



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**COLITIS NEUTROPENICA EN NIÑOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**CIRUGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A :**

**DR. ANSELMO DOMÍNGUEZ CHICAS**



**ASESOR DE TESIS:**

**DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE**

**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO**

**FEDERICO GÓMEZ**

Instituto Nacional de Salud

**MÉXICO, D. F.**

**2007**



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.



DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE  
Asesor de Tesis  
Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica  
Departamento de Cirugía General  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

**“COLITIS NEUTROPENICA EN NIÑOS”**

por

**Dr. Anselmo Domínguez Chicas**

Tesis propuesta para obtener el título de especialista en

**Cirugía Pediátrica**

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**2007**

## ÍNDICE

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.....	p. 1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	p. 7
JUSTIFICACIÓN.....	p. 7
OBJETIVOS.....	p. 8
HIPÓTESIS.....	p. 9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	p. 10
RESULTADOS.....	p. 16
DISCUSIÓN.....	p. 23
CONCLUSIONES.....	p. 30
REFERENCIAS.....	p. 32
GRÁFICAS.....	p. 33

## **Resumen**

Domínguez Chicas A., Lezama del Valle P. Colitis neutropénica en niños.  
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**INTRODUCCIÓN:** La colitis neutropénica (CN), es una enfermedad inflamatoria necrosante del intestino en un paciente con inmunocompromiso severo. Afecta más comúnmente la región ileocecal y el colon. En pacientes pediátricos ocurre en 2 a 10% de aquellos en tratamiento para cáncer pero también puede presentarse en una variedad de inmunocomprometidos. El diagnóstico no siempre se puede confirmar pues se basa en signos y síntomas apoyados en evidencia elusiva de inflamación intestinal, por lo cual ha sido descrita con amplias variaciones en el diagnóstico clínico, radiológico, factores de riesgo, tratamiento quirúrgico y evolución.

**METODOLOGÍA:** Se revisaron retrospectivamente 58 expedientes de pacientes con 63 eventos con diagnóstico de egreso de CN en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, de enero 2003 a mayo 2007. Se revisó si hubo relación entre la duración de la CN ó su evolución final con las características demográficas, antecedentes, signos y síntomas de presentación, severidad de la neutropenia, duración de la neutropenia, grosor de la pared intestinal en las tomografías, así como las bases del diagnóstico de egreso, tratamiento utilizado incluyendo el tratamiento quirúrgico y los hallazgos transoperatorios de 17 pacientes.

**RESULTADOS:** Edad promedio de 7.2 años. La tríada clásica de neutropenia, dolor abdominal y fiebre se presentó en el 68%, neutropenia en 97%, dolor abdominal en 92%, fiebre en 71%, diarrea acuosa en 46%, dolor a la palpación abdominal en 77%, el signo de rebote positivo fue el único significativo para la necesidad de cirugía ( $p=0.001$ ). La remisión de la fiebre en menos de 7 días se relacionó con egreso por mejoría ( $p=0.002$ ). El sexo femenino presentó neutropenia entre 1000-200NT (neutrófilos totales) y el masculino de  $<200$ NT ( $p=0.021$ ,  $p=0.039$ ). La CN fue más común en la leucemia mieloblástica aguda que la linfoblástica. La recuperación de la neutropenia de 1000-200NT en los primeros 7 días se relacionó con menor posibilidad de requerir cirugía ( $p=0.001$ ). La tomografía fue útil para establecer el diagnóstico pero no para pronosticar la evolución o la necesidad de cirugía. La evolución final fue de mejoría y egreso en el 82%. Falleció 1 paciente por hemorragia gastrointestinal relacionada a la CN. al final de una hemicolectomía derecha con derivación intestinal. Se operaron 17 pacientes. Fallecieron el 16% por causa no relacionada directamente a la CN. La infección micótica invasiva tuvo mal pronóstico por muerte no relacionada a CN durante el evento y en el estado actual ( $p=0.003$ ).

**CONCLUSIONES:** No hubo relación de la evolución de la CN con: la duración de la neutropenia, el dolor abdominal, el antecedente de colitis neutropénica o el grosor de la pared intestinal afectada por TAC. Pacientes de sexo femenino con neutropenia entre 1000 y 200NT con recuperación de la neutropenia en menos de 8 días podrían tener menos posibilidades de requerir cirugía. La remisión de la fiebre en menos de 7 días se relacionó con evolución de mejoría y egreso. Sin embargo, la duración de la fiebre por más de 7 días no se relacionó con mala evolución. La CN fue más frecuente en los pacientes con leucemias mieloblásticas. Entre los pacientes con leucemias linfoblásticas agudas los pacientes de alto riesgo tienen también mayor riesgo de CN. La CN debe sospecharse aunque no se presente la tríada completa, se debe confirmar el diagnóstico con radiología para poder iniciar el tratamiento médico conservador, incluyendo antibióticos en ausencia de fiebre. El rebote positivo tiene valor predictivo para la necesidad de exploración quirúrgica. Se continúan siguiendo las recomendaciones hechas por Shamberger para la exploración quirúrgica, especialmente la hemorragia gastrointestinal. La comorbilidad con infecciones micóticas invasivas (aspergilosis pulmonar) es de mal pronóstico para el evento de CN y también a largo plazo.

## ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

La colitis neutropénica (CN), también llamada tiflitis o enterocolitis neutropénica (Griego: *typhlon*=ciego), es una enfermedad inflamatoria necrosante del intestino en un paciente con inmunocompromiso severo <sup>1,2,3</sup> (neutropenia). Afecta más comúnmente la región ileocecal y el colon. Fue descrita en 1970 por Wagner y Cols. en niños en tratamiento de leucemia <sup>4</sup>.

La incidencia reportada en adultos varia de 0.8 a 26%, y en revisión sistematizada se ha estimado en 5.3% en pacientes hospitalizados inmunocomprometidos <sup>5</sup>. En pacientes pediátricos ocurre en 2 a 10% de los pacientes en tratamiento para cáncer (hematológico y tumores sólidos) pero también puede presentarse en una variedad de pacientes inmunocomprometidos, incluyendo aquellos con anemia aplásica, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, neutropenia cíclica, agranulocitosis, síndrome de Felty, talasemia menor, lupus eritematoso sistémico, SIDA o receptores de transplante de médula ósea <sup>1,4,5</sup>.

La fisiopatología no ha sido completamente esclarecida. La primera etapa es un daño severo inicial de la mucosa por efecto directo de la quimioterapia y por liberación de citoquinas por monocitos y macrófagos, seguido de una interrupción casi total del ciclo celular, inhibición de la reparación y finalmente apoptosis. La localización del daño en la región ileocecal puede ser favorecida por una limitada irrigación por la arteria ileocecal y mayor número de tejido linfático en el área, además el ciego es un sitio de estasis relativa que incrementa la presión intramural así como la isquemia. La infección bacteriana de la mucosa dañada es probablemente secundaria y hay un rol de la translocación bacteriana en el desarrollo de la lesión de la mucosa, frecuentemente se agrega una superinfección <sup>2,6,7</sup>.

Anteriormente el diagnóstico se basaba en la triada clínica de fiebre, dolor abdominal y neutropenia, apoyado por evidencia no clínica indirecta de inflamación de la región ileocecal <sup>1,2,3,4</sup>. Los signos y síntomas más comunes son dolor abdominal, fiebre, incremento de la sensibilidad abdominal (principalmente en el cuadrante inferior derecho con o sin signo de rebote), diarrea (acuosa o con sangre), vómitos, náuseas, constipación, distensión abdominal, deterioro clínico, hasta perforación intestinal <sup>1,2,7,8</sup>.

Se consideran 3 elementos esenciales del diagnóstico: (a) el paciente debe estar neutropénico, (b) hay inflamación y (c) esta inflamación afecta al intestino. Se han sugerido otros criterios: (d) la causa es infecciosa, (e) la infección es invasiva y (f) *C. difficile* en caso de estar involucrado no es el patógeno principal <sup>5</sup>.

Lo anterior conlleva que el estudio patológico es el estándar de oro. Las características patológicas descritas incluyen afección de toda la pared intestinal, infiltrados bacterianos, tejido necrótico, ausencia de leucocitos, edema o engrosamiento de la pared intestinal.

Sin embargo, la confirmación histológica es poco común ya que solo se obtiene en pacientes operados o en estudios postmortem, por ende no ayuda en la toma de decisiones <sup>5</sup>. Para mejorar la toma de decisiones se ha buscado una confirmación radiológica objetiva. Se ha propuesto que el engrosamiento de la pared intestinal detectado por ultrasonido (US) o por tomografía axial computada (TAC) sea un criterio mayor para establecer el diagnóstico de enterocolitis neutropénica <sup>5</sup>.

Cartoni ha demostrado en un amplio estudio retrospectivo en adultos que el grado del engrosamiento intestinal es también un factor pronóstico utilizando US <sup>5,9</sup>. Sus resultados sugieren un criterio de 5mm o más de grosor de la pared intestinal como anormal o diagnóstico de CN, así mismo los pacientes con grosor de la pared intestinal igual o superior a 10mm tuvieron mayor riesgo de



complicaciones graves que condujeron a la muerte en el 60% de dichos pacientes. Además los pacientes que se recuperaron de la CN demostraron durante el seguimiento por US una disminución progresiva del engrosamiento intestinal junto con la desaparición de los síntomas clínicos <sup>9</sup>.

En estudios posteriores en adultos se ha considerado como anormal un grosor mayor de 3mm por US. En pacientes pediátricos se ha utilizado este valor por US o TAC como sugestivo de CN. Inicialmente se favorecía la medición por TAC pero estudios posteriores sugieren que la medición por US es más precisa y confiable, ya que por TAC no es posible diferenciar adecuadamente la inflamación pericólica o el contenido intraluminal del propio engrosamiento de la pared intestinal, lo cual provee resultados que sobrediagnostican la presencia de CN además de que dichos resultados no se correlacionan con el pronóstico <sup>10</sup>. La medición por US, por el contrario, si se relaciona con la duración de la CN aunque en pacientes pediátricos no se ha confirmado que el grosor mayor de 10mm tenga un peor pronóstico (una posible explicación es que el diagnóstico y tratamiento sean más oportunos gracias a la vigilancia por US con estos parámetros) <sup>1,10</sup>. Además tiene las ventajas de menor radiación y facilidad para realizarse en la cama del paciente.

Para el diagnóstico con US se sugiere utilizar transductores de alta resolución, explorar desde la región ileocecal hasta el recto, buscar ascitis, hepatomegalia y medir el apéndice cecal. La “firma intestinal” en el corte transversal es un engrosamiento de la pared intestinal mayor de 3mm con capas alternadas de ecogenicidad con hipoecogenicidad <sup>1,2,4,5,6,9</sup>. Una desventaja es que se trata de un estudio dependiente de la experiencia del ejecutor, pero la principal desventaja es la imposibilidad de detectar aire libre intraperitoneal como dato de perforación intestinal, por lo cual en caso de sospecharse clínicamente dicho diagnóstico es necesario realizar TAC o placa simple de abdomen de pie <sup>1</sup>.

Aunque se continúa tratando de diferenciar a los casos de CN definitiva de los casos de CN posible se ha propuesto el siguiente criterio diagnóstico en pacientes inmunocomprometidos <sup>5</sup>:

- Fiebre: >38°C axilar o >38.5°C rectal
- Dolor abdominal: Por lo menos grado 3 determinado por el paciente usando una escala visual de dolor con un rango de 1 a 10
- Engrosamiento intestinal: Más de 4mm (medición transversal) y más de 30mm (medición longitudinal) de cualquier segmento mediante US o TAC

Los factores relacionados con la duración de la tiflitis, mediante análisis multivariado, son la duración de la neutropenia, el grosor de la pared intestinal medida por US, la presencia de fiebre, y el dolor a la palpación abdominal <sup>1</sup>.

La importancia de realizar el US ante la sospecha de CN consiste en documentar el curso del engrosamiento de la pared, detectar posibles complicaciones oportunamente y realizar un pronóstico. Los hallazgos de esta valoración por US podrían indicar una valoración quirúrgica <sup>5</sup>.

Puede ocurrir inflamación apendicular detectada por US junto con la CN en un 4% de los pacientes pediátricos oncológicos en estudios retrospectivos, llamada apendicitis asociada a tiflitis. Ello no modifica los criterios para tratamiento quirúrgico de la CN, pero se ha sugerido que pudiera indicar una CN más severa con incremento en el riesgo de complicaciones severas <sup>4</sup>.

El diagnóstico diferencial es con apendicitis y otras inflamaciones agudas o crónicas del área ileocecal, por ejemplo, invaginación intestinal, ileocecitis bacteriana, infección por citomegalovirus, enfermedad de Crohn, colitis pseudomembranosa (incluida por *C. difficile*), colitis isquémica, infiltrado leucémico o linfomatoso de la pared intestinal y enfermedad de injerto contra huésped en los casos de trasplante de médula ósea. Además existe la posibilidad de hemorragia intramural <sup>2,6,11</sup>.

El tratamiento conservador es suficiente en el 72 a 100% de los pacientes. Consiste en ayuno, sonda nasogástrica y omeprazol (individualizar), nutrición parenteral total, antibióticos de amplio espectro y vigilancia clínica y paraclínica de las posibles complicaciones <sup>1,2,3,6</sup>.

El ayuno puede individualizarse de acuerdo a las condiciones clínicas del paciente, al igual que el uso de la sonda nasogástrica con uso de omeprazol solo para los pacientes con dolor epigástrico, úlcera conocida o sangrado de tubo digestivo alto <sup>5</sup>.

El uso de antibióticos empírico inicial se rige por las recomendaciones del tratamiento del paciente febril con neutropenia de alto riesgo: cefalosporina de 3ra generación (cefepime o ceftazidime) + vancomicina + metronidazol, o, monoterapia con un carbapenem (meropenem o imipenem) <sup>5,8</sup>. La mayoría agrega un antimicótico (fluconazol o anfotericina B) si la fiebre y la neutropenia severa dura más de 5 días <sup>5,8</sup>.

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se recomienda en pacientes de CN con factores de “alto riesgo”. Estos factores incluyen: neutrófilos totales <100/mL, enfermedad primaria no controlada, neumonía, hipotensión, falla orgánica múltiple e infección micótica invasiva <sup>5</sup>.

El tratamiento quirúrgico se requiere excepcionalmente pero es importante detectar el momento apropiado para realizarlo ya que la mortalidad de los pacientes con perforación, sepsis y falla orgánica múltiples es mayor del 50% <sup>2</sup>. Shamberger en 1986 propuso criterios quirúrgicos agresivos: (1) hemorragia gastrointestinal persistente a pesar de la resolución de la neutropenia, trombocitopenia o alteraciones de la coagulación, (2) perforación intestinal con aire libre intraperitoneal, (3) deterioro clínico que requiera vasopresores o grandes cantidades de líquidos intravenosos que sugiere sepsis no controlada, (4) descartar otras patologías quirúrgicas (por ejemplo, apendicitis no relacionada a

CN, invaginación intestinal) <sup>2,3,6,8</sup>. Sin embargo el tratamiento conservador ha sido suficiente en un gran número de reportes por lo que ahora algunos autores recomiendan la laparotomía solo en pacientes con un curso clínico severo y complicaciones como perforación <sup>5,8</sup>.

Anteriormente el tratamiento quirúrgico estándar era una hemicolectomía derecha en 2 etapas ya que los pacientes con anastomosis ileocólica primaria tuvieron una evolución posoperatoria peor que aquellos a los que se les realizó hemicolectomía derecha con ileostomía <sup>7,11</sup>. Sin embargo los reportes posteriores han sugerido que no se requiere una resección en todos los casos. Durante la laparotomía los segmentos intestinales necróticos o perforados deben ser resecados, pero no está definido si deben ser resecados los segmentos intestinales edematosos y engrosados sin datos de perforación, necrosis u obstrucción <sup>5,8</sup>. Por esta razón cuando el hallazgo quirúrgico es un intestino sin inflamación severa y sin datos de necrosis se ha sugerido realizar una ileostomía solo para desfuncionalizar el colon (sin hemicolectomía) ante la posibilidad de que ello evite que el daño progrese a mayor distensión, infección, translocación bacteriana e isquemia intestinal, e incluso realizar este procedimiento tempranamente en pacientes con CN y evolución clínica desfavorable aún sin evidencia de criterio quirúrgico definitivo <sup>11</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Es notorio que hay una ausencia de estudios clínicos prospectivos para realizar recomendaciones con un nivel de evidencia 1 a-c, 2 a-c, o, 3 a-b de acuerdo al Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Los estudios tratan de hacer recomendaciones en base a estudios de serie de casos y de opiniones de expertos (niveles 4 y 5) debido a que los estudios prospectivos controlados aleatorios doble ciego no resultan éticos en el curso de la CN, especialmente en lo referente a los aspectos quirúrgicos <sup>1,5</sup>.

Hay una necesidad con respecto a la CN para responder preguntas específicas importantes: ¿cuáles son los criterios diagnósticos apropiados?, ¿cuál es la incidencia de la CN en el Hospital Infantil de México?, ¿cuál es el momento clínico o paraclínico más recomendable para indicar un procedimiento quirúrgico?, ¿cuál es el procedimiento quirúrgico recomendable?, ¿la CN sin complicación quirúrgica urgente es una indicación de resección intestinal? <sup>5</sup>.

Se propone realizar una revisión de los casos de CN en los cuales se realizó el diagnóstico clínico de CN con apoyo en estudios de TAC, comparar la capacidad de dichos estudios para apoyar el diagnóstico clínico, revisar los casos que ameritaron tratamiento quirúrgico así como los hallazgos quirúrgicos y su relación con los datos clínicos y de radiología preoperatorios, describir los procedimientos quirúrgicos empleados así como el posible impacto de dicho procedimiento en la evolución final de los pacientes.

## **JUSTIFICACIÓN**

La colitis neutropénica es una enfermedad que se presenta en pacientes tratados en el Hospital Infantil de México, por lo cual conocer los elementos para el diagnóstico y tratamiento de dicha enfermedad así como de sus complicaciones quirúrgicas es importante para mejorar su atención médica.

## **OBJETIVOS**

Revisar los datos de TAC específicos que apoyaron el diagnóstico o sospecha de colitis neutropénica.

Medir el grosor de la pared intestinal en los estudios de TAC de los pacientes con diagnóstico o sospecha de colitis neutropénica.

Revisar si el grosor de la pared intestinal tuvo un valor pronóstico en la recuperación o presentación de complicaciones quirúrgicas o el deceso de los pacientes diagnosticados con colitis neutropénica.

Describir si los reportes de TAC modificaron la toma de decisiones en los pacientes operados por complicaciones de la colitis neutropénica.

Describir los hallazgos quirúrgicos de los pacientes operados de colitis neutropénica y el procedimiento realizado.

Describir la evolución posoperatoria de los pacientes y cuáles de los procedimientos quirúrgicos realizados tuvieron mejor resultado en la resolución de la colitis neutropénica.

Confrontar el diagnóstico histopatológico con el diagnóstico clínico, en los casos en que se cuente con estudio histopatológico.

Confrontar el diagnóstico histopatológico con el diagnóstico radiológico, en los casos en que se cuente con estudio histopatológico.

Buscar la posibilidad de realizar una ileostomía temprana a un selecto grupo de pacientes en base al grosor de la pared intestinal (>10mm) y otras alteraciones detectadas por TAC o hallazgos clínicos, antes de la presentación de la perforación intestinal evidente.

## **HIPÓTESIS**

La medición del grosor de la pared intestinal en pacientes con colitis neutropénica es fácil y confiable con TAC abdominal.

El diagnóstico de colitis neutropénica es más probable realizando la medición del grosor de la pared intestinal con TAC abdominal.

El diagnóstico de colitis neutropénica por TAC abdominal concuerda con el diagnóstico histopatológico.

El grosor de la pared intestinal por TAC en la colitis neutropénica pronostica la duración de los síntomas de colitis neutropénica. El grosor de la pared intestinal por TAC en la colitis neutropénica pronostica la presentación de complicaciones intestinales quirúrgicas.

El grosor de la pared intestinal por TAC en la colitis neutropénica pronostica el deceso del paciente. El grosor de la pared intestinal por TAC pronostican los hallazgos quirúrgicos.

El grosor de la pared intestinal por TAC en pacientes con diagnóstico o sospecha de colitis neutropénica pronostica la presentación de complicaciones no quirúrgicas.

La hemicolectomía con anastomosis primaria tiene la misma posibilidad de éxito terapéutico que la hemicolectomía con derivación intestinal y anastomosis en segundo tiempo quirúrgico.

El grosor de la pared intestinal y otros aspectos clínicos a ser determinados podrían ayudar a seleccionar un grupo de pacientes que se beneficien de una ileostomía terminal temprana para evitar complicaciones quirúrgicas graves que pongan en riesgo su vida.

La ileostomía sin resección intestinal en casos sin necrosis ni perforación intestinal es un tratamiento quirúrgico seguro, sin complicaciones y que mejora la evolución a corto plazo de los pacientes con colitis neutropénica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizará una revisión de expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico de base ingresados al Hospital Infantil de México con diagnóstico o sospecha de colitis neutropénica de enero de 2003 a mayo del 2007., a través de los servicios de Urgencias, de Oncología o de Cirugía Oncológica. Se seleccionarán a los expedientes en quienes se confirmó neutropenia y fiebre, y que también cuenten por lo menos con un estudio de US o TAC abdominal al momento de su ingreso.

De dicho grupo de pacientes se recabarán los datos referentes a edad, sexo, número de expediente, síntomas de colitis neutropénica, tiempo de inicio de síntomas, tiempo de inicio de fiebre, hallazgos a la exploración física abdominal, cuenta total de neutrófilos a su ingreso y durante su hospitalización. Reporte de TAC abdominal anotando en forma independiente cada hallazgo, específicamente: grosor de la pared intestinal, ascitis, inflamación de apéndice cecal, longitud en centímetros o segmentos intestinales involucrados. Además tiempo transcurrido entre la recuperación de la neutropenia severa y mejoría de los síntomas intestinales y del estado general, duración de la neutropenia al momento de realizarse un procedimiento quirúrgico de urgencia en caso de haberse requerido, indicación quirúrgica específica para realizar la laparotomía abdominal, especificar si el reporte de TAC abdominal fue de importancia definitiva para indicar el procedimiento quirúrgico, hallazgos transoperatorios, cirugía realizada, tiempo de recuperación abdominal después del procedimiento, resultado del tratamiento global (recuperación o deceso). Revisar los reportes de Patología en caso de que se hubiese tomado biopsia, realizado resección intestinal durante la cirugía o efectuado una autopsia por defunción.



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se ingresará la información obtenida en un sistema de SSPS para su análisis estadístico descriptivo, divariado con prueba de chi cuadrada y pruebas exacta de Fisher.

## **DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES**

Edad: En meses y al momento de ingreso por sospecha o diagnóstico de colitis neutropénica, en base a la fecha de nacimiento.

Sexo: Género femenino o masculino según sea referido en el expediente clínico.

Diagnóstico oncológico de base: Según sea referido en el expediente.

Fiebre: Temperatura axilar de 38°C o más, rectal de 38.5°C o más; según se referido en el expediente clínico.

Dolor abdominal: Según sea referido en el expediente clínico, especificando cada cuadrante abdominal (superior derecho, superior izquierdo, inferior derecho, inferior izquierdo).

Neutropenia severa: Menos de 200 neutrófilos totales en la biometría hemática.

Neutropenia: Menos de 1000 neutrófilos totales en la biometría hemática.

Neutrófilos totales normales: Más de 1000 neutrófilos totales en la biometría hemática.

Diagnóstico de colitis neutropénica: En paciente oncológico con por lo menos un síntoma de la tríada clásica –neutropenia, dolor abdominal, fiebre- y confirmación de la colitis por hallazgos transoperatorios o TAC (de 4mm o más de grosor de cualquier segmento de intestino delgado o colon), o 2 elementos clínicos de la tríada clásica.

Tiempo de inicio de síntomas: En días naturales, según sea referido en el expediente clínico.

Tiempo de duración de la fiebre: Especificado en días naturales, contando desde el día de inicio referido en la historia clínica hasta el día referido como último día de fiebre antes de su egreso hospitalario.

Tiempo de duración del dolor abdominal: En días naturales según sea referido en el expediente.

Tiempo de duración de la neutropenia: Días que duró la neutropenia desde el diagnóstico hasta el primer día con una biometría hemática con más de 1000NT.

Vómitos: Según sea referido en el expediente clínico.

Diarrea: Evacuaciones disminuidas de consistencia en cualquier número de ocasiones, acuosa o hemorrágica.

Distensión abdominal: Según sea referido en la exploración clínica en el expediente.

Náuseas: Según sea referido por el paciente en el expediente clínico.

Signo de rebote positivo: Dolor a la liberación repentina de la presión a la palpación abdominal, especificando el sitio anatómico de la pared abdominal donde se detecta el signo.

Incremento de sensibilidad a la palpación abdominal: Dolor a la palpación abdominal media o profunda durante la exploración abdominal.

Tiempo de duración del incremento de la sensibilidad a la palpación abdominal: En días naturales según sea referido en el expediente.

Perforación intestinal: De acuerdo a diagnóstico referido en el expediente en base a estudios paraclínicos de placa simple de abdomen o de TAC abdominal.

Grosor normal de la pared intestinal: Igual o menor a 3mm, determinado por US o por TAC abdominal.

Grosor aumentado de la pared intestinal: Mayor de 3mm, determinado por US o por TAC abdominal, subdividido en grupos de 4 a 10mm y en >10mm.

Ascitis: Diagnosticado en base a hallazgo de US o TAC, especificado en el reporte.

Apendicitis asociada a la colitis neutropénica: Inflamación del apéndice cecal en forma concomitante a la inflamación de la pared intestinal de la región ileocecal.

Diagnóstico histopatológico de colitis neutropenia: En base al diagnóstico referido en el reporte histopatológico que incluya edema o engrosamiento de toda la pared intestinal, ausencia de leucocitos, bacterias en la pared intestinal, o tejido necrótico intestinal.

Mal estado general o deterioro clínico grave: Según sea referido en el expediente clínico en base a hipotensión o estado de choque que no responde a vasopresores, incluyendo alteraciones paraclínicas que apoyen el diagnóstico de sepsis y/o falla orgánica múltiple secundarias a la colitis neutropénica inicial.

Complicaciones de colitis neutropénica: Perforación intestinal, choque séptico, deterioro clínico grave, mal estado general, falla orgánica múltiple, que se consideren en el expediente como secundarias a la colitis neutropénica.

Neumonía: Concomitante a la colitis neutropénica.

Enfermedad micótica invasiva: Concomitante a la colitis neutropénica.

Indicación para exploración quirúrgica: En caso de que el paciente sea operado, según sea referido en las notas preoperatorias, especificando: (a) perforación intestinal con aire libre intraperitoneal detectado por estudio paraclínico, (b) deterioro clínico que no responde al tratamiento con vasopresores o líquidos

intravenosos como consecuencia de sepsis no controlada, (c) hemorragia gastrointestinal persistente a pesar de corregir alteraciones de trombocitopenia y tiempos de coagulación, (d) diagnósticos diferenciales cuyo hallazgo transoperatorio fue colitis neutropénica, (e) otras indicaciones no incluidas en las opciones anteriores.

Influencia de los estudios placa simple o TAC para decidir la exploración quirúrgica: Especificado como sí o no, excluyendo la perforación intestinal, analizando cada caso positivo por separado debido a su poca frecuencia.

Tratamiento quirúrgico realizado: (a) hemicolectomía derecha con anastomosis ileocólica primaria, (b) hemicolectomía derecha con ileo-colostomía de 2 bocas y anastomosis ileocólica en otro tiempo quirúrgico, (c) colectomía de algún segmento de colon con colostomía de 2 bocas y anastomosis colo-cólica en otro tiempo quirúrgico, (d) ileostomía sin resección de colon, (e) ileostomía con resección de segmento ileal, (f) hallazgo de colitis neutropénica no complicada que no requiere resección intestinal ni derivación intestinal, (g) laparotomía blanca.

Base del diagnóstico final: Se consideró al dato de mayor relevancia para el diagnóstico, fuera TAC y clínica, sospecha clínica, hallazgos transoperatorios, descripción por patología, o TAC únicamente.

Evolución posoperatoria de cada procedimiento quirúrgico realizado.

Evolución de la colitis neutropénica posoperatoria: Especificando (a) mejoría, o, b) defunción; número de días en que se presentó la evolución (a) o (b).

Evolución final: a) mejoría, b) defunción secundaria a la colitis neutropénica o, c) defunción no relacionada a la colitis neutropénica.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Tiene las limitaciones de todo estudio retrospectivo, sin embargo es aceptable realizar el análisis de esta manera debido a la dificultad y limitaciones éticas para realizar un estudio prospectivo ciego en las decisiones quirúrgicas.

## **CRONOGRAMA**

1. Revisión de literatura y escrito del protocolo: Noviembre 2006 Mayo 2007
2. Revisión de expedientes con captura de datos: Junio 2007 – Agosto 2007
3. Análisis estadístico de datos: Octubre 2007
4. Escrito de resultados y discusión: Noviembre 2007

## RESULTADOS

### Pacientes y Diagnóstico de Base

Se encontraron 99 expedientes de pacientes con diagnóstico de egreso de CN, se seleccionaron expedientes de 58 pacientes con 63 eventos de CN que cumplieron los criterios diagnósticos, los cuales constituyeron el número de eventos y fueron considerados de forma individual para el análisis estadístico. La distribución por género fue de 55% femeninos (35 eventos) y 45% masculinos (28 eventos, Gráfica 1). La edad en años de los pacientes tuvo una mediana de 6 años o 73 meses, promedio de 7.2 años o 91.5 meses con desviación estándar de  $\pm 5.2$  ó 63 meses (Gráfica 2).

Los diagnósticos de base se distribuyeron en 23 eventos con leucemia mieloblástica aguda (36.5%), 21 eventos con leucemia linfoblástica aguda (33%) de las cuáles 14 eran de alto riesgo (66% de las leucemias), 18 pacientes con tumores sólidos (28%) de los cuales 4 pacientes tenían linfoma no Hodgkin (6% del global de los eventos, o 22% de los tumores sólidos) , y un paciente fue de trasplante hepático (1.6%) (Gráfica 3). El diagnóstico de base no tuvo influencia en la evolución final ni en la necesidad de cirugía, sin embargo es de notar que fueron más frecuentes las leucemias de alto riesgo que las leucemias de riesgo habitual, e igualmente que hubo más casos de leucemias mieloides que de leucemias linfoblásticas. Tabla 1.

El 20.6% de los eventos (13 de los 63) tenían antecedentes de hospitalización previa por colitis neutropénica, dicho antecedente solo fue en el mismo periodo de estudio en 2 de los pacientes, en el resto el episodio de CN fue antes del 2003 (Gráfica 4). El antecedente de CN no tuvo relación con la posibilidad de requerir cirugía en el cuadro de colitis neutropénica ni tampoco fue un factor para la evolución final de la hospitalización (mejoría y egreso, defunción

secundaria a CN, o, defunción no relacionada a la CN). Ningún paciente registró 3 eventos de CN.

El tiempo transcurrido entre la aplicación de la quimioterapia y el inicio de los síntomas de CN no tuvo significado estadístico con respecto a la necesidad de cirugía ni con alguna evolución en particular. El 40% inició con los síntomas dentro de los siguientes 10 días después de la quimioterapia y el 87% dentro de los siguientes 15 días.

### Presentación Clínica

Respecto a la tríada clásica de presentación hubo neutropenia en el 97% de los eventos (61/63, uno con neutrófilos normales y otro con hiperleucocitosis), dolor abdominal en el 92% (58/63), y, 71% con fiebre (45/63). La triada completa la presentaron sólo el 68% (43/63), 2 pacientes tuvieron solo neutropenia sin la fiebre ni el dolor abdominal, el paciente sin neutropenia tampoco tuvo dolor abdominal ni fiebre pero presentó diarrea y distensión y se confirmó el diagnóstico por TAC. Hubo diarrea acuosa en 46% (29/63), vómito gástrico en 38% (24/63), vómito biliar en 38% (24/63), náusea en 16% (10/63), diarrea con sangre en 9.5% (6/63), ninguno de estos síntomas estuvo relacionado con la necesidad de cirugía o con la evolución final (Tabla 2). Además sospecha perforación en base a placa simple de abdomen con aire libre sub-diafragmático en 3.2% (2/63), y con hallazgos transoperatorios fueron 6.4%, dentro del rango reportado de 5-10%<sup>6</sup>.

A la exploración física presentaron dolor a la palpación abdominal el 77% de los eventos (49/63), distensión abdominal en 41% (26/63), signo de rebote positivo en el 11% de los eventos (7/63) (Tabla 2), este signo fue el único con significado estadístico para la necesidad de cirugía (0.001) ya que 6 de los 7 pacientes con rebote positivo requirieron cirugía, en estos pacientes se encontraron datos macroscópicos de CN en el transoperatorio. El abdomen agudo aunque fue indicación de cirugía no afectó el pronóstico en forma positiva ni

negativa, 6 tuvieron mejoría y 2 fallecieron pero no por CN. Igualmente la obstrucción intestinal no tuvo significado estadístico, de 2 pacientes uno se egresó con mejoría y el otro falleció por causa no relacionada a la CN.

#### Quimioterapia, Tratamiento no quirúrgico y Factor Estimulante de Granulocitos

Los agentes de quimioterapia utilizados en orden descendente fueron: Daunorrubicina 59% (37/63), VP 16-Etopósido 47% (30/63), Arabinósido-C 47% (30/63), Vincristina 28% (18/63), L-Asparginasa 19% (12/63), Ciclofosfamida/Ifosfamida 19% (12/63), Metronidazol 5% (3/63). Ninguno de los agentes de quimioterapia influenció la necesidad de cirugía o la evolución final del paciente.

El tratamiento no quirúrgico incluyó ayuno, sonda nasogástrica en caso de dolor o vómitos persistentes, nutrición parenteral total, antibióticos de amplio espectro y adición de antifúngico al 5to día en caso de continuar con fiebre, así como cambios de antibióticos según evolución desde las 72hr, factor estimulante de colonias de granulocitos en caso de continuar con neutropenia después de 7 a 10 días, así como uso de terapia intensiva médica en caso necesario.

Se usó amikacina en el 90% de los eventos (57/63), metronidazol o clindamicina en el 61% (39/63), cefalosporinas de 3ra generación en el 47% (30/63), meropenem en el 44% (28/63), vancomicina en el 39% (25/63), anfotericina B 38% (24/63), cefepime en el 27% (17/63), piperacilina/tazobactam 14% (9/63), fluconazol 8% (5/63), voriconazol/caspofungina 6% (4/63), , ciprofloxacino 1.6% (1/63). Ninguno de los antibióticos o antimicóticos estuvo relacionado con la evolución de los pacientes o la necesidad de cirugía.

Se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos en 23% de los eventos (15/63). No tuvo efecto protector para la cirugía ni para evolución favorable. La infección micótica invasiva se presentó en 19% de los eventos



(12/63), su presencia significó peor pronóstico para la evolución final con defunción no relacionada a la CN durante el evento, y, actualmente todos los pacientes han fallecido.

#### Características de la Neutropenia

En total 62 de 63 eventos presentaron neutropenia menor de 1000 neutrófilos totales (NT), 58% (37/63) fueron menor de 1000NT y mayor de 200NT, y 40% (25/63) fueron menor de 200NT. El sexo femenino presentó neutropenia entre 200NT y 1000NT con significado estadístico (0.021) y el sexo masculino presentó neutropenia menor de 200NT también con significado estadístico (0.039) (Tabla 3). La severidad de la neutropenia no fue un factor positivo ni negativo para la necesidad de cirugía, días de estancia en UTIP, sitio intestinal afectado o severidad del engrosamiento, ni para la evolución a defunción por CN u otra causa. Sin embargo cuando la recuperación de la neutropenia del rango 1000 a 200NT sucedió en los primeros 7 días ningún paciente requirió cirugía, lo cual si fue significativo (0.001) (Tabla 4). Sin embargo lo pacientes con neutropenia menor de 200NT que recuperaron en menos de 8 días no se observó dicho efecto. Aún cuando 4 pacientes que no se recuperaron de la neutropenia si requirieron cirugía, no tuvo significado estadístico una recuperación mayor de 7 días con respecto a la necesidad de cirugía o defunción por cualquier causa.

#### Tratamiento Quirúrgico y Hallazgos

Se operaron por CN a 17/63 eventos que corresponden al 27% de los eventos: hemicolectomía derecha con ileocolostomía de 2 bocas (8 pacientes), ileostomía sin resección intestinal (5 pacientes), resección de íleon e ileostomía (3 pacientes), hemicolectomía derecha con anastomosis primaria ileocólica (1 paciente). En ninguno de los pacientes la TAC tuvo un impacto en la toma de decisiones quirúrgicas. Ningún paciente fue operado 2 veces por CN complicada (Tabla 5).

En los 8 pacientes de hemicolectomía derecha y derivación intestinal: hubo 3 pacientes con abdomen agudo, uno de ellos por perforación, en el transoperatorio se confirmó necrosis e isquemia intestinal, los 3 egresaron con mejoría. Dos pacientes se operaron por sospecha de plastrón, en el transoperatorio se confirmó la CN en ciego y ambos egresaron con mejoría. Dos pacientes se operaron por deterioro clínico, se confirmó la CN, un paciente falleció por aspergilosis pulmonar y el otro se egresó con mejoría. Finalmente el paciente que falleció por CN, de 4 meses de edad, tenía un tumor renal rabdoide maligno estadio IV, el primer día de neutropenia posterior a la primera quimioterapia se complicó con choque hipovolémico por hemorragia gastrointestinal persistente por lo que fue operado, falleció al final de la cirugía. No se cuenta con autopsia.

Cinco pacientes de ileosotomía sin resección intestinal: dos pacientes se operaron por abdomen agudo, en el transoperatorio uno con isquemia en ciego y el otro con neumatosis en colon transversal, ambos egresaron con mejoría. Dos pacientes se operaron por deterioro clínico y en cirugía se confirmó edema en ciego e íleon terminal, ambos egresaron con mejoría. El 5to paciente en su primer ingreso con síndrome de lisis tumoral sin haber recibido aún quimioterapia y con sospecha de complicación abdominal, se realizó laparoscopia diagnóstica y una vez confirmada la CN en ciego se realizó el procedimiento, egresó con mejoría después de una estancia prolongada por insuficiencia renal y pancreatitis.

Tres pacientes de resección de íleon e ileostomía: un paciente operado por obstrucción intestinal secundario a tumor germinal mixto de ovario, se confirmó el diagnóstico de CN del íleon en patología y falleció 5 días después de la cirugía por choque séptico. Otro paciente se operó por abdomen agudo por CN con plastrón y apendicitis incidental asociada a la CN, falleció 2 días después por hemorragia intracraneana secundaria a coagulación intravascular diseminada por sepsis. El 3er paciente se operó por abdomen agudo y sospecha de perforación intestinal, se confirmó en el transoperatorio al igual que en patología la perforación en íleon, fue egresado con mejoría.

El paciente de hemicolectomía con anastomosis primaria fue operado por sospecha de perforación intestinal, los hallazgos transoperatorios fueron de edema e isquemia intestinal sin necrosis macroscópica, la cual se confirmó en patología al igual que la perforación colónica. El paciente mejoró en 2 días, pero falleció a los 8 días por choque séptico sin contar con autopsia.

Aunque no fueron considerados procedimientos quirúrgicos se realizaron 8 punciones peritoneales para descartar complicación quirúrgica de la CN en pacientes con deterioro clínico, en 3 de ellos además para descompresión abdominal por ascitis para facilitar el tratamiento ventilatorio. Fallecieron 6 por choque séptico y falla orgánica múltiple y 2 pacientes sobrevivieron. Estadísticamente la punción peritoneal fue significativa para defunción no relacionada a CN pero evidentemente fue por choque séptico y no por el procedimiento.

Los hallazgos transoperatorios no se relacionaron a la evolución, incluyendo la perforación micro o macroscópica, así como la necrosis intestinal. El caso de apendicitis estaba acompañado de CN y sepsis abdominal, se requirió apendicectomía con hemicolectomía derecha y derivación intestinal, se confirmaron ambos diagnósticos por patología por lo que no se consideró la apendicitis como incidental.

#### Estudios de Tomografía

La TAC se realizó a 42 pacientes (66% de los pacientes). Presentaron engrosamiento del ciego de 4 - 9mm 17 pacientes (de 42 pacientes con TAC), de ciego de 10 a 15mm en 8/42 pacientes, de colon ascendente de 4 a 9mm 4/42 pacientes, de colon ascendente de 10 a 15mm 1/42 pacientes, de colon ascendente de más de 16mm en 3/42 pacientes, de colon descendente 1/42 pacientes, de íleon de 4 a 9mm 4/42 pacientes. Además 7/42 casos de pancreatitis durante la misma hospitalización. El cuadrante del dolor abdominal no se relacionó con el sitio del engrosamiento intestinal por TAC. La TAC no tuvo

significado estadístico para la necesidad de cirugía o en la evolución final, ni por los milímetros de engrosamiento ni por el sitio afectado.

## Evolución Final

La evolución final de mejoría con egreso sucedió en 82% de los eventos (52/63), la defunción relacionada a CN sólo se presentó en un paciente (1.6%) y la defunción no relacionada al evento de CN se presentó en 16% de los eventos (10/63).

El diagnóstico final de CN fue realizado en base a clínica y TAC en el 62% (39/63), clínica exclusivamente en 23% de los casos ya que fueron pacientes operados antes de la TAC (15/63), por hallazgos quirúrgicos en el 12.5% que corresponde a pacientes con diagnóstico dudoso de CN antes del procedimiento quirúrgico (8/63), y TAC exclusivamente 1.6% (1/63) (Gráfica 5).

Aunque no tuvo significado estadístico hubo una muerte relacionada a la CN, fue el único paciente cuya indicación para la cirugía fue hemorragia gastrointestinal persistente, falleció en el posoperatorio inmediato de una hemicolectomía derecha con ileocolostomía de 2 bocas.

Actualmente están vivos 45/63 pacientes (71%) y han fallecido 18 pacientes. Hubo 12/63 pacientes con infección micótica invasiva (19%), tuvieron un pronóstico malo estadísticamente significativo por mayor riesgo de muerte no relacionada a la CN, tanto durante el evento de CN ( $p= 0.016$ ) como en el estado actual ( $p= 0.003$ ) (Tablas 6 y 7).

Los pacientes en el rango de neutropenia de  $<1000\text{NT}$  y  $200\text{NT}$  que tuvieron recuperación de la neutropenia en los primeros 7 días tuvieron mayor posibilidad de una evolución satisfactoria con egreso por mejoría ( $p=0.001$ )(Tabla 8).

## DISCUSIÓN

La incidencia de CN fue cercana a la reportada de 2.6% en pacientes pediátricos <sup>1</sup> y 5.3% en pacientes adultos <sup>5,7</sup>.

La distribución por sexo fue del 55% para mujeres y 45% para hombres, similar a lo reportes pediátricos previos con relación 1:1. La edad con media de 7 años  $\pm 5$ , también similar a estudios previos y reflejo de los diagnósticos de base. No encontramos mayor riesgo de CN en algún grupo etéreo al contrario de otros reportes<sup>1</sup>. El sexo femenino estuvo relacionado significativamente con la neutropenia de 1000NT a 200NT, cuando la neutropenia de este rango se recuperó en menos de 7 días no se requirió cirugía también con significado estadístico para ambos sexos. Por el contrario el sexo masculino tuvo relación estadísticamente significativa con la neutropenia <200NT pero el tiempo de recuperación no tuvo impacto con la necesidad de la cirugía. Lo anterior podría sugerir que el sexo femenino con neutropenia de <1000 a 200NT que recupera en menos de 8 días tiene menos posibilidades de requerir cirugía, si que ello implique una mejor evolución final. No encontramos una relación entre la edad de los pacientes y la duración de la CN como reporta McCarville, ni tampoco mayor riesgo entre los pacientes de más de 16 años, incluso nuestra media y su desviación estándar son menor a esa edad <sup>1</sup>.

Aunque la distribución de los diagnósticos de base son similares a los reportados, la frecuencia de la CN no fue mayor en las leucemias linfoblásticas agudas (LLA), sino en las leucemias mieloblásticas, incluso a pesar de que las leucemias linfoblásticas tienen mayor incidencia. Además, en el grupo de LLA fueron más frecuentes la de alto riesgo y no las de riesgo habitual como en los reportes previos. No se encontró que esto se relacione a la quimioterapia utilizada, aunque es posible que si se relaciones a esquemas de quimioterapia con más efectos secundarios y agresivos.

El antecedente de colitis neutropénica en nuestros pacientes fue de 20%, similar al de otros estudios. Sin embargo, ello no implicó ningún mayor riesgo para la evolución ni la necesidad de cirugía, contrario a otros reportes. Por ello actualmente no consideramos el antecedente de colitis neutropénica como de mal pronóstico o de mayor riesgo para complicaciones médicas o quirúrgicas.

Se utilizó con mayor frecuencia la daunorrubicina, seguido por el etopósido y en tercer lugar el arabinósido-C, a diferencia de otros estudios en que se hace referencia a mayor uso de arabinósido-C <sup>6,7</sup>. En teoría, esquemas de quimioterapia más agresivos deben de provocar mayor neutropenia y de mayor duración, poniendo en riesgo al paciente a la colitis neutropénica y a complicaciones de la misma, tampoco se pudo observar esta relación en nuestro estudio. El inicio de síntomas fue en la mayoría de los eventos en los primeros 10-15 días post quimioterapia como en reportes previos <sup>7</sup>.

Si bien se menciona a la asociación de fiebre y dolor como altamente sugestiva <sup>2,5</sup> la tríada clásica (neutropenia, dolor abdominal y fiebre) sólo se presentó el 68% de los pacientes, similar a reportes previos. La fiebre se presentó solo en el 71%, por lo que también insistimos en que se debe sospechar el diagnóstico aún cuando no se presente la tríada completa, incluso el paciente no refiera dolor abdominal. En los pacientes en que no se refirió el dolor abdominal si se acompañó de otros síntomas abdominales como diarrea o vómitos. La ausencia de neutropenia la observamos en el 3% de los pacientes, menor a lo reportado por <sup>1</sup> del 12%. Es de notar que en revisiones sistemáticas en adultos se incluye a la fiebre como criterio diagnóstico <sup>5</sup>, en nuestros pacientes la fiebre estuvo ausente en el 29% y por otros ausente en el 13-16% <sup>1,2</sup>, por lo tanto el índice de sospecha debe mantenerse aún con la falta de este dato y confirmar el diagnóstico con radiología para instaurar el tratamiento médico incluyendo los antibióticos, por la fisiopatología de mucositis o inflamación, neutropenia, interrupción ciclo celular, isquemia, estasis cecal, infección <sup>2,5,7</sup>.

La perforación intestinal en nuestra serie fue de 6.4% similar a la reportada del 5-10%<sup>6</sup>. La sospecha de perforación intestinal se basó en la placa simple de abdomen en 2 pacientes por lo que continua siendo parte del abordaje del paciente con CN, ya que no todos los pacientes con perforación presentaron abdomen agudo o distensión abdominal, incluso la distensión abdominal no fue un factor para la necesidad de cirugía.

El rebote como signo físico se presentó en el 11% y tuvo importancia estadística para la necesidad de exploración quirúrgica, aunque no fue determinante para la evolución. En dos pacientes que no presentaron neutropenia al momento del diagnóstico, uno con neutrófilos totales normales y otro con hiperleucocitosis, se confirmó el diagnóstico de CN en base a los hallazgos en TAC en uno y transoperatorios en otro. La evolución de la CN no se relacionó con la duración de la neutropenia, ni con la duración del dolor abdominal.

La remisión de la fiebre en menos de 7 días tuvo importancia estadística ya que a menor duración de la misma eran mayores las posibilidades de egreso por mejoría (0.002), como lo mencionan en otros reportes<sup>1</sup>. El uso de factor estimulante de granulocitos no fue una variable para más rápida recuperación ni para menor índice de cirugías, sin embargo no se puede suponer que no es de utilidad, pues el uso del factor fue en pacientes con mayor duración de la neutropenia y por ende pacientes con mayor riesgo teórico.

Estadísticamente la diarrea con sangre no representó un mayor riesgo para cirugía ni tampoco para muerte, al contrario de lo reportado en otros estudios. Sin embargo, la consideramos importante ya que nuestro único paciente finado por la colitis neutropénica fue por hemorragia gastrointestinal.

No es posible hacer recomendaciones respecto al criterio quirúrgico, ya que las indicaciones quirúrgicas y los procedimientos realizados son diversos. Para demostrar el procedimiento óptimo y el momento oportuno se requiere realizar un

estudio que incluya un grupo control el cual no sea operado y la toma de decisiones sin considerar hallazgos transoperatorios lo cual no es ético. El momento en que se decidió la cirugía fue en base a las recomendaciones de Shamberger, incluyendo las recomendaciones clínicas y de gabinete <sup>1,5,7,8</sup>. La decisión acerca del procedimiento a realizar se basó en los hallazgos transoperatorios y no se pueden presuponer antes de la cirugía.

Se ha sugerido realizar laparotomía exploradora solo en pacientes con perforación intestinal reportando sobrevida en un 94% de los pacientes con CN <sup>3</sup>, sin embargo nuestra única defunción secundaria a la CN fue en un paciente con hemorragia gastrointestinal persistente, sin perforación intestinal detectada por radiología, por lo que consideramos que este criterio quirúrgico es importante. Incluso en nuestros pacientes la perforación por sí sola no fue un factor determinante para mal o buen pronóstico. En los 4 pacientes con hallazgo transoperatorio de necrosis intestinal macroscópica la indicación quirúrgica fue abdomen agudo en 3 y deterioro clínico en 1, ninguno tenía sospecha de perforación por gabinete y retrasar el tratamiento quirúrgico pudo causar mayor deterioro o empeorar el pronóstico.

Aunque realizamos ileostomias sin resección intestinal no es posible emitir una recomendación sobre si es posible realizar el procedimiento en forma preventiva, antes de que acontezca una necrosis o perforación intestinal como se ha sugerido <sup>11</sup>. Además las ileostomias sin resección fueron realizadas solo cuando el edema no fue extenso o severo subjetivamente, ya que de lo contrario se realizó hemicolectomía derecha con derivación ante la posibilidad de necrosis de mucosa sin lesión de serosa que se ha relacionado con muerte por remoción incompleta de tejido necrótico <sup>7</sup>.

La punción peritoneal fue útil para descartar complicación quirúrgica en pacientes con deterioro clínico, especialmente en pacientes con estado de alerta alterado o con sedación y relajante muscular para apoyo ventilatorio. El mal



pronóstico de los pacientes a los que se les realizó punción peritoneal es secundario a la gravedad del paciente por sepsis y no por el procedimiento ni por la CN. Fue de un beneficio temporal en los pacientes con ascitis a tensión con limitación secundaria de la expansión pulmonar, sin embargo la evolución final fue fatal en la mayoría de los pacientes.

Un caso presentó apendicitis incidental asociada a la CN que representa el 1.6% de los casos, se ha reportado en estudios retrospectivos hasta un 4% en TAC con incremento en el riesgo de requerir cirugía y de complicaciones graves <sup>4</sup>. En nuestro caso el paciente falleció por causas relacionadas a sepsis por lo que concordamos con un posible riesgo en estos pacientes. La incidencia real de apendicitis relacionada a CN es baja debido a que no se realizó el estudio inicialmente con intención de detectar la patología, ello puede sobrevalorar el riesgo de complicaciones graves.

Se ha sugerido el uso de laparoscopia diagnóstica cuando se sospecha de CN con complicación quirúrgica <sup>8</sup>, en nuestra serie fue utilizada solo en un paciente con lisis tumoral sin neutropenia para diagnóstico diferencial entre CN, apendicitis y pancreatitis. Por la condición clínica grave de los pacientes de CN que requieren exploración quirúrgica consideramos mejor opción la laparotomía exploradora por menor limitación respiratoria.

La importancia de la TAC fue en la confirmación diagnóstica, ya que algunos de los síntomas abdominales que se asocian a la CN también son causados por otras mucositis no infecciosas <sup>5</sup>, pero al igual que en otros estudios <sup>1</sup> no ayudó para identificar los pacientes con mayor riesgo de complicaciones de la CN al revisar el segmento afectado, el grosor de dicho segmento, ascitis, o pancreatitis. No se realizaron US para medir grosor de la pared intestinal por lo que no se pudo realizar una comparación con TAC. La región más afectada fue la ileocecal tanto en la TAC como en los hallazgos transoperatorios <sup>1,2,5</sup>. Se ha sugerido el uso de US en vez de TAC para determinar el grosor de la pared por los

artefactos intra y extraluminales de la TAC <sup>10</sup>, la importancia de ello radicaría en demostrar que efectivamente el grosor tiene significado para la evolución final de la CN lo cual, desafortunadamente, no fue posible en nuestro estudio. Además los pacientes con la CN más severa, porque requirieron cirugía, no tenían TAC, por tanto no podemos relacionar dicha severidad con el grosor con TAC, especialmente si consideramos que si se observó edema en el transoperatorio.

Cartoni menciona que en sus pacientes con grosor >10mm la mortalidad final fue de 29.5% y en los de <10mm de 0% <sup>9</sup>. Por el contrario tuvimos 12 pacientes con grosor pared intestinal de 10mm de los cuales fallecieron solo 2, y, 3 pacientes de >16mm de grosor de los cuales no falleció ninguno (2/15=13%). Los reportes que han relacionado el grosor del intestino con la evolución han utilizado para la medición el US ya que consideran que la TAC puede sobreestimar el grosor <sup>1,5,7,9,10</sup>. Esta área de investigación podría proveer en el futuro una selección de pacientes con un riesgo inminente de complicación quirúrgica o evolución fatal, los cuales podría beneficiarse de una ileostomía temprana, por el momento desafortunadamente no se cuenta con los datos clínicos y/o radiológicos que justifiquen esta cirugía.

La placa de abdomen es indispensable para identificar a los pacientes con perforación intestinal, ya que la exploración física ni la TAC identifican todos los casos. La perforación intestinal se ha mencionado como factor de mal pronóstico hasta con 50% de mortalidad <sup>2</sup>, en nuestros pacientes esta presentación con constituyó un mal pronóstico.

El diagnóstico por patología de las piezas quirúrgicas resecaadas sirvieron para confirmar el diagnóstico (11/11, 100%) al igual que en reportes previos (57%), pero en ningún caso fueron de ayuda para la toma de decisiones quirúrgicas <sup>5,12</sup>.

La micosis invasiva no fue por la colitis neutropénica, sin embargo, afectó negativamente la evolución final hacia muerte durante la hospitalización de estudio ya que fallecieron 5 de los 10 pacientes con diagnóstico de aspergillosis durante el evento, y, a largo plazo, han fallecido 8 de los 12 pacientes con aspergillosis.

Al igual que en otros reportes no encontramos que la duración de la CN, necesidad de cirugía, o evolución clínica final estuviese relacionada con: el segmento intestinal afectado por la CN o el grosor del mismo, duración de la neutropenia, el dolor abdominal <sup>1</sup>, ascitis, pancreatitis, diagnóstico de base, síntomas de la tiflitis, quimioterapia utilizada, o género. No se revisó la evolución tomográfica de la CN ya que solo se realizó TAC para el diagnóstico y ocasionalmente por sospecha de otras patologías como pancreatitis concomitante.

En los 11 pacientes operados en que se resecó intestino se confirmó por patología el diagnóstico de CN, superior al 58% reportado <sup>12</sup>. Nuestra mortalidad asociada directamente a la CN fue de 1.3% similar al 2.2% reportado <sup>1</sup>, la sobrevivida al evento de 82% se sitúa igualmente en lo reportado de 22% <sup>6</sup>.

## CONCLUSIONES

No hubo relación de la evolución de la CN con: la duración de la neutropenia, el dolor abdominal, el antecedente de colitis neutropénica o el grosor de la pared intestinal afectada por TAC.

Pacientes de sexo femenino con neutropenia entre 1000 y 200NT con recuperación de la neutropenia en menos de 8 días podrían tener menos posibilidades de requerir cirugía.

La remisión de la fiebre en menos de 7 días se relacionó con evolución de mejoría y egreso. Sin embargo, la duración de la fiebre por más de 7 días no se relacionó con mala evolución.

La medición del grosor de la pared intestinal de la CN por TAC no ayudó a identificar complicaciones que requieran exploración quirúrgica.

Los pacientes con diagnóstico de base de leucemias mieloides agudas tienen mayor riesgo de CN.

Entre los pacientes con leucemias linfoblásticas agudas los pacientes de alto riesgo tienen también mayor riesgo de CN.

La CN debe sospecharse aunque no se presente la triada completa, se debe confirmar el diagnóstico con radiología para poder iniciar el tratamiento médico conservador, incluyendo antibióticos en ausencia de fiebre.

El rebote positivo tiene valor predictivo para la necesidad de exploración quirúrgica.

Debe solicitarse estudio de gabinete para descartar perforación intestinal aún sin evidencia de irritación peritoneal.

La diarrea con sangre no constituyó un dato de mal pronóstico.

Se continuan siguiendo las recomendaciones hechas por Shamberger para la exploración quirúrgica, especialmente la hemorragia gastrointestinal.

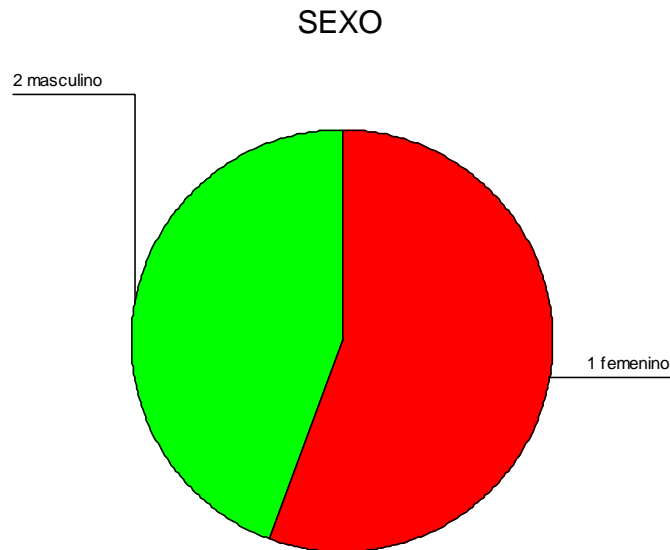
La aspergillosis pulmonar es de mal pronóstico para el evento de CN y también a largo plazo.

## REFERENCIAS

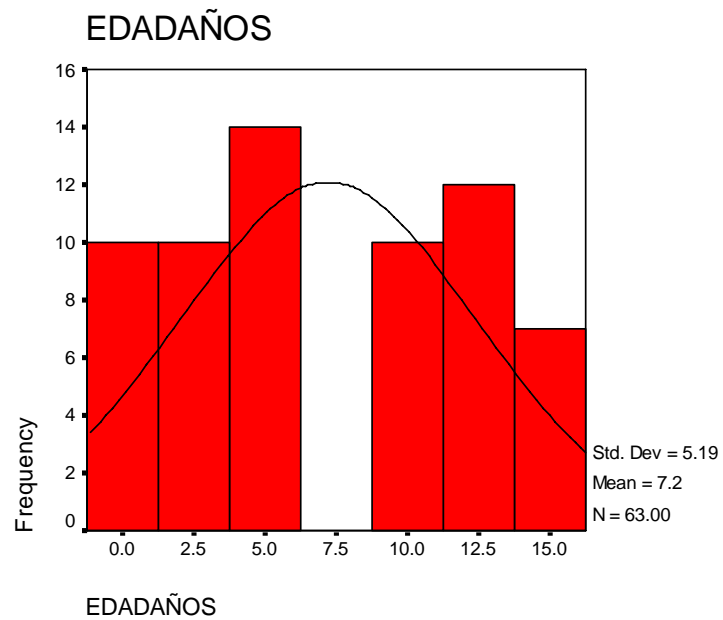
1. McCarville, Adelman, Li, Xiong, Furman, Pui, Sandlund. Typhlitis in Childhood Cancer. *Cancer* 2005; 104:380-387.
2. Dietrich, Hermann, Klein, Braden. Sonographic signs of neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12:1397-1402.
3. Baerg, Murphy, Anderson, Magee. Neutropenic Enteropathy: A 10 Year Review. *J Pediatric Surgery* 1999; 7:1068-1071.
4. McCarville, Thompson, Li, Adelman, Lee, Alsammarae, May, Jones, Rao, Sandlund. Significance of appendiceal thickening in association with typhlitis in pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol* 2004; 34:245-249.
5. Gorschlüter, Mey, Strehl, Ziske, Schepke, Schmidt-Wolf, Sauerbruch, Glasmacher. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005; 75:1-13.
6. Gómez, Martino, Rolston. Neutropenic Enterocolitis: Spectrum of the Disease and Comparison of Definite and Possible Cases. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27:695-699.
7. Davila. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opinión in Gastroenterology* 2006; 22:44-47.
8. Schlatter, Snyder, Freyer. Successful Nonoperative Management of Typhlitis in Pediatric Oncology Patients. *J Pediatric Surgery* 2002; 37:1151-1155.
9. Cartoni, Dragoni, Micozzi, Pescarmona, Mecarocci, Chirletti, Petti, Meloni, Mandelli. Neutropenic Enterocolitis in Patients With Acute Leucemia: Prognostic Significance of Bowel Wall Thickening Detected by Ultrasonography. *J Clinical Oncology* 2001; 19:756-761.
10. McCarville. Evaluation of typhlitis in children: CT versus US. *Pediatr Radiol* 2006; 36:890-891.
11. Tokar, Aydogdu, Pasaoglu, Ilhan, Kasapoglu. Neutropenic enterocolitis: is it posible to break vicious circle between neutropenia and the bowel wall inflammation by surgery?. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18:455-458.
12. Gorbach. Editorial Response: Neutropenic Enterocolitis. *Clinica Infectious Diseases* 1998; 27:700-701.

## GRÁFICAS

Gráfica 1: Distribución por sexo femenino 55%, masculino 45%



Gráfica 2: Distribución por edad en años.



Gráfica 3: Diagnósticos de Base

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Aumulado
Leucemias Linfoblásticas Agudas	21	33.3	33.3
Leucemias Mieloblásticas Agudas	23	36.5	69.8
Tumores Sólidos	18	28.6	98.4
Trasplante Hepático	1	1.6	100.0
Total	63	100.0	

DXBASE2

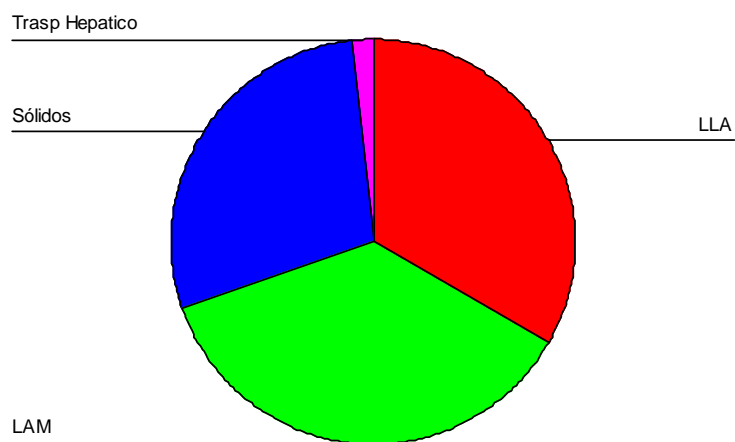




Tabla 1: Diagnósticos de base

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
LLA – L1	4	6.3	6.3
LLA – L2	3	4.8	11.1
LLA - AR cualquier tipo	14	22.2	33.3
LMA – M1	3	4.8	38.1
LMA – M2	5	7.9	46.0
LMA – M3	3	4.8	50.8
LMA – M4	9	14.3	65.1
LMA – M5	1	1.6	66.7
Tumor Renal o Wilms	4	6.3	73.0
LMA - AR cualquier tipo	2	3.2	76.2
Linfoma No Hodgkin	4	6.3	82.5
Retinoblastoma	2	3.2	85.7
Tumor SNC	2	3.2	88.9
Neuroblastoma	2	3.2	92.1
Trasplante Hepatico	1	1.6	93.7
Rabdomiosarcoma	2	3.2	96.8
Disgerminoma Ovario	1	1.6	98.4
Otros	1	1.6	100.0
Total	63	100.0	

LLA: Leucemia linfoblástica aguda; AR: Alto riesgo; LMA: Leucemia mieloblástica aguda; SNC: Sistema nervioso central

Gráfica 4: Antecedente de colitis neutropénica en el 20.6% de los pacientes.

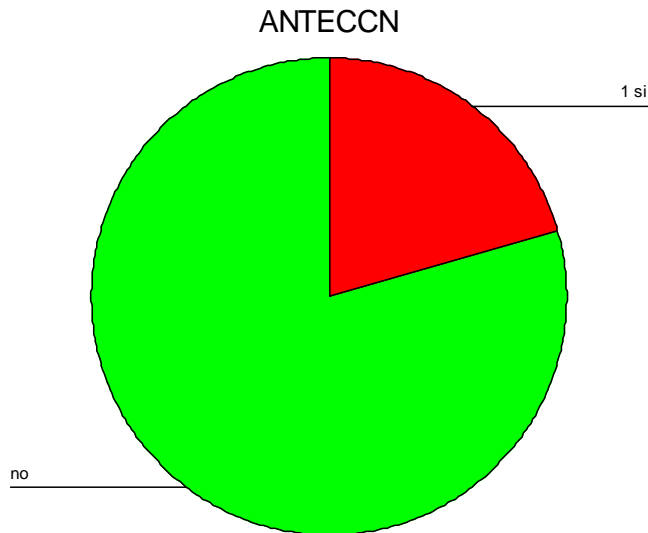


Tabla 2: Síntomas y signos de la de presentación clínica

Dato o Síntoma/Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Neutropenia	61/63	97%
Dolor Abdominal	58/63	92%
Fiebre	45/63	71%
Tríada Completa	43/63	68%
Diarrea Acuosa	29/63	46%
Vómito Gástrico	24/63	38%
Vómito Biliar	24/63	38%
Náusea	10/63	16%
Diarrea con Sangre	6/63	9.5%
Dolor Palpación Abdominal	49/63	77%
Distensión Abdominal	26/63	41%
Abdomen Agudo	8/63	13%
Signo Rebote Positivo	7/63	11% (p= 0.001)
Obstrucción Intestinal	2/63	3.2%
Sospecha Perforación	2/63	3.2%

Tabla 3: Distribución por sexo y severidad de la neutropenia

	Femenino	Masculino	Total	p
Neutropenia <1000 NT	25	12	37	0.021
Neutropenia <200 NT	10	15	25	0.039
Sin Neutropenia		1	1	

Tabla 4: Necesidad de cirugía en relación a los días de recuperación de neutropenia de <1000NT

Cirugía	Si	No	Total	p
0-7 días	0	14	14	0.001
8-20 días	7	10	17	
21-30 días	1	0	1	
31 o más días	0	1	1	
Sin Neutropenia	0	1	1	
No Recuperó	4	0	4	
Neutropenia <200	5	20	25	
Total	17	46	63	

Tabla 5: Indicación de las cirugías realizadas, hallazgos transoperatorios y evolución final

CIRUGIA	#	INDICACION	HALLAZGOS	EVOLUCION
Hemicolectomía Derecha con Derivación Intestinal (Ileocolostomía)	8	1 Hemorragia Gastrointestinal	1 Edema e Isquemia	1 Defunción por CN
		2 Deterioro clínico	1 Necrosis intestinal 1 Edema	1 Mejoría 1 DNoCN
		2 Laparotomía	2 Edema e Isquemia	2 Mejoría
		2 Abdomen Agudo	1 Necrosis y Perforación 1 Necrosis	2 Mejoría
		1 Perforación	1 Perforación	1 Mejoría
Ileostomía Sin Resección Intestinal	5	1 Laparoscopia Diagnóstica	1 Edema e Isquemia	Todos Mejoría
		2 Deterioro clínico	1 Edema 1 Palidez	
		2 Abdomen agudo	1 Perforación 1 Edema	
Ileostomía con Resección de íleon	3	1 Abdomen agudo	1 Necrosis íleon y Apendicitis	1 DNoCN
		1 Obstrucción Intestinal	1 Edema	1 DNoCN
		1 Perforación	1 Perforación	1 Mejoría
HDAP	1	1 Perforación	Edema e Isquemia	1 DNoCN
Paracentesis	8	5 Diagnóstica	Líquido citrino	4 DNoCN 1 Mejoría
		3 Diagnóstica y Descompresión	Líquido citrino	2 DNoCN 1 Mejoría

#: Número de Procedimientos; HDAP: Hemicolectomía Derecha con Anastomosis Primaria; DNoCN: Defunción No secundaria a Colitis Neutropénica

Gráfica 5: Base del Diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje
Clínica	15	23.8
TAC	1	1.6
Clínica y TAC	39	61.9
Hallazgos Quirúrgicos	7	11.1
Patología	1	1.6
Total	63	100.0

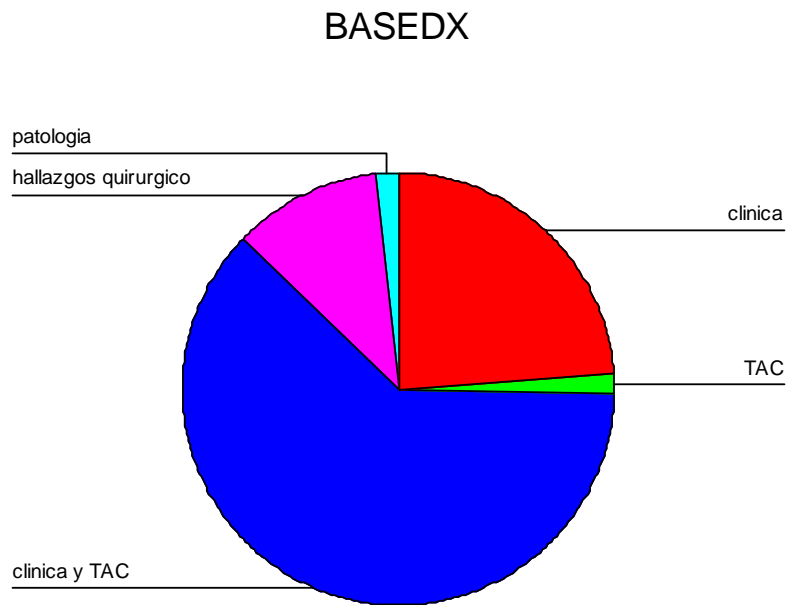


Tabla 6: Evolución final de los pacientes con Infección Micótica Invasiva (p=0.016)

Infección Micótica Invasiva	Sí	No	Total
Si : Evolución Final 3	5	5	10
No : Evolución Final 3	7	46	53
Total	12	51	63

Evolución Final 3: Defunción no relacionada a Colitis Neutropénica

Tabla 7: Estado actual de los pacientes con Infección Micótica Invasiva (p=0.003)

Estado Actual	Vivo	Defunción	Total
Si : Infección Micótica Invasiva	4	8	12
No : Infección Micótica Invasiva	41	10	51
Total	45	18	63

Tabla 8: Egreso por mejoría en relación a la recuperación de neutropenia <1000NT

Evolución Final 1	Sí	No	Total	p
0-7 días	14	0	14	0.001
8-20 días	14	3	17	
21-30 días	1	0	1	
31 o más días	1	0	1	
Sin Neutropenia	1	0	1	
No Recuperó	0	4	4	
Neutropenia <200	21	4	25	
Total	52	11	63	

Evolución Final 1: Mejoría y Egreso