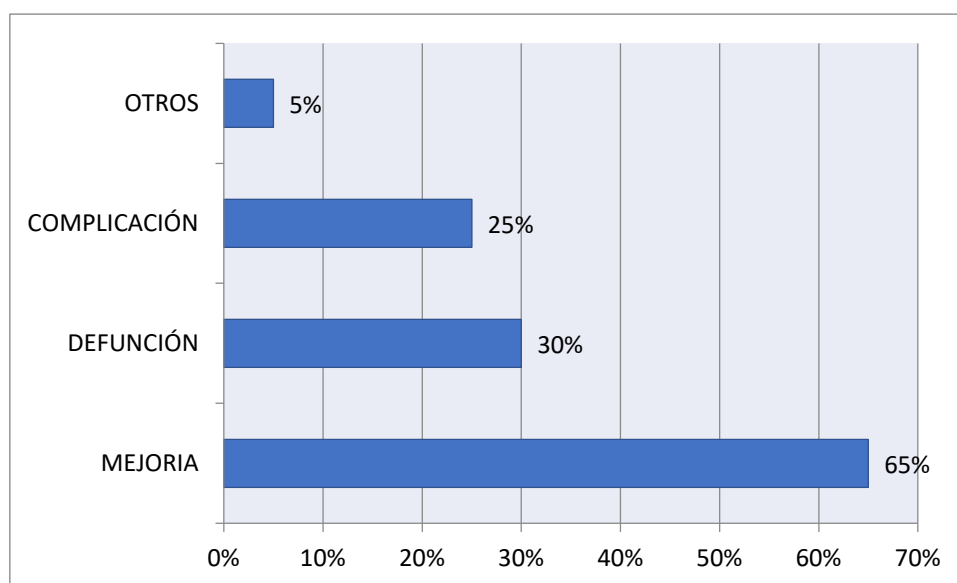


En relación a la evolución, la mayoría fueron dados de alta por mejoría en el 65% de los casos, el 30% de los casos evolucionó hacia la defunción y un 25% cursó con complicaciones, como se observa en la **(Tabla y Figura 16)**.

Tabla 16. Evolución de los casos con colitis neutropénica.

EVOLUCION DE LOS CASOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MEJORIA	13	65,0
DEFUNCIÓN	6	30,0
COMPLICACIÓN	5	25,0
ALTA VOLUNTARIA	0	00,0
REFERENCIA	0	00,0
OTROS (CUIDADOS PALIATIVOS)	1	5,0

Figura 16. Distribución de la evolución de los casos con colitis neutropénica.



12. DISCUSION

La colitis neutropénica es una de las complicaciones más graves asociadas al tratamiento antineoplásico utilizado en los pacientes pediátricos con mayor prevalencia en patología hemato-oncológica como se menciona en la literatura ya establecida, la leucemia linfoblástica aguda se encuentra en primer lugar.

Su incidencia varía desde 1 a 26%, siendo el pronóstico devastador, la tasa de mortalidad asociada es alta (50%) de los casos, secundario a complicaciones como perforación intestinal, hemorragia no controlada o sepsis grave.⁽³²⁾ Los factores de riesgo implicados son la lesión de la mucosa relacionada con fármacos, las citopenias (particularmente la neutropenia), coagulación intravascular diseminada y terapia con esteroides. Éstos últimos debido a que retardan la cicatrización de las heridas, causan hiperglucemia, alteran la inmunidad celular y humoral, deterioran la integridad de la mucosa y disminuyen la resistencia a patógenos.

En nuestro estudio la colitis neutropénica presenta una incidencia del 20.5%, que comparado con el rango reportado en la literatura de 1 a 26 %, representa una incidencia de las más altas, esto probablemente se deba a que nuestro hospital atiende a todos los niños no derechohabiente del estado de Michoacán con mayor de pobreza.

En el presente estudio se encontraron 20 eventos de colitis neutropénica y se identificaron diferencias con respecto a lo informado en la literatura.

Como lo muestran los diferentes estudios realizados ⁽²⁷⁾ la población que más presentó complicaciones graves era de sexo masculino sin embargo en nuestro estudio se registro una mayor afección en el sexo femenino en un 60% de los casos. En relación a la edad, la media de presentación fue a los 4.75 años con un rango de edad que va de los 2 a los 6 años.

Respecto a la distribución geográfica de los casos de colitis neutropénica la mayor frecuencia se registró en el municipio de Tacámbaro Michoacán, probablemente se encuentre altamente relacionado a que su desarrollo económico principal es la agricultura y como consecuencia de ello el uso indiscriminado de tóxicos.

La totalidad de los eventos se presentó asociada a estado de actividad neoplásica siendo la fase de inducción a la remisión, la más común, junto con los medicamentos antineoplásicos administrados en ella. En pacientes que ingresaron con nuevo diagnóstico de LLA y aún no iniciaban tratamiento con antineoplásicos, fue considerado el diagnóstico de CN pese a ser una complicación secundaria al manejo de la quimioterapia, pudiendo ser consecuencia de la neutropenia de la patología oncológica de base.

Según nuestra base de datos el dolor abdominal y la fiebre fueron el síntoma más común seguido de diarrea, lo que llama la atención es que la presencia de estos síntomas coincide con y marca la diferencia con la bibliografía revisada.

(28, 29,30)

Dentro de los estudios de imagen realizados en los pacientes con colitis neutropénica se observó que todos contaban con ultrasonido abdominal reportando un grosor de la pared intestinal mayor a 4 mm en el 100% de los casos, solo el 5% presentó líquido libre. Tal como lo mencionan en su estudio

Lior Nesher y cols ⁽³¹⁾ pese a que es un estudio operador dependiente, es necesario tener un reporte oficial por un experto en radiología que sea uniforme para la toma de decisiones por todos los servicios que siguen manejando al paciente, pues es un criterio que se ha incluido en la definición de la patología y que tiene que ver además con el pronóstico de la misma, es por ello que debemos hacer hincapié en solicitar clara y específicamente el grosor de la pared intestinal y buscar intencionadamente datos compatibles con CN.

La neutropenia grave y moderada se presentó en la mayoría de los pacientes con desenlace fatal.

Tal como lo menciono García-Elorriaga y cols y otros estudios ^(25,26) los gram negativos son los agentes con mayor aislamiento, en nuestro estudio en particular se estableció una diferencia ya que fueron tres microorganismos detectados en mismo porcentaje en nuestro grupo de estudio uno de ellos gram negativo E. coli (50%) y dos gram positivos Streptococcus sp (50%) y Enterococcus Faecalis (50%).

Pese a todos los eventos a su diagnóstico tuvieron como parte del tratamiento la mayoría de ellos recibió solo manejo médico, dietético y antimicrobiano. Según lo reportado en el antibiograma de los cultivos se registro una sensibilidad del 75% para tazobactam, meropenem, gentamicina, levofloxacin, nitrofurantoina y cefotaxima.

La mortalidad en nuestro estudio no dista de lo descrito en la literatura mundial y la supervivencia fue superior a la descrita en algunos estudios. ^(26,28)

13. CONCLUSIONES

1. Uno de cada 5 niños es diagnosticado con colitis neutropénica, es más frecuente en preescolares y escolares con mayor incidencia en el sexo femenino, siendo la leucemia linfoblástica aguda la principal patología de base.
2. El dolor abdominal y la fiebre son las principales manifestaciones clínicas, la neutropenia es la principal alteración de laboratorio y el aumento del grosor de la pared intestinal y la alteración más frecuente en estudio de imagen.
3. Los principales microorganismos aislados en los cultivos fueron *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* sp, *Escherichia coli*. El 50% es resistente a ampicilina, daptomicina, linezolid, vancomicina, amikacina, ertapenem y cefoxitina.
4. El grado 3, de colitis neutropénica es el más frecuente en un 80% de la población estudiada.
5. El tratamiento fue eficaz en el 65% de los casos, se complicó en un 25% y la mortalidad registrada fue de 30%.

14. RECOMENDACIONES

1. Realizar una adecuada evaluación inicial del paciente con sospecha de colitis neutropénica para identificar los factores de riesgo y manifestaciones clínicas de manera oportuna.
2. Vigilar estrechamente al grupo de preescolares y escolares ya que son los más frecuentemente afectados.
3. Evitar el uso de los siguientes antibióticos: ampicilina, daptomicina, linezolid, vancomicina, amikacina, ertapenem y cefoxitina ya que su resistencia es elevada en un 50%.
4. Continuar con una línea de investigación prospectiva para modificar de manera oportuna el manejo de los pacientes con colitis neutropénica y disminuir la mortalidad.

15. BIBLIOGRAFIA

- 1.http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE_Cancer.pdf.
- 2.http://laipdocs.michoacan.gob.mx/formatos/21/2016/3ro/15a_Programas_sociales_desarrollados_SSM_3erTrim2016.docx.
- 3.Cooke JV. Acute leukemia in children. JAMA 1933; 101:432-5.
- 4.Prolla JC, Kirsner JB. The gastrointestinal lesions and complications of the leukemias. Ann Intern Med 1964;61:1084-1103.
- 5.Bierman RH, Amromin GD. Ileocecal syndrome in leukopathic conditions. Clin Res 1960; 8: 134.
- 6.Amromin GD, Solomon DR, Calif D. Necrotizing enteropathy. JAMA 1962; 182:23-9.
- 7.Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, Singleton EB. Typhlitis: A complication of leukemia in childhood. Am J Roentgenol 1970; 109:341-50.
- 8.Kuffer F, Fortner J, Murphy L. Surgical complications in children undergoing cancer therapy. Ann Surg 1968; 167:215-9.
- 9.Moir DH, Bale PM. Necropsy findings in childhood leukemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. Pathology 1976; 8:247 -58.
- 10.Beltrán HSJ, Mejía DAM, Santos PJI. Tiflitis neutropénica en niños. Bol Med Hospital Infantil Mexico 1995; 52:420-5.
- 11.Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney OH, Fernbach DJ. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. Cáncer 1990;65:1041-7.
- 12.Soriano RJ, González CE, Vicuña GR, Jastrow BL, Guevara B, Mondragón GA. Enterocolitis neutropénica. Estudio de 16 casos en pacientes con leucemia en un periodo de 12 años. Rev Med Hosp Gen 1996; 59:15-8.
- 13.Peña AR, Ramón GG, Saldgado JM, Parraguirre MS, Ontiveros NP, Juárez VL. Enterocolitis neutropénica en niños. Una serie de casos de autopsia. Bol Med Hosp Infant Mex 2001; 58:153-62.
- 14.Bautista RP, Herrera PM. Enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos con leucemia. Revision postmortem. Tesis UNAM México 1994.
- 15.Sloas M, Flum P, Kaste S, Patrick C. Typhlitis in children with cancer: 30-year experience. Clin Infect Dis 1993; 17:484-90.

- 16.**Pui CH, Christ WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatrics* 1994; 124:491-503.
- 17.**Rivera GK, Pinkel D, Simone JV. Treatment of acute lymphoblastic leukemia 30-years experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N England J Med* 1993; 329: 1289-95.
- 18.**Baerg J, Murphy J, Angerson R, Magee F. Neutropenic enteropathy: A 10-year review. *J Pediatric Surg* 1999;34:1068-71.
- 19.**Steinberg D, Gold J, Brodin A. Necrotizing enterocolitis in leukemia. *Arch Intern Med* 1973; 131:538-44.
- 20.**Fernández-Sarmiento Jaime, Casas Carolina and Godoy Javier. Enterocolitis Neutropénica en Niños Neutropenic Enterocolitis in Children. *ARCHIVOS DE MEDICINA*. Vol. 13 No. 3: 10 doi: 10.3823/1365. September 2017.
- 21.**Durán-Pérez EG, Lujano-Nicolás LA, Ornelas-Escobedo E, Abdo JM (2010) Enterocolitis neutropénica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 73: 202-208.
- 22.**Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH, Fernbach DJ (1990) Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 65:1041-1047.
- 23.**Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterology* 2006; 22:44-47.
- 24.**Cloutier RL (2010) Neutropenic enterocolitis. *Hematol Oncol Clin N Am* 24: 577-584.
- 25.**Guadalupe García-Elorriaga, Juan C. Corona-de los Santos, Socorro Méndez-Tovar, b Guillermo del Rey-Pineda,c Ruy X. Pérez-Casillas. Bacterias oportunistas y microbiota en niños con leucemia y enterocolitis neutropénica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2013; 51 (4):424-7.
- 26.** L. Martínez Martínez¹, A. Sastre Urgellés, L. Ortega Martínez de Victoria³, A. Fernández Sánchez¹, JC. López Gutierrez¹, D. Vallejo Díaz¹, M. Perdiguero Martínez¹, B. Velasco Sánchez¹, R. Díez Pascual¹, R. Lobato Romera¹, J.A. Tovar Larucea¹. La enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer. *Anales españoles de pediatría*. VOL.46 N°4, 1997.
- 27.**Moran, Hadar MD*; Yaniv, Isaac MD y Col. Risk Factors for Typhlitis in Pediatric Patients With Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*: September 2009-Volumen 31- Issue 9 – pp 630-634.

- 28.** Esma Altinel Nese Yarali Pamir Isik Ali Bay Abdurrahman Kar Bahattin Tunc. Typhlitis in Acute Childhood Leukemia, *Med Princ Pract* 2012; 21:36-39. DOI: 10.1159/000331587
- 29.** SloasMM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17:484-490
- 30.** Marcelo Rizzatti MDa*, Silvia Regina Brandalise Ph y Col., Neutropenic enterocolitis in children and Young with cancer: Prognostic Value of Clinical and Image Findings, *Pediatric Hematology and Oncology*, Volume 27, Issue 6, 2010.
- 31.** Lior Neshet and Kenneth V. I, Rolston, Neutropenic Enterocolitis, a Growing Concern in the Era of Widespread Use of aggressive Chemotherapy, *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56 (5):711-7.
- 32.** María José Ortega-Chavarría, Diana Camila Jiménez-Arrieta, Areli Denisse Hinojos-Armendáriz, Enrique Díaz-Greene, Federico Rodríguez-Weber. *Med Int Méx.* 2018 mayo-junio; 34(3):412-417

16. ANEXO

CEDULA DE DATOS PARA PACIENTES CON COLITIS NEUTROPENICA EN EL PERIODO 2017-2018

NOMBRE: NUMERO DE EXPEDIENTE: DIAGNOSTICO DE BASE: EDAD: SEXO: H M LUGAR DE ORIGEN:			
1. PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLINICAS.	Dolor abdominal () Fiebre () Otros ()	Distensión abdominal () Náusea ()	Diarrea () Vómito ()
2. QUIMIOTERAPIA EMPLEADA			
3. ALTERACIONES EN LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO.	Neutropenia leve () Hemoglobina ()	Neutropenia Moderada () Hematocrito ()	Neutropenia Grave () Plaquetas ()
4. ALTERACIONES EN LOS ESTUDIOS DE IMAGEN: a. Rx Abdomen b. US Abdomen c. TAC Abdomen	*Radiografía de abdomen -Niveles hidroaéreo () -Aumento en el grosor () de las paredes intestinales -Edema interasa () -Gas libre en zona hepática () ante perforación intestinal	*US Abdomen - GPI > 4 mm () - Liquido libre () - Gas intestinal ()	*TAC Abdomen -Liquido libre cavidad () -Dilatación del ciego () - Cambios inflamatorio () - tejidos blandos pericecales -Masa inflamatoria en CID () -Neumatosis intestinal () -Aumento en el grosor de la pared del ciego ()
5. CULTIVO Y DESARROLLO	UROCULTIVO () DESARROLLO :	HEMOCULTIVO CENTRAL () OTROS ()	HEMOCULTIVO PERIFERICO ()
6. ANTIBIOGRAMA	<u>ANTIMICROBIANOS SENSIBLES /</u> <u>ANTIMICROBIANOS RESISTENTES</u>		

7. ANTIBIOTICOS USADOS			
8. GRADO DE COLITIS NEUTROPENICA	*Grado1 Evento adverso leve () -Asintomática (diagnóstico sólo por histología o imágenes). *Grado 2 Evento adverso moderado () -Dolor abdominal; heces con sangre o moco. *Grado 3 Evento adverso grave () Dolor abdominal, fiebre, cambios en el ritmo evacuatorio con íleo, peritonitis. *Grado 4 Evento adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad () Consecuencias potencialmente mortales (perforación, hemorragia, isquemia, necrosis), necesidad de intervención quirúrgica. *Grado 5 Muerte asociada con un evento adverso ()		
9. FACTORES DE RIESGO	*Fase del tratamiento *Dieta: BUENA () MALA () *Estado socioeconómico Salario mínimo () Menor al salario mínimo () Sin salario ()		
10. ¿CUAL FUE LA EVOLUCION DEL PACIENTE?	MEJORIA () DEFUNCION ()	ALTA VOLUNTARIA () COMPLICACIONES:	REFERENCIA A OTRO HOSPITAL () SEPTISEMIA () CHOQUE SEPTICO () PERFORACION INTESTINAL () ILEO PARALITICO () OTRO ()

