

166

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

*COLITIS NEUTROPÉNICA. PRESENTACIÓN
CLÍNICA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ*

T E S I S

QUE PRESENTA
MÓNICA MENDOZA AZPIRI

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA

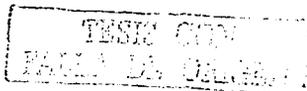
TUTOR: DR. RICARDO TOMÁS REYES RETANA VALDÉS

ASESOR: DR. ARMANDO MARTÍNEZ ÁVALOS



MÉXICO, D. F.

2003





Universidad Nacional
Autónoma de México



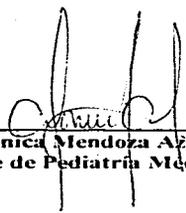
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**


Dra. Mónica Mendoza Azpiri
Residente de Pediatría Médica.


Dr. Ricardo Tomás Reyes Retana Valdés
Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica.
Tutor de Tesis


Dr. Armando Martínez Avalos
Jefe del Departamento de Oncología
Asesor de Tesis


Dr. Juan José Luis Sierra Monge
Subdirector de Enseñanza

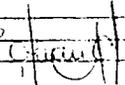


**SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA**

2003

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo académico.
NOMBRE: Mónica Mendoza Azpiri

FECHA: 06/10/03

FIRMA: 

**TESTIS COM
FALLA EN COMPLETAR**

A Carmen, Javier, Raúl y Alex
A Pablo
A mis amigos
A los niños con cáncer

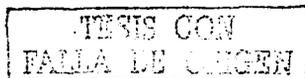
"Curar no es suficiente"

2

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

INDICE

	Página
Resumen	4
Introducción.....	5
Objetivos.....	8
Justificación.....	9
Método.....	10
Resultados.....	12
Discusión.....	15
Gráficas.....	18
Bibliografía.....	24
Hoja de captura de datos.....	26



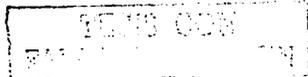
RESUMEN

Antecedentes: La colitis neutropénica, es un proceso inflamatorio de la pared intestinal que puede progresar a necrosis, comprometiendo ileon, ciego, colon derecho y tejidos circundantes. Se presenta en estados de neutropenia grave generalmente secundaria a quimioterapia para neoplasias hematológicas o sólidas, aunque también se presenta en otros estados de inmunosupresión. Se desconoce la incidencia real, reportándose en la literatura diversas cifras. El tratamiento es conservador y se reserva la cirugía para casos con perforación intestinal y con otras indicaciones precisas.

Material y método: Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal y analítico, revisando expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de colitis neutropénica entre enero del 2000 y diciembre del 2002 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Resultados: Se encontraron 46 casos, 21 del sexo femenino y 25 del sexo masculino, con un rango de la edad de 6 meses a 16 años, con una media de 6.9 años. La enfermedad primaria correspondió a leucemia linfoblástica aguda en el 43.5%, a leucemia aguda mieloide en el 26.1%, a enfermedad de Hodgkin en el 2.2% y a tumores sólidos en el 28.3%. La mayoría de los pacientes se encontraba en inducción a la remisión con quimioterapia intensa (85% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y el 83.3% de los pacientes con leucemia aguda mieloide). Los pacientes con tumores sólidos tenían etapas avanzadas o recaída y también recibieron quimioterapia intensa. Los agentes quimioterápicos de mayor importancia fueron arabinosido de citosina, antraciclicos, y etopósido, este último particularmente en combinación con ifosfamida y carboplatino. Los síntomas principales fueron dolor abdominal en el 100% de los casos, fiebre en el 97.8% y diarrea en el 84.7%. A todos los pacientes se les realizó radiografía simple de abdomen, encontrando en el 100% de los casos datos compatibles con ileo (niveles hidroaéreos) y en el 39.1% edema de la pared intestinal. Se realizaron 8 ultrasonografías con hallazgos de engrosamiento de pared, hipomotilidad de asas y líquido libre. Se realizaron 15 tomografías computadas, encontrando en el 93.3% engrosamiento de la pared intestinal. La cuenta de neutrófilos totales al ingreso fue menor a 100/mm³ en el 87% de los pacientes, en el resto fue menor de 500/mm³. Solo se encontraron 13 hemocultivos positivos. El esquema de antibióticos más usado fue la combinación de una cefalosporina de tercera generación, con un aminoglucósido y un agente contra anaerobios. Se realizaron 4 cirugías, 2 por perforación y 2 por deterioro hemodinámico. Se encontró una mortalidad del 21.7%, atribuyéndose la causa de la muerte a la colitis neutropénica en solo 2 casos. De los pacientes que fallecieron con sepsis, el 83.3% tuvieron neutropenia grave persistente. No se realizó ninguna autopsia.

Conclusiones: La colitis neutropénica debe sospecharse en todo paciente con neutropenia y fiebre, y síntomas abdominales como dolor, vómito o diarrea. El diagnóstico debe corroborarse con ultrasonido o tomografía computada. Debe darse tratamiento de soporte en forma temprana, y mantener estrecha vigilancia por el cirujano para intervenir oportunamente a los pacientes que así lo requieran. La falta de recuperación de la neutropenia es un factor pronóstico adverso.



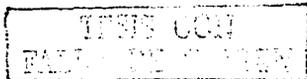
INTRODUCCIÓN

La colitis neutropénica, también conocida como "tiflitis" (del griego "typhlon", que significa ciego) es un proceso inflamatorio de la pared intestinal que puede progresar a necrosis, comprometiendo ileon, ciego, colon derecho y tejidos circundantes (1,2,3,4,5). Ha sido reportada en niños y adultos con diversos sinónimos como colitis neutropénica, enterocolitis neutropénica y síndrome ileocecal (3,5). Ocurre principalmente durante la neutropenia profunda posterior a la quimioterapia en pacientes con cáncer, usualmente en leucemia aguda y menos frecuente en pacientes con tumores sólidos. Sin embargo también puede desarrollarse en pacientes con alteración en la médula ósea como neutropenia cíclica, anemia aplásica, síndromes de inmunodeficiencia o cualquier otro estado asociado a neutropenia grave (4,5,6).

El espectro clinicopatológico es muy variado e incluye al intestino delgado (ileitis terminal), ciego y colon (principalmente porción ascendente). En 1933 la Dra. Cooke observó que en los niños que morían con leucemia, el colon mostraba hemorragia de la submucosa y que en algunos casos se encontraba el apéndice perforado, demostrando posteriormente en autopsias necrosis del colon (7). La entidad clínica fue descrita inicialmente por Wagner y cols en 1970 como colitis necrosante, frecuentemente localizada en el ciego y encontrándose principalmente en niños con leucemia. Estos autores revisaron 191 niños con leucemia en quienes se realizó autopsia entre 1958 y 1970 en el Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, encontrando una incidencia de tiflitis del 10%. En esos tiempos la tiflitis era una complicación terminal, por lo cual la incidencia en autopsias es un dato real. Sin embargo al pasar los años la mortalidad ha disminuido en esta entidad, por lo que Katz y cols establecen a partir de su serie de autopsias una tasa de incidencia proyectada del 24% (4).

El mecanismo patogénico de la colitis neutropénica es complejo y multifactorial, siendo la neutropenia por sí sola el factor de riesgo más importante (3). La mucosa del aparato digestivo es una barrera entre el organismo y el ambiente, y puede ser la vía de entrada para agentes patógenos cuando se pierde el equilibrio existente entre los mecanismos de defensa que impiden la colonización por microorganismos y su invasión. Los mecanismos de defensa incluyen integridad de la mucosa, acidez gástrica, motilidad intestinal, tejido linfoide asociado a la mucosa, inmunidad humoral, entre otros. La alteración de cualquiera de estos mecanismos de defensa lleva a la pérdida del equilibrio inmunológico, favoreciendo la diseminación de procesos infecciosos. La destrucción de la arquitectura mucosa normal puede ser secundaria a la quimioterapia o radioterapia, al posible infiltrado leucémico o linfomatoso coexistente, a la hemorragia intramural secundaria a trombocitopenia y al cambio en la flora microbacteriana gastrointestinal normal por el uso de antibióticos, antifúngicos o colonización nosocomial por flora hospitalaria (7).

Otro factor importante, además del alto contenido de tejido linfático en el área ileocecal, es la anatomía del colon la cual juega un papel importante debido a su irrigación por sistemas de suplencia (o flujo por vasos colaterales), que aunado a la distensión del ciego reduce el flujo sanguíneo en forma importante, llevando a isquemia (3).



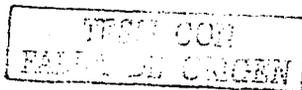
Algunos medicamentos, como los utilizados en la quimioterapia, pueden provocar lesiones de la mucosa intestinal, así como alteraciones en la secreción de IgA y en el antagonismo bacteriano que existe en el colon, favoreciendo la colonización y penetración de microorganismos (3); la vincristina puede ocasionar un íleo paralítico lo cual puede asociarse a necrosis y perforación del ciego, la prednisona disminuye la resistencia del huésped a las infecciones bacterianas y por hongos y puede enmascarar los signos de inflamación y el arabinosido de citosina induce alteraciones en la mucosa del tracto gastrointestinal (4) lo cual puede explicar el por qué se ha visto con mayor frecuencia el desarrollo de colitis neutropénica durante la inducción a la remisión en pacientes con leucemia (8).

El cuadro clínico de la colitis neutropénica es inespecífico y muchas veces la gravedad de la enfermedad principal oculta las manifestaciones intestinales. Los signos y síntomas más frecuentes son dolor y distensión abdominal, diarrea con moco y sangre, fiebre, disminución de la peristalsis y vómitos. El diagnóstico diferencial es en ocasiones difícil por la clínica, por lo que debe sospecharse colitis neutropénica en un paciente con neutropenia grave, dolor abdominal, fiebre, diarrea, en quien se haya descartado infección por *Clostridium difficile*, colitis isquémica, apendicitis aguda o invaginación intestinal(3, 7).

Dentro de los estudios auxiliares de diagnóstico, la radiografía simple de abdomen es un método de evaluación inicial fácilmente asequible, pero con baja especificidad. Puede observarse una imagen de íleo con mala distribución del gas intestinal, asas dilatadas de intestino delgado, ausencia de gas en colon, niveles hidroaéreos, y en algunos casos engrosamiento de la pared intestinal. Puede además verse según la progresión de la enfermedad neumatositis intestinal en ciego y colon ascendente, o aire libre. También puede encontrarse una masa en cuadrante inferior derecho. Sin embargo estos hallazgos son inespecíficos y en ocasiones pueden simular apendicitis. La imagen en la placa simple de abdomen puede ser normal sin que esto descarte el diagnóstico de colitis neutropénica (9).

Historicamente se ha utilizado el enema baritado, pero es sabido que el uso de presión en un colon inflamado en un paciente neutropénico puede producir bacteremia o incluso perforación por lo que no se recomienda este método diagnóstico (6,9). La arteriografía muestra un incremento en la vascularidad del ciego con cortocircuitos arteriovenosos, sin embargo es un estudio invasivo y poco práctico. El ultrasonido abdominal es un método rápido, sensible que puede realizarse en la cama del paciente gravemente enfermo, ofrece una modalidad no invasiva de imagen para el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad potencialmente fatal. Los hallazgos que sugieren colitis neutropénica son engrosamiento de la pared del ciego con mucosa hiperecóica redundante. La ausencia de gas colónico y disminución de la peristalsis también apoyan el diagnóstico. Sin embargo un engrosamiento difuso de la pared colónica también puede verse en otras condiciones como hemorragia de la pared intestinal, colitis infecciosa, enfermedad mediada por toxinas (*C. difficile*), infiltración secundaria a linfomas, leucemias, amiloidosis, enfermedad de Crohn e hipalbuminemia, por lo que la historia clínica y los antecedentes son de crucial importancia para establecer el diagnóstico diferencial (10).

La tomografía axial computada es el método de elección para el diagnóstico, sin embargo en ocasiones es difícil realizar este estudio en pacientes graves. El hallazgo principal es el



engrosamiento isodenso del ciego, con engrosamiento de la pared, aunque también pueden verse afectados el ileon distal y el resto del colon (10).

La descripción original de la tiflitis por Wagner y cols. estableció que en la autopsia el área involucrada puede estar: 1) confinada al ciego (*typhlon*) 2) involucrar el ciego pero también involucrar otras partes del intestino grueso y delgado o 3) involucrar el ciego pero también tener úlceras esporádicas en otras áreas del tracto gastrointestinal. (8)

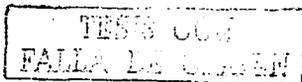
Macroscópicamente los segmentos de intestino involucrados presentan edema y engrosamiento de la pared, con varios grados de ulceración en la mucosa y hemorragia, o necrosis que en ocasiones abarca la submucosa o todo el espesor de la pared causando perforación en 5 a 10% de los casos. Los hallazgos microscópicos incluyen pérdida de la mucosa, edema marcado de la submucosa y necrosis, con escasa reacción inflamatoria o infiltrado leucémico (4,7). Aunque el espectro de las lesiones histológicas es amplio y depende del tiempo de evolución y del cuadro clínico, todas tienen una característica en común que es la ausencia de infiltrado por leucocitos polimorfonucleares (7).

Desde la descripción inicial en los 70's lo considerado óptimo para el tratamiento de estos pacientes ha sido cambiante. En un principio se consideraba que la cirugía debería evitarse porque no mejoraba la sobrevida. Posteriormente se recomendaba la intervención quirúrgica temprana para tratar de mejorar el resultado, y la tendencia actual es de optimizar el tratamiento conservador o de apoyo limitando el tratamiento quirúrgico a casos selectos o complicados (5,8). El manejo conservador incluye el uso de antibióticos con cobertura amplia, reposo intestinal (ayuno, con o sin descompresión gástrica), soporte agresivo con líquidos y hemoderivados, así como nutrición parenteral. (1,3,5).

En 1986 Shamberger y cols. propusieron criterios objetivos para el tratamiento quirúrgico: 1) persistencia de sangrado gastrointestinal a pesar de la resolución de la neutropenia, trombocitopenia o alteración en los tiempos de coagulación 2) perforación intraperitoneal y 3) deterioro clínico con choque séptico incontrolable. Estos criterios continúan siendo vigentes (8).

La mortalidad reportada en adultos es variable, desde el 20% en algunas series (1), hasta el 50 al 100% en otras (4), sin embargo en niños se han reportado cifras sorprendentemente bajas, hasta del 8.3% (5, 11).

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez existen tres reportes previos sobre el tema. En 1995 se reportó una revisión de 10 años con 18 casos, con una mortalidad de 61% (3). En este estudio cuatro pacientes fueron sometidos a cirugía sin especificar el procedimiento, y dos de ellos murieron. En 2001 se presentó una serie de autopsias de pacientes con cáncer o enfermedades que pudiesen cursar con neutropenia. De 2104 autopsias en un periodo de 15 años, 241 tuvieron lo mencionado, y de ellas se identificó colitis neutropénica en 32 casos, predominando la leucemia linfoblástica aguda (46%), seguido de leucemia mielóide (15%). Este estudio analiza la sintomatología de los pacientes pero no especifica si el diagnóstico fue establecido en vida ni si se dio tratamiento dirigido a este (7). Finalmente, en el 2001 se presentó una serie de 76 casos en 11 años con una mortalidad de 40%, cuatro pacientes fueron operados, y todos ellos sobrevivieron (12). En el primer y en el tercer estudio referidos el factor más importante para mortalidad fue la falta de recuperación de la cuenta de neutrófilos.

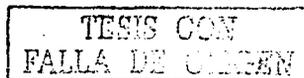


OBJETIVO GENERAL

Revisar la experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en pacientes con Colitis Neutropénica en el periodo comprendido de enero del 2000 a diciembre del 2002.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las manifestaciones clínicas más frecuentes en esta entidad
- Establecer la utilidad de métodos de imagen para el diagnóstico de la enfermedad y para la detección de las complicaciones
- Conocer los resultados del tratamiento médico actual
- Identificar factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones que requieren tratamiento quirúrgico
- Conocer el impacto del tratamiento quirúrgico
- Identificar si la mortalidad es debida a la colitis neutropénica o a otros factores coexistentes en el paciente



JUSTIFICACIÓN

El Hospital Infantil de México es un centro de referencia de pacientes oncológicos, tanto de leucemias como de neoplasias sólidas, que durante el tratamiento pueden presentar neutropenia y por lo tanto pueden cursar con colitis neutropénica.

Debido a que la colitis neutropénica es una enfermedad rápidamente progresiva, el diagnóstico temprano, así como la intervención terapéutica adecuada es de crucial importancia para reducir la morbi-mortalidad asociada a esta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

METODO

TIPO DE ESTUDIO: Retrospectivo longitudinal analítico

DISEÑO DEL ESTUDIO: Se hará una revisión de expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de colitis neutropénica en el periodo comprendido de enero del 2000 a diciembre del 2002. Se recolectarán mediante una hoja de captura de datos las distintas variables a investigar y estas se analizarán mediante medidas de tendencia central y porcentajes.

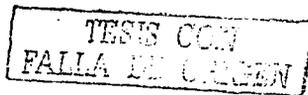
- a) Población: Pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de Colitis neutropénica
- b) Periodo estudiado: De enero del 2000 a diciembre del 2002
- c) Lugar: Hospital Infantil de México Federico Gómez

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes con el diagnóstico de colitis neutropénica dentro del periodo de estudio y que cuenten con el expediente clínico completo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Pacientes con expediente clínico no disponible o incompleto.

VARIABLES A ESTUDIAR:

- Edad
- Sexo
- Dx de base
- Quimioterapia (medicamentos)
- Fecha de la última quimioterapia
- Transplante de médula ósea o de células troncales
- Radioterapia
- Cirugías previas
- Eventos previos de colitis neutropénica
- Síntomas clínicos
- Hallazgos en la exploración física
- Hallazgos en la radiografía simple, en el ultrasonido y en la tomografía axial computada de abdomen
- Cuenta de leucocitos y de neutrófilos totales



- Gérmenes aislados en cultivos
- Tratamiento médico: antibióticos, días de ayuno, días de nutrición parenteral, días de sonda orogástrica, uso de factor estimulante de colonias, uso de hemoderivados, uso de aminas, ventilación mecánica
- Tratamiento quirúrgico: indicación, complicaciones, tiempo de recuperación
- Resultado del evento: días de hospitalización, días de terapia intensiva
- Morbilidad asociada
- Estado actual del paciente
- Reporte de autopsia

TESIS CON
FALLA DE GEREN

RESULTADOS

En el periodo de estudio comprendido entre enero del 2000 y diciembre del 2002 se encontraron 48 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de colitis neutropénica.

Se excluyó un caso por no contar con el expediente completo y se eliminaron dos pacientes por haberse descartado el diagnóstico de colitis neutropénica durante su estancia. Un paciente presentó dos eventos por lo que se obtuvo un total de 46 casos. Veintinueve casos (46%) correspondieron a pacientes del sexo femenino y veinticinco (54%) del sexo masculino, con un rango de edad de 6 a 16 años, una media de la edad de 6.9, mediana de 6.5 y moda de 4 años. (Ver gráfica 1)

La enfermedad primaria correspondió a Leucemia linfoblástica aguda en 20 casos (43.5%), Leucemia aguda no linfoblástica en 12 casos (26.1%), Enfermedad de Hodgkin en un caso (2.2%) y a tumores sólidos en 13 casos (28.3%) (Ver gráfica 2).

De los tumores sólidos se encontraron 2 casos con tumor neuroectodérmico primitivo/sarcoma de Ewing (15.4%), 2 con osteosarcoma (15.4%), 2 con tumor de Wilms (15.4%), 2 con neuroblastoma (15.4%), 1 con ependimoma (7.7%), 1 con retinoblastoma (7.7%), 1 con rabdomiosarcoma (7.7%) y 2 con tumor germinal (15.4%).

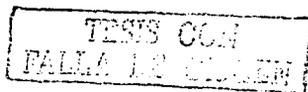
En lo que respecta a la quimioterapia, 17 de los 20 pacientes con leucemia linfoblástica aguda (85%) y 10 de los 12 con leucemia aguda no linfoblástica (83.3%), se encontraban en inducción a la remisión con quimioterapia intensa. Sobresale en el primer grupo el uso de daunorrubicina, L-asparaginasa, vincristina y esteroide, y en el segundo grupo arabinosido de citosina y daunorrubicina. De los pacientes con tumores sólidos, 8 de 13 se encontraban recibiendo esquema de ifosfámido, carboplatino y etopósido (61.5%). En otros destaca el uso de antracíclicos. Un paciente se encontraba en periodo posterior a trasplante de médula ósea, por lo que recibió melfalan y etopósido.

Diecinueve pacientes recibieron la última quimioterapia antes de los 7 días previos al evento de colitis neutropénica, 10 pacientes entre 8 y 10 días previos, 7 pacientes entre 11 y 13 días previos y solo 4 pacientes recibieron esta con más de 14 días de anticipación.

Los síntomas más comunes fueron dolor abdominal en 100% de los casos, el cual era difuso en 93.5% y localizado a cuadrante inferior derecho en 6.5%; fiebre en 97.8%; diarrea en 84.7% (sin moco ni sangre en 41.3%, con moco en 13% y sanguinolenta en 30.4%); vómito en 58.7%; distensión abdominal en 30.4% y sangrado de tubo digestivo en 13%. (Ver gráfica 3)

Nueve pacientes (19.5%) presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica a su ingreso y 5 (10.8%) datos clínicos de choque séptico.

Los hallazgos a la exploración física fueron dolor a la palpación de fosa iliaca derecha en 21 pacientes (45.7%); dolor generalizado en 26 (56.5%); disminución de la peristalsis en 44 (95.7%); plastrón en 2 (4.3%) y datos de irritación peritoneal en 2 casos (4.3%). (Ver gráfica 4)



A todos los pacientes se les realizó radiografía simple de abdomen. Los signos radiológicos más frecuentes fueron íleo con niveles hidroaéreos en el 100%, y edema de la pared intestinal en el 39.1% de los casos

Se realizaron 8 ultrasonidos abdominales, encontrando uno normal (12.5%), 2 con engrosamiento de pared intestinal (25%), 2 con líquido libre (25%), 2 con hipomotilidad de asas (25%) y 1 con líquido libre, engrosamiento e hipomotilidad (12.5%).

A 15 pacientes se les realizó tomografía axial computada de abdomen, reportándose 1 como normal (6.7%), 1 con engrosamiento y perforación (6.7%), 1 con engrosamiento, líquido libre y pancreatitis (6.7%), 2 con engrosamiento y pancreatitis (13.3%), 5 con engrosamiento y líquido libre (33.3%) y 5 con engrosamiento (33.3%). Encontrando en el 93.3% de los estudios realizados engrosamiento de la pared intestinal. (Ver gráfica 5)

El 89.1% de los pacientes presentó anemia al ingreso, el 82.6% trombocitopenia y el 34.7% alteraciones electrolíticas. En 10 pacientes (21.7%) se encontró acidosis metabólica y en 6 (13%) hiperlactatemia. Tres pacientes con leucemia aguda no linfoblástica M3 presentaron coagulación intravascular diseminada.

El 87% de los pacientes tuvo una cuenta de neutrófilos totales menor a 100 al inicio del cuadro de colitis neutropénica y el 13% entre 100 y 500. (Ver gráfica 6).

En 17 pacientes (37%) se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos, 10 tuvieron respuesta adecuada y solo falleció uno de ellos. Otros 3 pacientes que fallecieron no tuvieron recuperación medular a pesar del factor estimulante.

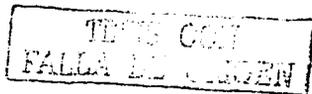
Se reportaron 13 hemocultivos positivos (28.2%). En cuatro hemocultivos se reportó más de un germen. Los gérmenes encontrados fueron *Escherichia coli* (4), gram negativos no especificados (4), *Pseudomonas aeruginosa* (2), *Staphylococcus coagulans* negativo (2), gram positivo no especificado (1), *Klebsiella pneumoniae* (1), *Salmonella* del grupo D (1), *Alcalygenes dentrificans* (1), y *Candida sp.* (1).

Solo 3 urocultivos se reportaron positivos (6.5%) con aislamiento de *E. coli* (2) y *Klebsiella* (1); y 2 coprocultivos fueron positivos (4.3%), con aislamiento de *Klebsiella* y *Pseudomonas*.

Dentro de la morbilidad asociada se encontró que 18 pacientes (39.1%) cursaron con sepsis, llegando 13 de estos a choque séptico; hubo infección por hongos en 5 (10.8%); se diagnosticó neumonía nosocomial en 8 pacientes (17.3%); sepsis rectal (infección anorrectal en presencia de neutropenia grave) en 2 casos (4.3%); y pancreatitis en 3 casos (6.5%).

El esquema de antibióticos más utilizado fue la combinación de una cefalosporina de tercera generación (97.8%) con aminoglicósido (97.8%), y en la mayoría se utilizó cobertura para anaerobios (metronidazol o clindamicina) (87.1%). En 6 pacientes (13%) fue necesario el cambio a cefalosporina de cuarta generación, en 21 pacientes (45.7%) se utilizó anfotericina B, en 17 (37%) carbapenem y en 15 (32.6%) vancomicina.

Diez pacientes (21.7%) se mantuvieron en ayuno entre 1 y 5 días, 21 (45.7%) entre 6 y 10 días, y 15 (32.6%) más de 10 días. El 91.3% de los pacientes se manejó con descompresión gástrica. En 44 casos se utilizaron bloqueadores H2 (95.7%).



Por inestabilidad hemodinámica, 19 pacientes requirieron de cargas de volumen (41.3%), y 16 pacientes ameritaron uso de aminas (34.3%). Se utilizó ventilación mecánica en 14 casos (30.4%).

Dentro de los productos hemáticos se transfundieron 43 pacientes (93.5%) con concentrado eritrocitario, 37 (80.4%) con plaquetas, 18 (39.1%) con plasma y uno (2.2%) con crioprecipitados. No se utilizó transfusión de granulocitos en ningún caso. Se utilizó nutrición parenteral en 37 pacientes, 10 de estos (21.7%) ameritándola menos de 5 días, 13 (28.3%) entre 6 y 10 días y 14 (30.4%) más de 10 días. En el 94.5% esta se aplicó por cateter central y solo en dos casos se administro por via periférica.

No se realizó ninguna paracentesis diagnóstica.

Se realizaron 4 cirugías (8.7%), siendo dos de estas exploraciones negativas para enterocolitis, encontrando en una oclusión por bridas y en otra colecistitis alitiásica. La indicación para estas dos intervenciones fue el deterioro hemodinámico. En los otros dos casos se encontró perforación a retroperitoneo y en sigmoides respectivamente. En un paciente se realizó hemicolecotomía derecha con derivación y en otro solo derivación. El tiempo de inicio de la vía oral después de la cirugía fue de 5 y 7 días. En ningún caso se realizó cirugía de segunda vista o reoperación temprana. Un paciente presentó ileo postquirúrgico e infección de la herida quirúrgica. El cierre de la derivación se realizó a los 4 y a los 7 meses. No hubo mortalidad postoperatoria.

La media de los días de recuperación con manejo médico conservador fue de 10.2 días, con un rango entre 1 y 44 días, una mediana de 8 y moda de 6. El rango de días de hospitalización en el servicio de Urgencias fue de 1 a 16, con una media de 3.8, mediana de 2 y moda 1. En la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica el rango fue de 1 a 20 días, media de 6, mediana 4 y moda 2. En los días de hospitalización en general la media fue de 21.7, mediana de 19 y moda de 32 días con un rango de 3 a 64 días.

Hubo un total de 10 defunciones; lo que equivale a una mortalidad del 21%, 3 pacientes tenían leucemia linfoblástica aguda, 4 leucemia mieloide, y el resto tumores sólidos en etapa avanzada (neuroblastoma, retinoblastoma y tumor neuroectodérmico primitivo). De las leucemias linfoblásticas 2 se encontraban en inducción a la remisión y uno en reinducción después de recaída. De las leucemias mieloides, uno estaba en inducción a la remisión, uno en reinducción a la remisión y dos en mantenimiento. Dos pacientes fallecieron con colitis neutropénica, choque séptico refractario y falla orgánica múltiple; 1 paciente murió con CID y hemorragia cerebral, 1 con hidrocefalia e hipertensión endocraneana y 6 con choque séptico refractario. De los pacientes que fallecieron con sepsis, el 87.5% tuvo neutropenia grave persistente. Tres de ellos recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos pero no respondieron y el que falleció con sepsis pero que recuperó neutrófilos, también recibió factor estimulante con buena respuesta medular pero sin control de la sepsis.

En ninguna de las defunciones se realizó la autopsia.

En el seguimiento de los pacientes se encontró que 15 de estos (32.6%) están vivos sin enfermedad; 10 (21.7%) vivos con enfermedad en tratamiento; 1 (2.2%) vivo fuera de tratamiento, 6 (13%) finados en otro evento posterior y en 4 casos se desconoce el estado actual por haberse perdido de la consulta externa del Hospital.

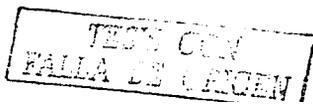
DISCUSIÓN

El tratamiento de los niños con leucemia aguda ha sido cada vez más exitoso. La mayoría de los pacientes alcanzan la remisión, y muchos de ellos se curan. Sin embargo las complicaciones infecciosas son la principal causa de morbilidad y mortalidad entre estos pacientes que reciben quimioterapia agresiva, siendo la colitis neutropénica una entidad cada vez más frecuente en estos casos. Aunque en las descripciones iniciales se reportaban mas casos de colitis neutropénica en pacientes con neoplasias hematológicas, se ha visto una incidencia cada vez mayor en pacientes con tumores sólidos al existir avances en el tratamiento con múltiples agentes de quimioterapia (11).

La incidencia real de esta complicación no se conoce. La serie pediátrica más grande reportada en la literatura es de 33 casos en 10 años (11), y esto contrasta con la serie del St. Jude Children's Research Hospital, con solo 24 casos en 30 años (10). En el Hospital Infantil de México Federico Gómez contamos con diferentes cifras en tres reportes previos. (3,7,12). La primera serie, abarcó de 1984 a 1994 y reunió solo 18 casos mientras que la última reunió 76 casos en 11 años (1990 a 2000). La serie ahora presentada es de 46 casos en 3 años. El periodo incluido en la serie de autopsias (1983 a 1998) se imbrica con el de los otros estudios, y sin embargo sólo se reporta un estudio postmortem en la primera serie clínica y dos en la otra, y en ninguno de ellos había complicación local como puede ser la perforación. Los casos fueron captados a partir de los diagnósticos de egreso en las series clínicas, incluyendo la presente, mientras que en la serie de patología la fuente fue el reporte final de la autopsia. Podemos inferir que el diagnóstico no se hizo en vida en la mayoría de los casos de autopsia, lo cual es alarmante puesto que en los años más recientes la mortalidad por colitis neutropénica ha disminuido gradualmente cuando es detectada en forma temprana y se le trata adecuadamente.

No tenemos suficientes elementos estadísticos para explicar el aumento proporcional en el número de casos en este estudio, pero es claro que se ha incrementado en nuestra institución el número de pacientes oncológicos y los tratamientos mielosupresores son más agresivos. Esto resulta en una mayor sobrevida, pero también en un mayor número de complicaciones. Por otro lado, el personal médico está mas sensibilizado a la existencia de esta entidad, y ello se refleja en los estudios diagnósticos realizados en las diferentes épocas. En esta última serie es notable el incremento en la utilización del ultrasonido y la tomografía axial computada, aunque aún es subutilizado este recurso.

En cuanto a la enfermedad primaria en las cuatro series de nuestra institución el mayor número de casos ocurre en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Esto contrasta con la literatura que reporta que la colitis neutropénica se observa mas frecuentemente durante la inducción a la remisión en leucemia mieloide (8), pero se explica porque la leucemia linfoblástica aguda tiene una incidencia mucho mayor. En el estudio actual la mayoría de los pacientes se encontraban con quimioterapia intensa, ya sea por inducción a la remisión de leucemia, reinducción como parte del esquema original, o después de recaída, o tumores sólidos en etapas avanzadas o con recaída. En reportes previos se ha implicado al arabinósido de citosina como el agente quimioterápico mas importante en la colitis neutropénica, y esto se debe a que históricamente ha sido parte importante del tratamiento de leucemias mieloides por un lado, y por otro que se ha demostrado que provoca cambios



en la mucosa del ciego que facilita la invasión bacteriana. En este estudio este medicamento se utilizó en varios pacientes con leucemia mieloide, sin predominar sobre el uso de otros agentes quimioterápicos que producen mielosupresión grave como son los antraciclicos y el etoposido, este último particularmente en combinación con ifosfámid y carboplatino

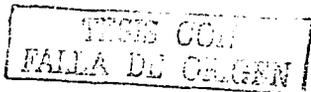
El nadir de la quimioterapia (mayor grado de mielosupresión) ocurrió entre una y dos semanas después de su aplicación. El 87% de los pacientes tuvo neutropenia muy grave (menor de 100 neutrófilos totales/mm³) al inicio del cuadro, pero más trascendente que esto fue la persistencia de la neutropenia grave que ocurrió en el 87.5% de los pacientes que fallecieron con sepsis. Aunque obtuvimos el dato de que la mayoría de los pacientes con tumores sólidos recibió factor estimulante de colonias de granulocitos, no tenemos la información de si esto fue administrado ya establecida la neutropenia o en terapia profiláctica, como es la tendencia actual que lo integra a los esquemas de quimioterapia intensa. Aunque este es un medicamento costoso, su administración temprana puede disminuir complicaciones infecciosas que a la larga causan más erogación para la institución.

Con respecto a los síntomas no todos los pacientes cursaron con la triada característica de fiebre, dolor y evacuaciones diarreas, aunque si es muy alta la frecuencia de cada uno de ellos. Contrario a la creencia de que se necesitan los tres síntomas para integrar el diagnóstico clínico antes de corroborarlo con estudios de gabinete, la serie de Peña-Alonso y colaboradores, solo la encontró en 5 de 32 casos, con diagnóstico probado en autopsia. Como mencionamos anteriormente este número de autopsias con colitis neutropénica contrasta con el número de autopsias realizadas en pacientes que fallecen con el diagnóstico clínico de colitis neutropénica (sólo 3 en las otras series clínicas del hospital), es muy probable que este diagnóstico no se haya establecido en vida. La trascendencia de esto es que en todo paciente con neutropenia y fiebre, con dolor abdominal, con o sin diarrea o vómito, debe sospecharse colitis neutropénica, corroborándolo con estudios de gabinete que tienen alta especificidad y sensibilidad como son el ultrasonido abdominal o la tomografía axial computarizada.

Aunque la sensibilidad y especificidad de la radiografía simple de abdomen es baja, debe continuarse su utilización como método inicial para diferenciar entre un patrón de ileo o una obstrucción mecánica franca, tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento. Debemos insistir sin embargo que concomitantemente deben utilizarse métodos más específicos como se mencionó anteriormente.

Con respecto a la bacteriología en algunos reportes se ha atribuido fundamental importancia al *Clostridium septicum*, sin embargo no tuvimos aislamiento de este u otros anaerobios. Lo que si concuerda con lo reportado en la literatura es el crecimiento de varios organismos en los hemocultivos. No tuvimos en esta serie tampoco evidencia de infección por *Clostridium difficile* ni por citomegalovirus, que según algunas series pueden estar involucrados en la colitis neutropénica y según otras son entidades distintas con las que tiene que hacerse diagnóstico diferencial

Los pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico no tuvieron ningún factor predisponente, y la decisión de intervenirlos fue hecha de acuerdo a los lineamientos establecidos por Shamberger. Es primordial resaltar que aunque estos pacientes frecuentemente están hospitalizados a cargo de servicios médicos, ya sea de Oncología o de

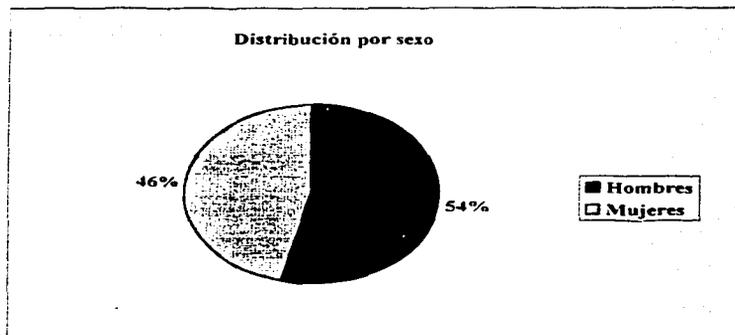


Medicina crítica, debe existir una comunicación total y continua con el cirujano para detectar de forma temprana las complicaciones que requieran manejo quirúrgico, y tratar así de disminuir la mortalidad, que aunque en nuestros estudios ha sido progresivamente menor, es aún alta comparada con las series internacionales.

En resumen podemos concluir que debe sospecharse el diagnóstico de colitis neutropénica en todo paciente con neutropenia y fiebre y datos abdominales, ya sean vagos o la tríada clásica de fiebre, dolor abdominal y diarrea. Estos pacientes pueden incluirse dentro de una categoría de "sospecha" diagnóstica y manejarse como tal con reposo intestinal, antibióticos de amplio espectro y soporte nutricional y transfusional según se requiera. A la brevedad deberá realizarse un estudio de ultrasonografía o preferentemente tomografía axial computada y en aquellos en los que se demuestre engrosamiento del área ileocecal o alguna otra región del intestino debe cambiarse la categoría diagnóstica a "definida" y continuar el tratamiento el tiempo necesario. Los pacientes deben ser vigilados estrechamente por el grupo quirúrgico para intervenir oportunamente a aquellos que lo requieran.

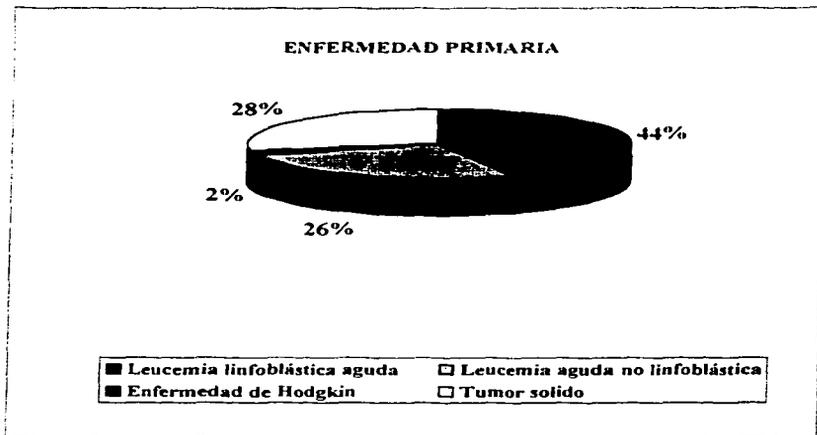
GRAFICAS

Gráfica 1



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

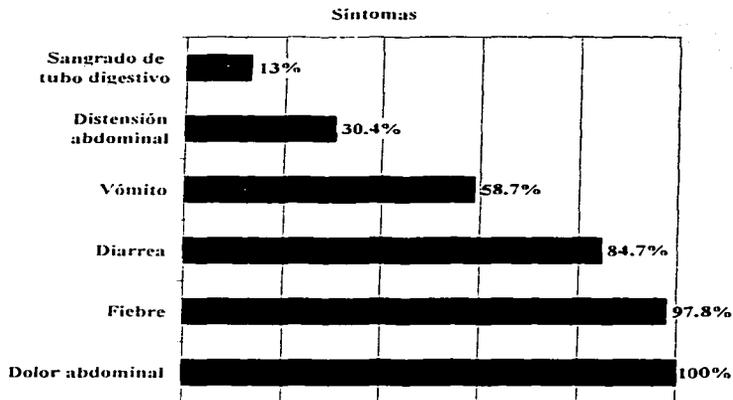
Gráfica 2



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

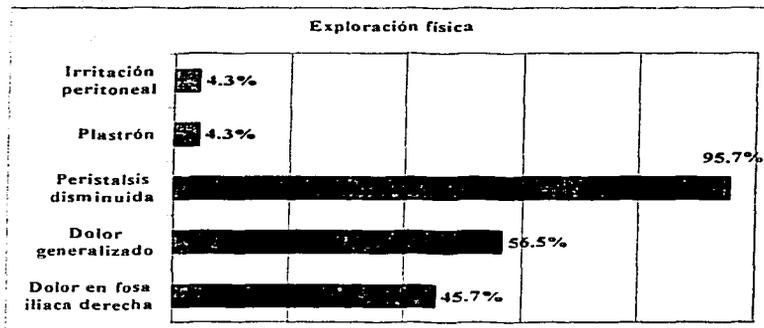
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Gráfica 3



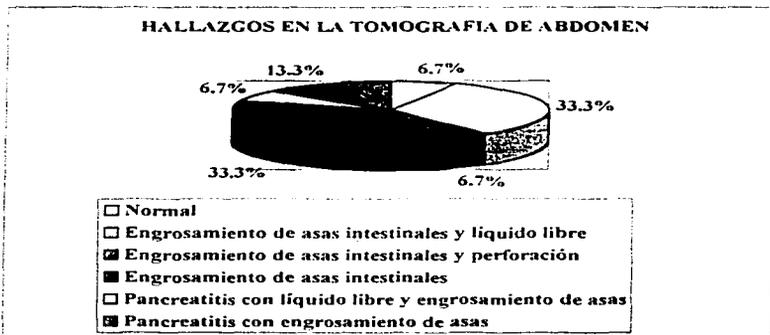
TESIS CON
FALLA DE CENFEN

Gráfica 4



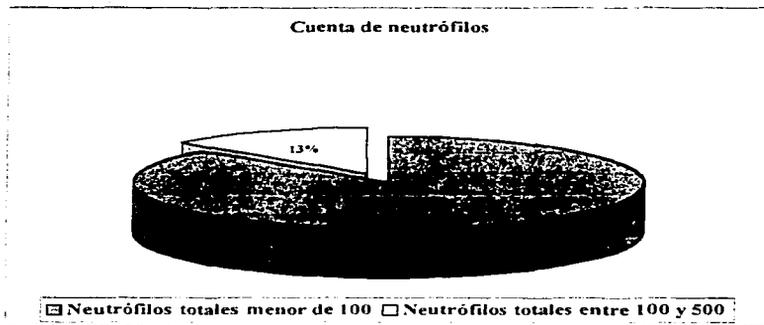
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 5



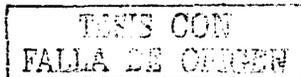
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 6



BIBLIOGRAFÍA

- (1) Gómez L, Martino R, et al. Neutropenic Enterocolitis: Spectrum of the Disease and Comparison of Definite and Possible Cases. *Clin Infect Dis* 1998; 27:695-9.
- (2) Otaibi A., Barker C., et.al. Neutropenic Enterocolitis (Typhlitis) After Pediatric Bone Marrow Transplant. *J Pediatr Surg* 2002; 37(5): 770-772.
- (3) Beltrán-Higuera S, Mejía A., Santos-Preciado J, Tiflitis neutropénica en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52(7): 420-425.
- (4) Katz J.A., , Wagner M.L., Gresik M.V. et.al. Typhlitis, An 18 year Experience and Postmortem Review. *Cancer* 1990; 65: 1041-1047.
- (5) Schlatter M, Snyder K, Freyer D. Successful nonoperative management of typhlitis. *J Pediatr Surg* 2002; 37(8):1151-1155.
- (6) Suarez B, Kalifa G, et al. Sonographic diagnosis and follow-up of diffuse neutropenic colitis: case report of a child treated for osteogenic sarcoma. *Pediatr Radiol* 1995; 25: 373-374.
- (7) Peña-Alonso Y, Ramón-García G, Salgado-Jiménez Ma, et.al. Enterocolitis neutropénica en niños. Una serie de casos de autopsias. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58(3): 153-161.
- (8) Shamberg RC Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 1986; 57:603-609.
- (9) Alexander J.E., Williamson S.L., et.al. The Ultrasonographic diagnosis of typhlitis (neutropenic colitis). *Pediatr Radiol* (1988) 18:200-204.
- (10) Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhlitis in children with cancer, a 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993. 17(3): 484-90.



- (11) Baerg J, Murphy J, Anderson R, Magee F. Neutropenic enteropathy: a 10-year review. *J Pediatr Surg* 1999. 34(7):1068-1071.
- (12) Lezama-del Valle P, Reyes Retana-Valdés RT, Bracho-Blanchet E, et al. Factores de riesgo en enterocolitis neutropénica. Memorias del XXXIV Congreso Nacional, Sociedad Mexicana de Cirugía Pediátrica. 2001.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fecha	Prot	Alb	pH	pO2	pCO2	HCO3	EB	Sat	Lact	TP	TTP

CULTIVOS

Hemocultivos _____
 Urocultivo _____ Coprocultivo _____ Líquido peritoneal _____
 Punta de catéter _____

PARACENTESIS

OTROS DX DURANTE EL INTERNAMIENTO

TRATAMIENTO

Antibióticos _____
 Días de ayuno _____ SOG _____
 NPT Días _____ Central _____ Periférica _____
 Factor estimulante de colonias _____ Bloq H2 o de la bomba de protones _____
 Aminas _____ Drogación _____ Otros _____
 Ventilación mecánica _____ Sedación/relajación _____
 Transfusiones: CE _____ Plaq _____ Plasma _____ Crioprecipitados _____

CIRUGIA:

Indicación: _____ Laparoscopia _____ Laparotomía: _____
 Negativa _____ Derivación _____ Resección y derivación _____ Resección y
 anastomosis _____
 Complicaciones _____
 Tiempo de inicio de la vía oral _____
 Cirugía de segunda vista o reoperación temprana _____
 Cierre de la derivación _____
 Tiempo de recuperación post a la cirugía _____
 Tiempo de recuperación con manejo médico conservador _____

RESULTADO DEL EVENTO

Días de Tx de Urgencias _____ Días de UTIP _____ Días de hospitalización _____

MORBILIDAD ASOCIADA

Defunción _____ Causa _____
 ESTADO ACTUAL: Vivo sin enfermedad (vigilancia) _____ Vivo con enfermedad en
 tx _____ Vivo con enfermedad fuera de tx _____ Defunción _____

REPORTE DE AUTOPSIA

27

