



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



“ANÁLISIS DE RIESGOS EN COMPETENCIA EN UNA
 POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
 AGUDA Y COLITIS NEUTROPÉNICA”

TESIS
 PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA
 DRA. TATIANA ISABEL MADROÑERO CONDE
 DIRECTOR DE TESIS
 DRA. AURORA MEDINA SANSON



Ciudad de México, Febrero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DRA. REBECA GOMEZ CHICO VELASCO

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez

DRA. AURORA MEDINA SANSON

Asesor Clínico y Metodológico de Tesis

Médica Adscrita al Departamento de Oncología

Hospital Infantil de México Federico Gómez

DR. ALFONSO REYES LÓPEZ

Asesor Metodológico

Investigador

Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

A Dios, que con su compañía invaluable paso a paso me toma de la mano permitiéndome llegar a este país a desarrollar otro peldaño en mi desarrollo integral como profesional.

A mi madre y abuela Lila que son mi amor infinito e incondicional, mi ejemplo de tenacidad, mi motor diario, la palabra de aliento, la sonrisa diaria, que con su modelo de constancia y perseverancia me impulsan a seguir cada día luchando por mis sueños.

A mis grandes maestros, los niños, que son la razón por la cual emprendí este hermoso camino lleno de sentimientos encontrados, que día a día tanto me enseñan que por más dificultades que tengas siempre hay una esperanza de continuar y muchas fantasías por cumplir.

Al Hospital Infantil Federico Gómez por darme en tierras lejanas la oportunidad de crecer de manera integral; profesionalmente y como persona ya que tengo contacto diario con los niños y la cercanía con mis maestros que comparten su experiencia y conocimiento.

Tata

INDICE

	Pág.
I. Resumen	5
II. Introducción	7
III Marco teórico	8
IV. Antecedentes	12
V. Planteamiento del problema	14
VI. Pregunta de investigación	14
VII. Justificación	14
VIII. Objetivos	14
IX. Hipótesis	15
X. Métodos	15
XI. Consideraciones éticas	16
XII. Plan de análisis estadístico	16
XIII. Descripción de variables	17
XIV. Resultados finales	21
XV. Discusión	24
XVI. Conclusiones	25
XVII. Limitaciones del estudio	26
XVIII. Cronograma de actividades	27
XIX. Referencias bibliográficas	28
XX. Anexos	30

ANALISIS DE RIESGOS EN COMPETENCIA EN UNA POBLACION PEDIATRICA CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA Y COLITIS NEUTROPÉNICA

RESUMEN

La Colitis Neutropénica es una de las complicaciones del tratamiento quimioterapéutico, pese a que las cifras reportadas de incidencia son bajas, las complicaciones que se presentan tras un internamiento por dicha causa pueden ser devastadoras y deteriorar significativamente la calidad de vida del paciente a su egreso.

En el presente estudio se busca identificar factores de riesgo independientes para presentar complicaciones en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda que desarrollan Colitis Neutropénica.

Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo, se revisaron un total de 46 expedientes de Niños y Adolescentes sin distinción de sexo, con Leucemia Linfoblástica Aguda que presentaron uno o más eventos de Colitis Neutropénica en el periodo comprendido entre el 1ro de Enero de 2010 y 31 de Diciembre de 2015 que fueron hospitalizados y tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez por los servicios de urgencias, oncología, cirugía general y terapia intensiva, se analizaron los factores que estuvieron asociados a las diversas complicaciones que presentaron durante dicho internamiento.

Resultados

Durante el periodo de 5 años analizado se identificaron un total de 59 episodios de Colitis Neutropénica en 46 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

En 71.2% la CN fue el motivo de ingreso y en 28.8% se diagnosticó durante la hospitalización. 12 eventos (20%) desencadenaron en muerte, el sexo masculino estuvo asociado a la misma en un 75%, el riesgo de la LLA fue alto en un 92%, 46% se encontraba en inducción a la remisión, el 50% de los eventos de muerte se presentó en mantenimiento y 66.7% se encontraba en estado de actividad cancerígena. Del total de fallecimientos, el 75% recibió manejo en unidad de cuidados intensivos pediátricos y 25% recibió manejo quirúrgico.

La estimación de supervivencia en esta muestra fue de 71.8% con una media de 61%.

Conclusiones. La complicaciones graves y el desenlace fatal causados por la CN pueden ser prevenibles en la medida que se sospeche, se diagnostique y se maneje de manera oportuna.

Los factores asociados a la muerte que se identificaron fueron tener actividad cancerígena, ser de alto riesgo, ingresar en estado de sepsis/ choque séptico, no identificar la patología al ingreso con un subsecuente diagnóstico tardío y tener más de una comorbilidad infecciosa.

La sospecha diagnóstica inicial parece haber sido un marcador importante en el desenlace fatal.

Se requiere de la realización de un protocolo que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento, para que sean utilizados por las diferentes especialidades que realizan el seguimiento de los pacientes con LLA y CN.

INTRODUCCIÓN

La Colitis Neutropénica es una entidad patológica caracterizada por la presencia de inflamación necrotizante de la pared intestinal en enfermos inmunodeprimidos. Ha sido denominada también como Enterocolitis Neutropénica, Enterocolitis Necrotizante y Síndrome Ileocecal.

Su incidencia varía desde un 1 a 26%, siendo el pronóstico devastador con más del 50% de mortalidad. Se asociarán una serie de factores para permitir este proceso como son lesión de mucosa intestinal por los fármacos citotóxicos utilizados, neutropenia del enfermo, y por lo tanto disminución defensiva a microorganismos enterales. Todo ello permitirá un daño en la mucosa intestinal, facilitando la invasión y proliferación de microorganismos así como la producción de endotoxinas bacterianas. El aporte sanguíneo limitado y la exposición bacteriana harán posible que sea la región cecal la más afectada.

El objetivo de este estudio es identificar factores de riesgo independientes para desarrollar complicaciones en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda que desarrollan Colitis Neutropénica.

MARCO TEÓRICO

La Colitis Neutropénica, tiflitis o síndrome ileocecal tiene una incidencia global que va desde menos de 1% a 26%, ocurre generalmente en pacientes que reciben quimioterapia, radioterapia y terapia molecular. Los criterios para el diagnóstico no están claros, la mayoría de los casos reportados son en pacientes con leucemia que llegan a presentar algún evento durante el tratamiento en un 40%.

Se desconoce la causa exacta, pero casi todos los pacientes son profundamente neutropénicos. Los síntomas son inespecíficos (Fiebre, náuseas y vómitos, dolor abdominal/ distensión). [1,2] Esto precisamente hace difícil su diagnóstico e intervención temprana.

Es el resultado del daño a la mucosa intestinal, la barrera de la mucosa se pierde y la invasión por organismos entéricos normales y oportunistas se facilita. Por lo general compromete el ciego, colon y una parte terminal del íleon que pueden progresar a necrosis, hemorragia, perforación, falla orgánica multisistémica y septicemia. [3,4]

Los microorganismos considerados como parte de la microbiota del colon en el niño con una neoplasia hematológica pueden contribuir al desarrollo de la Colitis Neutropénica después de múltiples procedimientos quimioterapéuticos. [6]

Con el tratamiento conservador actualmente recomendado (dieta absoluta, sonda nasogástrica, nutrición parenteral, analgesia, antibióticos de amplio espectro y estimulantes de colonias granulocitarias), la supervivencia ha aumentado de forma significativa, reservándose el abordaje quirúrgico para casos concretos.

Patogénesis

La patogénesis de este síndrome es poco conocida. La enfermedad parece ser el resultado de una combinación de factores, incluyendo la lesión de la mucosa por los medicamentos citotóxicos, la neutropenia y la defensa alterada del huésped contra los organismos intestinales. Se ha postulado que la mucosa del colon no se puede mantener intacta ya sea debido a la infiltración leucémica o al efecto citotóxico directo de la quimioterapia.

La Invasión bacteriana de la pared del intestino es facilitada por la disminución de las defensas a causa de la neutropenia. Esto es seguido por la producción de endotoxinas bacterianas, con la subsiguiente bacteriemia, necrosis y hemorragia.

El ciego es casi siempre afectado, pero la enfermedad a menudo se puede extender hasta el íleon terminal, otras partes del intestino delgado, y el colon derecho e izquierdo. La predilección por el ciego puede estar relacionada con su distensibilidad y limitado suministro de sangre. Patología puede revelar edema de la mucosa o la totalidad de la pared intestinal, úlceras en la mucosa, hemorragia focal, y necrosis transmural o de la mucosa. Rara vez se identifican infiltrados inflamatorios leucémicos.

Varios organismos, solos o en combinación, han sido identificados en muestras quirúrgicas y líquido peritoneal, incluyendo bacilos Gram-negativos, cocos Gram positivos, enterococos, *Clostridium septicum*, *Candida* y citomegalovirus. La toxina de *Clostridium difficile* se detecta a veces en las heces. La bacteriemia y fungemia se reportan con frecuencia. [11]

En México se ha aislado en los cultivos de tejido, los principales aislamientos corresponden a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus spp.*, *Citrobacter freundii* y *Candida spp.* [5]

Se ha comentado la asociación de esta entidad con determinados agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento de leucemias y linfomas, especialmente Arabinósido de Citosina (Ara- C), Vincristina, Doxorubicina, Metotrexato, Ciclofosfamida, Etopósido (VP- 16), Daunomicina y prednisona. Se cree que los agentes quimioterapéuticos, especialmente los alcaloides de la vinca y la ciclofosfamida, dañan las células del tracto gastrointestinal. La vincristina, además, puede ocasionar un efecto neurotóxico que resulta en distensión, íleo y sobrecrecimiento bacteriano. La prednisona podría disminuir la resistencia del paciente a las bacterias y hongos, así como enmascarar los signos de inflamación. [7]

Presentación clínica

La Colitis Neutropénica se debe sospechar en cualquier paciente neutropénico (recuento absoluto de neutrófilos < 500 /ml), se presenta con fiebre y dolor abdominal, en particular

en el cuadrante inferior derecho, con o sin signos de irritación peritoneal. Otros síntomas que se presentan incluyen distensión abdominal, náuseas, vómitos y evacuaciones disminuidas en consistencia con sangre. Los datos de irritación peritoneal y de choque pueden estar presentes con perforación intestinal. Los síntomas a menudo se producen 10 a 14 días después del inicio de la quimioterapia citotóxica. Dado que los hallazgos clínicos pueden ser sutiles y no específicos, se deben considerar otras entidades en el diagnóstico diferencial, incluyendo colitis pseudomembranosa, pseudoobstrucción colónica, apendicitis aguda, colitis isquémica, enfermedad inflamatoria del intestino y colitis infecciosa. [11]

Diagnóstico

Debemos sospechar esta entidad ante cualquier cuadro de dolor abdominal e pacientes oncológicos. [7,16]

Los estudios de imagen pueden ser útiles como apoyo en el diagnóstico de Colitis Neutropénica. La tomografía computarizada (TC) puede ser la modalidad de diagnóstico preferido sobre el ultrasonido y la radiografía simple de abdomen [12], en particular debido a que ayuda a diferenciar esta entidad de otros diagnósticos posibles. Los hallazgos anormales en la TC y la ecografía incluyen engrosamiento de la pared intestinal, ciego dilatado, masa inflamatoria en el cuadrante inferior derecho y líquido pericecal o cambios inflamatorios en los tejidos blandos a nivel pericecal. Las radiografías simples de abdomen pueden ser no específicas, pero, en ocasiones pueden mostrar datos útiles como un ciego distendido, asas de intestino delgado adyacentes dilatadas, impresiones digitales o neumatosis intestinal localizada. El enema de bario y la colonoscopia pueden ser peligrosos y pueden estar contraindicados, ya que pueden precipitar perforación.

Algunos autores sostienen que la precisión diagnóstica para Colitis Neutropénica se puede aumentar cuando los hallazgos radiológicos se añaden a los síntomas y signos físicos. Es por esta razón por la que algunos han recomendado los siguientes criterios para el diagnóstico de Colitis Neutropénica: fiebre, dolor abdominal y la demostración de incremento del grosor de la mucosa intestinal de más de 4 mm en cualquier segmento por ultrasonido o TC. [13, 17]

El diagnóstico diferencial incluye: colitis pseudomembranosa, colitis isquémica y diarrea inducida por quimioterapia. [16]

Tratamiento

Si la clínica, los hallazgos de laboratorio y las pruebas de imagen son compatibles, hay que iniciar el tratamiento médico y suspender la medicación antitumoral. La recuperación del número de neutrófilos es un objetivo básico. El uso precoz de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es un arma terapéutica insustituible.

Los pacientes deben monitorizarse intensivamente, con radiografías de abdomen, ecografía y evaluación clínica de pérdida de sangre por heces. Son pruebas obligadas el hemocultivo, el coprocultivo y la detección de toxina de *C. difficile* en heces.

En general, las indicaciones para el tratamiento quirúrgico, con algunas excepciones, son:

1.- Sangrado gastrointestinal persistente después de la resolución de la neutropenia y la trombocitopenia y la corrección de los trastornos de la coagulación.

2.- Evidencia de perforación intestinal.

3.- Deterioro clínico que requiere tratamiento con vasopresores o grandes cantidades de sueroterapia, sugiriendo shock séptico y que persiste por más de 24 horas

4.- Desarrollo de síntomas de un proceso intraabdominal que en ausencia de neutropenia normalmente requerirían cirugía

- La técnica a utilizar tiene que ser individualizada. La realización de anastomosis intestinales, aunque no es la técnica más recomendable, no puede ser desechada.

Una cirugía injustificada incrementa la mortalidad comparada con el manejo conservador (terapia hídrica y antimicrobiana). [7,15]

ANTECEDENTES.

La Colitis Neutropénica se describió en el año 1933, cuando Cooke observa que los niños muertos por leucemia aguda presentaban perforación intestinal, úlceras y hemorragia en la mucosa del ciego. El término tiflitis, del griego typhlós (ciego), es acuñado en 1970 por Wagner y cols., quienes describen una necrosis intestinal, de localización preferente en ciego, como complicación en niños con leucemia en fase terminal. [1,2]

Posteriormente, se documentó en pacientes con leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos, granulocitopenias de otras causas, SIDA y tras terapia inmunosupresora para tumores malignos sólidos y trasplantes. [11]

Ha sido llamada de muchas maneras: Colon neutropénico, tiflitis, síndrome ileocecal. La etiología es multicausal y se considera que la suma de factores como la neutropenia, el efecto citotóxico de la quimioterapia, la translocación bacteriana del intestino al torrente sanguíneo y la infiltración de células neoplásicas en la pared intestinal son responsables de su desarrollo.

No existe una frecuencia totalmente establecida, dado que su incidencia es baja y pocas veces se le identifica. Habitualmente, las series publicadas son reducidas. En Estados Unidos y en México, se desconocen la incidencia exacta y el rango de prevalencia de la Colitis Neutropénica. [5]

Se estima que la mortalidad es mayor en adultos que en niños y más elevada en la leucemia que en el resto de las neoplasias. La mortalidad en las unidades de terapia intensiva pediátrica puede ascender a más de 50% y las principales causas reportadas en las autopsias son sepsis y perforación intestinal.

La administración reciente (menor de dos semanas) de quimioterapéuticos ha sido relacionada con la Colitis Neutropénica, ocasiona neutropenia grave y lesión de la mucosa intestinal que se manifiestan tempranamente con dolor abdominal persistente, sangrado del tubo digestivo y diarrea.

Aproximadamente el 60% de los sobrevivientes del cáncer tiene por lo menos una condición crónica y el 30% desarrolla una complicación severa que amenace la vida después 30 años de haber sido diagnosticado con cáncer.

El pediatra y el cirujano pediátrico deben estar familiarizados con este cuadro, que debe ser sospechado precozmente en pacientes neutropénicos con abdomen agudo. [7]

En las últimas décadas se han presentado importantes avances en el tratamiento del cáncer en niños y adolescentes, mejorando la sobrevida. Esto es debido al reconocimiento de los mecanismos moleculares en el crecimiento, progresión y metástasis del cáncer. Estudios específicos para analizar factores de riesgo asociados a complicaciones graves en los pacientes que ya presentan de por sí una complicación nos ayudarán a establecer estrategias de prevención para futuros casos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la neoplasia maligna más frecuente de la edad pediátrica. El progreso en el tratamiento antineoplásico ha permitido alcanzar tasas de supervivencia por arriba del 80%.

Muchas de las muertes que ocurren en estos pacientes no se deben a progresión de la neoplasia, sino a complicaciones del tratamiento.

La Colitis Neutropénica es una complicación del tratamiento antineoplásico que puede tener un desenlace fatal o múltiples complicaciones que pueden deteriorar la calidad de vida o pronóstico de un paciente de no ser diagnosticada y manejada oportuna y apropiadamente.

Aunque se han identificado las complicaciones posibles (Desequilibrio hidroelectrolítico, sepsis, falla multisistémica, perforación, muerte) en una Colitis Neutropénica se desea saber cuáles son los factores de riesgo asociados a las mismas y a que unos pacientes tengan o no desenlace fatal, no se encontraron estudios que hayan hecho este análisis.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a las complicaciones posibles en un internamiento por Colitis Neutropénica en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda?

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en tratamiento están en riesgo de desarrollar complicaciones secundarias a dicho manejo debido a los efectos de los medicamentos quimioterapéuticos empleados, entre ellos se encuentra la colitis Neutropénica y sus graves consecuencias de no ser detectada y manejada a tiempo.

Se desea realizar un análisis de riesgos competitivos con el fin de buscar los factores asociados a las complicaciones que se pueden presentar tras un evento de Colitis Neutropénica con el fin de establecer estrategias para prevenirlas y/o tratarlas en forma oportuna.

OBJETIVOS

Identificar factores de riesgo independientes para desarrollar complicaciones en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda que desarrollan Colitis Neutropénica.

Identificar los factores de riesgo asociados a complicaciones graves potencialmente prevenibles en la Colitis Neutropénica en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Objetivo secundario.

Describir las comorbilidades más frecuentes tanto infecciosas como no infecciosas que acompañan a la Colitis Neutropénica.

HIPOTESIS

Las complicaciones graves de la Colitis Neutropénica están directamente relacionadas con la consulta no precoz, diagnóstico no oportuno y las comorbilidades del paciente.

Métodos

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo basado en la revisión de expedientes clínicos, observacional, comparativo.

POBLACIÓN Y LUGAR DE ESTUDIO

Se revisaron 46 expedientes de Niños y Adolescentes sin distinción de sexo, con Leucemia Linfoblástica Aguda que presentaron uno o más eventos de Colitis Neutropénica en el periodo comprendido entre el 1ro de Enero de 2010 y 31 de Diciembre de 2015 que fueron hospitalizados y tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez por los servicios de urgencias, oncología, cirugía general y terapia intensiva, se lograron identificar un total de 59 eventos en los expedientes ya mencionados.

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes de ambos géneros y cualquier grupo pediátrico con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que fueron ingresados bajo sospecha de Colitis Neutropénica como diagnóstico principal.
- 2) Pacientes de ambos géneros y cualquier grupo pediátrico con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que fueron ingresados bajo cualquier sospecha diagnóstica pero que durante su hospitalización se hizo el diagnóstico de Colitis Neutropénica.
- 3) Confirmación de diagnóstico de Colitis Neutropénica por métodos clínicos, radiológicos o quirúrgicos.

Criterios de eliminación:

1) Expediente clínico incompleto para los fines del estudio.

Tamaño de la muestra

La muestra se obtuvo teniendo en cuenta la población de pacientes en edad pediátrica de ambos sexos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda por medio de la fórmula para población finita.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Consideraciones éticas

Es un estudio descriptivo en el cual se guardó la confidencialidad de la información.

Plan de análisis estadístico

Se evaluó la información por medio de un análisis de riesgos en competencia de un grupo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentaron Colitis Neutropénica. Se analizaron los factores de riesgo para que desarrollaran complicaciones graves o no.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Categoría
Sexo	Es el conjunto de individuos que comparten la misma condición orgánica.	Sexo del paciente	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta que presentó diagnóstico de Colitis Neutropénica	Edad registrada en expediente al momento del diagnóstico	Cualitativa ordinal	Edad en años
Grupo de Riesgo de LLA	Clasificación de LLA según la edad al momento del diagnóstico, Cuenta inicial de glóbulos blancos, Subtipo de la ALL, propagación a ciertos órganos, Número de cromosomas Translocaciones cromosómicas y Respuesta al tratamiento	Clasificación del riesgo al diagnóstico de la LLA.	Cualitativa nominal	Habitual Alto
Fase del tratamiento de LLA al momento de la CN	Clasificación de la fase de tratamiento según la quimioterapia que se encuentra recibiendo el paciente.	Fase del tratamiento de LLA	Cualitativa nominal	Inducción a la remisión consolidación mantenimiento Vigilancia Nuevo diagnóstico
Quimioterapia anterior a la CN	Procedimiento terapéutico que emplea sustancias químicas que destruyen células cancerosas y otras células que se replican con rapidez.	Medicamentos quimioterapéuticos que se encuentra recibiendo el paciente por su patología oncológica de base al ingresar a urgencias.	Cualitativa nominal	Medicamentos
Tiempo transcurrido desde la última quimioterapia hasta el día de la consulta	Fecha de aplicación de última quimioterapia	Fecha consignada en el expediente como última aplicación de medicamento quimioterapéutico	Numérica fija	Fecha
Comorbilidad no infecciosa	Patologías que acompañan al padecimiento oncológico de base de etiología no	Enfermedades concomitantes de causa no infecciosa.	Cualitativa nominal	Ninguna Genéticas Metabólicas Cardiovasculares

	infecciosa.			Endocrinológicas Neumológicas Neurológica Nefrológicas Reumatológicas
Comorbilidad infecciosa	Patologías que acompañan al padecimiento oncológico de base de etiología infecciosa.	Enfermedades consignadas entre los diagnósticos de ingreso/hospitalización cuya causa es la coinfección por microorganismos.	Cualitativa nominal	Inf. virus respiratorios Inf.bacteriana Inf. micótica invasiva Inf.oportunista Más de una Ninguna
Síntomas al ingreso a urgencias que hacen sospechar CN	Son un aviso útil de que la salud puede estar amenazada y en este caso que podría tratarse de una Colitis Neutropénica.	Datos de Colitis Neutropénica al diagnóstico.	Cualitativa Nominal	Asintomático. Dolor abdominal. Fiebre. Diarrea. Vómito
Diagnóstico de CN	Manera como se estableció el diagnostico final de CN después de su sospecha	Diagnóstico de CN	Cualitativa nominal	Clínico Radiológico Ambos
Dolor al examen físico	Percepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser más o menos intensa, molesta o desagradable y que se siente en una parte del cuerpo; es el resultado de una excitación o estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas especializadas	Presencia de dolor al examen físico consignado en la historia clínica de ingreso.	Dicotómica	0: No 1: Si
Datos de irritación peritoneal	Conjunto de signos de la exploración abdominal que indican la inflamación del peritoneo visceral o parietal.	Registro de datos de irritación peritoneal en la historia clínica de ingreso.	Dicotómica	0: No 1: Si
Fiebre	Elevación de la temperatura normal del cuerpo por una enfermedad o un trastorno.	Registro de fiebre en los signos vitales de la historia clínica de ingreso.	Dicotómica	0: No 1: Si
Desnutrición al ingreso	Clasificación nutricional de acuerdo a la clasificación de Federico Gómez	Registro de diagnóstico nutricional en el ingreso o de percentilas de peso y talla en historia	Ordinal	Normal 91-110% Leve 90-75% Moderada 75-60%

		clínica.		Grave <60%
Cuenta de Leucocitos al ingreso	Células sanguíneas ejecutoras de respuesta inmunitaria, producidos y derivados de células multipotenciales en la medula ósea.	Leucocitos cuantificados por biometría hemática al diagnóstico de CN	Cualitativa nominal	Leucocitos normales Leucopenia Leucocitosis
Grado de neutropenia al ingreso	Neutropenia se define como la cuenta absoluta de neutrófilos menor de 1500/mm ³ , se clasifica en: Leve 500 a 1000/mm ³ , Moderada 200 a 500/mm ³ y Grave menos de 200/mm ³ .	Grado de neutropenia consignado en la historia clínica de ingreso.	Cualitativa nominal	Leve Moderada Grave
Germen aislado	Microorganismo que únicamente se podrá visualizar a través de un microscopio. Se trata de un organismo que dispone de individualidad y una organización biológica de lo más elemental. Su principal acción es la de causar o propagar enfermedades.	Registro de gérmenes aislados en los diferentes cultivos tomados a los pacientes en su ingreso y hospitalización.	Cualitativa nominal	Bacterias Bacilo Gram positivo Bacilo Gram negativo Coco Gram positivo Coco Gram negativo Atípicos Virus Parásitos
Hallazgo radiológico	Datos encontrados en las imágenes diagnósticas que nos llevan a sospechar un diagnóstico o no.	Hallazgo en tomografía y radiografía de abdomen registrados en la historia clínica.	Cualitativa nominal	Presentes Ausentes
Tipo de manejo	Conjunto de medios de cualquier clase (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos) cuya finalidad es la curación o alivio de las enfermedades/ síntomas	Manejo recibido por el paciente durante su estancia hospitalaria.	Cualitativa nominal	Medico Quirúrgico
Numero de esquemas antimicrobianos utilizados	Monoterapia o Combinación de antibióticos para cubrir un proceso infeccioso de manera empírica o documentada con cultivos o biomarcadores a dosis y tiempo determinados	Esquemas antibióticos registrados en la historia clínica desde el ingreso del paciente.	Numérica continua	1 2 3 mas
Necesidad de	Necesidad de	Estadía del paciente	Cualitativa	Si

Cuidados Intensivos	Ventilación mecánica, empleo de aminas vasoactivas, monitorización invasiva (PVC, colocación de línea arterial, etc)	en UTIP demostrada por evoluciones en la historia clínica en dicho servicio.	nominal	No
Días de estancia en UTIP	Número de días que el paciente requirió manejo en una unidad de cuidado crítico.	Conteo de número de días en UTIP.	Numérica continua	No aplica
Tiempo de ayuno	Privación total de comida durante un periodo de tiempo.	Tiempo registrado de ayuno en indicaciones médicas de manejo.	Numérica continua	No aplica
Uso de Nutrición parenteral	Es el suministro de nutrientes como: Carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas, minerales y oligoelementos que se aportan al paciente por vía intravenosa; cuando por sus condiciones de salud no es posible utilizar las vías digestivas normales y con el propósito de conservar o mejorar su estado nutricional.	Necesidad de uso de Nutrición parenteral consignada en el expediente clínico durante la hospitalización.	Cualitativa nominal	Si No
Eventos previos de CN	Numero de eventos de colitis Neutropénica.	Numero de eventos de colitis registrados por paciente.	Numérica continua	1 2 Más

RESULTADOS FINALES

Durante el periodo de 5 años analizado se identificaron un total de 59 episodios de CN en 46 pacientes con LLA.

En 71.2% la CN fue el motivo de ingreso y en 28.8% se diagnosticó durante la hospitalización.

En la tabla 1 se resumen las características de los 46 pacientes, comparando los que ingresaron con el diagnóstico de CN y a parte los que se diagnosticaron a lo largo de la hospitalización.

Características de los pacientes

El 59.3% de la muestra era de sexo masculino, la edad promedio fue de 7.04 años con un rango de 0.17 a 16 años con una desviación estándar (DE) de 4.7 años. El 35.6% tenía algún grado de desnutrición asociada.

Condición de la LLA al momento de la colitis neutropénica

En 49 eventos (83.1%), la LLA estaba con actividad neoplásica al momento del diagnóstico de la CN y 10 eventos (16.9%) estuvieron asociados a recaída de la enfermedad.

27 (46%) de los eventos se asociaron a la fase de inducción a la remisión, 3 (5%) estaban en consolidación, 26 (44%) en fase de mantenimiento y 3 (5%) debutaron con el evento de CN al diagnóstico de LLA.

Se identificó como último agente antineoplásico administrado antes del desarrollo de la CN: VCR (64.4%), L-Asparaginasa (57.6%) y las Antraciclinas(49.2%).

Las comorbilidades no infectológicas fueron: metabólicas 22%, neurológicas 22%, gastrointestinales 22%, neumológicas 15.3%, cardiovasculares 11.9%, endocrinológicas 10.2%, hematológicas 6.8%, Nefrológicas 5.1%, Genéticas 3.4% y en 32.2% no se identificó comorbilidad. (Tabla 2).

En un 57.6% la CN a su ingreso fue el único foco encontrado de sepsis/ choque séptico y las comorbilidades infectológicas se presentaron en forma de infección bacteriana de cualquier origen en 20.3% de los casos, por virus respiratorios 6.8%, infección micótica invasiva 5.1% e infecciones oportunistas en 3.4%.

Con respecto a la condición clínica del paciente al ingreso, el estado de gravedad se clasificó en: sin sepsis, con sepsis y con choque séptico, en la tabla 1 se detalla cada evento.

Presentación clínica

Los síntomas observados fueron: diarrea en 42 de los 59 eventos (71.2%), dolor abdominal en 40 (67.8%), vómito en 19 (32.2%) y fiebre en 35 (59.3%).

De los eventos que se presentaron con diarrea, 24 (40.7%) no tenían ni moco ni sangre, 8(13.6%) tenían solo moco, 7 (11.9%) tenían solo sangre y 3 (5.1%) tenían moco y sangre.

Los eventos que se presentaron con dolor abdominal, se estudiaron por ubicación del mismo así: 20 (33.9%) generalizado, 13 (22%) mesogástrico, 3 (5.1%) epigástrico, 2 (3.4%) hemiabdomen derecho y 1 (1.7%) en hemiabdomen izquierdo.

En 8 eventos (13.5%) el examen físico mostró un abdomen completamente asigológico según la historia clínica de ingreso al servicio de urgencias.

Laboratorio

Los hallazgos en la biometría hemática en el momento del diagnóstico de CN fueron: cuenta de leucocitos promedio de 2011 con un rango desde 100 hasta 20400 y una DE de 3980, neutropenia grave (75%), modera 20% y leve 2%. En un 72.4% el diagnóstico se hizo basándose en la clínica inicial y la confirmación por imagenología y en 6.8% solo fue basado en la presencia de neutropenia más los hallazgos clínicos.

De los 59 eventos estudiados, 17 (30%) tuvieron aislamiento positivo en los hemocultivos y de éstos, los gérmenes identificados fueron: gram negativos en 11 eventos (19.3%); *K. pneumoniae* (29.4%) y *E. coli* (17.6%), gram positivos en 4 (7%), y el resto se contemplan en el gráfico 1. En un 3.4% de los eventos no se tuvo cultivo ya que la muerte ocurrió el día del ingreso. En el 70.2% de los hemocultivos no se logró documentar aislamiento.

Se realizó estudio tomográfico en 51 eventos (86.4%) y los hallazgos fueron: engrosamiento mayor a 4mm en 28 (54.9%), engrosamiento no especificado en 11 (21.6%), proceso inflamatorio inespecífico en 4 (7.8%) y ningún hallazgo en 8 (15.7%).

Tratamiento inicial

El 47.5% de los eventos requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos para continuar manejo, su estancia promedio en este servicio fue de 12 días con un rango de 1 a 44 días y con una DE de 12 días. De los eventos, 8 (13.6%) tuvieron criterios para ingreso a quirófano. El ayuno fue componente del manejo en todos los casos, con un promedio de

13.1 días con un rango de 1 a 55 días y con una DE de 12.2 días, el 78% requirió manejo con nutrición parenteral con un promedio por 13.3 días con una DE de 10.5 días.

Evolución de la hospitalización

La estancia promedio de hospitalización fue de 25.8 días con un rango de 0 a 121 días con una DE de 20 días.

Complicaciones y muerte

De los 59 eventos de CN en pacientes con LLA, 12 (20%) desencadenaron en muerte, 9 de ellos (75%) fueron de sexo masculino y 3 (25%) de sexo femenino, el 83.3% no tenía ningún grado de desnutrición asociada, el 92% de ellos tenía LLA de alto riesgo, 41.6% se encontraba en inducción a la remisión, 50% en mantenimiento y 8.3% estaban recién diagnosticados, el 66.7% se encontraba en estado de actividad cancerígena y 33.3% en recaída.

Neutropenia asociada: grave 58.3%, moderada 33.3%, sin neutropenia 8.3%.

Un 66.6% tuvo estudio tomográfico de los cuales el 50% mostró engrosamiento mayor a 4 mm, 25% tuvo engrosamiento no especificado, 12.5% fue reportado como un proceso inflamatorio inespecífico y 12.5% no mostró algún dato compatible con colitis neutropénica.

Del total de muertes, el 75% recibió manejo en unidad de cuidados intensivos pediátricos y 25% recibió manejo quirúrgico.

La estimación de supervivencia en esta muestra fue de 71.8% con una media de 61% como se puede detallar en el gráfico 2.

Riesgos en competencia

En los 59 eventos de CN identificamos de manera simultánea que el 100% de los eventos se encontraba con estado de actividad cancerígena, 81.4% tenía LLA de alto riesgo y de las mortalidades 92% de ellos se encontraban en este grupo, 57.6% presentaron más de una comorbilidad infecciosa, 56% tuvieron sepsis/ choque séptico.

En los casos que murieron y tuvieron complicaciones graves el evento que determinó el evento fue la CN en 83%, solamente 2 casos (17%) no fueron relacionados con la CN.

DISCUSIÓN

La CN es una de las complicaciones más graves asociada al tratamiento antineoplásico utilizado en los pacientes pediátricos con LLA.

En el presente estudio se encontraron 59 eventos de CN y se identificaron diferencias con respecto a lo informado en la literatura.

Como lo muestran los diferentes estudios realizados (13) la población que más presentó complicaciones graves era de sexo masculino y estaba catalogada como LLA de alto riesgo de diferentes etiologías.

La totalidad de los eventos se presentó asociada a estado de actividad neoplásica siendo la fase de inducción a la remisión, la más común, junto con los medicamentos antineoplásicos administrados en ella. En pacientes que ingresaron con nuevo diagnóstico de LLA y aún no iniciaban tratamiento con antineoplásicos, fue considerado el diagnóstico de CN pese a ser una complicación secundaria al manejo de la quimioterapia, pudiendo ser consecuencia de la neutropenia de la patología oncológica de base.

Se encontró que la mayoría de pacientes tenían como comorbilidad no infectológica asociada: las alteraciones metabólicas, entre ellas el desequilibrio hidroelectrolítico y la diabetes mellitus secundaria al uso de esteroides, neurológicas a citar la neuropatía por vincristina y gastrointestinales con las mucositis de cualquier grado y la pancreatitis aguda, como se puede ver, todas estas son también complicaciones secundarias al tratamiento con agentes antineoplásicos como lo es la CN en sí.

La mayoría de los eventos de muerte se registraron a su ingreso con choque séptico identificando en casi todos una infección bacteriana de cualquier origen.

Según nuestra base de datos, la diarrea fue el síntoma más común seguido por el dolor abdominal, lo que llama la atención y marca la diferencia con la bibliografía revisada (3,10,12), es que la mayoría de los casos presentó evacuaciones sin moco y sin sangre y dolor abdominal generalizado o a nivel de mesogastrio, teniendo posteriormente hallazgos en tomografía abdominal con criterios para CN, eso nos hace pensar en ampliar la lista de síntomas y signos que nos harían considerar el diagnóstico y así evitar que se incluya de manera tardía.

Siendo que todos los eventos de muerte incluidos en el estudio, en algún momento tuvieron el diagnóstico en cuestión, solo el 67% tuvo realización de tomografía, y de éstas sólo la mitad proporcionaron datos específicos para poder confirmar radiológicamente lo que en la clínica se sospechaba, Tal como lo mencionan en su estudio Lior Neshier y cols (16), pese a que es un estudio operador dependiente, es necesario tener un reporte oficial

por un experto en radiología que sea uniforme para la toma de decisiones por todos los servicios que siguen manejando al paciente, pues es un criterio que se ha incluido en la definición de la patología y que tiene que ver además con el pronóstico de la misma, es por ello que debemos hacer hincapié en solicitar clara y específicamente el grosor de la pared intestinal y buscar intencionadamente datos compatibles con CN.

La neutropenia grave y moderada se presentó en la mayoría de los pacientes con desenlace fatal.

Tal como lo mencionan García-Elorriaga y cols y otros estudios (5,7) los gram negativos son los agentes con mayor aislamiento, en nuestro estudio en particular se estableció diferencia con el germen aislado: *K. pneumoniae*.

Al igual que en lo reportado en los estudios (7), en la mayoría de los hemocultivos no se logró documentar aislamiento pese a que casi todos los pacientes ingresaron con cuadro de sepsis/ choque séptico.

Pese a que todos los eventos a su diagnóstico tuvieron como parte del tratamiento el ayuno, solo el 75% de los que murieron tuvo manejo en unidad de cuidados intensivos y la mayoría de ellos recibió sólo manejo médico.

Solo dos de los eventos tuvo estudio de necropsia autorizado por los padres, lo que nos motiva a seguir incentivando de manera adecuada la cultura de realizar estudio de autopsia con el fin de realizar confirmación histopatológica post mortem.

La mortalidad en nuestro estudio no dista de lo descrito en la mundial y la supervivencia fue superior a la descrita en algunos estudios (3,7,16,18).

CONCLUSIONES

Las complicaciones graves y el desenlace fatal causados por la CN pueden ser prevenibles en la medida que se sospeche, se diagnostique y se maneje de manera oportuna.

Los factores asociados a la muerte que se identificaron fueron tener actividad cancerígena, ser de alto riesgo, ingresar en estado de sepsis/ choque séptico, no identificar la patología al ingreso con un subsecuente diagnóstico tardío y tener más de una comorbilidad infecciosa.

La sospecha diagnóstica inicial parece haber sido un marcador importante en el desenlace fatal.

Se requiere de la realización de un protocolo que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento, para que sean utilizados por las diferentes especialidades que realizan el seguimiento de los pacientes con LLA y CN.

Limitaciones del estudio

La principal limitación que se presentó al ser un estudio retrospectivo, fue la poca flexibilidad de poder encontrar datos que ya no se consignaron en el expediente clínico en el momento en que ingresó el paciente a la institución.

CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

ACTIVIDAD	FECHA
Selección de tema y búsqueda de información	Julio 2014
Definir pregunta de investigación	Agosto 2014
Portafolio	Agosto 2014
Desarrollo del anteproyecto	Octubre 2014
Revisión y recolección de expedientes	Enero- Febrero 2015
Análisis estadístico de variables cualitativas y cuantitativas	Agosto 2015
Interpretación de resultados	Febrero 2016
Conclusiones	Mayo 2016

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frankie B. Fike, M.D., Vincent Mortellaro, M.D., David Juang, M.D., Shawn D. St. Peter, M.D., Walter S. Andrews, M.D., and Charles L. Snyder, M.D. Neutropenic Colitis in Children, *Journal of Surgical Research* 170, 73–76 (2011) doi:10.1016/j.jss.2011.01.041.
2. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR, et al. Neutropenic. enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009; MURRAY 10(3):307-14.
3. Esma Altinel Nese Yarali Pamir Isık Ali Bay Abdurrahman Kara Bahattin Tunc. Typhlitis in Acute Childhood Leukemia. *Med Princ Pract* 2012; 21:36–39. DOI: 10.1159/000331587
4. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(3):577-84.
5. Guadalupe García-Elorriaga, Juan C. Corona-de los Santos, Socorro Méndez-Tovar,b Guillermo del Rey-Pineda,c Ruy X. Pérez-Casillasb. Bacterias oportunistas y microbiota en niños con leucemia y enterocolitis neutropénica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(4):424-7
6. Bagnoli P, Castagna L, Cozzaglio L, et. al. Neutropenic enterocolitis: is there a right timing for surgery? Assessment of a clinical case. *Tumori*. 2007; 93(6):608-10.
7. L. Martínez Martínez¹, A. Sastre Urgellés, L. Ortega Martínez de Victoria³, A. Fernández Sánchez¹, J.C. López Gutierrez¹, D. Vallejo Díaz¹, M. Perdiguero Martínez¹, B. Velasco Sánchez¹, R. Díez Pascual¹, R. Lobato Romera¹, J.A. Tovar Larrucea¹. La enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer. *Anales españoles de pediatría*. VOL. 46 Nº 4, 1997.
8. Cooke IV. Acute leukemia in children. *JAMA* 1933; 101: 432-5. M. Murray Hurtado y cols. Enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer: nuestra casuística y revisión de la literatura. *BOL PEDIATR* 2008; 48: 128-136
9. Davila M, Neutropenic enterocolitis. *Current Opinion in Gastroenterology* 2006, 22:44–47
10. SloasMM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17:484–490.
11. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005; 75:1–13. This is the only systematic review of the literature using the MEDLINE database. The analysis is excellent and the recommendations provocative.
12. Marcelo Rizzatti MDa*, Silvia Regina Brandalise Ph y Col., Neutropenic enterocolitis in children and young adults with cancer: Prognostic Value of Clinical and Image Findings, *Pediatric Hematology and Oncology*, Volume 27, Issue 6, 2010.

13. Moran, Hadar MD*; Yaniv, Isaac MD y Col. Risk Factors for Typhlitis in Pediatric Patients With Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*: September 2009 - Volume 31 - Issue 9 - pp 630-634
14. Nicklas Sundell¹, Håkan Boström, Management of neutropenic enterocolitis in children with cáncer. *Acta Paediatrica* Volume 101, Issue 3, pages 308–312, March 2012
15. G. Martín García, J. C. Torrego García, y Col. Fiebre y dolor abdominal en paciente neutropénico. *Servicios de Oncología Médica y a Radiología. Hospital Universitario de Salamanca. Rev Clin Esp* 2002; 202(10):563-4.
16. Lior Neshet and Kenneth V. I. Rolston, Neutropenic Enterocolitis, a Growing Concern in the Era of Widespread Use of Aggressive Chemotherapy, *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(5):711–7
17. Nicklas Sundell y cols, Management of neutropenic enterocolitis in children with cáncer. *Acta Pædiatrica* ^a2011 Foundation *Acta Pædiatrica* 2012 101, pp. 308–312.
18. Yogesh Jain, MD, Laxman S. Arya, MD, and Raman Kataria, MCh, Neutropenic enterocolitis in children with acute lymphoblastic leukemia, *Pediatric Hematology and Oncology*, 17:99± 103, 2000.

ANEXOS

	Episodios de CN como Diagnostico de ingreso n=42	Episodios de CN con otro Dx de Ingreso n=17
Edad(años), Media(DE)	7.3(4.31)	6.2
Masculino, n(%)	23(54.8)	12(70.6)
Algún grado de desnutrición, n(%)	16(38.1)	5(29.4)
Estado de la Enfermedad, n(%)		
Actividad	37(88.1)	12(70.6)
Recaída	5(11.9)	5(29.4)
Remisión	0(0)	0(0)
Fase del tratamiento de LLA al momento de la CN, n(%)		
Inducción a la remisión	20(48%)	7(41)
Consolidación	1(2)	2(12)
Mantenimiento	21(50%)	5(29)
Nuevo diagnostico	0(0)	3(18)
Comorbilidades infecciosas, n(%)		
Infección virus respiratorios	1(2.4)	3(17.6)
Infección bacteriana	6(14.3)	6(35.3)
Infección micótica invasiva	3(7.1)	0(0)
Infección oportunista	1(2.4)	1(5.9)
Más de una	2(4.8)	2(11.8)
Ninguna	29(69)	5(29.4)
Gravedad del paciente al ingreso, n(%)		
Sin sepsis	12(28.6)	14(82.4)
Sepsis	5(11.9)	2(11.8)
Choque séptico	25(59.5)	1(5.9)
Síntomas al ingreso		
Dolor abdominal, n(%)		
Hemiabdomen derecho	2(4.8)	0(0)
Hemiabdomen izquierdo	1(2.4)	0(0)
Mesogastrio	12(28.6)	1(5.9)
Epigastrio	3(7.1)	0(0)
Generalizado	13(31)	7(41.2)
Sin dolor	11(26.2)	9(52.9)

Evacuaciones diarreicas, n (%)		
Sin moco ni sangre	18(42.9)	6(49.7)
Con moco	6(14.3)	2(13.6)
Con sangre	4(9.5)	3(11.9)
Con moco y sangre	1(2.4)	2(5.1)
Sin diarrea	13(31)	4(28.8)
Vómito, n(%)		
Con vòmito	17(40.5)	2(11.8)
Sin vòmito	25(59.5)	15(88.2)
Fiebre, n(%)		
Con fiebre	29(69)	6(35.3)
Sin fiebre	13(31)	11(64.7)
Laboratorio e imágenes, n(%)		
Cuenta de Leucocitos, Media(DE)	972.8(1479)	4576(6480)
Grado de neutropenia al diagnóstico, n(%)		
Sin neutropenia	2(4.8)	0(0)
Leve	1(2.4)	0(0)
Moderada	6(14.3)	6(35.3)
Grave	33(78.6)	11(64.7)
Imágenes solicitadas con fin diagnóstico, n (%)		
Radiografía de abdomen	2(4.8)	2(11.8)
TAC de abdomen	20(47.6)	9(52.9)
Radiografía y TAC abdominal	17(40.5)	3(17.6)
USG y TAC abdominal	2(4.8)	0(0)
Ninguna	1(2.4)	3(17.6)
Hallazgos tomográficos, n (%)		
Engrosamiento mayor a 4mm	21(53.8)	7(58.3)
Engrosamiento no especificado	8(20.5)	3(25)
Proceso inflamatorio inespecifico	3(7.7)	1(8.3)
Ninguno	7(17.9)	1(8.3)

Tabla 1. Características de los 46 pacientes, comparando los que ingresaron con el diagnóstico de CN y a parte los que se diagnosticaron a lo largo de la hospitalización.

Comorbilidad no infecciosa	Frecuencia (%)	Comorbilidad infecciosa	Frecuencia (%)
Gastrointestinales	22	Infección virus respiratorios	6.8
Cardiovasculares	11.9	Infección bacteriana	20.3
Endocrinológicas	10.2	Infección micótica invasiva	5.1
Genéticos	3.40	Infección oportunista	3.4
Hematológicas	6.80	Más de una	6.8
Metabólicas	22	Ninguna	57.6
Nefrológicas	5.10	Total	100.0
Neumológicas	15.30		
Neurológicas	22		
Reumatológicas	0		
Ninguna	32.20		

Tabla 2. Comorbilidades infecciosas y no infecciosas asociadas a la LLA al diagnóstico de CN.

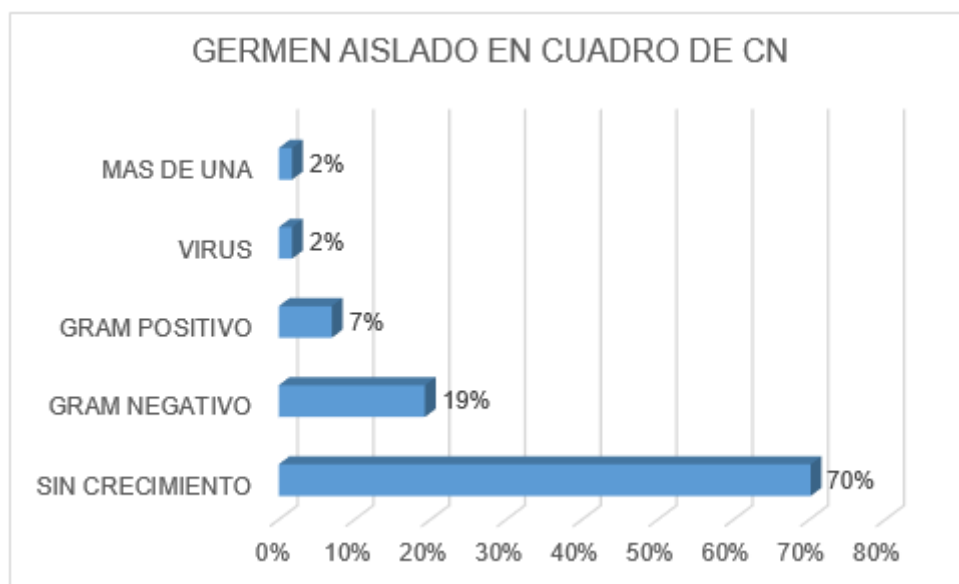


Gráfico 1. Gérmenes aislados en los hemocultivos tomados al diagnóstico de CN en pacientes con LLA.

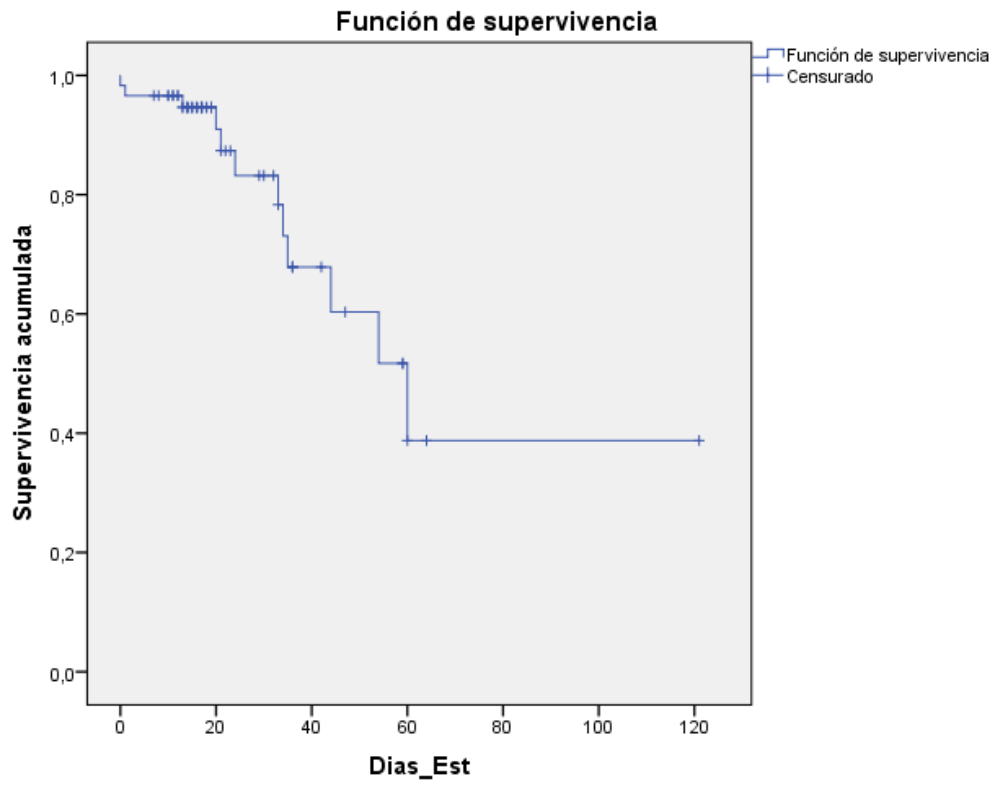


Gráfico 2. Estimación de supervivencia en pacientes con CN.