



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

*INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL  
DESARROLLO DE COLITIS NEUTROPÉNICA EN  
PACIENTES CON CÁNCER EN EL HOSPITAL INFANTIL  
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.*

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. SUSANA LUGO HUERTA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. CARLO EGYSTO CICERO ONETO

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. MIGUEL ÁNGEL PALOMO COLLI



Ciudad de México, Febrero 2019.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco  
Director De Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil De México Federico Gómez

DIRECTORES DE TESIS:



Dr. Miguel Ángel Palomo Colli  
Médico Adscrito Del Servicio de Oncología Pediátrica  
Hospital Infantil De México Federico Gómez



Dr. Carlo Egysto Cicero Oneto  
Médico Adscrito Del Servicio de Oncología Pediátrica  
Hospital Infantil De México Federico Gómez

## INDICE

1. Resumen	7
2. Introducción	8
3. Marco teórico	9
4. Planteamiento del Problema	14
5. Justificación	15
6. Objetivos del estudio	16
7. Método de estudio	17
8. Consideraciones éticas	18
9. Plan de análisis estadístico	18
10. Descripción de variables	19
11. Resultados del estudio	22
12. Discusión del estudio	27
13. Conclusión	28
14. Limitación del estudio	29
15. Cronograma de actividades	30
16. Referencias bibliográficas	31

## **ABREVIATURAS**

Colitis Neutropénica	CN
Tomografía Axial Computarizada	TAC
Ultrasonografía, Ultrasonido	USG

## **AGRADECIMIENTOS**

Le agradezco al Hospital Infantil de México por la oportunidad de pertenecer a ésta gran institución a nivel Latinoamérica, así como las facilidades otorgadas para realizar la investigación.

Un agradecimiento especial a las personas trabajadoras que nos ayudaron y facilitaron el préstamo de expediente para la recolección de datos.

Finalmente, gracias a mis tutores, el Dr. Carlo Egysto Cicero Oneto y al Dr. Miguel Ángel Palomo Colli, quienes sin conocerme me abrieron sus puertas, me brindaron su tiempo, me orientaron en todo momento y duda que surgía, y que sin ellos esto no hubiera sido posible. Gracias infinitas...

## **DEDICATORIA**

A mi madre, Susana Arminda, espero que en el paraíso se encuentre orgullosa por cada logro que he realizado y feliz por la mujer que soy.

A mi padre, Alberto Lugo, que a pesar de la distancia y lo difícil que fue para él que partiera a otra ciudad para continuar mis estudios, siempre me ha apoyado y motivado para alcanzar mis metas.

A mi hermana, Valeria Sofía, una niña tan fuerte e inteligente que me ha demostrado que puedo lograr lo que me proponga.

A Luis Martínez, que me da un motivo más para sonreír cada día.

Gracias.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** La Colitis Neutropénica (CN) es una condición grave que afecta a pacientes inmunocomprometidos. Su verdadera incidencia es desconocida debido a los múltiples criterios y recursos utilizados para su diagnóstico, reportándose una mortalidad variable de hasta un 50%. Dentro de los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de esta condición se encuentran 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 encuentran la Citarabina, Metotrexate, entre otros; esto debido a sus efectos adversos directos en la mucosa del tracto gastrointestinal. El síntoma más común es el dolor abdominal en el 90% de los casos; el cual representa un reto diagnóstico. En una época donde reconocemos la relación de los estudios diagnósticos a base de radiación, surge la necesidad de encontrar opciones inocuas para el abordaje de este problema.

**OBEJTIVO GENERAL:** Describir la incidencia de Colitis Neutropénica en pacientes con cáncer del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**MÉTODOS:** En el presente estudio de investigación clínica de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal se revisaron los expedientes de pacientes pediátricos con cáncer en tratamiento que ingresaron con el diagnóstico de colitis neutropénica al servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero de 2014 hasta diciembre de 2017 para recabar la incidencia de esta complicación y los factores de riesgo relacionados.

**CONCLUSIONES:** La investigación realizada determina que hubo 31 casos estudiados con patología oncológica que presentaron como complicación colitis neutropénica, de estos el grupo etario más afectado en nuestra institución fueron los adolescentes con 41.9% del sexo masculino 58.1%. Las neoplasias hematológicas más asociadas son la leucemia linfoblástica aguda que representa el 45.2%; dentro de las neoplasias sólidas, el Neuroblastoma representa el 12.9%. Se analizó el cuadro clínico característico de la CN, encontrando que el dolor abdominal representa un 87.1%, la fiebre un 77.4% y las evacuaciones disminuidas en consistencia en un 74.2%. De los casos estudiados, se reportó neutropenia grave al momento del diagnóstico en el 90.3%. 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.

## INTRODUCCIÓN

La Colitis Neutropénica, síndrome ileocecal, colitis agranulocítica o enterocolitis necrozante (CN) se caracteriza por inflamación transmural de los intestinos en pacientes neutropénicos que están experimentando mielosupresión severa. La tasa de mortalidad asociada es alta, (50%) y se debe a complicaciones como perforación intestinal, hemorragia no controlada o sepsis grave. 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. (6, 7,13)

Dentro de los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de ésta condición se encuentran 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 encuentran la Citarabina, Metotrexate, esteroides, etc; El síntoma más común es el dolor abdominal en el 90% de los casos; el cual representa un reto diagnóstico. (1-5)

El diagnóstico de esta condición se realiza en base a criterios clínicos e imagenológicos. 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 existen controversias 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. (1-5)

## **ANTECEDENTES**

Las primeras asociaciones entre la neutropenia y la colitis neutropénica se remontan al año de 1933 con las conclusiones de Cooke, 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. Posteriormente, en 1964 Prolla y Kisner también mencionaron las mismas lesiones y complicaciones en los pacientes con leucemias. Fue en 1970 que Wagner 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 realizado por Sloas y colaboradores entre 1962 y 1992 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 el Etopósido. <sup>(2- 5)</sup>

## **MARCO TEÓRICO**

La Colitis Neutropénica (CN) es una condición grave que afecta a pacientes inmunocomprometidos. Su verdadera incidencia es desconocida debido a los múltiples criterios y recursos utilizados para su diagnóstico, reportándose una mortalidad variable de hasta un 50%.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Se desconoce la incidencia reciente de colitis neutropénica debido a que los pacientes sobreviven y no son diagnosticados o reportados. En México, en el Instituto Nacional de Pediatría de 1999 al 2009 se documentó colitis neutropénica en 116 pacientes, que corresponde a 25% de los ingresos de pacientes oncológicos con neutropenia. De ellos, el 60% fueron hombres, el 35% escolares y la neoplasia más frecuentemente asociada fue

la leucemia linfoblástica aguda en un 55% de los casos. El 32% se presentaron con un cuadro de choque séptico a su ingreso. La mediana de la cifra de neutrófilos fue de 400/ $\mu$ L (grado III de neutropenia), según la OMS, en un 64% de los casos. El síntoma más frecuente fue el dolor abdominal en un 96%. <sup>(9)</sup>

En el CMN 20 de Noviembre, Fernández-Yáñez y cols. realizaron un estudio de abril del 2007 hasta abril del 2008, donde se incluyeron 28 pacientes. Reportaron que 78 % de los casos padecían leucemia linfoblástica aguda y el 21% leucemia mieloide aguda, con predominio del sexo masculino en 57% y una edad media de 6.8 años; ambos grupos de neoplasias presentaron neutropenia severa desde el primer día del inicio de los síntomas. (19) Murray y cols. en el año 2008 realizaron un estudio retrospectivo y descriptivo de 41 casos de cáncer tratados con quimioterapia, que presentaron uno o más episodios de colitis neutropénica, las cifras describieron que el número total de neutrófilos influyeron para la evolución del cuadro, siendo siempre menores de 500/ul. <sup>(6- 8)</sup>

## **FISIOPATOLOGÍA**

Los principales elementos en la aparición de la enfermedad son la lesión de la mucosa intestinal junto con la neutropenia secundaria al estado de inmunocompromiso de los pacientes. El intestino afectado es edematoso, de paredes gruesas, vasos congestionados y una mucosa alterada que se vuelve más vulnerable a la invasión transmural bacteriana; lo anterior condicionando ulceración de la mucosa, equimosis, exudados de fibrina y necrosis hemorrágica parcial o total que a menudo se descubren solo en la autopsia. El ciego es siempre afectado debido a su distensibilidad y su aporte sanguíneo limitado, extendiéndose a menudo hasta el íleon; el colon ascendente y transversal también puede estar involucrado. Los bacilos gram negativos, los cocos gram positivos, enterococos, hongos y virus se han implicado como causa, así como la translocación bacteriana y la bacteriemia. <sup>(1)</sup>

Se ha documentado una asociación entre colitis neutropénica y la aplicación de Taxanos (docetaxel, paclitaxel) y Vinorelbina como parte de los esquemas de quimioterapia que reciben los pacientes., Por lo tanto, es importante considerar colitis neutropénica cuando los pacientes neutropénicos desarrollan manifestaciones abdominales después de la

administración de estos agentes. Cardona y cols. en el año 2004 realizaron un análisis de 35 casos de neoplasias hematológicas en adultos que padecieron colitis neutropénica, el 86% tenían leucemias agudas que se encontraban en la terapia de inducción, principalmente con esquema de quimioterapia a base de Arabinósido de Citosina, Vincristina y Adriamicina. Lo anterior apoya el concepto de que la quimioterapia intensa produce mucositis y podría estar asociada con el desarrollo de colitis neutropénica. Las anomalías intestinales preexistentes como enfermedad diverticular o poliposis intestinal, infiltración tumoral y cirugía previa también pueden aumentar el riesgo de desarrollar colitis neutropénica después de la quimioterapia. <sup>(10-13)</sup>

## **CUADRO CLÍNICO**

La manifestación clínica más común es el dolor abdominal, el cual puede ser localizado en el cuadrante inferior derecho o de tipo difuso. Además, se puede presentar con diarrea, fiebre, náusea, vómito y distensión abdominal llevando incluso al síndrome compartimental abdominal. Los signos peritoneales, el choque séptico y el rápido deterioro clínico pueden ser indicativos de necrosis y perforación intestinal. Shamberger en 1985, propuso cuatro criterios para la intervención quirúrgica: 1) hemorragia gastrointestinal persistente tras la resolución de la neutropenia, trombocitopenia y la corrección de los trastornos en la coagulación; 2) evidencia de perforación intestinal 3) deterioro clínico que requiere apoyo con vasopresores o grandes volúmenes de líquido, como lo es el choque séptico persistente y 4) desarrollo de síntomas de un proceso intraabdominal, en ausencia de neutropenia que normalmente requeriría cirugía. Todo lo anterior aunado a una neutropenia menor de 500/ $\mu$ L. <sup>(1, 9, 12)</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

Para hacer el diagnóstico de colitis neutropénica se toma en cuenta el cuadro clínico y un estudio de imagen en el que se observe engrosamiento de la pared intestinal. En ocasiones el diagnóstico sólo se realiza posterior al estudio radiológico, preferentemente la tomografía axial computarizada (TAC). Se pueden realizar radiografías simples de

abdomen, sin embargo, los hallazgos son muy inespecíficos, reportando niveles hidroaéreos, aumento en el grosor de las paredes intestinales, edema interasa y gas libre en la zona hepática sugerente de perforación intestinal. <sup>(1)</sup>

La tomografía axial computarizada (TAC) para la mayoría de los autores es la herramienta más sensible y con mayor precisión para diagnosticar colitis neutropénica, ya que ayuda a diferenciar esta patología de otras entidades. Las alteraciones documentadas incluyen colección líquida, dilatación del ciego, cambios inflamatorios en tejidos pericecales, masa inflamatoria en el cuadrante inferior derecho, neumatosis intestinal y aumento en el grosor de la pared del ciego. Por lo anterior, el estudio de gabinete preferido de acuerdo a lo anterior es la TAC, por tener la tasa más baja de falsos negativos (15%), comparados con el ultrasonido (23%) y las radiografías abdominales (48%). <sup>(1, 21)</sup>

Aunque la TAC no es un método de diagnóstico invasivo, los riesgos que conlleva durante su realización son alergia al medio de contraste y la radiación a la que se expone el paciente. Además, en muchos de los casos, se requiere de la sedación al ser pacientes pediátricos que no se mantienen sin moverse durante el estudio. Los efectos asociados con la exposición a la radiación se pueden dividir en dos grupos principales: el riesgo determinista y los efectos estocásticos. El riesgo determinista es en función de la dosis de radiación administrada a un órgano o a una región del cuerpo. Los efectos deterministas de la radiación se ven por encima de una dosis umbral, que promueven efectos más severos como, por ejemplo: la pérdida temporal de cabello (en los pacientes sometidos de TAC de perfusión cerebral). Los efectos estocásticos incluyen una serie compleja de eventos, desde la transformación celular. Esta aumenta con la radiación, pero la gravedad del efecto es independiente de la dosis de radiación recibida. Por ejemplo, los órganos y tejidos de los niños son altamente sensibles a los efectos oncogénicos de la radiación porque contienen una gran proporción de células que se están dividiendo y reproduciendo. Las dosis efectivas de radiación recibidas por los niños son aproximadamente 50% más altas que las recibidas por los adultos debido a su menor superficie corporal. <sup>(23- 27)</sup> Una radiografía de tórax en proyección posteroanterior implica una dosis de radiación de 0.02 mSv, y equivale a exponerse a 2.4 días de radiación ultravioleta. En un estudio de TC de abdomen la exposición es de 10 mSv, que equivale a 500 radiografías de tórax, y a 3.3 años de radiación ultravioleta. Lo anterior es descrito en un niño, a diferencia de un adulto que sólo recibe la mitad de la dosis por superficie

corporal, incrementando el riesgo de padecer neoplasias secundarias a lo largo de la vida.  
(18)

Investigadores del Instituto Nacional del Cáncer y la Sociedad de Radiología Pediátrica de los Estados Unidos estimaron que el riesgo de morir de cáncer era de 1 en 550 después de la TAC abdominal y 1 de 1500 para una TAC cerebral realizada en la infancia, aproximadamente 0.35%. Y aunque el riesgo de padecer cáncer es poco para cada individuo escaneado, el impacto en la salud pública es importante debido al número cada vez mayor de exámenes de TAC que se están realizando. (28, 29)

El ultrasonido abdominal (USG) es una herramienta importante en pacientes pediátricos debido a que es barato, fácilmente disponible y evita la radiación. Los hallazgos característicos en el USG con respecto a la Colitis Neutropénica son las imágenes de engrosamiento asimétrico de la pared mucosa con reacción inflamatoria transmural y áreas de diferente ecogenicidad secundarias a edema, necrosis y hemorragias circunscritas. El aire intramural sugiere infección por bacterias anaerobias. El líquido pericólico puede ser un signo de perforación; además se pueden demostrar burbujas de aire en la vena porta y neumatoses intestinales. (14, 15,16) Dietrich y cols. observaron que el grosor de la pared intestinal revelado por ecografía se asociaba a mal pronóstico, siendo útil para monitorizar el seguimiento clínico. También indicaron que la USG puede reportar complicaciones mediante la detección de aire libre o hemorragia intramural, concluyendo que puede ser útil para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes. Cartoni y cols., también describieron un aumento de la mortalidad, (alrededor del 60%) en pacientes con grosor en la pared intestinal más de 10mm. (16, 20, 21)

En general, el USG es muy útil en pediatría, ya que la calidad de la imagen y la resolución mejoran con un tamaño de paciente más pequeño, y puede ser utilizado en casi cualquier área del cuerpo, con la excepción de los compuestos principalmente de hueso y aire. La TAC permite una mayor diferenciación de contraste que otras modalidades de imagen, por lo que en muchas afecciones médicas se obtienen imágenes con mayor precisión, haciéndola la mejor opción en muchos casos. Si el protocolo está bien optimizado, el valor de la información obtenida compensará los riesgos asociados con la dosis de radiación recibida. (22,23)

Por lo tanto, el USG puede realizarse y repetirse fácilmente, incluso en pacientes gravemente enfermos en unidades de cuidados intensivos o trasplante. (16) y los

resultados son similares. Gorshluter demostraron que con el USG o TAC pueden corroborar CN por el grosor de la pared intestinal mayor a 4mm en medición transversal y más de 30mm en medición longitudinal en cualquier segmento. <sup>(14)</sup>

## **TERAPEÚTICA**

La estrategia terapéutica consiste en un tratamiento conservador y en caso de complicaciones quirúrgico. Song y cols. apoyan esta tendencia siempre y cuando se realice un diagnóstico temprano para dejar un tratamiento oportuno, con reposo intestinal (rango de 1- 14 días). <sup>(30)</sup> La nutrición parenteral puede usarse para mantener una fuente nutricional adecuada en pacientes que cursarán con un ayuno prolongado. La administración inmediata de antibióticos es esencial y debe incluir patógenos grampositivos, gramnegativos y anaerobios; y se debe agregar cobertura contra enterococos en los pacientes críticamente enfermos. El esquema antibiótico puede iniciar con una beta lactámico o combinarlo con un aminoglucósido. Otros agentes como Cefepime, Imipenem y Meropenem también se pueden utilizar; otra opción puede ser la combinación de Ceftazidima o Cefepime con Metronidazol. La cobertura inicial con antifúngicos no se recomienda de manera rutinaria, pero se puede considerar en caso de que en las primeras 72 horas el paciente no muestre buena respuesta a la terapia inicial. <sup>(7)</sup> En cuanto a las indicaciones para cirugía, aun son válidos los criterios de Shamberger previamente descritos desde 1985.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La prevalencia de las neoplasias en pediatría va en aumento. Con ello los problemas infecciosos en estos pacientes crecen proporcionalmente, pues representan la principal causa de internamiento sólo por debajo del ingreso para recibir quimioterapia. En este contexto, una de las principales complicaciones de es la colitis neutropénica, con una prevalencia de hasta 24% en algunas series y representando un reto diagnóstico en el afán de prevenir sus complicaciones. En una época donde se reconoce la relación entre la

radiación emitida por algunos estudios diagnósticos y su potencial carcinogénico, surge la necesidad de encontrar opciones inocuas para el abordaje de esta complicación oncológica. Sin tener claro a nivel mundial la diferencia entre el uso del ultrasonido y la tomografía para este objetivo, surge la oportunidad de estudiar en nuestro medio tal incógnita diagnóstica.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Cuál es la incidencia y los factores de riesgo de colitis neutropénica en los pacientes con cáncer del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## **JUSTIFICACIÓN**

Debido a que no se han realizado estudios sobre la incidencia de colitis neutropénica en nuestra institución y siendo éste un hospital especializado en enfermedades oncológicas, se genera la necesidad de investigar esta complicación a nivel del tracto gastrointestinal. De igual manera es de vital importancia conocer los factores de riesgo más comúnmente relacionados con la patología así como describir el cuadro clínico característico con el fin de ayudar a nuestros médicos residentes y los de otras instituciones que tratan estas patologías para llegar a un diagnóstico oportuno y pedir el estudio de gabinete más inocuo.

En nuestro hospital no existe una referencia que compare el USG y la TAC; y a nivel mundial es aún un debate cual representa la mejor opción. Por lo anterior, y ante ésta disyuntiva encontramos la oportunidad de describir en nuestro medio la actual utilidad del ultrasonido como método diagnóstico, para así poder ofrecer a nuestros pacientes una herramienta más inocua, con los mismos beneficios que la tomografía, y que puede establecer una ruta diagnóstica de menor costo sin sacrificar certeza ni calidad.

La presente investigación surge de la necesidad de estudiar las patologías oncológicas más susceptibles de presentar colitis neutropénica, con el propósito de identificar los

factores de riesgo y cuadro clínico característicos, así como el estudio de gabinete utilizado con el fin de comparar lo ya descrito en bibliografías para dar un tratamiento oportuno.

Buscando proporcionar información que será útil a toda la comunidad pediátrica para mejorar el conocimiento sobre el alcance del problema y utilizar estudios de gabinete más inocuos dando un diagnóstico certero para un tratamiento oportuno y eficaz.

Por otra parte, la investigación contribuye a ampliar y actualizar los datos sobre la colitis neutropénica y analizar las posibles variantes en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, para contrastarlos con otros estudios similares tanto en nuestro país como a nivel internacional.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Describir la incidencia de colitis neutropénica en pacientes con cáncer del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **ESPECIFICOS**

- Describir los factores sociodemográficos de los niños con CN en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Analizar la concordancia clínica de los niños con CN en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de CN en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Identificar los agentes terapéuticos más relacionados para el desarrollo de CN en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Comparar ultrasonido y tomografía computarizada en el diagnóstico de Colitis Neutropénica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## **MÉTODOS**

- Investigación clínica
- Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.
- Se revisaron expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero de 2014 hasta diciembre 2017.

### **Población de estudio:**

- Pacientes pediátricos con cáncer en tratamiento que ingresen con diagnóstico de dolor abdominal al servicio de Urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero del 2014 a diciembre del 2017.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes con cáncer en tratamiento.
2. Pacientes con fiebre, dolor abdominal y neutropenia.
3. Ambos géneros.
4. Que cuenten con al menos un estudio de imagen USG y/o TAC abdominal durante la evaluación.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes en los que la información en los expedientes clínicos no sea completa.
2. Pacientes con CN que tengan otras enfermedades no oncológicas
3. Pacientes con dolor abdominal debido a otras causas (ej. apendicitis, pancreatitis, íleo).

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia (Censo). No se realizó tamaño de muestra por ser un estudio observacional, se incluyeron en el estudio todos los expedientes de niños con cáncer y dolor abdominal que estén dentro del universo.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, capítulo 1, Artículo 17 se considera Investigación sin riesgo: ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se describieron las variables nominales en frecuencias y porcentajes , para las variables numéricas y continuas se realizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) así como medidas de dispersión de los datos (desviación estándar y variación), se realizara de ser posible estudio de concordancia entre el diagnóstico de sospecha de CN

y el definitivo, el número de casos en los que se realizó cirugía, se realizaron estudios de sensibilidad y especificidad así como valores predictivos, positivos y negativos del USG y TAC abdominal en esta cohorte de pacientes, los resultados se presentaron en forma de tablas para las variables sociodemográficas (edad, género, tipo de neoplasia) , con graficas de dispersión para variables numéricas continuas y gráficos de barras para variables nominales, ordinales o de intervalo, el análisis lo realizamos con el programa IBM-SPSS Statistics versión 21 Chicago, Illinois.

## **INSUMOS**

Humano: se contará con el apoyo del personal del servicio de bioinformática, archivo, clínico, asesores (2) e investigador principal (1)

Equipo de cómputo portátil, Impresora, Programas Office Excel, Paquete bioestadístico SPSS, Hojas, Lápices.

## **DESCRIPCIÓN DE VARIABLES**

### **VARIABLE DEPENDIENTE**

<b><i>VARIABLE</i></b>	<b><i>TIPO DE VARIABLE</i></b>	<b><i>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</i></b>	<b><i>DEFINICIÓN OPERACIONAL</i></b>
Colitis neutropénica	Cualitativa, Ordinaria, nominal.	Síndrome que se presenta en pacientes con neoplasias tratados con quimioterapia, que padecen inmunosupresión, manifestándose con	Pacientes con fiebre mayor de 38 grados, Dolor abdominal con intensidad de al menos 3 puntos de acuerdo a la escala análoga visual USG y/o TC con

		dolor abdominal, fiebre y neutropenia.	engrosamiento de la pared del colon de más de 4 mm (transversal) en por lo menos 30 mm (longitudinal)
--	--	--	---

## VARIABLES INDEPENDIENTES

<i>VARIABLE</i>	<i>TIPO DE VARIABLE</i>	<i>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</i>	<i>DEFINICIÓN OPERACIONAL</i>
Edad	Cuantitativa numérica discreta.	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Variable cuantitativa expresada en años y meses
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica.	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas	Variable nominal masculino/ femenino
Tipo de neoplasia	Cualitativa Nominal dicotómica.	Hematológicas y sólidas.	0= hematológica 1= solida
Neutropenia	Cuantitativa numérica continúa.	cifra del número de neutrófilos por debajo de 1000/mm <sup>3</sup> .	cifra del número de neutrófilos por debajo de 1000/mm <sup>3</sup>
Dolor abdominal	Cuantitativa numérica discreta	Dolor referido al área del abdomen, es una cavidad del cuerpo humano situada entre la cara inferior del tórax y la cara superior de la pelvis y las extremidades inferiores.	Se medirá de acuerdo a la escala visual análoga de intensidad o escala de Wong-Baker.

			Se considerará presente si tiene una puntuación mayor de 3 de acuerdo a las escalas referidas
Fiebre	Cuantitativa numérica continúa.	elevación de la temperatura corporal por encima de los 37,5 °C pudiendo alcanzar los 42 °C	Elevación de la temperatura igual o mayor a 38 grados centígrados
Diarrea	Cualitativa, Ordinal	Alteración intestinal que se caracteriza por la mayor frecuencia, fluidez y, a menudo, volumen de las deposiciones.	0= ausente 1= Presente Grados según la clasificación criterios de toxicidad común
Quimioterapia	Cualitativa, Nominal	Fármacos empleados para el tratamiento de neoplasias malignas	Fármacos empleados desde las dos semanas previas hasta el momento del ingreso
Ultrasonografía	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Procedimiento de diagnóstico usado para crear imágenes bidimensionales o tridimensionales a través de un transductor que emite ondas sonoras de alta frecuencia recibiendo su una computadora convierte este eco en una imagen que aparece en la pantalla.	0= sin CN 1= con CN
Tomografía	Cualitativa,	Una técnica de imagen médica que	0= sin CN

Axial Computarizada	nominal, dicotómica.	utiliza radiación X para obtener cortes o secciones de objetos anatómicos con fines diagnósticos.	1= con CN
Cirugía	Cualitativa, dicotómica.	Parte de la medicina que se ocupa de curar las enfermedades, malformaciones, traumatismos, etc., mediante operaciones manuales o instrumentales.	0= no 1= si

## RESULTADOS

Se revisaron 95 expedientes en el estudio, de los cuales sólo 31 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión.

Con respecto al género, la frecuencia de colitis neutropénica fue mayor en los niños (58%); según la etapa de desarrollo el grupo de adolescentes y preescolares tuvieron los mayores porcentajes con 42% y 32% respectivamente; según el tipo de neoplasia las leucemias agudas linfoblásticas tuvieron el mayor porcentaje de colitis neutropénica (45%) y la fase de tratamiento correspondió a la inducción a la remisión; en el grupo de los tumores sólidos el neuroblastoma fue el grupo que tuvo el mayor porcentaje. Con respecto a los síntomas clínicos de presentación, los grados de neutropenia y el tiempo de duración de la misma se describen la tabla.<sup>1</sup>

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE PACIENTES CON COLITIS NEUTROPÉNICA.**

Variable	Número de pacientes (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	18 (58%)
Femenino	13 (42%)
<b>Etapa del desarrollo</b>	
Lactante	4 (13%)
Preescolar	10 (32%)
Escolar	4 (13%)
Adolescente	13 (42%)
<b>Tipo de Neoplasia</b>	
Leucemia Linfoblástica Aguda	14 (45%)
Leucemia Mieloide Aguda	4 (13%)
Neuroblastoma	4 (13%)
Otros	9 (29%)
<b>Fase de tratamiento</b>	
Prefase	2 (6%)
Inducción a la remisión	8 (26%)
Mantenimiento	4 (13%)
Consolidación	2 (6%)
Reinducción	1 (3%)

Neoadyuvancia-Adyuvancia 14 (45%)

Síntomas	
Dolor	27 (87%)
Fiebre	24 (77%)
Diarrea	24 (77%)
Distensión Abdominal	7 (22%)

Grados de Neutropenia

Leve 1000-1500	1 (3%)
Moderado 500-1000	2 (6%)
Grav <500	28 (90%)

NADIR	
< 7 días	13 (42%)
8-14 días	13 (42%)
15 días o mas	5 (16%)

La siguiente gráfica compara los quimioterapéuticos más utilizados de las terapias multimodales en las enfermedades oncológicas mencionadas en la tabla anterior.

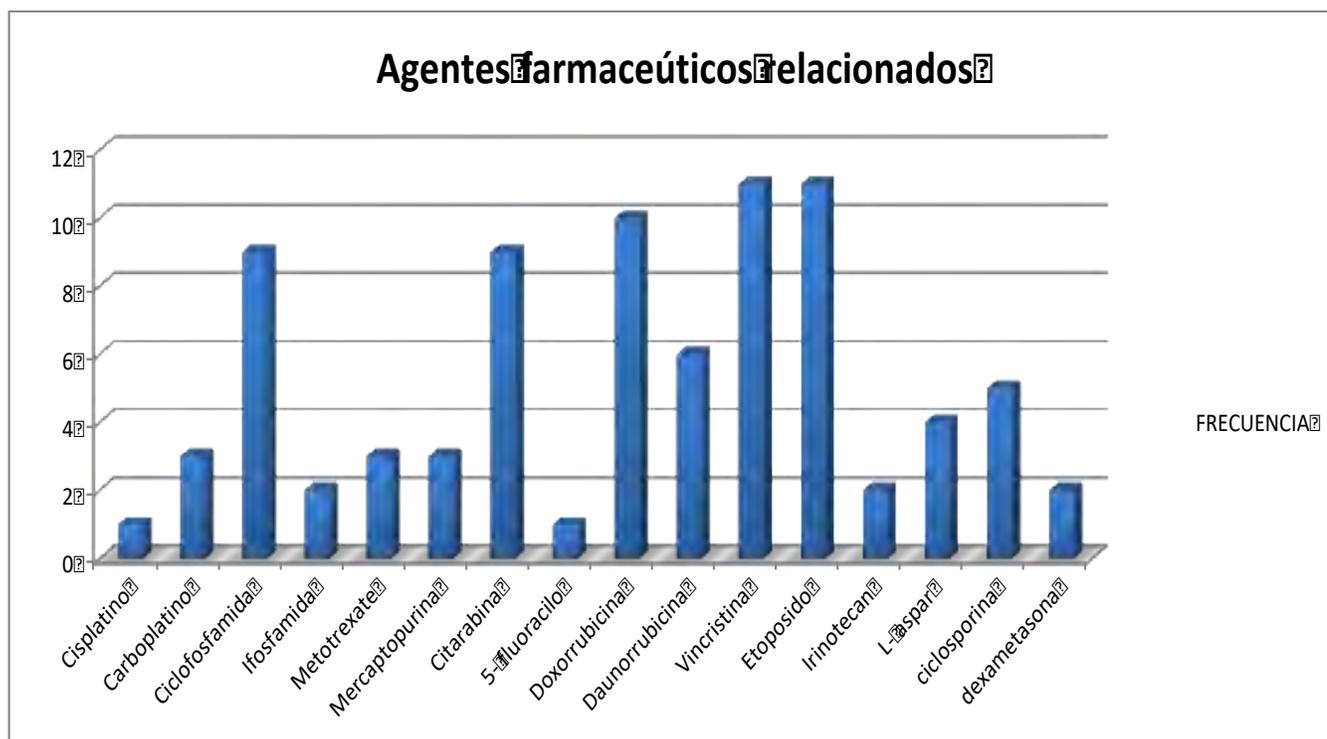


Gráfico 1. Fármacos empleados en el tratamiento del grupo de estudio.

El estudio de imagen más solicitado para la evaluación de los pacientes con sospecha de colitis neutropénica fue la TAC realizada en 23 casos (gráfico 2). Con respecto a los sitios más afectados predominó la región cecal, seguida del recto sigmoides y colon ascendente (grafico 3).

## Estudio de imagen utilizado para diagnóstico de CN

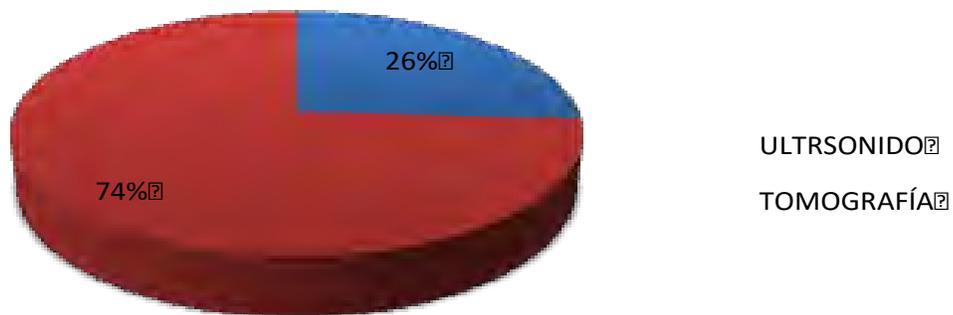


Gráfico 2. Estudios de gabinete para integrar el diagnóstico de CN.

## Sitio anatómico afectado

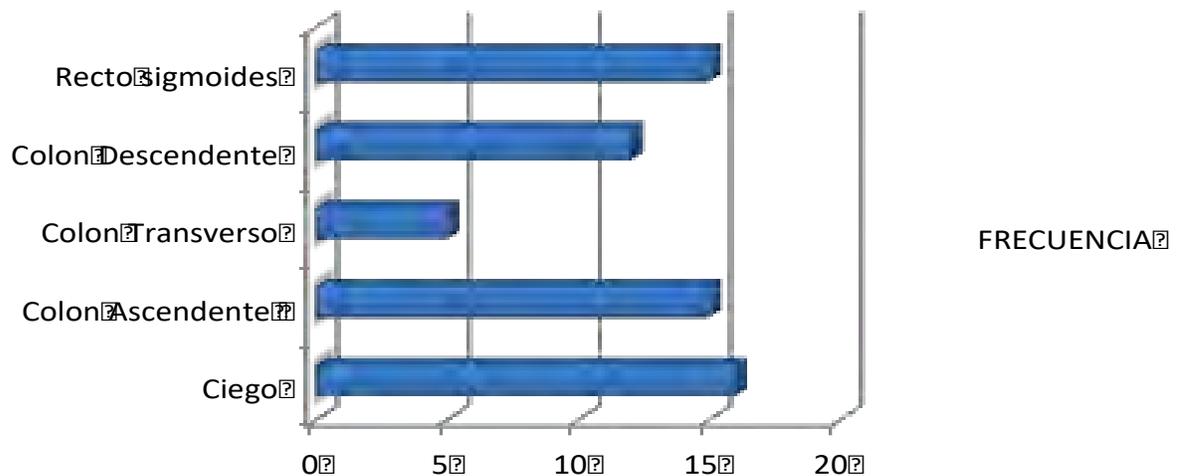


Gráfico 3 . Sitio anatómico afectado por colitis neutropénica.

El tratamiento empleado en todos los casos fue médico en forma inicial y solo un caso requirió cirugía. Sin embargo, aunque no fue el propósito de este estudio se debe mencionar que el manejo médico fue a base de reposo intestinal, el uso de antibióticos de amplio espectro de acuerdo a flora bacteriana y cultivos, y en unos casos nutrición parenteral.

## **DISCUSIÓN**

De acuerdo a los casos obtenidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el grupo etario, la mayor incidencia fueron en la etapa adolescente a diferencia de diversos artículos en donde la etapa escolar es la más representativa, como el estudio de Muñoz. 2014, y Murray 2008. Sin embargo, el sexo masculino fue el más afectado, coincidiendo con los artículos previamente mencionados. <sup>(6-9)</sup>

En relación con la neoplasia de mayor incidencia se encontró la leucemia linfoblástica aguda, lo cual concuerda con diversos estudios, reportándose en el 45% de todas las neoplasias. <sup>(1-9)</sup>

La fase de tratamiento de inducción a la remisión fue la más relacionada, Esto debido al uso de quimioterapéuticos que tienen como efecto adverso a nivel del tracto gastrointestinal. <sup>(9)</sup>

Respecto al cuadro clínico característico, sigue siendo similar a todos los artículos publicados tanto a nivel nacional e internacional. Siendo el dolor abdominal lo más frecuente asociado. <sup>(1,9,12)</sup>

La neutropenia grave o grado III de la OMS es un factor de riesgo de mielosupresión para presentar CN, además del uso de quimioterapia intensa puede afectar negativamente al sistema hematopoyético y sistema digestivo ocasionando un nadir que inicia a los 7-9 días de la administración del medicamento, adquiriendo su máxima expresión, durante los 10-15 días. Lo cual concuerda con nuestra población de estudio. <sup>(9-13)</sup>

Dentro de los agentes terapéuticos estudiados en nuestra investigación, se encontró con mayor incidencia Etopósido y Vincristina, comparado con un estudio de 30 años, en el

cual el agente causante de afección a mucosa gastrointestinal fue el Ara-C, seguido de Etopósido y Daunomicina.<sup>(4, 10, 11)</sup>

El estudio de imagen más utilizado en nuestra institución para fundamentar la sospecha diagnóstica, fue la tomografía computarizada, y solamente a 8 casos se les realizó ultrasonido. Con ambos estudios se identificó el sitio anatómico, siendo la región cecal más afectada. Hubiera ayudado la comparación de ambos estudios de imagen en el mismo paciente para saber la especificidad y sensibilidad, sin embargo no se pudo realizar. Al final, aunque no fue el fin de nuestro estudio, todos los casos recibieron tratamiento médico a base de reposo intestinal, nutrición parenteral y antibióticos de amplio espectro. Sólo a un paciente se le realizó procedimiento quirúrgico por evidencia de perforación intestinal, terminando en colostomía subtotal con éxito en el postquirúrgico.  
*(1, 16, 20,21)*

## **CONCLUSIÓN**

La investigación realizada en el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2017 determina que hubo 31 casos estudiados con patología oncológica que presentaron colitis neutropénica, complicación que a nivel mundial presenta una alta mortalidad si no se realiza un diagnóstico oportuno y manejo inmediato. En nuestro estudio la cuestión demográfica, el grupo etario más afectado en nuestra institución fueron los adolescentes del sexo masculino con 41.9% y 58.1%, respectivamente.

De las neoplasias hematológicas más asociadas a CN, la leucemia linfoblástica aguda representa el 45.2% y de las neoplasias sólidas, el neuroblastoma representa el 12.9%.

Respecto a la leucemia linfoblástica aguda, el 25.8% se encontraba en inducción a la remisión.

Se analizó el cuadro clínico característico de la CN, encontrando que el dolor abdominal representa un 87.1%, la fiebre un 77.4% y las evacuaciones disminuidas en consistencia en un 74.2%. De los casos estudiados, se reportó neutropenia grave al momento de su diagnóstico en el 90.3%.

De los agentes farmacéuticos utilizados en las terapias multimodales para el tratamiento de las neoplasias, la familia de los alcaloides se reportó con mayor incidencia, siendo de está, Vincristina y Etopósido.

En nuestra investigación no se pudo comparar el ultrasonido y tomografía axial computarizada debido a que no se realizó estudio comparativo en la población captada. Solo a 8 de 31 casos se les realizó USG, lo cual es una población pequeña, sin embargo, con este último método se obtuvo un diagnóstico certero.

Lo anterior hubiera permitido comprobar que el USG es igual de efectivo para el diagnóstico y pronóstico de acuerdo al grosor de la pared intestinal, siendo éste más inocuo ya que no presenta riesgos como la radiación y es económico tanto para los familiares como a la institución, con el único inconveniente de ser operador- dependiente a diferencia de la tomografía axial computarizada.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Los 64 expedientes que fueron excluidos se debieron a que no contaban con patología oncológica o lamentablemente no completaban la información requerida para nuestro estudio. No todos nuestros pacientes fueron estudiados con ambos métodos diagnósticos haciendo imposible la comparación entre ambos y el seguimiento por imagen no fue tan estrecho en todos los casos.

## CRONOGRAMA

---

Diseño de proyecto	Agosto – octubre 2016
Revisión bibliográfica	Agosto 2016 - marzo 2017
Elaboración de base de datos	Noviembre 2016- febrero 2017
Revisión de expedientes	Noviembre 2016- diciembre 2017
Análisis de datos	Noviembre 2016- diciembre 2017
Obtención de resultados	Noviembre 2016- diciembre 2017
Escritura de la tesis	Diciembre 2017- marzo 2018

## REFERENCIAS

1. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. *Neutropenic enterocolitis*, World J Gastroenterol 2017; 23 (1): 42- 47
2. Cooke JV. *Acute leukemia in children*, JAMA 1933; 101:432-5.
3. Prolla JC, Kirsner JB. *The gastrointestinal lesions and complications of leukemias*, Ann Int Med 1964;61(6):1084-1103.
4. Sloas M, Flum P, Kaste S, Patrick C. *Typhilitis in children with cancer: 30 years' experience*, Clin Infect Dis. 1993; 17:484-90.
5. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernback DJ, Singleton EB. *Typhilitis: A complication of leukemia in childhood*, American Journal. Roetgenol. 1970; 109:341- 350.
6. Cuevas Gómez MC, Flores Herrera I, Romero Báizabal BL, Dies Suárez P, Valadez Reyes MT. *Hallazgos tomográficos de enterocolitis neutropénica*, Anales de Radiología México. 2010; 4:163- 167.
7. Martínez Martínez L, Sastre Urguellés A, Ortega Martínez De Victoria L, *La Enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer*. Anales españoles de pediatría. 1997; 46: 367- 371.
8. Murray Hurtado M, López Almaraz R, Rodríguez Luis J. *Enterocolitis Neutropénica en el niño con cáncer: nuestra casuística y revisión de la literatura*, Bol. Pediatr 2008; 48: 128- 136.
9. Muñoz- Ramírez M, Márquez- González H, Castañón- Zárate P. *Experiencia de diez años de enterocolitis neutropénica en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría*, Acta Pediatr Mex 2014; 35: 381- 387.
10. Neshar L, Rolston KVI. *Neutropenic Enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy*, Clin Infect Dis 2013; 56(5):711- 7.
11. Cardona AF, Comariza JF, Reveiz L. *Características clínicas y microbiológicas de la colitis neutropénica en adultos con neoplasias hematológicas del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá D.C.* Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22(8): 462- 6.
12. Shamberger RC, weinstein HJ, Delorey MJ. *The medical and surgical management of typhilitis in children with acute nonlymphocytic (Myelogenous) leukemia*. Cancer 1986; 57: 603-609.
13. Mehdi I, Al Bahrani B. *Chemotherapy-induced neutropenic necrotizing enterocolitis: A review*, J Park Med Assoc. 2012; 62 (7):718- 723.

14. Gorchluter M, Mey U, Strehl J. *Neutropenic enterocolitis in adults: systemic analysis of evidence quality*, Eur J Hematol 2005; 75: 1- 13.
15. Gorchluter M, Marklein G, Hofling K. *Abdominal infections in patients with acute leukemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology*. Br J Hematol 2002; 117: 351- 58.
16. Dietrich CF, Hermann S, Klein S, Braden B. *Sonographic signs of neutropenic enterocolitis*, World J Gastroenterol. 2006; 12: 1397- 1402.
17. Durán- Pérez EG, Lujano- Nicolás LA, Ornelas- Escobedo E, Abdo- Francis JM. *Enterocolitis neutropénica*. Rev Med Hosp Gen Mex 2010; 73 (3): 202- 208.
18. Mendizábal Méndez AL. *Radiación ionizante en tomografía computada: un tema de reflexión*. Anales de Radiología México 2012; 2: 90- 97.
19. Fernández- Yáñez HF, Jiménez- Urueta PS, Tomita- Arcos VH. *Evaluación clínica y por Ultrasonido de Colitis Neutropénica*. Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica. 2009;16(3): 134-139.
20. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A. *Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel Wall thickening detected by ultrasonography*. J clin Oncol 2001; 19:756- 61.
21. Cunningham SC, Fakhry K, Bass BL, Napolitano LM. *Neutropenic enterocolitis in adults: case series and review of the literatura*. Dig Dis Sci 2005; 50:215- 20.
22. Jessen KA, Shrimpton PC, Geleijns J, Panzer W, Tosi G. *Dosimetry for optimisation of patient protection in computed tomography*. Appl Radiat Isot 1999; 50: 165- 172.
23. Almohiy H. *Paediatric computed tomography radiation dose: A review of the global dilemma*. World J Radiol 2014 January 28; 6(1): 1-6.
24. Imanishi Y, Fuki A, Niimi H. *Radiation- induced temporary hair loss as a radiation damage only occurring in patients who had the combination of MDCT and DSA*. Eur Radiol 2005; 15: 41- 46.
25. Krestinina LY, Preston DL, Ostroumova EV, Degteva MO. *Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa River Cohort*. Radiat Res 2005; 164: 602- 611.
26. Huda W. *Dose and image quality in CT*. Pediatr Radiol 2002; 32: 709- 713
27. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT. *Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know*. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 13761- 13766.

28. Lee CI, Forman HP. *The hidden costs of CT bioeffects*. J Am Coll Radiol 2008; 5: 78- 79.
29. Arch ME, Frush DP. *Pediatric body MDCT: A 5- year follow- up survey of scanning parameters used by pediatric radiologists*. American Journal of Roentgenology 2008;191;611-617.
30. Song HK, Kreisel D, Canter R. *Changing presentation and management of Neutropenic Enterocolitis*. Arch Surg 1998; 133(9):979-982.