

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**“ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA EN EL PACIENTE CON NEOPLASIA
HEMATOLÓGICA”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

PRESENTA: DR. EDGAR GERARDO DURÁN PÉREZ.

ASESOR DE TESIS: DR. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DR. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ

PROFESORES ADJUNTOS DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DRA. MARIA DEL CARMEN CEDILLO PÉREZ

DRA. MARIA DE LA LUZ CASTILLO AYOMETZI

DR ANTONIO CRUZ ESTRADA

DR. JULIAN ESPINOZA REY

DRA VIRGINIA H. SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

DR. JOSE MANUEL SANROMAN BUENFIL

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A mi familia.

Al Hospital General de México.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A los profesores del curso e Medicina Interna del Hospital General de México.

A los servicios de Hematología y Medicina Interna del Hospital General de México.

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract.....	3
Introducción.....	5
Material y métodos.....	7
Resultados y discusión.....	9
Conclusiones.....	19
Referencias.....	21

RESUMEN

Antecedentes: La enterocolitis neutropénica (EN) es un síndrome que se desarrolla principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento con dosis altas de quimioterapia; se caracteriza por neutropenia, dolor abdominal y fiebre, con engrosamiento de la pared intestinal medido por ultrasonido o tomografía computada. No se cuenta con reportes de incidencia ni mortalidad en México.

Objetivo: el objetivo primario fue determinar la incidencia de EN en pacientes con neoplasias hematológicas.

Material y Métodos: estudio prospectivo, observacional, y analítico. Se incluyeron a pacientes de ambos sexos con diagnóstico de neoplasia hematológica demostrado por histopatología, sometidos a tratamiento con agentes quimioterápicos, y que secundariamente desarrollaron neutropenia. Se estableció diagnóstico de EN con la presencia de neutropenia, fiebre, dolor abdominal y se tomó en cuenta la demostración por ultrasonido de un Grosor de la Pared Intestinal (GPI) mayor de 4 mm.

Resultados: Se incluyeron en total 110 pacientes, 58 masculinos (52.7%). Se diagnosticó EN en 8 pacientes para una incidencia de 7.27%, 6 de ellos masculinos. La mortalidad en los pacientes con EN fue del 62.5% (5). La media de inicio de los síntomas de EN posterior a haber iniciado la administración de quimioterapia fue de 14.38 días. Los 8 pacientes con EN presentaron neutropenia, fiebre, dolor abdominal con datos de irritación peritoneal y síndrome diarreico; en 6 de ellos se pudo realizar ultrasonido abdominal señalando GPI

mayor de 4 mm. La neoplasia hematológica que se asoció a la presencia de EN fue la Leucemia Mieloblástica Aguda M4 (LAM M4) OR=9.6, IC 95% (1.84-50), p = 0.018. La causa de muerte de los pacientes con EN fue choque séptico. Se encontró una asociación entre la EN y la mortalidad en pacientes con neutropenia, OR=26.6, IC 95% (5.1-139.1), p < 0.0001.

Conclusiones: La EN es una complicación poco frecuente, pero con alta mortalidad. En este estudio encontramos que la LAM-M4 se asocio con la presencia de EN; sin embargo es necesario realizar nuevos estudios prospectivos para confirmar este dato.

Palabras clave: enterocolitis neutropénica, quimioterapia, leucemia aguda.

ABSTRACT

Background: the Neutropenic Enterocolitis (NE) is a syndrome that is developed mainly in patients with hematologic neoplasms subjected to treatment with high dose of chemotherapy; it is characterized by neutropenia, abdominal pain and fever, with bowel wall thickening measured by ultrasonography or computed tomography. There are not reports of incidence neither mortality in Mexico.

Objectives: the primary objective was to determine the incidence of NE in patient with hematologic neoplasms.

Material and Methods: Prospective, observational, and analithic study. Were included patients males and females, with diagnosis of hematologic neoplasm demonstrated by histopatology, subjected to treatment with chemotherapy agents, and that secondarily they developed neutropenia. NE was defined with the neutropenia presence, fever, abdominal pain and of preference with demonstration for ultrasonography of a bowel wall thickening (BWT) bigger than 4 mm.

Results: They were included in total 110 patients, 58 male (52.7%). It was diagnosed EN in 8 patients for an incidence of 7.27%, 6 of them was male. The mortality in the patients with NE was of 62.5% (5). The mean of beginning of the NE symptoms later to have begun the chemotherapy administration was of 14.38 days. The 8 patients with NE presented neutropenia, fever, abdominal pain with data of peritoneal irritation and diarrheic syndrome; in 6 of them it could be carried out abdominal ultrasonography pointing out BWT bigger than 4

mm. The hematologic neoplasm that was associated to the presence of NE was the Mieloblastic Acute Leukemia M4 (MAL M4) OR = 9.6, IC 95% (1.84-50), p = 0.018. The cause of death of the patients with NE was septic shock. Was an association between NE and mortality in patients with neutropenia, OR 26.6, IC 95% (5.1-139.1), p < 0.0001.

Conclusions: NE it is a little frequent complication, but with the high mortality. In this study we found that the MAL-M4 was associated with the presence of NE; nevertheless it is necessary to make new prospectives studies to confirm this data.

Keywords: neutropenic enterocolitis, chemotherapy, acute leukemia.

INTRODUCCIÓN

La Enterocolitis Neutropénica (EN) es un síndrome clínico que se desarrolla principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento con altas dosis de quimioterapia, y como consecuencia estos pacientes desarrollan neutropenia (neutrófilos totales menores de 1500 por mm^3); se caracteriza principalmente por dolor abdominal y fiebre,^{1,2} además de engrosamiento de la pared intestinal mayor de 4 mm medido por ultrasonido o tomografía computada.³

La EN ocurre más frecuentemente después de un tratamiento intensivo de quimioterapia para manejo de leucemias; también se ha descrito en mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, granulocitopenias de otras causas, síndrome de Felty, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, talasemia menor, lupus eritematoso sistémico, tratamiento de tumores sólidos³ y en pacientes inmunocomprometidos.⁴ El ciego es la porción del intestino grueso más frecuentemente afectada, le sigue colon ascendente y descendente.⁵ Hasta el momento no se puede afirmar cual es el agente microbiológico causal específico.

Los agentes quimioterápicos relacionados con EN son especialmente los empleados para el tratamiento de leucemias agudas, como arabinósido de citosina, daunorrubicina,⁶ y vincristina; pero también se ha presentado la enfermedad en el tratamiento de otras neoplasias hematológicas y de tumores sólidos, en los que se emplean otros agentes como ciclofosfamida, prednisona, metotrexate, ectoposido, taxanos, carboplatino, cisplatino, gemcitabina y 5-fluoracilo.⁷

No se conoce la incidencia exacta de la EN; la gran mayoría de los estudios de EN reportados en la literatura mundial son reportes de caso,³ algunos son estudios retrospectivos, y hay muy pocos estudios prospectivos.⁸ Incluso varía la incidencia dependiendo del tipo de neoplasia a tratarse, por ejemplo se reporta mayor incidencia en pacientes que reciben quimioterapia para leucemias agudas;⁶ y una incidencia menor en aquellos que recibieron quimioterapia para tumores sólidos.⁹ Así la incidencia varía considerablemente del 0.8 al 26% dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados para confirmar EN.³ En una revisión sistematizada³ la cual incluyó 5058 pacientes adultos bajo tratamiento con altas dosis de quimioterapia para neoplasias hematológicas, tumores sólidos ó anemia aplásica, se calculó una incidencia de EN del 5.3%. En México no se tienen estudios que calculen una incidencia aproximada.

La mortalidad de la EN varía del 50-100%.^{1-3,10} Según varios reportes la mortalidad es mayor cuando los pacientes se someten a cirugía si no está indicada, comparados con el manejo conservador.^{11,2} La principal causa de muerte se debe a perforación intestinal y sepsis.¹²

En éste estudio se determinó la incidencia y mortalidad de EN en pacientes con neoplasias hematológicas bajo tratamiento con altas dosis de quimioterápicos, y se describieron sus características clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional y analítico, se incluyeron pacientes de ambos sexos hospitalizados en el servicio de Hematología del Hospital General de México durante un año (febrero del 2006 a enero del 2007), con diagnóstico de neoplasia hematológica (leucemias agudas de cualquier tipo, leucemias crónicas de cualquier tipo, linfoma de Hodking, linfoma no Hodking y mieloma múltiple) demostrado por histopatología que hallan sido sometidos a tratamiento con agentes quimioterápicos, y que secundariamente desarrollaron neutropenia (neutrófilos totales menores de $1500/\text{mm}^3$).

Se definió EN a la que se desarrolló en un paciente con neoplasia hematológica, que secundario al tratamiento con dosis altas de quimioterapia presentó: 1) fiebre (temperatura axilar mayor de 38° centígrados o temperatura rectal mayor de 38.5° centígrados). 2) Dolor abdominal (al menos un grado 3, referido por el paciente, utilizando una escala visual análoga con puntaje ascendente de dolor del 0 al 10). Y con demostración del Grosor de la Pared Intestinal (GPI) de más de 4mm (medición transversal) sobre más de 30mm (de medición longitudinal) en cualquier segmento, demostrado por ultrasonografía.³

Se realizaron hemocultivos a los pacientes con EN en medios de Mc Conkey, gelosa sangre, gelosa chocolate y Sabouraud. Así mismo se les realizó coprocultivos en medio Mc Conkey SS, en verde brillante y agar sangre. Se registraron las infecciones desarrolladas en todos los pacientes incluidos en el estudio. La evaluación ultrasonográfica fue realizada por un observador no ciego, con transductor convexo Siemens[®] de 3.5 megahertz, realizando rastreos longitudinales y transversales.

El esquema de quimioterapia otorgado a cada paciente, fue elegido dependiendo del tipo de neoplasia, por el médico especialista adscrito al servicio de Hematología del Hospital General de México. Los datos demográficos, clínicos, y de laboratorio fueron registrados en una hoja de captura de datos.

Como análisis del estudio se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis univariado para variables continuas fue realizado con prueba de T, y para variables nominales con X^2 . Se calcularon razones de momios con intervalo de confianza 95%, los valores de $p < 0.05$ fueron considerados como significativos.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 110 pacientes, de los cuales 58 fueron hombres (52.7%). Del total 49 (44.5%) tuvieron diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda L2 (LAL L2), 23 (20.9%) con linfoma no Hodking, 18 (16.4%) con Leucemia Mieloblástica Aguda (LAM), 7 (6.4%) con linfoma de Hodking, 5 (4.5%) con Leucemia Granulocítica Crónica, 5 (4.5%) con mieloma múltiple, 2 (1.8%) con Leucemia Linfoblástica aguda L3 (LAL L3), y 1 paciente (0.9%) con tricoleucemia. En la tabla 1 se señalan las características generales de los pacientes incluidos en el estudio. De los pacientes con diagnóstico de LAM, nueve de ellos pertenecieron a LAM M4, uno a LAM M1, cuatro a LAM M2, tres a LAM M3 y en uno LAM M6.

A todos los pacientes se les administró tratamiento a base de agentes quimioterápicos a altas dosis, de acuerdo al tipo de neoplasia a tratar (tabla 1). El promedio del número total de neutrófilos fue de $476/\text{mm}^3$, la cifra de plaquetas promedio fue de $16300/\text{mm}^3$ y de linfocitos de $562/\text{mm}^3$; sin embargo dichas cifras variaron de acuerdo a los días de toma de muestra para su análisis ya que en muchas ocasiones no coincidían con el día de máxima aplasia medular inducida por medicamentos, además variaron las cifras de plaquetas de acuerdo a las transfusiones de concentrados plaquetarios administrados a cada paciente.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

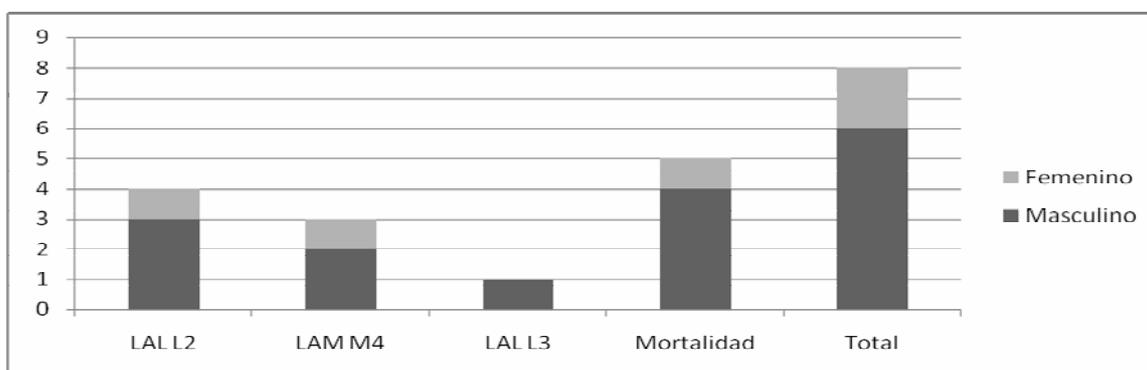
	n (%)
Edad en años, md (\pm ds)	37.7 (\pm 19)
Masculinos	58 (52)
Tipo de neoplasia hematológica:	
LAL-L2	49 (44.5)
LNH	23 (20.9)
LAM	18 (16.4)
LH	7 (6.4)
LGC	5 (4.5)
MM	5 (4.5)
LAL-L3	2 (1.8)
Tricoleucemia	1 (0.9)
No neutrófilos, md	476/mm ³
No plaquetas, md	16300/mm ³
No linfocitos, md	562/mm ³
Esquemas de quimioterapia utilizados:	
VAP-LAL	39 (35.)
CHOP	13 (11.8)
ARA-C, DAUNO	12 (10.9)
ARA-C, MITOX, ET	12 (10.9)
DEP	9 (8.18)
Hidroxiurea	4 (3.63)
VAD	3 (2.7)
Otros*	18 (16.36)
Infecciones documentadas	24 (21.8)
Neumonía	9
Celulitis	5
Meningitis	3
Absceso periamigdalino	3
Absceso anorrectal	2
Herpes labial	1
Conjuntivitis	1
Fiebre	104 (96.4)
Dolor abdominal con irritación peritoneal	8 (7.2)
Diarrea	9 (8.2)
Mortalidad	11 (10)
Diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica	8 (7.27)

md: media, ds: desviación estándar. LAL-L2: Leucemia Linfoblástica Aguda L2. LNH: Linfoma No Hodgking. LAM: Leucemia Mieloblástica Aguda. LH: Linfoma de Hodgking. LGC: Leucemia Granulocítica Crónica. MM: Mieloma Múltiple. LAL-L3: Leucemia Linfoblástica Aguda L3. VAP-LAL: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, L-aspar, prednisona. CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona. ARA-C, DAUNO: arabinosido de citocina, daunorrubicina. ARA-C, MITOX, ET: arabinosido de citocina, mitoxantrona, ectoposido. DEP: dexametasona, ectoposido, platino. VAD: vincristina, adriamicina, dexametasona. * Otros: incluyen diversos esquemas que emplearon uno o más fármacos como adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina, dexametasona, ciclofosfamida, vincristina, mitoxantrona, L-aspar, talidomida, fludarabina, y metotrexate

De los 110 pacientes incluidos, se realizó diagnóstico de EN en 8 pacientes, con una incidencia en un año de 7.27%, de los cuales 6 fueron masculinos (75%). La mortalidad en

el grupo de pacientes con EN fue del 62.5% (5 pacientes), de ellos 4 masculinos. El diagnóstico de neoplasia hematológica en los pacientes con EN fue en 4 de ellos LAL L2 (3 masculinos), LAM M4 en 3 de los casos (2 masculinos) y LAL L3 en un paciente (gráfica 1). La media de inicio de los síntomas de EN posterior a haber iniciado la administración de fármacos quimioterápicos fue de 14.38 días, con una derivación estándar de 3.15 días. En la tabla 2 se muestran las características generales de los pacientes con y sin EN.

Gráfica 1: Sexo, diagnóstico y mortalidad de pacientes con EN.



En cuanto a descripción de las características clínicas de los 110 pacientes con neutropenia incluidos, 106 de ellos presentaron fiebre superior a los 38°C, en 9 se documentó síndrome diarreico, y 8 presentaron dolor abdominal con datos de irritación peritoneal. Los 8 pacientes diagnosticados como EN presentaron neutropenia, fiebre, dolor abdominal con datos de irritación peritoneal y síndrome diarreico, en 3 de los cuales la diarrea fue con sangre la cual se observó macroscópicamente (tabla 2). A seis pacientes en quienes se consideró EN, se les realizó ultrasonografía abdominal con foco principal en fosa iliaca derecha y flanco derecho, el resultado de los 6 estudios señalaron gran grosor de la pared intestinal, sólo reportándose como mayor de 4 mm, dos con líquido libre en cavidad

abdominal. Dos estudios de ultrasonido considerados para realizarse en pacientes con EN, no se pudieron llevar a cabo por las condiciones clínicas y por el desenlace fatal y rápido del los pacientes.

Se documentó la presencia de otras infecciones en 24 pacientes (21.8%); la más frecuente fue neumonía nosocomial en 9 de ellos, infección de tejidos blandos como celulitis en 5, meningitis en 3, absceso periamigdalino en 3, absceso anorrectal en 2, un paciente con herpes labial y genital y otro con conjuntivitis (tabla 1). En los casos de meningitis no se observaron ni se aislaron micobacterias.

La causa de muerte de los pacientes con EN fue choque séptico. A todos los pacientes con EN se les realizó coprocultivos y hemocultivo. No hubo desarrollo de microorganismos en los coprocultivos practicados; y sólo dos reportes de hemocultivo señalaron desarrollo de *Staphylococcus epidermidis* en uno y *Escherichia coli* en otro paciente. A cuatro pacientes con EN se les documentó otras infecciones, tres de las cuales fueron neumonía nosocomial y un absceso periamigdalino. En la tabla 3 se señalan las características de los pacientes con EN. Se utilizaron varios esquemas de antimicrobianos de amplio espectro en los pacientes con EN, incluyendo empleo de antimicóticos como anfotericina B y fluconazol (tabla 3). Sólo en dos casos de EN se utilizó factor estimulante de colonias granulocito, de ellos uno falleció. A ningún paciente se sometió a tratamiento quirúrgico.

TABLA 2: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON Y SIN EN

	Sin EN	Con EN
Número	102	8
\bar{x} edad en años	37.7	31.8
Masculinos	52	6
Tipo de neoplasia hematológica:	102	8
LAL-L2	45	4
LNH	23	0
LAM	15	3
LH	7	0
LGC	5	0
MM	5	0
LAL-L3	1	1
Tricoleucemia	1	0
\bar{x} de neutrófilos	476/mm ³	167/mm ³
\bar{x} de plaquetas	16300/mm ³	8125/mm ³
\bar{x} de linfocitos	562/mm ³	317/mm ³
Esquemas de quimioterapia utilizados:	102	8
VAP-LAL	35	4
CHOP	13	0
ARA-C, DAUNO	11	1
ARA-C, MITOX, ET	9	3
DEP	9	0
Hidroxiurea	4	0
VAD	3	0
Otros*	18	0
Infecciones documentadas	20	4
Neumonía	6	3
Celulitis	5	0
Meningitis	3	0
Absceso periamigdalino	2	1
Absceso anorrectal	2	0
Herpes labial	1	0
Conjuntivitis	1	0
Fiebre	96	8
Dolor abdominal con irritación peritoneal	0	8
Diarrea	1	8
Muertes	6	5
Choque séptico	4	5

EN: enterocolitis neutropénica. \bar{x} : media. LAL-L2: Leucemia Linfoblástica Aguda L2. LNH: Linfoma No Hodking. LAM: Leucemia Mieloblástica Aguda. LH: Linfoma de Hodking. LGC: Leucemia Granulocítica Crónica. MM: Mieloma Múltiple. LAL-L3: Leucemia Linfoblástica Aguda L3. VAP-LAL: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, L-aspar, prednisona. CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona. ARA-C, DAUNO: arabinosido de citocina, daunorubicina. ARA-C, MITOX, ET: arabinosido de citocina, mitoxantrona, ectoposido. DEP: dexametasona, ectoposido, platino. VAD: vincristina, adriamicina, dexametasona. * Otros: incluyen diversos esquemas que emplearon uno o más fármacos.

Tabla 3: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA

	n (%)
Número	8 (100%)
\bar{x} edad en años	31.8
Sexo M/F	6/2 (75/25)
Tipo de neoplasia hematológica:	8 (100)
LAL-L2	4 (50)
LAM	3 (37.5)
LAL-L3	1 (12.5)
Fiebre	8 (100)
Dolor abdominal con datos de irritación peritoneal	8 (100)
Diarrea	8 (100)
Media de inicio de los síntomas de EN, días, (\pm ds).	14.38, (\pm 3.15)
Mortalidad	6 (62.5)
Otras infecciones documentadas	4 (50)
Neumonía nosocomial	3 (37.5)
Absceso periamigdalino	1 (12.5)
Esquema antimicrobianos utilizados:	
Imipenem/amikacina/vancomicina/metronidazol/antimicótico	3
Ceftazidima/amikacina/metronidazol/antimicótico	2
Ceftazidima/amikacina/matronidazol/imipenem	2
Ceftazidima/amikacina/vancomicina/antimicótico	1

\bar{x} : media, ds: desviación estandar. M/F: masculino/femenino. LAL-L2: Leucemia Linfoblástica Aguda L2. LAM: Leucemia Mieloblástica Aguda. LAL-L3: Leucemia Linfoblástica Aguda L3.

En el análisis de los pacientes con EN (tabla 4) se establece significancia estadística para la asociación entre LAM M4 y el desarrollo de EN, estableciéndose un riesgo de 9.6 veces más a desarrollar EN en pacientes con diagnóstico de LAM M4 tratados con quimioterapia (odds ratio 9.6, 95% intervalo de confianza 1.84-50. $p = 0.018$). También se observa significancia para los datos clínicos como dolor abdominal y diarrea ($p < 0.0001$), los cuales se presentaron en todos los pacientes con EN. Como era esperado dado los reportes de alta mortalidad en pacientes con EN, se observó que un paciente que desarrolla EN tiene mayor riesgo de fallecer (odds ratio 26.6, 95% intervalo de confianza 5.1-139.1. $p < 0.0001$). No hubo significancia estadística entre EN y otras neoplasias hematológicas, ni al analizar con los esquemas de quimioterapia empleados, incluyendo el VAP-LAL (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, L-aspar, prednisona) que fue el más utilizado de acuerdo a la neoplasia que mayor frecuencia tuvo.

DISCUSIÓN

La incidencia de EN en pacientes con neoplasia que reciben altas dosis de quimioterapia en éste estudio fue menor al 10% (7.27%), y mayor a la reportada en la revisión realizada por Gorchluter y colaboradores³ de 5.3%, en dicha revisión sistematizada se incluyeron todo tipo de neoplasias; sin embargo se ha reportado que pudiera ser mayor la incidencia en neoplasias de tipo hematológico como leucemias agudas;⁶ en éste estudio por el tipo de pacientes incluidos se pudo explicar el resultado de incidencia más alta. La mortalidad en nuestro estudio fue alta (62.5%) y similar a la señalada en series anteriores,^{1,3,10} existe un estudio retrospectivo² que señala una mortalidad más baja (37%), sin embargo los criterios de diagnóstico de EN son diferentes a los del presente estudio, señalando así diagnósticos de EN como “probables” y definitivos.

Aunque se emplearon fármacos antimicrobianos de amplio espectro incluyendo antimicóticos, no se pudo determinar si éstos últimos influyeron en los dos casos de EN que sobrevivieron al término del estudio, ya que hubo 4 pacientes más que fallecieron aún con el apoyo de dichos medicamentos. Se ha señalado que el empleo de antimicóticos puede aumentar la sobrevida del paciente con EN,¹³ en base a que se ha implicado a los hongos como agentes causales de EN hasta en el 6.2% de los casos.¹³ Independientemente de los posibles agentes infecciosos implicados en la etiología de EN, se recomienda en un paciente con EN el empleo de antibióticos de amplio espectro, con cobertura para aerobios y anaerobios incluyendo *Clostridium difficile*;¹⁴ tal y como el servicio de Infectología del Hospital General de México recomendó y prescribió en los pacientes de éste estudio, además de tomar en cuenta las recomendaciones de la Sociedad Americana de

Enfermedades Infecciosas a cerca del manejo de neutropenia y fiebre en pacientes con neoplasias hematológicas.^{15,16}

Tabla 4: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA

Resultados	OR	95% IC	P
EN/sexo	0.347	0.67-1.79	NS
EN/Tipo de neoplasia:			NS
EN/LAM M6	0.99	0.97-1.01	NS
EN/LAM M2	0.961	0.92-0.99	NS
EN/LAM M1	0.99	0.97-1.01	NS
EN/LAM M4	9.6	1.84-50.0	0.018
EN/Tricoleucemia	0.99	0.97-1.01	NS
EN/LH	0.931	0.88-0.98	NS
EN/LNH	0.775	0.69-0.86	NS
EN/MM	0.951	0.91-0.99	NS
EN/LAL L3	1.143	0.88-1.48	NS
EN/LAL L2	1.267	0.30-5.34	NS
EN/LGC	0.961	0.92-0.99	NS
EN/Esquema de quimioterapia:			NS
EN/Esquema VAP LAL	1.914	0.45-8.12	NS
EN/USA	46.08	37.1-95.6	0.0001
EN/Fiebre	0.961	0.92-0.99	NS
EN/Dolor abdominal	7.341	3.65-8.92	0.0001
EN/Diarrea	19.4	3.7-101.2	0.001
EN/Muerte	26.6	5.1-139.1	0.0001
Muerte/Sexo	0.500	0.19-12.8	NS
Muerte/Diarrea	5.000	0.86-28.8	NS
Muerte/Otras infecciones			NS
Muerte/Esquema VAP-LAL	1.045	0.28-3.81	NS

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. EN: enterocolitis neutropénica. NS: no significativa. USA: ultrasonido abdominal con grosor de la pared intestinal mayor a 4 mm. Esquema VAP-LAL: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, L-aspar, prednisona.

No se pudo determinar un agente etiológico específico de EN, a pesar de que dos reportes de hemocultivo señalaron desarrollo de *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli*, además no hubo desarrollo de microorganismos en los coprocultivos de estos pacientes; esto se atribuyó al empleo previo de antimicrobianos, en base al manejo ya comentado. Lo anterior contrasta con el estudio de una serie realizada retrospectivamente que reportó

desarrollo y aislamiento de gérmenes en hasta el 56% de los hemocultivos y 30% de los coprocultivos.² Se observó que las infecciones más frecuentes en pacientes con neutropenia con y sin EN son la neumonía nosocomial y la celulitis, explicado en gran parte por la inmunosupresión importante de los pacientes, el medio intrahospitalario y la invasión a sitios de acceso venoso, así como la flora de región periamigdalina y anorrectal para el caso de los abscesos.

A pesar de que se realizó ultrasonido abdominal para medición de GPI, no se reportó el tamaño total del grosor de la pared intestinal, ni su correlación con la gravedad del paciente, datos que son relevantes ya que se ha reportado que el pronóstico de una EN es peor a mayor tamaño del GPI.¹⁷ Existen estudios que señalan que es preferible la realización de tomografía computada abdominal para determinar el GPI y otras complicaciones relacionadas con EN.¹⁸ En nuestro estudio no se realizaron tomografías abdominales.

La media de inicio de los síntomas de EN que fue de 14.38 días parece estar en relación a el efecto máximo de algunos agentes quimioterápicos, dicha media concuerda con reportes previos en la literatura,¹ los cuales señalan como rango promedio de 10 a 14 días. No existen reportes acerca de que específicamente la LAM M4 implique un mayor riesgo para EN. Habrá que realizar estudios de mayor dimensión y con mayor plazo, para determinar lo documentado en este estudio. No hubo significancia estadística entre EN y el esquema de quimioterapia empleado, ni entre EN con otro tipo de neoplasias. Sin embargo se observa que hubo un discreto aumento en el riesgo de EN para los pacientes con neoplasias LAL-L2

y LAL L3. En cuanto a éste resultado hay pocos reportes que comenten acerca del riesgo con LAL-L2 y LAL-L3 para desarrollar EN.

CONCLUSIONES

La EN es una complicación poco frecuente, pero con alta mortalidad que se presenta en pacientes sometidos a tratamiento con dosis altas de quimioterapia, en estos pacientes que desarrollan neutropenia se debe considerar la posibilidad diagnóstica en caso de que presenten dolor abdominal y fiebre, seguido del estudio de medición del GPI (con criterio mayor de 4 mm.) por ultrasonido ó tomografía abdominal. Por implicaciones económicas el ultrasonido pudiera ser la primera opción.

No podemos señalar a un agente microbiológico causal específico tomando en cuenta que es difícil el aislamiento de microorganismos por medio de hemocultivos y/o coprocultivos, ya que todos los pacientes con desarrollo de EN cuentan previamente con tratamiento antimicrobiano. Faltan reportes de ensayos clínicos que comparen el tratamiento quirúrgico con el tratamiento conservador. No se ha reportado en estudios previos, el riesgo mayor de desarrollar EN en pacientes con LAM M4, ni en otras neoplasias hematológicas, como pudiera ser LAL L2. Consideramos que son demasiados los fármacos quimioterapéuticos implicados en el desarrollo de neutropenia y EN, y por lo tanto todos los esquemas que se utilicen para una neoplasia hematológica confieren riesgo para desarrollar EN; sin embargo es necesario establecer si algunos esquemas específicos de quimioterapia conllevan a un riesgo mayor.

Aunque se encuentra establecido el empleo de antimicóticos además de antibióticos de amplio espectro para manejo de EN; consideramos que no existe un esquema antimicrobiano ideal para el manejo de EN, ya que es necesario tomar en cuenta otras

infecciones agregadas que pudiera presentar el paciente, hemocultivos en caso de reportarse con desarrollo, el antibiograma, alergias a ciertos antimicrobianos, disponibilidad en el hospital, etcétera. Recomendamos el apego a guías de manejo de pacientes con neutropenia y fiebre, así como la consulta del comité de infectología de cada hospital. En cuanto a los factores estimulantes de colonias granulocito no hay evidencia que señale que su empleo mejora del cuadro clínico de EN. Su utilización en estos casos esta limitada a costo, disponibilidad en cada unidad hospitalaria y presencia de posibles efectos adversos.

Dado el pronóstico de EN, es necesario manejo multidisciplinario de especialistas en Hematología, Medicina Interna, Infectología, Cirugía, apoyo de banco de sangre y unidad de cuidados intensivos con aislamiento del paciente.

REFERENCIAS

- 1.- Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:44-47.
- 2.- Cardona AF, Combariza JF, Reveiz L, Ospina EG, Poveda CM, Ruiz CA, et al. Características clínicas y microbiológicas de la colitis neutropénica en adultos con neoplasias hematológicas del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá D. C. (Colombia). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:462-66.
- 3.- Gorchluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systemic analysis of evidence quality. *Eur J Hematol* 2005;75:1-13.
- 4.- Bibbo C, Barbieri RA, Deitch EA, Brolin RE. Neutropenic enterocolitis in a trauma patient during antibiotic therapy for osteomyelitis. *J Trauma* 2000;49:760-63.
- 5.- Peña RY, García GR, Salgado MA, Parraguirre S, Ontiveros P, Juárez LE. Enterocolitis neutropénica, una serie de casos de autopsias. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001;58:153-62.
- 6.- Hogan WJ, Letendre L, Litzow MR, Tefferi A, Hoagland HC, Pruthi RK, et al. Neutropenic colitis after treatment of acute myelogenous leukemia with idarubicin and cytosine arabinoside. *Mayo Clin Proc* 2002;77:760-2.
- 7.- Cunningham SC, Fakhry K, Bass BL, Napolitano LM. Neutropenic enterocolitis in adults: case series and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2005;50:215-20.
- 8.- Gorchluter M, Marklein G, Hofling K, et al. Abdominal infections in patients with acute leukemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br J Hematol* 2002;117:351-58
- 9.- Salazar R, Sola C, Maroto P et al. Infections complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:27-33.

- 10.- Hsu TF, Huang HH, Hung-Tsang Yen D, Kao WF, Chen JD, Wang LM, et al. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. *Am J Emerg Med* 2004;22:276-79.
- 11.- Cardona AF, Ramos PL, Casasbuenas A. From case reports to systematic reviews in neutropenic enterocolitis. *Eur J Hematol* 2005;75:445-46.
- 12.- Soriano Rojas J, Carrera González E, Vicuña González RM, Jarrrow Becerra L, Mondragón A, Soriano RJ. Enterocolitis Neutropénica. Estudio de 16 casos en pacientes con leucemia en un periodo de 12 años. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1996;59:15-18.
- 13.- Gorchluter M, Mey U, Strehl J, Schmitz V, Rabe C, Pauls K, et al. Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systemic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adults patients. *BMJ Infections Dis* 2006;6:35.
- 14.- National Comprehensive Cancer Network. Fever and neutropenia. *Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2005;1:MS1-28.
- 15.- Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005;40:S253-6.
- 16.- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown EA, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
- 17.- Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 2001;19:756-61.
- 18.- Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology* 2003;226:668-74.