



Colecistitis neutropénica

Daniel Jorge Alejandro Rojas-Rojas,* Mauricio de la Fuente-Lira†

Resumen

Introducción: Las infecciones abdominales en pacientes neutropénicos son complicaciones que conllevan un alto riesgo de mortalidad. Los pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia agresiva, son los afectados con mayor frecuencia y resulta un verdadero reto para el médico tratante determinar la causa de los síntomas abdominales. La colecistitis aguda neutropénica es una entidad rara que pone en riesgo la vida del paciente. **Caso clínico:** Presentamos el caso de una paciente de 29 años de edad, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, la cual recibe quimioterapia como parte del protocolo de trasplante autólogo de médula ósea. Desarrolla sepsis severa y colecistitis aguda neutropénica alitiásica. Se manejó de manera conservadora hasta revertir la mielosupresión y mejorar las condiciones generales para, posteriormente, realizar la colecistectomía de manera electiva (19 días después). La paciente es dada de alta tres días más tarde del Servicio de Cirugía en buenas condiciones. **Conclusiones:** Consideramos que este tipo de pacientes se benefician más con un tratamiento médico inicial y quirúrgico tardío, una vez conseguida la remisión de la neutropenia.

Palabras clave: Colecistitis, neutropenia, leucemia.

Summary

Background: Abdominal infections in neutropenic patients are complications with a high risk of mortality. Patients with leukemia who are under aggressive chemotherapy are more frequently affected. It is a diagnostic challenge for the physician to dissect the cause of abdominal symptoms. Acute neutropenic cholecystitis, a rare entity, is life threatening. **Clinical case:** We present the case of a 29 year old female patient with myeloid leukemia undergoing chemotherapy as part of a protocol for autologous bone marrow transplantation, developing severe sepsis and acute neutropenic alitiásic cholecystitis. She was managed conservatively until the end of neutropenia. Cholecystectomy was delayed (19 days), and was outpatient from surgery ward on the third day. **Conclusions:** We consider that the best treatment choice for neutropenic patients is a conservative approach with delayed surgery once neutropenia ceased.

Key words: Cholecystitis, neutropenia, leukemia.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones abdominales en pacientes con leucemia que desarrollan neutropenia inducida por quimioterapia son complicaciones frecuentes que presentan alto riesgo de mortalidad. En algunas series, hasta el 18% de los pacientes neutropénicos presentan infecciones abdominales severas.¹ La enterocolitis neutropénica es la entidad más importante en cuanto a la frecuencia. Sin embargo, el rango de incidencia calculado de acuerdo a estudios significativos de colecistitis neutropénica es de 5.3%.^{1,2} Existe evidencia franca que la colecistitis neutropénica es de gran relevancia debido al alto riesgo de mortalidad que implica.^{2,3} En la única revisión sistemática que existe en la literatura sobre

* Cirujano General, Hospital Ángeles Pedregal.

† Cirujano Hepato-Biliar, Servicio de Gastrocirugía. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Dr. Daniel Rojas-Rojas
Camino Santa Teresa 1055. Consultorio 1080
Col. Héroes de Padierna, 10700, México, D.F.

Aceptado: 02-12-2011.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

este tema, Gorschlüter reporta una mortalidad por esta patología de 13.6%.² Un elevado porcentaje de pacientes afectados presenta colecistitis alitiásica (70%), similar a otro grupo de pacientes con patología de base severa, como pacientes en terapia intensiva, por ejemplo.² Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas no tienen una recomendación específica para pacientes con colecistitis neutropénica.⁴

Algunos autores recomiendan cirugía temprana,⁵ aun teniendo en cuenta que la mortalidad postoperatoria llega a ser de hasta 60%.^{2,3}

El tratamiento ideal, así como el momento de la cirugía aún no está bien especificado.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente de sexo femenino de 29 años de edad, casada, católica, con antecedentes de cesárea tres años previos a su padecimiento. Diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) M5 en febrero 2009. Inducción a remisión en abril del mismo año con base en

citarabina y etopósido. Candidata a trasplante de médula ósea autólogo, por lo que inicia el protocolo para el mismo con dosis altas de citarabina el 3 de septiembre de 2009, induciendo la mielosupresión. Nueve días más tarde presenta un cuadro clínico caracterizado por fiebre de 38.5 °C, hipotensión, vómito e intolerancia a la vía oral, dolor abdominal tipo cólico en hipocondrio derecho irradiado hacia la espada. Al examen físico, el paciente se encuentra en malas condiciones generales, palidez generalizada, dolor a la palpación profunda en hipocondrio derecho, dolor a la descompresión brusca en la misma región, signo de Murphy presente y peristaltismo disminuido. La exploración del resto de aparatos y sistemas sin datos de relevancia.

En los exámenes de laboratorio (*Cuadro 1*) llama la atención la leucopenia severa y neutropenia severa (0.0%).

Solicitamos ultrasonido (US) de hígado y vías biliares, observando hígado heterogéneo por esteatosis geográfica, sin dilatación de la vía biliar, intra o extrahepática. Vesícula biliar con pared gruesa (1 cm) y heterogénea con zona central de menor ecogenicidad. No hay evidencia de litos en su interior (*Figuras 1 y 2*).

Cuadro 1. Exámenes de laboratorio.

Glicemia	126 mg/dL	Sodio	142 mEq/L
Urea	37 mg/dL	Potasio	4.1 mEq/L
Creatinina	0.47 mg/dL	Cloro	110 mEq/L
Albúmina	4 g/dL		
Bilirrubina total	0.65 mg/dL	Hemoglobina	7.29 g/dL
Transaminasa oxalacética	29 U/L	Hematócrito	20.4%
Transaminasa pirúvica	75 U/L	Leucocitos	0.04 $10^3/\mu\text{L}$
Gama-glutamil transpeptidasa	20 U/L	Plaquetas	170,000 μL
Deshidrogenasa láctica	241 U/L	Neutrófilos	0.0%
		Linfocitos	0%



Figura 1. Ultrasonido de la vesícula biliar. Corte sagital con paredes engrosadas de 1 cm de diámetro, sin litos en su interior.



Figura 2. Ultrasonido vesicular. Corte transversal donde se observa paredes engrosadas de hasta 1 cm, sin litos en su interior.

Presentó datos de choque séptico, por lo que inició tratamiento antibiótico con base en ceftazidima y amikacina, posteriormente se añadió vancomicina. Se realizó el diagnóstico de colecistitis aguda neutropénica, alitiásica con sepsis secundaria. Se suspendió la quimioterapia e inició doble esquema antibiótico. Ameritó apoyo de aminos y nutrición paraenteral total (NPT). Una vez controlado el cuadro séptico y remitida la neutropenia severa, 19 días después, se realizó la colecistectomía por vía laparoscópica, la cual se llevó a cabo sin complicaciones. El resultado del reporte de patología es una colecistitis crónica alitiásica.

DISCUSIÓN

La paciente que se presenta en el caso clínico tiene las características clásicas de un cuadro de colecistitis neutropénica, corroborado con hallazgos de ultrasonido de alitiásis con engrosamiento de la pared vesicular (1 cm). Pese a ser un hospital de tercer nivel, con una alta población de pacientes con inmunosupresión, no es frecuente para nosotros encontrar esta patología, siendo habitual la colitis neutropénica. La frecuencia de colecistitis neutropénica en pacientes con leucemia aguda o quimioterapia mielosupresiva está calculada en 5.3% de acuerdo con la revisión de Gorschlüter y cols.² La baja incidencia de colecistitis neutropénica no se compara con la incidencia reportada para la enterocolitis neutropénica, esto puede explicarse en parte por la menor cantidad de superficie de la mucosa en la vesícula biliar, la cual provee un sitio de entrada relativamente pequeño para agentes patógenos. Sin embargo, la incidencia de la colecistitis neutropénica puede estar subestimada como resultado de la falta de interpretación del dolor abdominal como efecto secundario de la quimioterapia, falta de sospecha diagnóstica y el uso de antibióticos de gran espectro de manera empírica cuando presenta fiebre.²⁻³

Los síntomas clínicos incluyen: dolor típico en el hipocóndrio derecho, fiebre, ocasionalmente derrame pleural derecho, náusea y vómito,⁶ al igual que en nuestra paciente. En el examen físico, a menudo se encuentra dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho y signo de Murphy. Diferenciar de manera temprana los síntomas con o sin un cuadro infeccioso, es crucial para la evolución de los pacientes.^{2,3} La fiebre es el signo más importante de infección; ésta, asociada a dolor abdominal, debe ser investigada con estudios de imagen de manera inmediata, ya sea por ultrasonido o por tomografía computada.⁷

Los pacientes neutropénicos tienen alto riesgo de sepsis generalizada a partir de focos infecciosos invasivos localizados. Las drogas citostáticas dañan las células de la mucosa y proveen el sitio de entrada para organismos infecciosos en la pared vesicular y en la circulación.⁶ La neutropenia

facilita este proceso. La colelitiasis es un factor de riesgo común para la inflamación de la pared vesicular, pero la mayor parte de pacientes neutropénicos desarrollan colecistitis alitiásica. Son varios los factores como estasis biliar, aumento de la viscosidad biliar por ayuno prolongado, presión intraluminal elevada, espasmo del esfínter de Oddi e isquemia los que han sido discutidos a contribuir en la patogénesis de colecistitis alitiásica. El ayuno o la reducción prolongada de la nutrición oral son frecuentes en pacientes neutropénicos con hospitalización prolongada.^{4,5}

El ultrasonido ha demostrado su valor como método de rastreo, si se sospecha colecistitis. De acuerdo con los resultados de Teefey y cols., consideramos la pared engrosada cuando ésta es mayor a 3 mm con sospecha de colecistitis neutropénica.⁶ Otros hallazgos sonográficos son: líquido perivesicular, engrosamiento heterogéneo de la pared vesicular, lodo biliar y sobredistensión. Hallazgos similares se pueden encontrar en la tomografía computada (TC), ésta es extremadamente útil, si se sospecha una complicación de colecistitis aguda, particularmente en colecistitis enfisematosa, colecistitis hemorrágica y perforación vesicular.⁷⁻⁹ Los patógenos causales se han aislado en raras ocasiones (20%), esto probablemente porque la colecistitis aguda es, en la mayor parte de los casos, una inflamación no bacteriana inicialmente con infección ocurriendo de manera secundaria. Enterococos, *Klebsiella sp* y *S. epidermidis* se han identificado en colecistitis neutropénica.¹⁰ En nuestro caso, no se pudo identificar un agente patógeno, en gran parte debido a que la paciente al momento de la cirugía había cursado con tratamiento antibiótico de amplio espectro.

La infiltración de la pared vesicular por leucemia es un diagnóstico diferencial relevante. Su presentación clínica es difícil de diferenciar de la colecistitis neutropénica. Sin embargo, es razonable considerar que en pacientes neutropénicos con pared vesicular engrosada sea causada por infección.⁹ Si se diagnostica o existe alta sospecha de colecistitis neutropénica, se debe iniciar tratamiento médico de inmediato. Se recomienda que los pacientes estén en ayuno, rehidratados con soluciones intravenosas y analgesia adecuada. La administración inmediata de antibióticos de amplio espectro es mandatorio.^{3,4} Las guías publicadas en el 2002 por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomiendan ya sea monoterapia con cefepime o ceftazidima o un carbapenem o doble esquema con antibiótico lactámico antipseudomonas combinado con un aminoglucósido como tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles con alto riesgo.⁴

La cirugía en pacientes neutropénicos con trombopenia y sepsis que presentan abdomen agudo, está asociado a mortalidad elevada de hasta 60%.^{2,3} Indicaciones claras para laparotomía son: colecistitis gangrenosa, empiema vesicular, perforación y peritonitis, pero el tiempo óptimo

para el procedimiento quirúrgico en casos menos severos de colecistitis neutropénica no está claro. Picardi y cols. reportan que el uso de antibióticos, terapia de soporte y vigilancia con ultrasonido son efectivas para evadir una cirugía potencialmente peligrosa.⁷ En contraste, Topeli y cols. recomiendan tratamiento quirúrgico temprano.⁵ En la revisión sistemática más grande realizada por Gorschlüter y cols., demuestran que, el tratamiento conservador en primera instancia en pacientes aplásicos, es posible y ofrece la posibilidad de realizar una colecistectomía en un periodo con riesgo perioperatorio menor.^{1,2} Algunos autores sugieren y realizan colecistostomía percutánea como el primer procedimiento en pacientes seleccionados con colecistitis neutropénica alitiásica con o sin colecistectomía subsecuente.¹⁰

En nuestro caso, la paciente presentó datos de choque séptico, por lo que inició tratamiento antibiótico agresivo, y requirió manejo con aminos y nutrición parenteral. Dadas las malas condiciones generales de la paciente, se decidió realizar seguimiento por US hasta el cese de la neutropenia para poder realizar la colecistectomía de manera electiva, la cual se llevó a cabo sin complicaciones.

CONCLUSIONES

Se debe sospechar de esta entidad clínica en pacientes neutropénicos que cursen con dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fiebre, náusea y vómito. Consideramos que el tiempo de la cirugía es de suma importancia, haciendo énfasis en que este tipo de pacientes se benefician más con tratamiento médico inicial que consiste en anti-

bióticos de amplio espectro, resucitación con líquidos y en casos seleccionados nutrición parenteral. Se debe diferir el procedimiento quirúrgico el mayor tiempo posible, hasta conseguir la remisión de la neutropenia.

REFERENCIAS

1. Gorschlüter M, Marklein G, Höfling K, Clarenbach R, Baumgartner S, Hahn C et al. Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br J Haematol* 2002; 117(2): 351-358.
2. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Schepke M, Lamberti C, Sauerbruch T et al. Cholecystitis in neutropenic patients: Retrospective study and systematic review. *J Leukres* 2006; 30: 521-528.
3. Kuttah L, Creger J, Fox R, Cooper B, Jacobs G. Acute cholecystitis after autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *A Oncology Oxford J* 2002; 6: 302-304.
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-751.
5. Topeli A, Demiroglu H, Dundar S. Acalculous cholecystitis in patients with acute leukaemia. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 224-235.
6. Gorschlüter M, Glasmacher A, Hahn C, Leutner C, Marklein G, Remig J et al. Severe abdominal infections in neutropenic patients. *Cancer Invest* 2001; 19: 669-677.
7. Picardi M, Selleri C, Califano C, Camera A, Rotoli B. Ultrasound scan to detect acalculous cholecystopathy in immunocompromised hosts with unexplained fever. *Haematologica* 2000; 85: 221-222.
8. Teefey SA, Kimmey MB, Bigler SA, Trowers EA, Sillery JK. Gallbladder wall thickening: an *in vitro* sonographic study with histologic correlation. *Acad Radiol* 1994; 1: 121-127.
9. Picardi M, Selleri C, Camera A, Catalano L, Rotoli B. Early detection by ultrasound scan of severe postchemotherapy gut complications in patients with acute leukemia. *Haematologica* 1999; 84: 222-225.
10. Kuo CH, Changchien CS, Chen JJ, Tai DI, Chiou SS, Lee CM. Septic acute cholecystitis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 272-275.