

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN.

“COMPORTAMIENTO CLÍNICO, LABORATORIAL Y DE GABINETE DE LA COLITIS NEUTROPENICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE”

Número de Registro: 156 . 2008

TÉSIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUB-ESPECIALIDAD DE
CIRUGÍA PEDIÁTRICA

SERVICIO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA

CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

PRESENTA:

DR. HÉCTOR FRANCISCO FERNÁNDEZ YÁÑEZ

ASESOR: DR. PEDRO SALVADOR JIMENEZ URUETA.

MEXICO, D.F.

AGOSTO DEL 2008.



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.

Numero de Registro: 156 . 2008

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
Subdirector de Enseñanza e Investigación

DR. PEDRO SALVADOR JÍMENEZ URUETA
Profesor Titular del Curso de Cirugía Pediátrica

DR. PEDRO SALVADOR JÍMENEZ URUETA
Asesor de Tesis

DR. HÉCTOR FRANCISCO FERNÁNDEZ YÁÑEZ
Autor

A mis padres.

A mi hermana.

A Sandra.

GRACIAS TOTALES....

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS	6
DISCUSIÓN	11
BIBLIOGRAFÍA	13
ANEXOS.	15

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La colitis neutropénica es un daño de la mucosa intestinal, sobre todo del íleo terminal y ciego, que se caracteriza por presentar dolor abdominal, distensión abdominal, fiebre, vómitos y en algunas ocasiones de diarrea o constipación además de neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con enfermedades hematológicas malignas principalmente leucemia. **MATERIAL Y METODOS:** Entre abril del 2007 y abril del 2008 se revisaron los expedientes de los pacientes pediátricos con enfermedad hematológica que se hayan interconsultado al servicio de cirugía pediátrica con diagnóstico de colitis neutropénica recabándose el tipo de leucemia, cuadro clínico, edad, sexo, neutropenia y engrosamiento de la pared a nivel de ciego, colon ascendente, transverso y esplénico. Tanto el valor de neutropenia como el engrosamiento de la pared se valoró al momento de diagnóstico, al tercer, sexto y noveno día. **RESULTADOS.** Se recabaron 28 pacientes. Presentándose LLA en 22 (78.58%) y LMA en 6 (21.42%) pacientes. Ambos con neutropenia severa a su inicio y una recuperación entre el 3er y 6to día para la LLA y al 9no. día para la LMA. El ciego y colon ascendente fue el más afectado para los 2 grupos con una recuperación más lenta para los pacientes con LMA tanto en la cuenta de neutrófilos

como en el grosor de la pared intestinal. **DISCUSION.** La prevalencia de LLA con respecto a LMA es similar con respecto a otros reportes y el grado de respuesta tanto a nivel de neutrófilos como de la afección intestinal es más tardío para el de LMA.

PALABRAS CLAVE:

Colitis neutropénica, Leucemia Linfoblástica Aguda, Leucemia Mieloide Aguda, neutrófilos.

ABSTRACT

INTRODUCTION. The neutropenic colitis is a damage to the intestinal mucosa mainly the terminal ileum and cecum that is characterized by abdominal pain, abdominal distention, fever, vomiting and sometimes by constipation or diarrhea as well as neutropenia induced by chemotherapy in patients with hematologic diseases mainly leukemia. **PATIENTS AND METHODS.** Between April 2007 and April 2008 we performed a retrospective analysis of pediatric patients with the diagnosis of neutropenic colitis that were introduced to the pediatric surgery service recovering type of leukemia, clinical presentation, age, sex, neutrophil count and thickness of intestinal mucosa at the cecum, ascending colon, transverse colon and splenic angle. The neutrophil count and the thickness of the intestinal mucosa were recovered at the first, third, sixth and ninth day. **RESULTS.** We recovered 28 patients, 22 (78.5%) were ALL and 6 (21.4%) . Both groups with severe neutropenia at presentation and recovery between the third and sixth day for ALL and the ninth day for the AML group. The cecum and ascending colon were the most affected sites in both groups with a much longer recovery time for the AML patients for the neutrophil count and thickness of intestinal mucosa. **DISCUSSION.**

The prevalence of ALL with AML is similar to other reports however we notice a much longer recovery time in neutrophil count and thickness of intestinal mucosa in patients with AML as well as poorer prognosis.

KEY WORDS. Neutropenic colitis, acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, neutrophils.

INTRODUCCIÓN

La colitis neutropénica es un daño de la mucosa intestinal, sobre todo del íleo terminal y ciego, que esta basado en el complejo de síntomas como fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal, diarrea además de neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con enfermedades hematológicas malignas principalmente leucemia (1). En 1970 Wagner describió una frecuencia de 5 a 15% (2) y actualmente se estima que varía entre 5 y 46% con una incidencia para algunos investigadores de 1.9 por 1000 niños con leucemia y una de las principales razones por las cuales su incidencia se esta incrementando es el empleo de agentes quimioterapéuticos agresivos con la consecuente cascada de eventos que ocurre posterior a tal tratamiento. La mayoría de los casos ocurre en paciente con enfermedades hematológicas que se someten a quimioterapia y a pesar de que la colitis neutropénica es cada vez más reconocida, la etiología, patogénesis y óptimo manejo permanece poco claro (3). No se sabe porque la mucosa cecal esta predispuesta a la colitis neutropénica aunque se ha sugerido que esto puede ser consecuencia del flujo sanguíneo reducido al colon comparado con el resto del tracto gastrointestinal. Esto puede exacerbarse en el ciego donde el grado de

distensión puede incrementar la presión intraluminal y comprometer aun más el grado de isquemia en la submucosa (4). Una vez que el daño primario a la mucosa ha ocurrido, una variedad de eventos secundarios le continúan, el más común de los cuales es la sepsis y traslocación bacteriana que surgen como resultado de defectos dentro de la mucosa intestinal y condicionan un mayor necrosis tisular provocando perforación y peritonitis. Dentro de los muchos agentes citotóxicos el arabinósido de citosina es sabido que causa daño que va desde la atipia celular a una franca ulceración (5,6). Los síntomas de la colitis neutropénica no son específicos y casi siempre ocurren 7 a 10 días posteriores al inicio de la quimioterapia. En un 60 a 80 % de los casos el dolor abdominal esta localizado a la fosa ilíaca derecha y en etapas avanzadas pueden existir datos de peritonitis generalizada y de una masa palpable en fosa ilíaca derecha que usualmente representa un ciego dilatado de paredes engrosadas y lleno de líquido, pudiendo también representar una colección localizada alrededor de un ciego o apéndice perforada. Aún en presencia de sepsis severa estos pacientes NO presentar hallazgos físicos o ser mínimos y tener una progresión rápidamente fulminante posterior al desarrollo de los signos abdominales.

Todos los pacientes presentan neutropenia, en la gran mayoría de los casos severa. Bautista y Herrera clasifican la neutropenia como leve (1000 a 1500 NT/ mm³), moderada (500 a 1000 NT/mm³) y severa (<500 NT/mm³) (1). Los cambios en la hemoglobina, plaquetas, electrolitos séricos y bilirrubinas son inespecíficos y no están alterados en todos los casos.

La Placas simples y ultrasonido de abdomen son los estudios de imagenología necesarios para la evaluación de pacientes con sospecha de colitis neutropénica. La radiografía simple de abdomen muestra signos inespecíficos de un proceso inflamatorio intestinal agudo. Hay sobredistensión de asas del intestino delgado, donde se pueden observar niveles hidroaéreos en bipedestación (debidas a íleo) . Hay sobredistensión del colon, borramiento del psoas y líneas grasas preperitoneales en caso de existir líquido libre en cavidad abdominal. Ocasionalmente hay una pseudomasa donde el proceso inflamatorio es más severo, no se visualiza gas en el cuadrante inferior derecho y colon ascendente. El ultrasonido confirma el diagnóstico de colitis neutropénica. Los datos más importantes y frecuentes son el engrosamiento homogéneo de la pared del colon (más de 3-5 mm) y la irregularidad de la pared de la mucosa que da una apariencia polipoidea además de identificarse zonas

hipoecoicas y anecoicas. *Cartoni y cols.* establecen que el engrosamiento mayor de 10mm tiene una mortalidad más elevada y sugieren la monitorización con este estudio. La disminución del engrosamiento se correlaciona con la mejoría clínica y la recuperación de la cifra de neutrófilos. La imagen tomográfica es un auxiliar más en el diagnóstico de colitis neutropénica principalmente en pacientes obesos o con ascitis que limiten la resolución del ultrasonido. En la fase simple del estudio tomográfico se muestra un engrosamiento de la pared del colon e incremento de la densidad de la grasa pericolónica. En la fase contrastada, se confirma el engrosamiento de la pared del colon con aumento de la densidad y sirve de contraste para evaluar hematomas intramurales y necrosis. La hepatomegalia y ascitis es posible observarla en un 84 y 29% respectivamente.

El manejo inicial consta descompresión gástrica, nutrición parenteral, remplazo de líquidos y electrolitos, antibióticos de amplio espectro (7), hemoderivados y soporte inotrópico. Una vez estabilizado el paciente inicia el verdadero dilema ya que la decisión de operar en estos pacientes de alto riesgo puede ser extremadamente difícil (8). Esto sin embargo, requiere de una evaluación continua y en caso de que las condiciones se deterioren el tratamiento quirúrgico se reserva para pacientes que llenen

los criterios de Shamberger: 1. perforación intestinal; 2. persistencia de sangrado de tubo digestivo, a pesar de haber corregido los problemas de coagulación; 3. deterioro clínico progresivo que requiera de soporte inotrópico. (9)

El objetivo es evaluar la presentación clínica, laboratorial y de gabinete de los pacientes pediátricos con colitis neutropénica además de identificar la enfermedad hematológica con mayor frecuencia, la evolución presentada en cada una de ellas y el tiempo de recuperación de los pacientes en un hospital de tercer nivel para de esta forma trata de inferir sobre aquellos datos que pudieran alertarnos en el cuidado de nuestros pacientes y con esto mejorar el esclarecimiento en las guías de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Del periodo de abril del 2007 hasta abril del 2008 fueron incluidos de forma retrospectiva 28 pacientes pediátricos, de cualquier sexo, con enfermedad hematológica, neutropenia, dolor abdominal y quimioterapia que hayan sido interconsultados al servicio de cirugía pediátrica, excluyéndose aquellos casos en los cuales el dolor abdominal no se acompañe de neutropenia. Se reviso el expediente clínico de cada uno de los pacientes recabándose los siguientes datos: sexo, edad, peso, cuadro clínico, tipo de leucemia, días postquimioterapia, así como sus laboratorios (Hb, Hto, plaquetas, leucocitos, neutrófilos totales, albumina) y US.

De las variables a investigar en el formato de datos la presentación clínica será recopilada al momento de la interconsulta y los laboratorios y ultrasonidos fueron analizados de forma retrospectiva al momento del diagnostico, tercero, sexto y noveno día, con atención en la medición del engrosamiento de la pared del colon a nivel del ciego, ascendente, transverso y ángulo esplénico.

RESULTADOS

De los 28 pacientes incluidos en el presente estudio, 12 (42.85%) son del sexo femenino y 16 (57.15%) son del sexo masculino con una edad que van de 1 a los 16 años de edad con un promedio de 6.85 años. Del total de pacientes con colitis neutropénica se encontró que 22 (78.58%) presentaban Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y sólo 6 (21.42%) Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Del grupo de LLA el número de días postquimioterapia antes del inicio de la sintomatología vario de 4 hasta 9 días con un promedio de 6.7 días y en el grupo con LMA vario de 6 a 25 días con un promedio de 17 días. Del grupo con LLA 14 (63.63%) pacientes se encontraban en fase de inducción a la remisión y los restantes 8 pacientes (36.36%) en fase de consolidación. A continuación se presenta en orden de frecuencia y porcentaje los síntomas presentados para cada grupo.

Tabla 1.

LLA	Núm. Pacientes 22(%)
Distención abdominal	20 (90)
Dolor abdominal generalizado	14 (63)
Vómito	13 (59)
Fiebre	11 (50)
Diarrea	9 (40)
Dolor en fosa iliaca derecha	7 (31)
Constipación	5 (22)

Tabla 2.

LMA	Num.Pacientes 6 (%)
Dolor abdominal generalizado	6 (100)
Vómito	4 (66)
Distención abdominal	4 (66)
Fiebre	4 (66)
Diarrea	2 (33)
Constipación	0 (0)
Dolor en fosa iliaca derecha	0

El tiempo de recuperación de neutrófilos para el grupo de Leucemia Linfoblástica Aguda inicia entre el tercer y sexto día donde hay un cambio de neutropenia severa a moderada. Y para el grupo de Leucemia Mieloide Aguda el tiempo de recuperación de neutrófilos es considerablemente más tardado hasta el noveno día pero aun presentando neutropenia severa (ver grafica 1). En las tablas 3 y 4 se puede apreciar el comportamiento de los neutrófilos para cada grupo en relación al tiempo de evolución en el primer, tercer, sexto y noveno día.

Tabla 3.

LLA (22 pac)	1er día	3er día	6to día	9no día
N. Severa	90.90%	68.18%	50%	4.54%
N. Moderada	9.09%	27.27%	36.36%	63.63%
N. Leve	0	4.54%	4.54%	18.18%
Defunciones	0	0	9.09%	13.63%

Tabla 4.

LMA (6 pac)	1er día	3er día	6to día	9no día
N. Severa	83.33%	83.33%	83.33%	50%
N. Moderada	16.66%	16.66%	16.66%	33.33%
N. Leve	0	0	0	0
Defunciones	0	0	0	16.66%

De las graficas 2 a la 5 se muestra el comportamiento del aumento de grosor en la pared intestinal a nivel de ciego, colon ascendente, colon transverso y ángulo esplénico para cada grupo de forma comparativa pudiendo observarse que la mayor afección a nivel del colon para ambos grupos corresponde a ciego y colon ascendente con un promedio de aumento en el grosor de 3.48mm para la leucemia mieloide aguda y de 2.8 mm para la leucemia Linfoblástica aguda así mismo puede apreciarse en cada una de las graficas que el tiempo de mayor recuperación es para la LMA a partir del noveno día .

En el momento del diagnostico 14 pacientes (50%) presentaban hipalbuminemia (< 3.5) que se incremento a 64.3% al sexto día manteniendo rangos normales sólo un 25%. Así mismo, se encontró

trombocitopenia al momento del diagnóstico en 23 pacientes (82.14%), mientras que 5 pacientes (17.86%) presentaron valores normales. De los 28 pacientes, 4 fallecieron debido a sepsis y falta de respuesta al tratamiento médico, 1 del grupo de leucemia mieloide aguda y los otros 3 al grupo de leucemia Linfoblástica aguda. El rango de edad fue de 1 a 6 años con un promedio de 3.75 años al momento de fallecimiento, todos con niveles de albumina por debajo de 3, un engrosamiento de la pared intestinal en un rango de 2.5 a 4 mm y un promedio de 3 mm sin remisión en el grosor de la misma.

DISCUSIÓN.

El diagnóstico de la colitis neutropénica ocurre principalmente en niños durante la fase activa de una leucemia o en pacientes que no han respondido al tratamiento oncológico primario. Su origen y fisiopatología se basa en tres hechos: neutropenia, daño en la mucosa intestinal y pérdida del equilibrio anatómico y funcional, lo que facilita la invasión de microorganismos entéricos. Esto produce una infección diseminada mediada por citocinas. El diagnóstico se caracteriza por dolor y distensión abdominal, vómito y fiebre en pacientes con leucemia y que además presenten una cuenta de neutrófilos totales menores a los 1500/mm³. Estos pacientes deberán ser monitorizados de forma estrecha con una exploración clínica continua por el cirujano pediatra además del apoyo de laboratorios que incluyan entre otros de la cuenta de neutrófilos así como la realización de US abdominal con medición del grosor de la pared de colon. En este estudio se muestra que ambos grupos de pacientes debutan con una neutropenia severa pero que después de instaurado el tratamiento médico el tiempo de recuperación en la cuenta de neutrófilos es mucho más lenta para el grupo de LMA mientras que la recuperación para el grupo de LLA se da entre el 6to y 9no. día. Así mismo otros de los factores para una recuperación clínica de los pacientes es la reducción en el engrosamiento de la pared del colon medido por ultrasonido en la que se pudo ver que el sitio anatómico de mayor afectación para ambos grupos fue a nivel de ciego y de colon ascendente con una mayor recuperación para los pacientes con LLA mientras que los pacientes con LMA tienen una recuperación más tardía por arriba del 9no. día tal y como es posible apreciar

en las graficas. Durante el estudio se presentaron 4 fallecimientos, 3 pacientes de LLA y 1 de LMA, secundaria a sepsis y falla de respuesta al tratamiento médico, observándose que estos pacientes compartían el común denominador de ser todos preescolares con hipoalbuminemia y persistencia en la cuenta baja de neutrófilos así como un espesor promedio de la pared intestinal de 3mm al momento de su presentación que persistía constantemente engrosado sin revertir como el resto del grupo correspondiente. En la literatura mundial se menciona que los cambios en la cuenta de plaquetas no es significativo más sin embargo en este estudio pudo observarse que la trombocitopenia se presento en un 82.14% y que su recuperación suele ser proporcional a la recuperación de neutrófilos. En general la no recuperación en la cuenta de neutrófilos y la NO disminución en el engrosamiento de la pared intestinal además del tipo de leucemia son los principales factores para un desenlace poco alagador, así mismo un engrosamiento en la pared del intestino grueso por arriba de 3 mm tienen una morbilidad y mortalidad más elevada y sugieren una monitorización más estrecha. El tratamiento preferencial es médico, pero la evaluación continua por el cirujano es indispensable. El pronóstico varía de acuerdo al tipo de leucemia, el estado nutricional del paciente y la respuesta presentada después instaurado el tratamiento médico en base en el comportamiento clínico, radiológico y ultrasonografico.

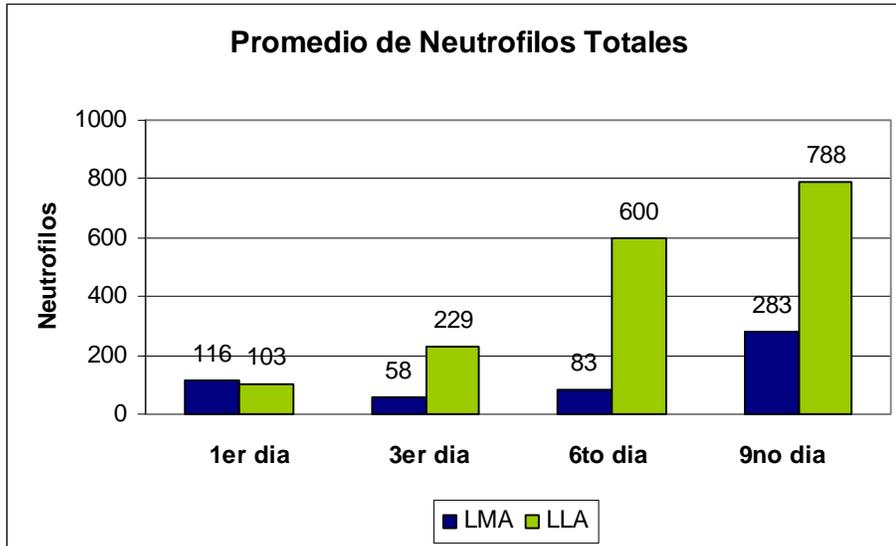
BIBLIOGRAFÍA

1. Carlos Calderón Elvira, Gabriel Cardoso Hernández, José Manuel Ruano Aguilar. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. Acta pediátrica de México. 2003; Vol. 24.
2. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernback DJ, Singleton EB. Typhilitis: A complication of leukemia in childhood. Am J Roetgenol. 1970; Vol. 109, pag. 341- 350.
3. Marc Schlatter, Kristen Zinder, David Freyer. Successful Nonoperative Management of Typhilitis in pediatric Oncology Patients. Journal of Pediatric Surgery. 2002; Vol 37. Pag. 1151-1155.
4. Williams MD, Scoot MD, Neutropenic Colitis: a continuing surgical challenge. British Journal of Surgery. 1997; Vol.13. Pag. 1200 – 1205.
5. William J. Hogan; Louis Letendre; Mark R. Litzow. Neutropenic Colitis after Treatment of Acute Myelogenous Leukemia Whith Idarubicin and Cytosine Arabinoside. Mayo Clinic. 2002; Vol. 77. Pag. 760-762.
6. David B. Wilson, Aarati Rao, Monica Hulbert. Neutropenic Enterocolitis as a presenting complication of acute Lymphoblastic Leukemia: An unusual Case Marked by Delayed Perforation of the Descending Colon. . Journal of Pediatric Surgery. 2004; Vol. 39.
7. Mical Paul, Dafna Yahav, Abigail Fraser and Leonard Leibovici. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006; Vol 57, Pag. 176-189.
8. Joanne B; James J; Murphy J; Ron Anderson and J. Fergall Magee Neutropenic Enterophaty: A 10 year review. Journal Of Pediatric Surgery. 1999; Vol. 34, Pag.1068-1071.

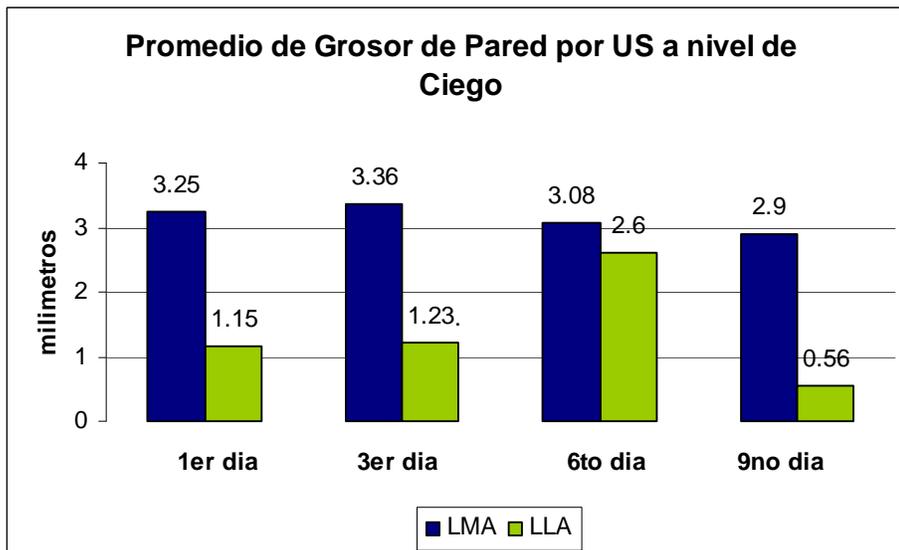
9. Shamberger R., Weinstein H., Delorey M, Levey R. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer*. 2006; Vol. 57, pag. 603-609.

ANEXOS

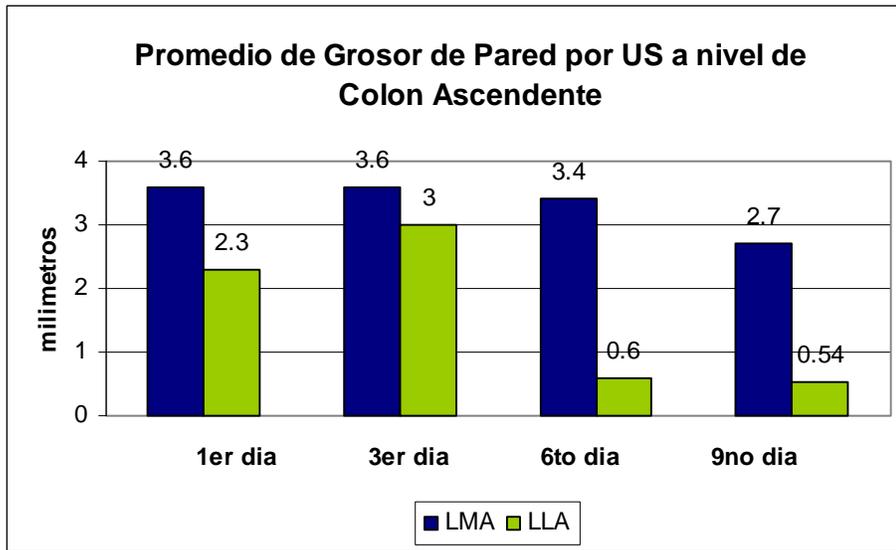
Grafica 1.



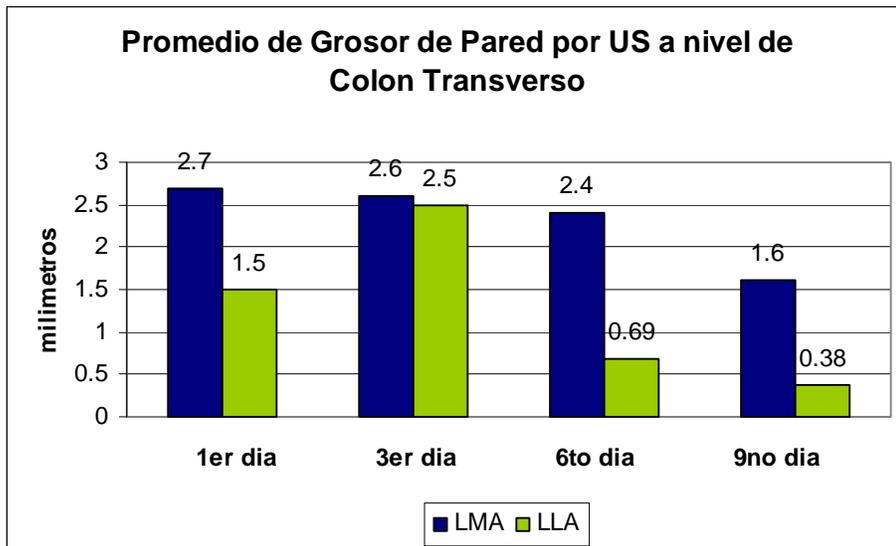
Grafica 2.



Grafica 3.



Grafica 4.



Grafica 5.

