

11218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**DIARREA AGUDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA Y
NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA INTENSIVA. INCIDENCIA,
MORTALIDAD Y FACTORES PRONÓSTICOS EN EL
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL CMN "20 DE NOVIEMBRE"**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
H E M A T O L O G Í A
P R E S E N T A :
DR. ADRIÁN MORALES MARAVILLA**



MÉXICO, D.F., 2004

0341955



Universidad Nacional
Autónoma de México



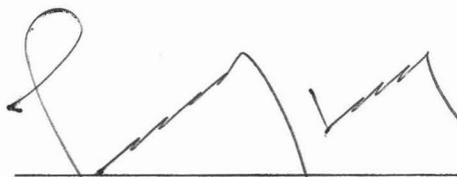
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

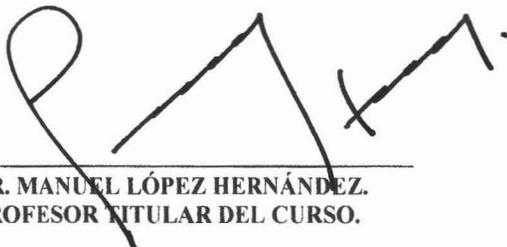
HOJA DE FIRMAS



DR. MANUEL LÓPEZ HERNÁNDEZ
ASESOR DE TESIS.



DR. ADRIÁN MORALES MARAVILLA
AUTOR.



DR. MANUEL LÓPEZ HERNÁNDEZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.



DR. MAURICIO DE SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA.

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Diarrea aguda en pacientes con leucemia aguda y neutropenia postquimioterapia intensiva. Incidencia, mortalidad y factores pronósticos en el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre". Adrián Morales Maravilla, Servicio de Hematología, CMN "20 de Noviembre.

RESUMEN.

Introducción: La quimioterapia intensiva utilizada en el tratamiento de la leucemia aguda origina una serie de complicaciones potencialmente fatales, la diarrea es una de ellas, su etiología es diversa y varía de acuerdo al centro hospitalario y el tipo de pacientes. Para conocer las causas de diarrea en nuestro servicio de Hematología realizamos el presente estudio prospectivo observacional.

Material y Métodos:

Pacientes de cualquier edad y sexo con leucemia aguda que recibían quimioterapia intensiva, con neutropenia severa ($NT < 0.5 \times 10^9/L$). Se excluyeron aquellos pacientes con diarrea previa al inicio de la quimioterapia, con trastornos gastrointestinales crónicos o que recibieran medicamentos, distintos a la quimioterapia, que provocaran diarrea, se realizó el seguimiento de los pacientes hasta el egreso del servicio, mediante toma de cultivos, exámenes de laboratorio cada 4 días y estudios radiográficos, definiéndose dos destinos posibles: defunción o mejoría.

Resultados: De 117 pacientes en quimioterapia intensiva entre Junio del 2003 a Junio de 2004, 20 pacientes desarrollaron diarrea (17%), la causa más frecuente fue infecciosa, siendo la *E. coli* el organismo más frecuentemente aislado, las variables que mostraron significancia estadística fueron: sexo femenino ($p=0.05$), trombocitopenia ($p=0.003$), hiponatremia ($p=0.04$), creatinina ($p=0.002$) y desarrollo de sepsis ($p=0.001$).

Conclusión: La causa más frecuente de diarrea en nuestro servicio es la infecciosa, siendo las mujeres con mayor grado de afección medular y repercusión sistémica del proceso infeccioso, el grupo con mayor riesgo de fallecimiento.

SUMMARY:

Introduction: Intensive chemotherapy used for treatment of acute leukemia bears a number of life-threatening complications, including diarrhea, its causes are diverse and vary from each institution and kind of patient. To know the causes of diarrhea in our service we conducted a prospective observational trial.

Materials and methods:

Patients with acute leukemia any age and sex receiving intensive chemotherapy, with severe neutropenia ($AN < 0.5 \times 10^9/L$). Exclusion criteria included pre-chemotherapy diarrhea or with medications diarrhea-producing other than chemotherapy. Patients were followed until discharge by cultures, laboratories and X-rays, we define two main outcomes; improvement or death.

Results: Of 117 patients receiving intensive chemotherapy between June 2003-June 2004, 20 developed diarrhea (17%), infections were the main cause, being *E. coli* the most frequent microorganism, variables showing statistical meaning were: females sex ($p=0.05$), thrombocytopenia ($p=0.003$), hyponatremia ($p=0.04$), creatinin level ($p=0.002$) and sepsis ($p=0.001$).

Conclusion: Infections are the most frequent cause of diarrhea in our service, female with greater marrow and systemic involvement were the group with high risk of death.

Diarrea aguda en pacientes con leucemia aguda y neutropenia postquimioterapia intensiva. Incidencia, mortalidad y factores pronósticos en el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre".

INTRODUCCION.

Los pacientes con leucemia aguda sometidos a quimioterapia intensiva están expuestos a una variedad de complicaciones potencialmente fatales derivadas de las citopenias que resultan de dicho tratamiento, esto es particularmente cierto en los esquemas de inducción a la remisión y consolidación, caracterizados por combinaciones de quimioterápicos a altas dosis. En nuestro Servicio de Hematología, las causas de muerte mas frecuentes son atribuidas a sepsis grave y choque séptico ulterior, un alto porcentaje de las cuales son desencadenadas por un foco de infección inicial a nivel abdominal con rápido deterioro de las condiciones generales del paciente y diseminación de la infección; en un estudio previo de Micozzi, hasta el 28.5% de los pacientes con leucemia mieloide aguda presentaban complicaciones abdominales infecciosas producto de la neutropenia inducida por quimioterapia (1). La diarrea, el dolor abdominal y la fiebre son las manifestaciones clínicas mas frecuentes; estos signos y síntomas son inespecíficos y pueden corresponder a diversas entidades producto tanto de los efectos colaterales de la quimioterapia recibida, como de procesos infecciosos severos que hacen presa de los pacientes neutropénicos, como la mucositis y la enterocolitis neutropénica. El uso de antibióticos de amplio espectro usados rutinariamente como parte de esquemas profilácticos de infección, pueden predisponer al abatimiento de la flora normal intestinal, que desempeña funciones protectoras contra organismos patógenos extrínsecos e intrínsecos implicados en la génesis de las infecciones abdominales y, de los cuales, el *Clostridium difficile* es el organismo con mayor prevalencia tanto en el contexto de inmunocompromiso como en el de inmunocompetencia (2) otros microorganismos -bacterias gram negativas, citomegalovirus y *Candida albicans*-, han sido implicadas en la etiología de los eventos infecciosos (2). La participación de organismos comúnmente involucrados en infecciones intestinales en pacientes no neutropénicos como *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* y *Campilobacter* es baja, por lo que el uso rutinario de análisis de heces no se encuentra justificado (3).

La enterocolitis neutropénica es un evento potencialmente catastrófico que no es exclusivo de la neutropenia inducida por quimioterapia para neoplasias hematológicas, sino que puede observarse en el contexto de quimioterapia para neoplasias sólidas o en enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Generalizado; no obstante, la mayor incidencia de casos es observada en los pacientes con neoplasias hematológicas. Afortunadamente, es un evento raro, correspondiendo a no más del 10% del total de complicaciones intraabdominales en los pacientes hematológicos (2). Debido al alto índice de mortalidad de la enterocolitis neutropénica, que según algunos reportes es de al menos 50% (2,4), la necesidad de diagnóstico temprano permite el establecimiento de estrategias terapéuticas encaminadas a alterar ventajosamente el curso natural de la enfermedad. Desde los trabajos de Alexander y colaboradores en 1988, el ultrasonido abdominal ha demostrado ser una herramienta indispensable no solo en el diagnóstico de la enterocolitis neutropénica (5), sino que su relevancia abarca también el otorgar valor pronóstico al engrosamiento de la mucosa intestinal, de esta manera, los pacientes en quienes se demuestra un grosor mayor de 10 mm tienen una mortalidad mayor del 60%, (6) mientras que en los pacientes con un grosor menor de 10mm pero mayor de 4mm, la mortalidad es menor al 10%. El reporte respecto al papel de la tomografía computada en el diagnóstico de la enterocolitis neutropénica, al igual que el

trabajo de Carloni, considera el engrosamiento de la mucosa como el principal hallazgo diagnóstico de la enfermedad, sin agregar importancia significativa ulterior a la presencia de aire en el intestino, por lo que, en nuestro contexto, su uso rutinario no está necesariamente justificado. (7,8) excepto en el caso de enterocolitis neutropénica de presentación atípica, esto es, involucrando solo porciones definidas del intestino. (9)

Actualmente los criterios para el diagnóstico de enterocolitis neutropénica se encuentran bien establecidos desde los trabajos de Gorschlüter y colaboradores:

- -Presencia de fiebre axilar mayor de 38 grados o rectal mayor de 38.5.
- -Presencia de al menos un síntoma abdominal (dolor abdominal o diarrea).
- -Demostración ultrasonográfica de engrosamiento de la pared intestinal mayor de 4mm. (2)

Este último criterio establece el diagnóstico diferencial con la mucositis secundaria a quimioterapia, en la cual no existe engrosamiento de la pared intestinal.

La frecuencia de amebiasis en los pacientes en el Servicio de Hematología es baja (14), como lo demuestra el estudio de 2002, donde se encontró amebiasis en siete de sesenta pacientes incluidos. Todos ellos cursaron con diarrea. Llama la atención el hecho de que los pacientes, antes de recibir quimioterapia mostraron coproparasitoscópicos uniformemente negativos. La mayor incidencia se notó en pacientes provenientes del estado de Veracruz.

El *Clostridium difficile* es la principal causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados, y solo las cepas productoras de toxinas (enterotoxina o citotoxina) son patógenas. El antecedente de empleo de antibióticos de amplio espectro, como los utilizados en los esquemas tanto profilácticos como terapéuticos de fiebre y neutropenia, es una constante, Gorschlüter encontró una incidencia de diarrea asociada a *C. difficile* hasta en el 7% en los pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a quimioterapia intensiva, mientras que Panichi y colaboradores encontraron una incidencia de hasta 19% (10), sin embargo, hay que considerar que los métodos de detección para el microorganismo empleados en el estudio, que incluían cultivos celulares y métodos de neutralización de toxina, no se encuentran disponibles en nuestro medio, por lo que su incidencia puede ser fácilmente subestimada. Afortunadamente, la respuesta al metronidazol es superior al 90%, un antibiótico disponible en nuestro entorno. Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de diarrea por este microorganismo se encontraron:

- -Antibioticoterapia previa.
- -Hospitalización prolongada.
- -Quimioterapia intensiva.
- -Terapia antiviral.

De las cuales, al menos las tres primeras son encontradas frecuentemente en nuestros pacientes.

Por tanto, debido a la repercusión clínica de la diarrea aguda en el contexto de la neutropenia postquimioterapia intensiva, desarrollamos un estudio prospectivo, longitudinal y abierto, con el propósito de conocer las causas de diarrea en nuestro servicio, para poder identificar los factores de riesgo que inciden en su desarrollo, así como para conocer la morbilidad y mortalidad relacionadas a cada causa específica.

PACIENTES Y METODOS:

Se incluyeron a pacientes de cualquier edad y sexo con leucemia aguda que recibían quimioterapia intensiva (inducción a la remisión o intensificación), según los protocolos de tratamiento vigentes en el Servicio, con neutropenia severa definida como neutrófilos totales $< 0.5 \times 10^9/L$. Se excluyeron aquellos pacientes con diarrea previa al inicio de la quimioterapia, con trastornos gastrointestinales crónicos que condicionaran diarrea o que recibieran medicamentos, distintos a la quimioterapia, que provocaran diarrea.

Definición de términos:

- Diarrea aguda: tres o más evacuaciones aumentadas en cantidad y disminuidas en consistencia,
- Mucositis: células musculares y epiteliales en el coprológico, en ausencia de parásitos o bacterias.
- Fiebre y Neutropenia: $< 0.5 \times 10^9/L$ neutrófilos totales y temperatura mayor de 38 grados centígrados, dos o mas veces al día, sin relación con la aplicación de quimioterapia o productos sanguíneos, el protocolo de tratamiento tiene dos ramas, una con amikacina y ceftriaxona, agregando vancomicina después de 72hrs y anfotericina después de 6 días de persistencia de la fiebre y otra con gatifloxacina, que solo agrega anfotericina después de 6 días de persistencia de la fiebre.
- Profilaxis de infección: medidas establecidas al momento de la detección de la neutropenia, incluyen: aislamiento protector, colutorios alternos de nistatina y bicarbonato, además de ciprofloxacina 7mg/kg/día en dos dosis.
- Inducción a la remisión: combinación de quimioterápicos cuyo objetivo es lograr el control inicial de la enfermedad y restituir la hematopoyesis normal:
Para Leucemias linfoblásticas: Daunorubicina 120mg/m²; ciclofosfamida 750mg/m², vincristina 2mg cada semana por cuatro dosis, asparaginasa 6,000,000 U/m² cada semana por cuatro dosis y prednisona 100mg/m²/día semanas 1 y 3.
Para Leucemias mieloblásticas: Citarabina 100mg/m²/día por 7 días, Idarubicina 12mg/m²/día por 3 días.
- Intensificación: Combinación de quimioterápicos cuyo objetivo es el mantener la respuesta inicial a la quimioterapia de inducción al atacar las células malignas residuales:
Para Leucemias Linfoblásticas: Citarabina 2gr/m²/dosis cada 12 hrs por 8 dosis.
Para Leucemias Mieloblásticas: Primer ciclo; Citarabina 1.5gr/m²/dosis cada 12 hrs por 8 dosis y Etopósido 250mg/m²/día por 2 dosis. Segundo ciclo: Citarabina 2gr/m²/dosis cada 12 hrs por 8 dosis e Idarubicina 12mg/m²/día por 2 días.

Se estudiaron las siguientes variables durante el tiempo que el paciente permaneció hospitalizado: sexo, edad, procedencia, tipo de leucemia, fase de quimioterapia, leucocitos totales, neutrófilos iniciales y finales, plaquetas iniciales, profilaxis, presencia de mucositis, dolor abdominal, pujo, tenesmo, sangre y/o moco en las evacuaciones, calcio, potasio, sodio, magnesio, fósforo, creatinina, , nitrógeno ureico en la sangre, albúmina y globulina, tiempos de coagulación, duración de la fiebre en días, duración de diarrea, se registró si un paciente recibía un antibiótico distinto a los contemplados en el protocolo. Se realizaron 2 determinaciones a la semana de laboratorios rutinarios del servicio, incluyendo citometría hemática completa, química sanguínea y electrolíticos séricos, Cuando las condiciones del

paciente lo permitían, o cuando se disponía del servicio, se realizó ultrasonido abdominal. Los pacientes fueron seguidos hasta su egreso del servicio y se definieron dos destinos posibles: mejoría o defunción.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los resultados fueron expresados como frecuencias. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS (versión 12.0), las variables nominales fueron evaluadas por medio de la prueba de Pearson o de Fisher. Las variables numéricas se evaluaron con pruebas paramétricas (T de Student) y no paramétricas (Mann-Whitney), de acuerdo al tipo de distribución de la curva. Se tomó como significancia estadística $p < 0.05$.

Las variables fueron evaluadas por su relación con el destino, para determinar si eran factor de riesgo de muerte o curación.

RESULTADOS:

Un total de 114 pacientes (76 adultos y 38 niños) ingresaron al Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre" de Junio de 2003 a Junio de 2004, de los cuales 20 enfermos (10 hombres y 10 mujeres) desarrollaron diarrea aguda en el contexto de neutropenia postquimioterapia intensiva; 16 pacientes estaban en fase de inducción a la remisión (80%) y 4 en fase de intensificación (20%). Los 20 casos de diarrea representan un 17% de todos los pacientes con neutropenia postquimioterapia admitidos durante el lapso referido,

Las frecuencias de las edades fueron: menos de 15 años: 5 pacientes, entre 15 y 30 años; 6 pacientes, arriba de 31 y menos de 44 años: 7 pacientes, y mas de 44 años: 2 pacientes (rango 5-50 años). 12 de los pacientes procedían del D.F. (60%) 4 de Guerrero (20%), 2 de Oaxaca, 1 de Guanajuato y uno de Tlaxcala. Las características de los pacientes se muestran en la tabla. 1

Tabla 1. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES.

CASO	SEXO	EDAD	LEUCEMIA	QT	FIEBRE	PFX	FYN	DIARREA	SEPSIS	DESTINO
1	M	16	LAL	1	13	N	GAT	6	N	1
2	F	33	LMA	1	1	N	AMI	4	S	2
3	F	43	LMA	1	1	S	AMI	5	S	2
4	M	16	LLA	1	1	S	GAT	10	N	1
5	M	15	LLA	1	1	S	AMI	4	S	2
6	M	7	LLA	1	13	S	AMI	4	N	1
7	F	33	LMA	1	1	S	AMI	4	N	1
8	M	5	LLA	1	1	S	AMI	3	N	1
9	M	48	LMA	1	2	S	AMI	8	N	1
10	M	43	LMA	2	6	N	AMI	6	S	1
11	M	7	LLA	2	2	S	AMI	3	N	1
12	F	33	LMA	1	2	S	AMI	5	N	1
13	F	9	LLA	1	1	S	AMI	3	S	2
14	F	50	LMA	1	1	S	AMI	8	S	1
15	F	15	LLA	1	2	S	AMI	5	S	2
16	F	34	LMA	1	4	S	AMI	11	N	1
17	M	29	LLA	1	1	S	AMI	5	N	1
18	M	22	LMA	2	1	S	AMI	3	N	1
19	F	13	LLA	1	1	S	AMI	3	N	1
20	F	33	LMA	2	1	S	AMI	6	S	2

TABLA 1. Características Generales de los pacientes. SEXO: M= masculino, F= femenino. LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica, LANL: Leucemia Aguda No Linfoblástica. QT:Fase de quimioterapia (1= Inducción a la remisión, 2= Intensificación). Fiebre: días con fiebre. FYN: tratamiento de la Fiebre y Neutropenia (AMI= amikacina/ceftriaxona. GAT= gatifloxacina) DIARREA: Número de evacuaciones. DESTINO: 1= curación, 2= defunción.

Todos los pacientes excepto uno, tenían menos de $0.5 \times 10^9/L$ neutrófilos totales al inicio de la diarrea, (dicho paciente se incluyó debido a que presentó neutropenia al siguiente día del inicio de la diarrea atribuida al inicio de quimioterapia y a que la cifra de neutrófilos era mayor de $0.5 \times 10^9/L$ en el contexto de la hiperleucocitosis por la gran actividad leucémica) 17

pacientes habían recibido profilaxis de infección, 3 no. Las frecuencias para las plaquetas fueron: debajo de $100 \times 10^9/L$: 15 pacientes; de $101 \times 10^9/L$ a $288 \times 10^9/L$: 5 pacientes..

La fiebre antecedió al inicio de la diarrea un día en 11 pacientes (55%) dos días en 4 pacientes (20%), seis días en 1 paciente y 13 días en dos pacientes, solo un enfermo no tuvo fiebre previa al inicio de la diarrea. La frecuencia acumulada fue: con 0 días (5%), con un día (60%), con dos días (80%), con 4 días (85%), con 6 días (90%), y con 13 días: 100%. 17 pacientes fueron incluidos en la rama Amikacina/Ceftriaxona de fiebre y neutropenia, 2 a la rama Gatifloxacina, y uno no fue incluido al protocolo, recibieron FEC 18 pacientes.

Las características de la diarrea fueron evaluadas de la siguiente manera; la duración mínima fue de 2 días y la máxima 7, con promedio de 4 y Desviación Estándar (DS) de 1; el número mínimo de evacuaciones fue de 3 con máximo de 11, con media de 5 y DS de 2. Todos los pacientes presentaron dolor abdominal, 6 presentaron moco, 5 presentaron sangre y 15 pacientes presentaron pujo y tenesmo. Solo 3 pacientes presentaron mucositis. Los hallazgos radiográficos fueron: Normal en 9, coproestasis: 3, edema interasa: 5, y niveles hidroaéreos en 3. Recibieron tratamiento adicional 8 pacientes (metronidazol 7 y meropenem 1).

Respecto a los parámetros de laboratorio, la cantidad mínima de sodio fue de 122 con máximo de 145, promedio 138 y DS 5.1, el potasio mínimo fue de 2.7, máximo 4.7, promedio 3.6, Fósforo con rangos de 2.1-5, promedio 3.4, magnesio con rangos de 1.7 a 2.9, promedio de 2.3, DS: 0.41, calcio mínimo de 7.1, máximo de 9.7, promedio de 8.8, DS: 0.62. El nitrógeno ureico en sangre tuvo un rango de 4-26 con promedio de 12.2 y una, la creatinina con rangos de 0.4 a 1.8 promedio de 0.8 y DS: de 0.33. La albúmina y la globulina no tuvieron significancia estadística.

Un total de 8 pacientes desarrollaron sepsis. 14 pacientes vivieron, 6 murieron.

Los agentes infecciosos aislados se detallan en la tabla 2.

TABLA 2. AGENTES INFECCIOSOS AISLADOS.

MICROORGANISMO	CASOS	DEFUNCION RELACIONADA
Staphilococcus Epidermidis	1	
Enterococo	1	
Escherichia coli	9	3
Serratia Marcesens	1	
Diplococcus	3	1
Entamoeba hystolitica	4	1
Haemophilus sp.	1	1

Escherichia coli fue positivo en 9 pacientes, Entamoeba Hystolitica en 4, Diplococcus en 3, y en un paciente: Staphilococcus epidermidis, enterococo, serratia marcesens y Haemophilus sp.

Cuando se compararon las variables fueron analizadas con respecto al destino, para determinar si eran factores de riesgo, las variables que mostraron significancia estadística se muestran en la tabla 3.

TABLA 3. VARIABLES CON SIGNIFICANCIA ESTADISTICA.

VARIABLE	P
Femenino	0.05
Plaquetas	0.003
Sodio	0.04
Creatinina	0.02
Sepsis	0.001

Respecto a las características demográficas, el sexo femenino fue el único factor de riesgo para defunción con una $p=0.05$, a diferencia de edad, procedencia, tipo de leucemia y fase de quimioterapia. De las variables analizadas en la citometría hemática, leucocitos totales, neutrófilos iniciales y finales, no mostraron influencia significativa en la evolución, la cuenta plaquetaria si influyo en el destino con una $p=0.003$. Factores como la presencia de profilaxis, y adición de otro antibiótico distinto de los utilizados en el protocolo de Fiebre y Neutropenia, no mostraron influencia sobre el destino. De los electrolitos séricos, solo el sodio sérico bajo mostró una $p=0.04$, la creatinina sérica elevada también mostró ser una influencia en el destino con una $p=0.02$, el resto de valores de la química sanguínea no mostraron significancia estadística. El análisis del tipo de microorganismo no mostró influencia alguna sobre el destino. Las características clínicas de la evolución de los pacientes, como días previos con fiebre, número y características de las evacuaciones, pujo, tenesmo, presencia de moco y/o sangre, así como las alteraciones radiológica observadas; coproestasis, edema interasa, niveles hidroaéreos o estudio normal, no tuvieron una influencia significativa en la evolución. El factor con la estadísticamente mas significativo, fue el desarrollo de sepsis, solo un paciente que desarrollo esta condición no falleció, lo que resultó en una $p=0.001$.

DISCUSION

La incidencia de diarrea aguda en nuestro Servicio es similar a la observada en otros centros (2) y es menor al 20%, la etiología microbiológica si presenta diferencias, considerando que los reportes existentes son de Hospitales de países desarrollados. La enterocolitis neutropénica, sospechada inicialmente por alteraciones radiológicas (5,6), tiene una incidencia baja en nuestro servicio (solo un paciente de los 20 que presentaron diarrea), la mucositis, muestra también una baja incidencia, aún considerando que la mayoría de nuestros pacientes, recibieron etopósido como parte del esquema de quimioterapia, fármaco que condiciona mayor mucositis que los antracíclicos o la citarabina (15), que son los otros fármacos utilizamos en los esquemas de inducción o intensificación, solo en un paciente se demostró mediante estudio coprológico la presencia de mucositis. Las infecciones gastrointestinales distintas a la colitis neutropénica, son la principal causa de la diarrea observada en nuestros pacientes, el tipo de microorganismo causante muestra diferencias respecto a los reportes encontrados en la literatura; mientras que en diversos trabajos, el *Clostridium difficile* es el microorganismo aislado con mas frecuencia en otros centros (3); en nuestro medio, la *Escherichia coli*, bacilo gramnegativo integrante de la flora normal intestinal, es la causa mas común; sin embargo, en el análisis univariable y multivariable, no demostró ser un factor de riesgo para la defunción. Hay que considerar algunos factores que pueden explicar esta diferencia microbiológica:

1.-El estatus socioeconómico y cultural de los pacientes estudiados, mientras que los reportes encontrados en la literatura son de países desarrollados (2, 3), con una baja incidencia general de enfermedades infecciosas, nuestro universo de trabajo comprende personas con nivel socioeconómico medio-bajo, con una frecuencia mas elevada de infecciones gastrointestinales y coprofagia por hábitos higiénico-dietéticos no adecuados.

2.-La falta de métodos de detección del *Clostridium difficile* en nuestro medio, dado que no se cuenta con métodos de neutralización de toxina y cultivo celular como parte del arsenal diagnóstico.

Esta situación conlleva dos interrogantes: ¿es la infección por *Clostridium difficile* subdiagnosticada en nuestro medio, o realmente no es un microorganismo común? Y en caso de que sea infradiagnosticada, ¿representa una causa importante de morbilidad y mortalidad? Con respecto a la primera pregunta, la infección por *Clostridium difficile* no se ha observado en ningún otro grupo de pacientes que cursen con inmunosupresión por alguna causa (considerando que el nuestro es un hospital de referencia y que realiza diversos tipos de trasplantes), con relación a la segunda pregunta, nuestro protocolo de neutropenia febril considera el uso de vancomicina (16) a las 72hrs de persistencia de fiebre, dicho fármaco tiene un adecuado espectro de actividad contra el *C. difficile*, además, con frecuencia observamos la adición empírica del metronidazol (17), otro fármaco que tiene gran actividad contra el microorganismo, de hecho, en el análisis univariable y multivariable, no hubo influencia estadísticamente significativa en cuanto al destino final con la adición del fármaco. Por lo tanto, podemos inferir que el *Clostridium difficile* no tiene un papel importante en la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes.

El segundo microorganismo mas frecuente fue la *Entamoeba histolytica*, que tampoco demostró ser una influencia significativa para el destino final; esto confirma los hallazgos de un trabajo previo en nuestro Servicio (14), donde se encontró baja prevalencia de infección por el parásito, un aspecto digno de mencionar, es que la sospecha de infección con base en la clínica, a menudo implica el mal uso y abuso del metronidazol, 8 pacientes recibieron el fármaco, de los cuales menos del 50% tenían presencia del parásito demostrado por análisis

de materia fecal, por lo tanto, no está justificado el uso del antibiótico con bases empíricas o clínicas, y es necesario la demostración del microorganismo para iniciar el tratamiento.

El resto de los agentes microbiológicos encontrados, (tabla 2) sugiere que las infecciones gastrointestinales son eventos originados a partir de la flora normal que se convierte en patógena en el contexto de la neutropenia, y no representa un evento satélite de focos infecciosos a otros niveles.

Los otros factores (tabla 3) que demostraron ser estadísticamente significativos para el destino final del paciente, parecen ser el resultado de la repercusión sistémica del evento originado en el tracto gastrointestinal, de esta manera, la trombocitopenia puede representar el grado de citopenias producidas por la quimioterapia, y la magnitud de la falla medular provocada por la administración de los fármacos antineoplásicos; la hiponatremia y la elevación de la creatinina sérica, sugieren el descontrol de la homeostasis hidroelectrolítica condicionada por la respuesta inflamatoria sistémica derivada de la infección inicial, y que es producida por la liberación de citocinas y mediadores moleculares deletéreos para la función endotelial y renal (18), cuya perpetuación termina por abrumar la capacidad reguladora del organismo, condicionando finalmente el desarrollo de sepsis, que fue el evento mas importante relacionado con la muerte. (19).

Un aspecto importante, es el hecho de que las infecciones micóticas tienen una baja incidencia en nuestros pacientes, esto puede estar condicionado por dos aspectos:

1.-Los cultivos iniciales solicitados a nuestros pacientes no incluyen la búsqueda rutinaria de hongos (medio de cultivo Saboraud), ésta se realiza después de 6 o más días de persistencia de la fiebre.

2.-Solo dos pacientes tuvieron una duración previa de fiebre mayor de 7 días, situación que justificó la utilización de cultivos específicos de hongos, ninguno de los dos pacientes murieron y en ninguno se encontró positividad en el cultivo para hongos.

De tal manera, aunque el desarrollo de micosis es un evento con elevada mortalidad, en el contexto de la diarrea, no son una etiología relevante en nuestros pacientes, su importancia parece radicar en infecciones en otros sitios del organismo (Ramírez, datos no publicados).

El presente estudio demostró también, que no existe diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la aplicación de los distintos esquemas de antibióticos del protocolo de fiebre y neutropenia en la evolución de los pacientes, así se demostró en el análisis univariable y multivariable, sin embargo, se debe tomar en cuenta que la distribución de los pacientes no fue equitativa, dado que solo 2 de los pacientes estudiados recibieron gatifloxacina, esto no está en oposición con lo argumentado en relación al papel del *C. difficile*, dado que la gatifloxacina tiene también actividad contra el microorganismo (20).

Otra característica que influyó en la evolución de los pacientes, fue el sexo femenino. Hay que considerar que todas las pacientes, menos una, se encontraban en fase de inducción a la remisión, la mayoría de ellas, tenían una leucemia aguda no linfoblástica, y cursaron con trombocitopenia mas significativa; no encontramos diferencias en cuanto a la presentación de desequilibrio hidroelectrolítico respecto a los hombres, esto puede representar la existencia de un grupo de pacientes con riesgo elevado de presentar complicaciones ominosas y potencialmente fatales.

CONCLUSIÓN:

El desarrollo de diarrea en los pacientes con neutopenia postquimioterapia intensiva, es un evento que puede tener una elevada mortalidad (30%) por lo que la rápida identificación de características que traduzcan una respuesta sistémica descontrolada, que pueda sobrepasar la capacidad reguladora del organismo (17), puede permitir la adopción de estrategias destinadas a limitar dicha respuesta, y al soporte intensivo de las funciones de los órganos involucrados, lo que derive finalmente en la disminución de la frecuencia de eventos catastróficos relacionados.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.-Micozzi A, Cartoni C, Monaco C, et al. High incidence of infectiuos gastrointestinal complications observed in patients with acute myeloid leukemia receiving intensive chemotherapy for first induction of remission. *Support Care Cancer*. 1996 4(4):294-297.
- 2.-Gorschlüter M, Glasmacher A, Hahn C, et al. Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. *CID*. 2001 (33):786-791.
- 3.-Gorschlüter M, Hahn C, Ziske C, et al. Low frequency of enteric infections by Salmonella, Shigella, yersinia and Campylobacter in patients with acute leukemia. *Infection* 2002 30(1): 22-25.
- 4.-Hogan WJ, Letendre L, Litzow MR et al. Neutropenic colitis after treatment of acute myelogenous leukemia with idarubicin and cytosine arabinoside. *Mayo Clin Proc*. 2002, 77(8): 760-762.
- 5.-Alexander JE, Williamson SL, Seibert JJ et al. The ultrasonographic diagnosis of typhlitis (neutropenic colitis). *Pediatr Radiol*. 1988. 18(3): 200-204.
- 6.-Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia : Prognostic significance of Bowel Wall Thickening detected by ultrasonography. *J. Clin Oncol*. 2001 (19):756-761.
- 7.-Frick MP, Maile CW, Crass JR et al, Computed tomography of neutropenic colitis. *Am. J. Roentgenol*. 1984. 143(4); 763-765.
- 8.-Vas WG, Seelig R, Mahanta B, et al. Neutropenic colitis: Evaluation with computed tomography. *J. Comput Tomogr*. 1988 12(3): 211-215.
- 9.-Stein ME, Lachter J, Eval A et al. Neutropenic colitis predominantly involving the transverse colon : CT aspect of an unusual presentation. *Tumori*, 1995. 81(6): 447-448.
- 10.-Panichi G, Pantosi A, Gentile G et al. Clostridium difficile colitis in leukemia patients. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985. 21(10) : 1159-1163.
- 11.-Geer DA, Lee YT and Barcia PJ. Peritoneal lavage as an aid in the surgical management of netropenic colitis. *J Surg Oncol*. 1986. 31(3): 222-224.
- 12.-Vohra R, Prescott RJ, Banerjee SS et al. Management of neutropenic colitis. *Surg Oncol*. 1992 1(1) 11.15.
- 13.-Williams N and Scott AD. Neutropenic colitis: a continuing surgical challenge. *Br J Surg* 1997; 84(9): 1200-1205.
- 14.-Castellanos Jesús, López Hernández Manuel. Amebiasis intestinal en pacientes con leucemia aguda de novo. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.
- 15.-Nieto, Y 1; Vaughan, W P 2 Pharmacokinetics of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation*. 33(3):259-269, February 2004
- 16.-Niederma, Michael S. MD, FACP, FCCP, FCCM Appropriate use of antimicrobial agents: Challenges and strategies for improvement. *Critical Care Medicine*. 31(2):608-616, February 2003
- 17.-Haque, Rashidul; Huston, Christopher D.; Hughes, Molly; Houpt, Eric; Petri, William A. Jr. Current Concepts: Amebiasis. *New England Journal of Medicine*. 348(16):1565-1573, April 17, 2003.
- 18.-Schrier, Robert W.; Wang, Wei. Mechanisms of Disease: Acute Renal Failure and Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 351(2):159-169, July 8, 2004
- 19.-William Aird C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 101(10) 234-250 May 2003
- 20.-Aminimanizani A, Beringer P, Jelliffe R. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Newer Fluoroquinolone Antibacterials. *Clinical Pharmacokinetics*. 40(3):169-187, 2001.