



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN**

**Factores asociados a colectomía de urgencia en pacientes con  
colitis neutropénica**

**TESIS**

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

**PRESENTA:**

**DR. MARIO EDUARDO TREJO AVILA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. OMAR VERGARA FERNÁNDEZ**

**CO-TUTOR DE TESIS:**

**DR. NOEL SALGADO NESME**

**Ciudad de México, 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**"Factores Asociados a Colectomía de Urgencia en Pacientes con Colitis Neutropénica"**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

**DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. OMAR VERGARA FERNÁNDEZ**

Profesor Titular del Curso de Coloproctología

Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. NOEL SALGADO NESME**

Profesor Adjunto del Curso de Coloproctología

Co-tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. MARIO EDUARDO TREJO AVILA**

Médico Residente de Coloproctología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres y a mis hermanos, quienes me han acompañado, guiado y apoyado durante toda mi formación humana, académica y médica

A mi novia Katya Bozada, quién estuvo conmigo desde el riguroso proceso de selección, durante las agotadoras jornadas y guardias quirúrgicas, y en todo el proceso académico durante la subespecialidad

Al Dr. Omar Vergara y al Dr. Noel Salgado por permitirme ser parte del equipo y enseñarme el arte médico-científico-quirúrgico de la cirugía de colon y recto en el Instituto.

## INDICE

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. MATERIAL Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIONES
7. REFERENCIAS
8. TABLA 1
9. TABLA 2
10. TABLA 3

# **Factores asociados a colectomía de urgencia en pacientes con colitis neutropénica**

Mario Eduardo Trejo-Avila, Omar Vergara-Fernández, Noel Salgado-Nesme

Departamento de Cirugía de Colon y Recto. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México.

## **1. RESUMEN**

### **Antecedentes**

La colitis neutropénica (CN) es una complicación severa que se presenta en el contexto de neutropenia. La CN se caracteriza por ulceración segmentaria de la mucosa, inflamación transmural, y necrosis del colon. Los factores clínicos que se asocian a la necesidad de intervención quirúrgica de urgencia (colectomía de urgencia) no han sido descritos en la literatura médica hasta el momento.

### **Objetivo**

El presente estudio tiene el objetivo de describir los factores clínicos de los pacientes con colitis neutropénica que requieren colectomía de urgencia.

### **Métodos**

Todos los pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, entre Noviembre del 2009 a Mayo del 2018, con el diagnóstico de colitis neutropénica, fueron incluidos y analizados sus expedientes de forma retrospectiva. Expedientes con datos incompletos fueron eliminados del estudio. Se utilizó un análisis univariado y

multivariado con regresión logística para determinar los factores clínicos asociados a colectomía de urgencia.

### **Resultados**

Se incluyeron un total de 39 pacientes con el diagnóstico de CN. Todos los pacientes incluidos tenían alguna enfermedad hematológica de base que precipitó el evento de neutropenia. De los 39 pacientes incluidos, 30 (76.9%) pacientes recibieron tratamiento médico conservador y 9 (23.1%) de los pacientes requirieron colectomía de urgencia. No se encontraron diferencias en cuanto a la distribución de sexo, edad o comorbilidades, entre los dos grupos. Las siguientes condiciones clínicas se asociaron a la necesidad de colectomía de urgencia: distensión abdominal (Razón de Momios RM= 12,  $p=0.027$ ), falla hemodinámica (RM= 6,  $p=0.042$ ), falla respiratoria (RM= 17.5,  $p=0.002$ ), falla orgánica múltiple (RM= 9.6,  $p=0.012$ ), y aquellos pacientes que requirieron tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (RM= 11.5,  $p=0.007$ ). La presencia de falla respiratoria fue el único factor de riesgo independiente que se encontró en el análisis multivariado. La mortalidad hospitalaria para los pacientes que requirieron solo tratamiento médico fue de 13.3% en comparación con 44.4% en los pacientes que requirieron colectomía de urgencia ( $p=0.043$ ).

### **Conclusiones**

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes fueron tratados de forma conservadora. Aquellos pacientes que desarrollaron alguna falla orgánica o que requirieron ingresar a la unidad de cuidados intensivos, tuvieron mayor probabilidad de requerir colectomía de urgencia. Basándonos en lo anterior, se sugiere una valoración quirúrgica temprana, y de preferencia previo al desarrollo de fallas orgánicas.

## 2. INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances actuales en su prevención, el desarrollo de neutropenia y fiebre sigue siendo una causa de morbilidad importante en pacientes que requieren quimioterapia [1]. Antiguamente llamada "tiflitis" (del griego *typhlon*, o ciego), la colitis neutropénica (CN) es una complicación grave en los pacientes con neutropenia. La CN se caracteriza por la ulceración segmentaria de la mucosa, así como inflamación intramural con necrosis intestinal (especialmente en la región del ileon distal, ciego y colon ascendente) [2, 3]. La CN fue descrita por primera vez en la década de 1970s, como una complicación de los tratamientos de leucemias en niños [4-6]. Se ha descrito que ocurre más frecuentemente posterior a los esquemas de quimioterapia intensivos en las leucemias agudas [7]. La incidencia actual de la CN es desconocida, aunque se reporta una frecuencia de presentación del 0.8 al 26% [2, 3, 7]. La CN es considerada como la infección gastrointestinal más común relacionada a la neutropenia [8].

La fisiopatogenia de la CN aún no ha sido definida de forma definitiva [8]. Los mecanismos patogénicos propuestos son: la presencia de inmunosupresión secundaria a la neutropenia, citotoxicidad inducida por quimioterapia, infiltración tumoral, y reacción inflamatoria [2, 3]. Se cree que los mecanismos anteriormente descritos conducen a una lesión de la mucosa intestinal, con pérdida de la función de barrera de la mucosa y traslocación bacteriana [2, 3]. Posterior a la invasión microbiana, la producción y liberación de endotoxinas conduce a inflamación, edema, ulceración, necrosis transmural, perforación, peritonitis con sepsis abdominal, y finalmente choque séptico [8].



En un meta-análisis reciente, la mortalidad global estimada de CN fue de 42.2% (IC 95%= 40.2-44.2), aparte describieron que la cirugía no elevaba la mortalidad en comparación con el tratamiento médico conservador [2]. En el abordaje terapéutico más frecuente, en los casos en los que el tratamiento conservador no es exitoso, la indicación de proceder con tratamiento quirúrgico debe realizarse de forma temprana, incluso antes de la regeneración de la médula ósea o normalización de los niveles de neutrófilos [9]. Otras indicaciones claras de tratamiento quirúrgico son: perforación intestinal, sangrado gastrointestinal masivo, o si se presenta algún otro problema concomitante que requiera abordaje quirúrgico [2, 10].

Los resultados del tratamiento quirúrgico nunca han sido evaluados con los resultados obtenidos con el tratamiento médico conservador, además las indicaciones actuales de cirugía resultan ambiguas y con muy escasa evidencia científica [2]. Los predictores de falla al tratamiento médico no han sido descritos aun. También falta evidencia científica que nos ayude a determinar el tiempo óptimo para la cirugía, los factores de riesgo que tienen los pacientes que requieren cirugía, y el pronóstico posterior a la cirugía. La mayoría de las recomendaciones terapéuticas actuales están basadas en su mayor parte en opiniones de paneles de expertos [10].

El objetivo del presente estudio es describir los factores clínicos presentes en los pacientes que requieren colectomía de urgencia para el tratamiento de la colitis neutropénica.

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio retrospectivo, en el cual todos los pacientes se identificaron y se analizaron usando su número de registro hospitalario. Todos aquellos pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad), que se hospitalizaron en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México, con el diagnóstico de colitis neutropénica entre Noviembre de 2009 a Mayo de 2018, fueron incluidos en el estudio. Los pacientes que cumplieran con los requisitos de

inclusión previos, pero cuyos datos en el expediente clínico estaban incompletos, se eliminaron del análisis.

El diagnóstico de neutropenia se definió como una cuenta de neutrófilos absoluta (CNA) menor de 1000 células/ $\mu\text{L}$  [1]. Aquellos pacientes con una CNA  $<500$  células/ $\mu\text{L}$  o con una CNA que se espera que disminuya a menos de 500 células/ $\mu\text{L}$  en las siguientes 48 horas, fueron clasificados como neutropenia severa. Aquellos pacientes con CNA  $<100$  células/ $\mu\text{L}$ , se clasificaron como neutropenia profunda [1, 11].

La fiebre y neutropenia se definió como una única medición de temperatura oral o en membrana timpánica de  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  o una temperatura de  $>38^{\circ}\text{C}$  por un lapso mayor de 1 hora [1, 11].

La colitis neutropénica se definió como la presencia de fiebre y neutropenia con dolor abdominal (por lo menos de 3/10 usando la escala visual análoga [EVA]) y con engrosamiento de la pared del colon valorado por tomografía computada de abdomen ( $>4$  mm en cortes transversales y en un segmento mayor a 30 mm longitudinales) [7].

Todos los pacientes se evaluaron de acuerdo al *"Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Febrile Neutropenia Risk Stratification Index"*. Los pacientes incluidos en el estudio tuvieron una puntuación de MASCC menor a 21 [12].

Dentro de las variables analizadas en el estudio se revisaron la edad ( $<50$  años y  $\geq 50$  años), el sexo, y la enfermedad hematológica subyacente. La presencia de comorbilidades se evaluó utilizando el índice de comorbilidad de Charlson (CCI) [13]. Los pacientes incluidos en el presente estudio recibieron quimioterapia dentro de los 6 meses previos o tenían alguna síndrome conocido de insuficiencia de médula ósea con neutropenia [1].

Se analizaron los siguientes síntomas y signos: diarrea ( $>3$  movimientos intestinales al día), dolor abdominal agudo (EVA  $>3$ ), náusea o vómito, sangrado de tubo digestivo bajo agudo (hematoquecia o rectorragia), fiebre (temperatura  $\geq 38^{\circ}$ ), distensión abdominal (determinada por el cirujano a la exploración física), y los signos de irritación peritoneal (rebote, rigidez involuntaria).

Los estudios de laboratorio a su ingreso al servicio de urgencias fueron estudiados, e incluyeron los valores de citometría hemática completa, CNA, y albúmina. Los resultados de los hemocultivos tomados en urgencias (<72) y las pruebas en heces (incluida la toxina de *Clostridium difficile*), fueron evaluados. Todos los pacientes tenían una tomografía computada de abdomen. Para fines de variables se incluyó el segmento del colon afectado (colon derecho, colon izquierdo o involucro pancolónico), así como la presencia de aire libre en cavidad abdominal.

La severidad de la enfermedad se estableció teniendo en cuenta los siguientes parámetros: ingreso a la unidad de cuidados intensivo (UCI), falla hemodinámica /cardiovascular (hipotensión sistólica persistente  $\leq 100$  mmHg, o presión arterial media  $< 70$  mm Hg), insuficiencia respiratoria (taquipnea  $\geq 22$ /min, o  $PaO_2/FiO_2 < 400$ ), insuficiencia renal (Creatinina  $> 1.2$ , gasto urinario de  $< 500$  mL/24 h), alteración en el estado mental (escala de coma de Glasgow  $< 14$ ), falla hepática (bilirrubina total  $> 1.2$  mg/dL), falla orgánica múltiple ( $\geq 3$  fallas orgánicas durante  $\geq 72$  horas), y tratamiento con ventilación mecánica y vasopresores (por lo menos durante 1 hora) [14].

La frecuencia y las causas de mortalidad intra-hospitalaria atribuida al evento de CN o alguna de sus complicaciones fue revisada y analizada.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron valorados y abordados por un equipo multidisciplinario conformado por internistas, hematólogos, oncólogos, infectólogos, intensivistas, cirujanos generales y colorrectales. Todos los pacientes recibieron el tratamiento médico de acuerdo a las guías de práctica clínica actuales, y comprendía el soporte vital, reposo intestinal (con nutrición parenteral según la necesidad), y antibióticos de amplio espectro [1, 11, 15]. La administración de antivirales y antifúngicos fue determinada de acuerdo al riesgo de cada paciente [1, 11]. Todos los procedimientos quirúrgicos realizados fueron considerados de urgencia. Todas las cirugías se realizaron mediante laparotomía, y fueron supervisadas o realizadas por cirujanos colorrectales. Las variables quirúrgicas incluidas en el estudio incluyeron: tipo de procedimiento

(colectomía segmentaria o total), morbilidad postoperatoria y mortalidad postoperatoria intrahospitalaria.

Los pacientes fueron categorizados en dos grupos, dependiendo del tipo de tratamiento que requirieron. Aquellos pacientes que no requirieron cirugía conformaron el grupo de tratamiento médico. Los pacientes que requirieron colectomía de urgencia debido a CN o alguna de las complicaciones asociadas a CN, conformaron el grupo de tratamiento quirúrgico. Las variables previamente descritas fueron dicotomizadas y comparadas entre estos dos grupos.

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas fueron presentados como totales (n), las proporciones como porcentajes (%), y las variables continuas se expresaron como medias y desviación estándar ( $\pm$  DE). Las variables categóricas fueron comparadas utilizando la prueba de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas fueron contrastadas con la prueba de t de Student. Todas las pruebas se analizaron a dos colas y se utilizó un alfa de 0.05.

Aquellos pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico (colectomía de urgencia) fueron comparados con los pacientes que solo recibieron tratamiento médico. Se llevo a cabo el análisis de regresión logística binomial univariado. Aquellas variables con un valor de p menor a 0.10 en el análisis univariado fueron consideradas como potenciales factores predictores (predictores de colectomía de urgencia) y se ingresaron en el modelo de regresión logística multivariada. Aquellas variables que resultaban con el menor valor de riesgo, fueron consideradas las variables de referencia (RM= 1.0). Las razones de momios (RM) y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) fueron calculados. Todos los valores de p se calcularon a dos colas, y un valor de p <0.05 fue considerado como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se llevo a cabo con el programa SPSS Version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, NY).

#### 4. RESULTADOS

Nuestros criterios de selección nos permitieron identificar, incluir y analizar 39 casos de colitis neutropénica. La colectomía de urgencia fue necesaria en 9 (23.1%) pacientes, y en 30 (76.9%) de los pacientes el tratamiento fue médico conservador. No se encontraron diferencias entre los grupos al comparar el sexo, edad, y el índice de comorbilidad de Charlson (**Tabla 1**). Todos los pacientes incluidos tenían una enfermedad hematológica. La leucemia linfoblástica aguda fue el diagnóstico hematológico primario más frecuente (43.3% de los pacientes en el grupo de tratamiento médico y en 33.3% de los pacientes que requirieron colectomía urgente,  $p=0.711$ ).

La forma de presentación clínica con la frecuencia de los signos y síntomas se presentan en la **Tabla 1**. Las variables clínicas en las que se encontraron diferencias entre el grupo de tratamiento médico y el grupo de tratamiento quirúrgico fueron: la presencia de signos de irritación peritoneal a la exploración física (0 vs. 55.6%,  $p<0.001$ ), distensión abdominal (40 vs. 88.9%,  $p=0.010$ ), y aire libre intraperitoneal en la tomografía computada (0 vs. 33.3%,  $p=0.001$ ).

Los resultados de laboratorio al ingreso al área de urgencias tuvieron valores similares entre los dos grupos (**Tabla 1**). La media de CNA (cel/ $\mu$ L) fue de 145.1 (DE  $\pm 136$ ) en el grupo médico y de 117.7 ( $\pm 88.4$ ) en el grupo quirúrgico ( $p=0.575$ ). Se encontró una tendencia hacia la neutropenia profunda en los dos grupos.

Los hemocultivos resultaron positivo en 13 (43.3%) de los pacientes en el grupo médico y en 4 (44.4%) de los pacientes en el grupo quirúrgico. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli*. Quince infecciones concomitantes se identificaron en 11 pacientes del grupo de tratamiento médico, incluyendo neumonía (n= 6), sinusitis aguda (n= 3), infecciones en la cavidad oral (n= 3), infecciones cutáneas o tejidos blandos (n= 2), y absceso esplénico (n = 1). Mientras que en el grupo de tratamiento quirúrgico se encontraron 4 infecciones concurrentes, incluyendo neumonía (n= 3), e infecciones de tejidos blandos (n= 1).

Una proporción mayor de pacientes en el grupo que fue intervenido quirúrgicamente requirieron ingresar a la unidad de cuidados intensivos. Esos pacientes experimentaron una frecuencia mayor de eventos adversos preoperatorios como inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria, y falla orgánica múltiple (**Tabla 2**).

En el análisis univariado (**Tabla 3**), aquellos pacientes que desarrollaron distensión abdominal (OR= 12, p=0.027), falla hemodinámica o choque (OR= 6, p=0.042), falla respiratoria (OR= 17.5, p=0.002), falla orgánica múltiple (OR= 9.6, p=0.012), necesitaron vasopresores (OR= 12, p=0.027) o ventilación mecánica (OR= 17.5, p=0.002), y si requirieron ingresar a la unidad de cuidados intensivos (OR= 11.5, p=0.007), tuvieron mayor probabilidad de requerir colectomía de urgencia.

En el análisis multivariado, el único factor clínico preoperatorio que se asoció significativamente con la necesidad de colectomía de urgencia fue el desarrollo de falla respiratoria y necesidad de ventilación mecánica (OR= 17.5, 95% CI: 2.76-110.37, p=0.002).

Los procedimientos quirúrgicos que se llevaron a cabo comprendieron colectomía segmentaria (n= 6, 66.7%) y colectomía total abdominal (n=3, 33.3%). En todos los pacientes fue necesario dejar una stoma terminal. Las complicaciones postquirúrgicas incluyeron: complicaciones menores de la herida quirúrgica (n =2), íleo prolongado (n= 2), y choque séptico (n= 2).

Siete pacientes (77.7%) en el grupo quirúrgico fueron ingresados a la UCI de forma prequirúrgica, y ocho (88.8%) requirieron cuidados intensivos en el cuidado postquirúrgico.

La mortalidad total de toda la población incluida en el estudio fue de 20.5%. La mortalidad posterior a la colectomía de urgencia fue de 44.4% y la mortalidad posterior a tratamiento médico fue de 13.3%. Las causas de muerte posteriores a la colectomía fueron: choque séptico y falla

orgánica múltiple en los 4 pacientes. Y las causas de muerte en el grupo de tratamiento médico fueron: neumonía asociada al ventilador (n= 3), y choque séptico abdominal (n= 1).

## 5. DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo se encontró que los pacientes que desarrollaban distensión abdominal, falla hemodinámica, falla respiratoria, falla orgánica múltiple, y requerían ingreso a la unidad de cuidados intensivos, fue mas probable que requirieran colectomía de urgencia.

Observamos que la mortalidad posterior a la colectomía de urgencia fue del 44.4%. Basándonos en estos resultados, creemos que se debe tratar de realizar los procedimientos quirúrgicos antes de que los pacientes presenten estado de choque o falla orgánica, para tratar de disminuir la alta mortalidad asociada a la colectomía de urgencia.

Los pacientes con fiebre y neutropenia debe ser tratados como una emergencia médica, y requieren atención médica inmediata. La CN es una complicación potencialmente letal de los esquemas de quimioterapia, sobre todo en pacientes con tumores sólidos, hematológicos o padecimientos linfoproliferativos [8]. Otras condiciones que se han relacionado al desarrollo de CN son la anemia aplásica, la neutropenia cíclica, el uso de terapias inmunomoduladoras y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [8].

Gorschluter et al., propuso la definición de CN más ampliamente aceptada [7]. Dicha definición incluye la presencia de fiebre, dolor abdominal, y engrosamiento de la pared intestinal observada por ultrasonido o tomografía. El estándar de oro para el diagnóstico de la CN es la evaluación histopatológica, aunque ésta no es muy útil en el contexto de las decisiones clínicas [3, 7].

El abordaje médico inicial sugerido para pacientes con sospecha de CN incluye la toma de hemocultivos (para aerobios, anaerobios y hongos), toxina de *C. difficile*, y tomografía de abdomen

[2, 10]. Los hallazgos en tomografía computada compatibles con CN incluye la presencia de engrosamiento difuso de la pared del colon, edema intramural o hemorragia, liquido libre paracolónico, plantones inflamatorios, aire libre intraperitoneal y *pneumatis intestinalis* [8, 16]. Cartoni et al. [17], reportó una asociación entre el grosor de la pared del colon y la tasa de mortalidad, encontrando que en pacientes con grosor de más de 10 mm se asocia una mortalidad del 60%, mientras que en pacientes con engrosamiento menor a 10 mm se asocia a una mortalidad del 4.2%.

El tratamiento médico inicial consiste en reposo intestinal con ayuno, reanimación con líquidos parenterales, nutrición parenteral total, y antibioticoterapia de amplio espectro. El empleo de antifúngicos es razonable en el contexto de neutropenia profunda, aunque las guías actualmente publicadas no proveen una recomendación fuerte para su empleo rutinario [11]. Un punto importante en caso de requerir procedimientos invadidos es la corrección de la trombocitopenia y de las alteraciones de la coagulación [16]. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) debe ser considerado en pacientes con fiebre y neutropenia que se encuentran con alto riesgo de complicaciones asociadas a infecciones, o quienes tienen factores pronósticos de pobres resultados clínicos [18].

La CN se manifiesta con un amplio espectro de la enfermedad que va desde la inflamación leve y autolimitada de la pared del colon hasta la inflamación fulminante con necrosis y perforación [19]. Shamberger et al. [20], propuso una serie de criterios para determinar la necesidad de intervención quirúrgica en CN, estos incluían sangrado gastrointestinal persistente, aire libre intraperitoneal compatible con perforación intestinal, deterioro clínico a pesar de tratamiento médico óptimo, y la presencia de otra indicación quirúrgica como apendicitis o colecistitis aguda concomitante. Otras complicaciones potenciales reportadas son: la presencia de fístula intestinal, pseudo-obstrucción, íleo, y formación de abscesos intraabdominales [6-8, 19-22].

La región ileo-cecal es la porción mas vulnerable para desarrollar CN, muy probablemente relacionado a la abundante cantidad de tejido linfoide, el desarrollo de estasis de material intestinal, la habilidad de distenderse, y la relativa poca vascularidad [3]. En nuestro grupo de pacientes, la



región más afectada fue el colon derecho (o región ileo-cecal) afectada en el 60% de los pacientes en tratamiento médico y en el 55.6% de los pacientes del grupo quirúrgico. La afectación pancolónica se observó en el 30% y 33.3% de los pacientes del grupo médico y quirúrgico, respectivamente. Consideramos que definir la zona de mayor afectación de la enfermedad nos confiere información importante para la toma de decisiones a la hora de planear el tratamiento quirúrgico.

En lo encontrado en nuestro análisis multivariado, los pacientes en quienes fue necesaria la colectomía de urgencia desarrollaron por lo menos una falla orgánica y la mayoría de los pacientes requirieron ingresar a la UCI antes de tomar la decisión de operarlos. Consideramos que la decisión de operar a los pacientes se tomó cuando ya se encontraban demasiado graves o con un grado de enfermedad avanzada. Basándonos en la severidad de la CN, creemos apropiado que se debe realizar una valoración temprana por parte del servicio de cirugía, para que en conjunto con el equipo de tratamiento médico (internistas, intensivistas, hematólogos, infectólogos) se identifique a aquellos pacientes en riesgo de desarrollar falla orgánica múltiple.

En nuestro estudio encontramos una diferencia en la tasa de mortalidad de pacientes que requirieron tratamiento médico y en aquellos en los que fue necesario realizar una colectomía de urgencia. Esta sutil diferencia entre la cantidad de muertes entre los dos grupos, lo podríamos atribuir al procedimiento quirúrgico, a la gravedad con la que ingresan a los pacientes a quirófano, a la falla al tratamiento médico máximo, etcétera. Sin embargo, no podemos realizar conclusiones adecuadas sobre mortalidad ya que nuestro estudio no se enfoca en comparar las causas de muerte. En un meta-análisis reciente, el realizar cirugía abdominal en pacientes con CN no se asociaba a malos resultados, e inclusive se asoció a resultados favorables para los pacientes, en comparación al tratamiento médico conservador con una RM de 0.41 (IC 95% = 0.23-0.74; p = 0.003) [2].

Según lo reportado en la literatura médica, la mayoría de los médicos que tratan CN son renuentes a elegir la cirugía como una de las primeras opciones de tratamiento [2], sin embargo, tomando en

cuenta los resultados del estudio creemos que dejar la cirugía como el último eslabón del algoritmo terapéutico puede ser perjudicial para los pacientes. Saillard et al [2], encontró que la cirugía en pacientes con CN no era perjudicial, a pesar de la malignidad subyacente, el tiempo de evolución y la presencia de neutropenia a la hora de la cirugía. Estos hallazgos sugieren que la cirugía no debe de ser retrasada hasta que resuelva por completo la neutropenia. A pesar de los resultados alentadores de algunos estudios, debemos tomar con cautela los resultados, ya que todos los estudios tienen un riesgo alto de sesgo. En nuestra opinión, quedan muchas preguntas clínicas por contestar. Algunas de esas preguntas son: la definición de falla al tratamiento médico, identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar CN, cuál es el riesgo de recurrencia de CN, que predictores de falla al tratamiento médico existen, etc.

En cuanto al tratamiento quirúrgico de la CN, el estándar quirúrgico es la cirugía abierta con resección de todo el segmento intestinal afectado y con formación de estoma [6-8, 19-26]. La mayoría de los pacientes no son candidatos para anastomosis primaria, esto porque se encuentran en un estado de inmunocompromiso severo, además del posible choque séptico, aunque lo anterior no ha sido demostrado en ningún estudio [16, 19].

Algunos grupos han sugerido solo realizar una ileostomía de derivación para los casos de enfermedad pan-colónica, sin embargo la evidencia de esta estrategia es casi nula [19]. El drenaje de los tejidos necróticos sin resección, aunque alguna vez considerado, actualmente no se sugiere [16, 19, 25]. Otro rubro poco explorado es el papel que tiene la cirugía laparoscópica en esta enfermedad [8]. Como podemos apreciar la evidencia del tratamiento quirúrgico de esta enfermedad es sumamente escasa.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones metodológicas que vale la pena mencionar. La principal limitación es que es un estudio retrospectivo y observacional, con un tamaño de muestra pequeño, y con datos obtenidos de una sola institución. Aunque se llevó a cabo una regresión logística

multivariable, el tamaño de muestra se considera demasiado pequeño para lograr obtener resultados concluyentes. Sin embargo, los resultados obtenidos en la regresión logística univariada nos pueden dar una idea de los factores clínicos asociados a la necesidad de colectomía de urgencia en esta población. A pesar de estas limitaciones, este trabajo es el primer estudio en el que se evalúan los factores clínicos presentes en los pacientes que requirieron colectomía de urgencia por colitis neutropénica. Creemos que nuestros resultados pueden ayudar a la toma de decisiones a cirujanos generales y colorrectales que se enfrenten a este mórbido padecimiento.

## 6. CONCLUSIONES

En nuestro estudio, aquellos pacientes que desarrollaron alguna falla orgánica o que requirieron ingresar a la unidad de cuidados intensivos, tuvieron mayor probabilidad de requerir colectomía de urgencia. Basado en la severidad de esta enfermedad, y en la alta tasa de mortalidad encontrada en los pacientes intervenidos quirúrgicamente de urgencia, se sugiere una valoración temprana por parte del equipo de cirugía antes de que los pacientes desarrollen alguna grado de falla orgánica.

## 7. REFERENCIAS

1. Keng MK, Sekeres MA (2013) Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep* 8:370-378.
2. Saillard C, Zafrani L, Darmon M, et al (2018) The prognostic impact of abdominal surgery in cancer patients with neutropenic enterocolitis: a systematic review and meta-analysis, on behalf the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). *Ann Intensive Care* 8:47.
3. Sachak T, Arnold MA, Naini BV, et al (2015) Neutropenic enterocolitis: new insights into a deadly entity. *Am J Surg Pathol* 39:1635-1642.
4. Moir DH, Bale PM (1976) Necropsy findings in childhood leukaemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. *Pathology* 8:247-258.
5. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, Singleton EB (1970) Typhlitis: a complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol* 109:341-350.

6. Song HK, Kreisel D, Canter R, Krupnick AS, Stadtmauer EA, Buzby G (1998) Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. *Arch Surg* 133:979-982.
7. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, et al (2005) Neutropenic enterocolitis in adults: Systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 75:1-13.
8. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR, Barie PS (2009) Neutropenic enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt)* 10:307-314.
9. Hohenberger P, Buchheidt D (2005) Surgical interventions in patients with hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 55:83-91.
10. Portugal R, Nucci M (2017) Typhlitis (neutropenic enterocolitis) in patients with acute leukemia: a review. *Expert Rev Hematol* 10:169-174.
11. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52:56-93.
12. Uys A, Rapoport BL, Anderson R (2004) Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* 12:555-560.
13. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J (1994) Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 47:1245-1251.
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801-810.
15. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, et al (2012) National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 10:1412-1445.
16. Rodrigues FG, Da Silva G, Wexner SD (2017) Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* 23:42-47.
17. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, et al (2001) Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 2001 19:756-761.
18. Smith TJ, Bohlke K, Armitage JO (2015) Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Oncol Pract* 11:511-513.
19. Moir CR, Scudamore CH, Benny WB (1986) Typhlitis: Selective surgical management. *Am J Surg* 151:563-566.
20. Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH (1986) The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 57:603-609.
21. Kunkle JM, Rosenthal D (1986) Management of the ileocecal syndrome. *Dis Colon Rectum* 29:196-199.

22. Tokar B, Aydogdu S, Pasaoglu O, Ilhan H, Kasapoglu E (2003) Neutropenic enterocolitis: is it possible to break vicious circle between neutropenia and the bowel wall inflammation by surgery? *Int J Colorectal Dis* 18:455-458.
23. Williams N, Scott ADN (1997) Neutropenic colitis: a continuing surgical challenge. *Br J Surg* 84:1200-1205.
24. Cunningham SC, Fakhry K, Bass BL, Napolitano LM (2005) Neutropenic enterocolitis in adults: case series and review of the literature. *Dig Dis Sci* 50:215-220.
25. Koea AB, Shaw JHF (1989) Surgical management of neutropenic enterocolitis. *Br J Surg* 76:821-824.
26. Alt B, Glass NR, Sollinger H (1985) Neutropenic enterocolitis in adults. Review of the literature and assessment of surgical intervention. *Am J Surg* 149:405-408.

**Tabla 1.** Comparación entre las variables demográficas generales y comorbilidades de los pacientes hospitalizados con colitis neutropénica

	Grupo de tratamiento médico (n= 30)	Grupo de tratamiento quirúrgico (n= 9)	P < 0.05
Sexo			0.292
Femenino	14 (46.7)	6 (66.7)	
Masculino	16 (53.5)	3 (33.3)	
Edad, n (%)			0.107
<50 años	22 (73.3)	4 (44.4)	
≥50 años	8 (26.7)	5 (55.6)	
Diagnóstico hematológico, n (%)			
Leucemia linfoblástica aguda	13 (43.3)	3 (33.3)	0.711
Leucemia mieloide aguda	5 (16.6)	3 (33.3)	0.354
Anemia aplásica	1 (3.3)	0	1.000
Linfomas	8 (26.6)	1 (11.1)	0.654
Leucemia mieloide crónica	0	2 (22.2)	0.048
Síndrome mielodisplásico	1 (3.3)	0	1.000
Neutropenia cíclica	1 (3.3)	0	1.000
Mieloma múltiple	1 (3.3)	0	1.000
Índice de Comorbilidad de Charlson, n (%)			0.884
2	24 (80)	7 (77.8)	
≥3	6 (20)	2 (22.2)	
Diarrea, n (%)			0.907
No	14 (46.7)	4 (44.4)	
Si	16 (53.3)	5 (55.6)	
Nausea/Vómito, n (%)			0.674
No	19 (63.3)	5 (55.6)	
Si	11 (36.7)	4 (44.4)	
Sangrado digestivo bajo, n (%)			0.043
No	26 (86.7)	5 (55.6)	
Si	4 (13.3)	4 (44.4)	
Distensión abdominal, n (%)			0.010
No	18 (60)	1 (11.1)	
Si	12 (40)	8 (88.9)	
Peritonitis, n (%)			<0.001
No	30 (100)	4 (44.4)	
Si	0	5 (55.6)	

Cuenta de neutrófilos absoluta (células/ $\mu$ L), media (DE)	145.1 (136)	117.7 (88.4)	0.575
Neutropenia, n (%)			0.907
Severa	14 (46.7)	4 (44.4)	
Profunda	16 (53.3)	5 (55.6)	
Tratamiento con GCS-F, n (%)			0.277
Si	25 (83.3)	6 (66.7)	
No	5 (16.7)	3 (33.3)	
Laboratorios al ingreso,			
Leucocitos, media (DE)	0.72 (0.7)	0.41 (0.6)	0.243
Hemoglobina, media (DE)	8.94 (2.6)	8.17 (1.5)	0.415
Plaquetas, media (DE)	107.3 (157.4)	33.0 (54.5)	0.176
Albúmina <3 g/dL, n (%)	17 (56.6)	7 (77.8)	0.253
Segmento de colon afectado, n (%)			0.972
Colon Derecho	18 (60)	5 (55.6)	
Colon Izquierdo	3 (10)	1 (11.1)	
Pancolónico	9 (30)	3 (33.3)	
Engrosamiento de la pared colónica (mm), media (DE)	5.16 (0.98)	5.77 (1.09)	0.120
Aire libre intraperitoneal, n (%)			0.001
No	30 (100)	6 (66.7)	
Si	0	3 (33.3)	
Bacteremia/fungemia			0.952
No	17 (56.7)	5 (55.6)	
Si	13 (43.3)	4 (44.4)	
Aislamientos por hemocultivo, n (%)			
Negativo	17 (56.7)	5 (55.6)	1.000
Escherichia coli	8 (26.6)	2 (22.2)	1.000
Escherichia coli-BLEE	2 (6.6)	1 (11.1)	0.555
Klebsiella pneumoniae	1 (3.3)	1 (11.1)	0.413
Proteus mirabilis	1 (3.3)	0	1.000
Candida sp.	1 (3.3)	0	1.000
Aislamientos por coprocultivo, n (%)			
Negativo	24 (80)	7 (77.8)	1.000
Clostridium difficile	2 (6.6)	1 (11.1)	0.660
Campylobacter	1 (3.3)	0	1.000
Cryptosporidium	1 (3.3)	0	1.000

Otras infecciones, n (%)			0.674
No	19 (63.3)	5 (55.6)	
Si	11 (36.7)	4 (44.4)	
Neumonía	6	3	
Sinusitis Aguda	3	0	
Tejido blando	2	1	
Cavidad oral	3	0	
Absceso esplénico	1	0	
GCSF: granulocyte colony-stimulating factor, BLEE: beta lactamasa de espectro extendido			



**Tabla 2** Comparación de variables entre pacientes que recibieron tratamiento médico y pacientes con colectomía de urgencia

	<b>Grupo de tratamiento médico (n= 30)</b>	<b>Grupo de colectomía de urgencia (n= 9)</b>	<b>P &lt; 0.05</b>
Ingreso a UCI, n (%)			0.003
No	23 (76.7)	2 (22.2)	
Si	7 (23.3)	7 (77.8)	
Falla hemodinámica/CV, n (%)			0.030
No	19 (63.3)	2 (22.2)	
Si	11 (36.7)	7 (77.8)	
Estado mental alterado, n (%)			0.177
No	28 (93.3)	7 (77.8)	
Si	2 (6.7)	2 (22.2)	
Falla respiratoria, n (%)			<0.001
No	25 (83.3)	2 (22.2)	
Si	5 (16.7)	7 (77.8)	
Falla renal, n (%)			0.703
No	24 (80)	6 (66.7)	
Si	6 (20)	3 (33.3)	
Falla hepática n (%)			0.354
No	29 (96.7)	8 (88.9)	
Si	1 (3.3)	1 (11.1)	
FOM, n (%)			0.006
No	22 (73.3)	2 (22.2)	
Si	8 (26.7)	7 (77.8)	
Ventilación mecánica, n (%)			<0.001
No	25 (83.3)	2 (22.2)	
Si	5 (16.7)	7 (77.8)	
Vasopresor, n (%)			0.010
No	18 (60)	1 (11.1)	
Si	12 (40)	8 (88.9)	
Mortalidad intra-hospitalaria, n (%)			0.043
No	26 (86.7)	5 (55.6)	
Si	4 (13.3)	4 (44.4)	

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CV: cardiovascular; FOM: falla orgánica múltiple

**Tabla 3.** Regresión logística de factores asociados a colectomía de urgencia en pacientes con colitis neutropénica

<b>Factores predictores de colectomía de urgencia</b>	<b>RM (IC 95%)</b>	<b>Valor de P</b>
Distensión abdominal, n (%) No Si	1.0 12 (1.32-108.67)	0.027
STDB, n (%) No Yes	1.0 5.2 (0.96-28.02)	0.055
Ingreso a UCI, n (%) No Si	1.0 11.5 (1.93-68.51)	0.007
Falla hemodinámica/CV, n (%) No Si	1.0 6 (1.06-34.37)	0.042
Falla respiratoria, n (%) No Si	1.0 17.5 (2.78-110.37)	0.002
FOM, n (%) No Si	1.0 9.6 (1.64-56.37)	0.012
Ventilación mecánica, n (%) No Si	1.0 17.5 (2.76-110.37)	0.002
Vasopresor, n (%) No Si	1.0 12.0 (1.33-108.67)	0.027
La categoría de referencia tiene una RM de 1.00. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CV: cardiovascular; FOM: falla orgánica múltiple; STDB: sangrado de tubo digestivo bajo.		