



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
CMN "20 DE NOVIEMBRE"  
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

**CORRELACION CLINICA E IMAGENOLOGICA DE  
COLITIS NEUTROPENICA Y OTRAS CAUSAS DE  
DOLOR ABDOMINAL EN EL PACIENTE CON LEUCEMIA  
AGUDA Y QUIMIOTERAPIA INTENSIVA**

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGIA

INVESTIGADOR RESPONSABLE  
**Dra. Eugenia Patricia Paredes Lozano**

INVESTIGADOR ASOCIADO  
**Dr. Manuel Antonio López Hernández**



MÉXICO, D.F.,

FEBRERO DE 2011.

REGISTRO 240.2010



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.

---

Dra. Aura A. Erazo Valle S.  
Subdirector de Enseñanza e Investigación

---

Dr. Manuel Antonio López Hernández  
Profesor Titular

---

Dr. Manuel Antonio López Hernández  
Asesor de Tesis

---

Dra. Eugenia Patricia Paredes Lozano  
Autor

A la grandeza de un corazón.

A quienes sin confiar confiaron.

Quien permanece aún y más allá.

## INDICE

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| <b>Resumen .....</b>           | <b>1</b>  |
| <b>Abstract.....</b>           | <b>2</b>  |
| <b>Introducción.....</b>       | <b>3</b>  |
| <b>Objetivo.....</b>           | <b>6</b>  |
| <b>Material y Métodos.....</b> | <b>7</b>  |
| <b>Resultados.....</b>         | <b>10</b> |
| <b>Discusión.....</b>          | <b>15</b> |
| <b>Conclusión.....</b>         | <b>17</b> |
| <b>Bibliografía.....</b>       | <b>18</b> |

## RESUMEN

La colitis neutropénica es la complicación más frecuente y temida en pacientes que son sometidos a quimioterapia intensiva con neoplasias hematológicas. Así, la presencia de síntomas abdominales en pacientes neutropénicos deben alertar acerca del posible desarrollo de esta. Los criterios diagnósticos son: neutropenia menor a  $0.5 \times 10^9/\text{L}$ , fiebre superior a  $38^\circ\text{C}$ , dolor abdominal de tipo cólico, de intensidad moderada a severa, localizado en cuadrante inferior derecho y engrosamiento de la pared intestinal superior a 5mm demostrado por ultrasonido. La dimensión intestinal es uno de los datos más objetivos, existe la posibilidad que, aun con datos clínicos indicativos de colitis, este engrosamiento tenga otra explicación. Es por esto que en este estudio se busco en los pacientes del Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre, con diagnóstico de leucemia aguda y bajo quimioterapia intensiva, los datos clínicos para establecer diagnóstico de colitis neutropénica y se correlacionaron con los datos obtenidos por ultrasonido. Se incluyeron 20 pacientes con una mediana de edad de 49 años, 16 casos de leucemia aguda no linfoblástica y 4 con leucemia aguda linfoblástica. Los síntomas iniciaron, en promedio, al día 8 postquimioterapia, la temperatura media fue de  $38.5^\circ\text{C}$  ( $\pm 0.5^\circ\text{C}$ ). Predominó el dolor en flanco derecho. 15 pacientes desarrollaron diarrea. Se realizó coproparasitoscopico encontrando 3 pacientes con *Entamoeba histolytica*, los hemocultivos mostraron crecimiento en 6 pacientes. El ultrasonido reveló una mediana de engrosamiento de mucosa colónica de 8.7mm (4.0-14mm). El engrosamiento de la mucosa en los casos de amebiasis fue de 8mm. La correlación del engrosamiento por ultrasonido y el diagnóstico de colitis neutropénica fue de -0.11 con una p 0.64. En conclusión, no todo engrosamiento de la mucosa colónica determinado por ultrasonido corresponde de manera invariable a colitis neutropénica.

## ABSTRACT

Neutropenic colitis is the most common and feared complication in patients who undergo intensive chemotherapy with hematologic malignancies. Thus, the presence of abdominal symptoms in neutropenic patients should be alert about the possible development of this. The diagnostic criteria neutrophils less than  $0.5 \times 10^9/L$ , fever above  $38^\circ C$ , abdominal pain, moderate to severe intensity, located in lower right quadrant and bowel wall thickening greater than 5 mm demonstrated by ultrasound. Intestinal dimension is one of the more objective data, it is possible that even with clinical data suggestive of colitis, this thickening has another explanation. That is why this study looking for patients in the Hematology Department of CMN on November 20 with the diagnosis of acute leukemia under chemotherapy, the clinical data to establish diagnosis of neutropenic colitis and correlated with data obtained by ultrasound. We included 20 patients with a median age of 49 years, 16 cases of acute lymphoblastic leukemia and 4 with acute myeloblastic leukemia. The symptoms began, on average, at day 8 postchemotherapy, the average temperature was  $38.5^\circ C$  ( $+/- 0.5^\circ C$ ). Predominance of right flank pain. 15 patients developed diarrhea. Stool was performed 3 patients with *Entamoeba histolytica*, blood cultures showed growth in 6 patients. Ultrasound revealed a median thickening of colonic mucosa 8.7mm (4-14mm). The thickening of the mucosa in cases of amebiasis was 8mm. The correlation of thickness by ultrasound and the diagnosis of neutropenic colitis was -0.11 with a p 0.64. In conclusion, any thickening of the colonic mucosa as determined by ultrasound invariably corresponds to neutropenic colitis.

## INTRODUCCION

Los pacientes con neoplasias hematológicas, son susceptibles de desarrollo de neutropenia, ya sea por el proceso en sí o bien secundaria al inicio de quimioterapia intensiva.

Los esquemas terapéuticos que se plantean para el tratamiento de las neoplasias hematológicas, en especial las leucemias agudas, incluyen citarabina, etopósido, daunorrubicina, esteroides, asparaginasa, muchos de ellos resultan tóxicos a nivel medular y para el tracto gastrointestinal. Estos efectos ocasionan citopenias, con una mayor susceptibilidad a procesos infecciosos a cualquier nivel precipitando incluso a procesos graves como sepsis severa<sup>1</sup>. No es la excepción el tracto gastrointestinal, en el cual se pueden desarrollar procesos infecciosos, además de otro tipo de daño desarrollado por el mismo efecto tóxico de los fármacos utilizados en los esquemas de quimioterapia, que precipitan aún más el desarrollo de daño a la mucosa intestinal con susceptibilidad incrementada para procesos infecciosos.

La enterocolitis neutropénica es la complicación más frecuente y temida que sufren los pacientes inmunocomprometidos, en especial los que recibieron quimioterapia intensiva<sup>2</sup>.

La colitis neutropénica se define como un síndrome clínico caracterizado por fiebre y dolor en el cuadrante inferior derecho en un paciente neutropénico después de recibir quimioterapia citotóxica, se observa en cualquier neoplasia hematológica, especialmente en la leucemia linfoblástica aguda y leucemia no linfoblástica aguda. Este síndrome ha recibido otros nombres como tiflitis (del griego *typhlon*= ciego), colitis necrotizante, síndrome ileocecal.<sup>3</sup>

Este proceso fue descrito en 1933 por Cooke en niños con leucemia aguda<sup>4,5</sup>. Wagner en 1970 lo describe como una infección necrotizante del ciego en pacientes que recibían tratamiento por leucemia.

La incidencia de colitis neutropénica varía de 1.8 a 32.5%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados para confirmarla, con una mayor frecuencia en niños. Los reportes de mortalidad van de 50 a 81%<sup>6</sup>. Según varios reportes, la mortalidad es mayor cuando los pacientes son sometidos a procedimiento quirúrgico sin indicación, en comparación con el manejo conservador. En México hay pocos estudios que calculen la incidencia de esta.<sup>7</sup>

La patogénesis de la colitis neutropénica es compleja, si bien es cierto que la neutropenia es un factor de riesgo de gran importancia, se debe tomar en cuenta que la mucosa del aparato digestivo es una interfase entre el organismo y el medio ambiente, convirtiéndose en una vía de acceso para agentes patógenos, sobre todo cuando se pierde el equilibrio entre los mecanismos de

defensa. Estos mecanismos son la integridad de la mucosa, acidez gástrica, motilidad intestinal, tejido linfóide asociado a la mucosa, inmunidad humoral y competencia entre los microorganismos de la flora intestinal<sup>5</sup>.

La colitis neutropénica es desencadenada por múltiples mecanismos, incluyendo daño físico a la mucosa ileocecal e infección por microorganismos oportunistas que provocan complicaciones locales y sistémicas. Muchos factores juegan un papel importante. La distensión cecal primaria o secundaria compromete el aporte sanguíneo, produciendo daño a la mucosa. El uso de antibióticos y esteroides altera la flora bacteriana entérica, lo que favorece el sobrecrecimiento de hongos y virus (citomegalovirus) que llegan a dañar la mucosa intestinal, provocando necrosis. La disminución del aporte sanguíneo cecal produce isquemia de la mucosa y ulceración, con infección presente. La invasión bacteriana permite la penetración transmural y por último, la perforación. La necrosis de la mucosa y submucosa provoca hemorragia intramural. Otros factores causantes de hemorragia transmural son la trombocitopenia severa y la isquemia de la mucosa intestinal secundaria a hipoperfusión a causa de sepsis.

Cuando existe daño intestinal, la barrera de la mucosa se pierde y la invasión por organismos entéricos normales y oportunistas se facilita. Posteriormente la infección de la pared intestinal aumenta el daño con necrosis tisular. La importancia de este proceso patológico es la ruta en que la infección amenaza la vida. En la colitis neutropénica, participan organismos entéricos, como la *Pseudomona*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Candida*, entre otros<sup>8</sup>.

La infiltración extramucosa ocurre en algunos pacientes. La infiltración de la mucosa por células leucémicas y linfomatosas precipita la formación de úlceras en el epitelio. El desarrollo de perforación intestinal y consecuentemente peritonitis es una probabilidad en estos pacientes. La franca relación entre la administración de agentes citotóxicos y la aparición de colitis neutropénica, sugiere que el daño producido por estos juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad<sup>8</sup>.

El diagnóstico clínico representa la prueba más importante en colitis neutropénica. La presencia de síntomas abdominales en pacientes neutropénicos alertan acerca del posible desarrollo de esta<sup>4</sup>.

El criterio diagnóstico de colitis neutropénica es: neutropenia menor de  $0.5 \times 10^9/\text{L}$ , fiebre superior a  $38^\circ\text{C}$ , dolor abdominal cólico, de intensidad moderada a severa, localizado en cuadrante inferior derecho y engrosamiento de la pared intestinal superior a 0.5cm demostrado por ultrasonido<sup>9</sup>. Otros síntomas comunes son diarrea, con o sin sangre, náusea, vómito y distensión abdominal. La radiografía simple de abdomen muestra sobredistensión de asas

de intestino delgado, niveles hidroaéreos (en bipedestación), sobredistensión de colon, borramiento de psoas, ocasionalmente se observa pseudomasa donde el proceso inflamatorio es más severo, ausencia de gas en cuadrante inferior derecho e imagen de vidrio despolido<sup>10</sup>. Además del engrosamiento de la pared intestinal, el ultrasonograma permite apreciar datos de necrosis, líquido libre y formación de hematomas intramurales<sup>9</sup>. La tomografía axial computada demuestra la presencia de ulceración, perforación y colecciones líquidas extramurales. En un estudio realizado por Cartoni y cols se relacionaron las manifestaciones clínicas y el ultrasonograma

para el diagnóstico de colitis neutropénica: se encontró asociación de fiebre, diarrea y dolor abdominal con engrosamiento de la mucosa entre 6 y 18mm<sup>11,12</sup>.

Las manifestaciones clínicas comparables con colitis neutropénica, se presentan en patologías como colitis pseudomembranosa, apendicitis aguda, pseudobstrucción colónica, colitis isquémica, perforación intestinal, úlcera péptica perforada, pancreatitis, colecistitis, diverticulitis, síndrome de colon irritable y colitis infecciosa<sup>3,10</sup>.

Las complicaciones se relacionan con la severidad y duración de la neutropenia. La sepsis por invasión de bacterias en la mucosa y pared intestinal es la complicación más frecuente de la colitis neutropénica observándose hasta en un 70% de los pacientes<sup>1,10</sup>. Otras complicaciones incluyen perforación y peritonitis<sup>1</sup>.

El tratamiento inicial es de soporte: ayuno, colocación de sonda nasogástrica, manejo de líquidos parenterales, antibióticos de amplio espectro que incluyan cobertura para *Pseudomona aeruginosa* y anaerobios, corrección de alteraciones de la coagulación, apoyo con nutrición parenteral<sup>1,10</sup>. Algunos autores recomiendan agregar al manejo antibiótico de amplio espectro, anfotericina si la fiebre persiste por más de tres días<sup>10</sup>. Se debe considerar el uso de factor estimulante de granulocitos. Está contraindicado el uso de anticolinérgicos, antidiarreicos y narcóticos<sup>8</sup>.

La vigilancia constante sobre los parámetros clínicos y radiológicos, debe mantener seguimiento, ya que puede ser necesaria la intervención quirúrgica. El tratamiento quirúrgico se reserva para aquellos pacientes que cumplen con los siguientes criterios: 1) persistencia de sangrado gastrointestinal después de resolución de neutropenia y trombocitopenia y corrección de trastornos de la coagulación; 2) perforación intestinal; 3) deterioro clínico progresivo que requiera apoyo inotrópico o grandes cantidades de líquidos intravenosos sugestivos de sepsis no controlada; y 4) desarrollo de síntomas de un proceso intrabdominal que requiera cirugía en pacientes no neutropénicos. La neutropenia no es una contraindicación quirúrgica<sup>3,10</sup>.

En cuanto al pronóstico, no existe aún en la literatura una clara asociación de factores adversos. Cartoni y cols encontraron que el engrosamiento de la mucosa enterocólica mayor a 10mm conlleva a mayor riesgo de complicaciones y muerte<sup>12</sup>. Se ha hecho referencia así mismo a la duración de neutropenia, apoyo nutricional temprano del paciente y el empleo de antimicóticos como factores que predicen evolución.

Tanto el tratamiento como el pronóstico mejoran si el diagnóstico se realiza de manera temprana. Uno de los hallazgos más objetivo y usado es la dimensión de la mucosa intestinal, en el colon, demostrado por ultrasonido. Existe la posibilidad de que, aun con datos clínicos indicativos de colitis, el engrosamiento de la mucosa tenga otra explicación. El propósito básico de este estudio es reconocer si todos los casos con mucosa intestinal engrosada corresponden a colitis neutropénica.

**OBJETIVO:**

Indagar si en los pacientes que reciben quimioterapia intensiva y desarrollan neutropenia febril y dolor abdominal, el engrosamiento de la mucosa enterocólica, demostrado por ultrasonografía, corresponde de manera invariable a colitis neutropénica.

## MATERIAL Y METODOS

Para este estudio se incluyeron a pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de leucemia aguda, atendidos en el Servicio de Hematología, que recibieron quimioterapia sistémica e intensiva, desarrollando dolor abdominal en presencia de neutropenia y fiebre, durante el periodo comprendido de enero del 2009 a junio del 2010.

La precisión de los criterios de inclusión fue: diagnóstico de leucemia aguda no linfoblástica o linfoblástica, que recibieron quimioterapia intensiva o condicionamiento para trasplante alogénico o autólogo, de uno u otro sexo, con neutropenia inferior a  $0.5 \times 10^9 \times L$ , temperatura axilar mayor a  $38^\circ C$  durante las últimas 24 horas con más de una elevación al día, dolor abdominal de tipo cólico, persistente, con intensidad superior a 6 (según escala análoga del dolor de 1 a 10), esto es de moderado a severo, y que aceptaran su inclusión al estudio con carta de consentimiento informado.

Fueron excluidos pacientes con toxicidad por metrotexate ya que la sintomatología en ellos es bien asociada a mucositis, ó quienes recibieron la quimioterapia en otro hospital.

Se registraron las variables iniciales: sexo, edad, tipo de leucemia, quimioterapia recibida y fecha de aplicación, datos clínicos; perímetro abdominal, biometría hemática, coprológico, coproparasitoscopico, coprocultivo y hemocultivo, placa simple de abdomen, ultrasonograma y tratamiento inicial. Durante el seguimiento se registró: dolor abdominal, fiebre, distensión abdominal, diarrea, presentación de abdomen agudo; datos de perforación intestinal, ultrasonograma a las 48 horas; complicaciones demostradas por imagen, tratamiento recibido, destino, causa de muerte.

Para valorar los cambios del perímetro abdominal el registro fue al inicio del cuadro y diariamente, para establecer asociación entre perímetro abdominal y hallazgos en USG se realizó una diferencia del perímetro inicial y el encontrado a las 48 horas, llevando el resultado a una proporción en porcentaje

Los estudios de ultrasonograma fueron realizados en la Sección de Ultrasonografía del Servicio de Radiología e Imagenología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se utilizó un equipo Philips de Ultrasonido (ENVISOR) transductor convexo C5-2 MHZ para tejidos profundos.

Otros estudios de imagen después del inicial así como el manejo terapéutico fueron establecidos a criterio del equipo médico tratante.

El seguimiento de los pacientes fue realizado hasta la curación o defunción.

**ANALISIS ESTADISTICO.** Los datos fueron procesados con el programa estadístico SPSS 17.0 Para el análisis estadístico se usaron, en la parte descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión. Para correlación se usó Pearson y Spearman. Se considero significancia estadística con P menor a 0.05

## **DEFINICION DE TERMINOS:**

- **NEUTROPENIA:** Conteo absoluto de neutrófilos menor a  $0.5 \times 10^9 \times L$
- **FIEBRE:** temperatura axilar mayor a  $38^{\circ}C$  durante las últimas 24 horas con más de una elevación al día.
- **DIARREA:** Presencia de 3 o más evacuaciones en 24 horas.
- **DOLOR ABDOMINAL:** Dolor de intensidad moderada a severa, de tipo cólico.
- **PERIMETRO ABDOMINAL:** medida con cinta métrica flexible a nivel del punto medio entre el borde inferior de las costillas y la cresta iliaca, pasando por el medio centímetro más cercano al ombligo.
- **ULTRASONOGRAMA:** Técnica de imagen basada en la diferente capacidad de los tejidos para reflejar o refractar las ondas de ultrasonido emitidas por el equipo. Estas son emitidas y detectadas por un equipo que, mediante la codificación, en un plano, de los diferentes puntos de reflexión generados por el tejido, los representa en una imagen en gama de grises, de forma proporcional a la intensidad de la reflexión, según su frecuencia y el tiempo en que son detectados.
- **COLITIS NEUTROPENICA:** Síndrome clínico caracterizado por fiebre y dolor abdominal, de predominando en cuadrante inferior derecho, en un paciente con neutropenia severa y engrosamiento de la pared intestinal superior a 0.5cms demostrado por ultrasonido.
- **QUIMIOTERAPIA INTENSIVA:** Esquemas de inducción a remisión, intensificación y postremisión (Tablas 1 y 2 )

TABLA 1. Esquema de inducción a remisión de LAL 10

| FASE | DROGAS          | mg/m <sup>2</sup> sc/d | DIAS          |
|------|-----------------|------------------------|---------------|
| 1.0  | Dexametasona    | 15                     | -4 a 0        |
|      | Metrotexate IT  | 12.5                   | 0             |
|      | Dexametasona IT | 5                      | 0             |
|      | Citarabina IT   | 40                     | 0             |
|      | Daunorrubicina  | 120                    | 0 y 1         |
|      | Ciclofosfamida  | 750                    | 2             |
|      | Vincristina     | 2                      | 1,8,15 y 22   |
|      | L-asparaginasa  | 6,000                  | 8, 15,21 y 28 |
|      | Prednisona      | 100                    | 1-7 y 15-22   |
| 2.0  | Citarabina      | 2,000                  | 1 a 4         |

TABLA 2. Esquema de LANOL 9.

| FASE | DROGAS       | mg/m <sup>2</sup> sc/ d | DIA   |
|------|--------------|-------------------------|-------|
| 1.0  | Citarabina   | 100                     | 1 a 7 |
|      | Idarrubicina | 12                      | 1 a 3 |
| 1.2  | Citarabina   | 1,500                   | 1 a 3 |
|      | Idarrubicina | 12                      | 1 y 2 |
| 2.1  | Citarabina   | 1,500                   | 1 a 4 |
|      | Etopósido    | 250                     | 1 y 2 |
| 2.2  | Citarabina   | 1,500                   | 1 a 4 |
|      | Idarrubicina | 12                      | 1 y 2 |

## RESULTADOS

Durante enero del 2009 a junio del 2010 se capturaron 20 pacientes que llenaron los criterios de inclusión. Fueron 14 mujeres (70%), con una mediana de edad de 49 años (15-70 años). Dieciséis casos de leucemia aguda no linfoblástica y 4 con leucemia linfoblástica aguda. En cuanto al esquema de quimioterapia 15 pacientes se incluyeron a LANOL 9, 3 pacientes en LAL 10, y 1 en HyperCVAD; solo 1 paciente se encontraba en condicionamiento de trasplante alogénico (con diagnóstico de leucemia aguda no linfoblástica). En inducción fueron incluidos 16 enfermos con los esquemas mencionados.

El inicio de los síntomas ocurrió en promedio al día +8 de postquimioterapia, con límites de +1 a +17.

Los síntomas que presentaron los pacientes fueron fiebre, dolor y diarrea. La temperatura media fue 38.5°C (+/- 0.5 °C). La localización se presentó de la siguiente manera: 6 en flanco derecho, 4 en fosa iliaca derecha y solo 1 paciente presentó dolor generalizado. 15 pacientes desarrollaron diarrea. En cuanto a las características de las evacuaciones 4 pacientes reportaron moco y 3 presencia de sangre. La tabla 3 muestra las características comentadas previamente.

El coprológico resultó negativo en 13 pacientes. En el coprológico y coproparasitoscopico se reportó *E. histolytica* en 3 pacientes y levaduras en 4.

El coprocultivo reportó positividad para *E. coli* en 6 pacientes. Los hemocultivos para anaerobios y aerobios realizados a los 20 pacientes mostraron el siguiente crecimiento: 2 casos de *E. coli*, 1 *E. cloacae*, 1 *S. maltophilia*, 1 *C. albicans* y 1 *S. aureus*.

La radiografía de abdomen al inicio del cuadro fue normal en 11 pacientes. Las alteraciones encontradas fueron distensión de asas intestinales en 5 pacientes, imagen en vidrio despulido en 3 pacientes y en 1 paciente se encontró la combinación de imagen en vidrio despulido y distensión de asas.

En el ultrasonograma el grosor de la pared intestinal tuvo una mediana de engrosamiento 8.7mm (rango de 4.0-14.0 mm), con una media de 8.6mm +/- 2.6mm. Solo 4 pacientes tuvieron un engrosamiento menor a 5.0 mm.

Al iniciar el cuadro el conteo de leucocitos tuvo una media de  $0.25 \times 10^9/L$ , con una media de neutros totales de  $0.05 \times 10^9/L$  con un hematocrito promedio de 27%.

*Durante su evolución sucedieron los siguientes cambios:*

Los estudios de imagen realizados a las 48 horas de evolución mostraron modificaciones. La radiografía de abdomen fue normal en 9 pacientes, los patrones fueron distensión de asas en 6 pacientes, vidrio despulido en 2 pacientes, niveles

hidroaereos en 1 paciente y combinación de niveles hidroaereos con distensión de asas en 2 pacientes. El grosor de la pared intestinal en el segundo USG mostro una mediana de 7.4mm (rango 3.2-12.5mm).

Se observó en los 3 casos de coprológico positivo a *E. histolytica*, un engrosamiento de pared inicial de 8mm (7-9 mm) y a las 48 horas 8.6mm (8-9.8mm).

Los casos que cumplieron con el criterio de fiebre, dolor abdominal, neutropenia y engrosamiento mayor a 5mm de pared colónica sin otra causa evidente fueron 17, en los 3 casos con coprológico positivo a *E. histolytica* se concluyó colitis amebiana. No se encontró otro diagnóstico diferencial. (Tabla 4)

El tiempo de evolución del cuadro fue de 4 hasta 21 días (media 10). La duración de la fiebre tuvo un promedio de 4 días (rango 1 a 7 días). Se considero curación en 15 pacientes y fallecieron 5 pacientes. De estos últimos, 2 fallecieron por sepsis, 1 por neumonía y 2 por sepsis abdominal.

De las 5 defunciones, todos ellos con diagnóstico de colitis neutropénica, 3 tenían diagnóstico de leucemia aguda no linfoblástica, 4 eran mujeres. Dos de los pacientes tuvieron cultivos positivos: 1 con *E. coli* y 1 con *C. albicans*. El grosor de la mucosa fue en promedio de 8.7mm (rango 5.6-14mm), el USG a las 48hrs mostró grosor de 7.5mm (4.0-10.4mm). La muerte ocurrió con una mediana de 7 días de iniciado el cuadro (Tabla 5)

Al realizar la correlación del engrosamiento de la mucosa colónica encontrado por ultrasonograma con el diagnóstico final fue de -0.11 con una p de 0.64. Se llevo a cavo correlación de Pearson con las variables perímetro abdominal, sitio de dolor y datos radiográficos sin encontrarse significancia estadística.

TABLA 3. Datos iniciales

| <b>VARIABLE</b>                         | <b>TOTAL</b>     |
|-----------------------------------------|------------------|
| Sexo (F/M)                              | 14/6             |
| Edad                                    | 49 (15-70)       |
| Diagnóstico (LLA/LANL)                  | 4/16             |
| Trasplante                              | 1                |
| Inicio de síntomas<br>(Días post QT)    | 8 (1-17)         |
| Localización de dolor abdominal         |                  |
| Flanco derecho                          | 6                |
| Fosa iliaca derecha                     | 5                |
| Mesogastrio                             | 2                |
| Hipogastrio                             | 2                |
| Flanco Izquierdo                        | 2                |
| Fosa Iliaca Izquierda                   | 2                |
| Generalizado                            | 1                |
| Características de evacuaciones         |                  |
| Diarrea                                 | 15               |
| Moco                                    | 4                |
| Sangre                                  | 3                |
| Sin diarrea                             | 5                |
| Temperatura                             | 38.5 (38-39)     |
| Neutrófilos (10x L)                     | 0.05 (0 – 0.50)  |
| Engrosamiento de pared en mm<br>( USG ) | 8.7 (4.0 – 14.0) |
| Rx de abdomen                           |                  |
| Normal                                  | 11               |
| Vidrio despulido                        | 3                |
| Distensión de asas intestinales         | 5                |
| Vidrio despulido + distensión           | 1                |

TABLA 4. Comparación de variables en Colitis Neutropénica vs Colitis Amebiana ( $p > 0.1$ )

| Variable                         | C N           | C A              |
|----------------------------------|---------------|------------------|
| Diagnóstico                      | 17            | 3                |
| Día de presentación              | 8             | 7                |
| Perímetro (cm)                   | 96            | 102              |
| Hemocultivo                      |               |                  |
| E. coli                          | 2             | 0                |
| Enterobacter                     | 1             | 0                |
| S. aureus                        | 1             | 0                |
| C. albicans                      | 1             | 0                |
| S. maltophilia                   | 1             | 0                |
| Rx. de Abdomen (48hrs)           |               |                  |
| Normal                           | 9             | 0                |
| Vidrio despulido                 | 2             | 0                |
| Asas distendidas                 | 4             | 2                |
| Distensión + Niveles hidroaéreos | 1             | 1                |
| Grosor de pared (mm)             |               |                  |
| Mediana (min/max)                | 8.81(4.0-9.5) | 8.0 ( 7.0- 9.0 ) |
| Engrosamiento USG a las 48hrs    | 7.2           | 8.6              |
| Evolución (días)                 | 9             | 14               |

CN: Colitis Neutropénica. CA: Colitis amebiana

TABLA 5. Análisis de defunciones

| DEFUNCIONES             |            |
|-------------------------|------------|
| Diagnóstico ( LLA/LMA ) | 2/3        |
| Edad                    | 40 (27-50) |
| Diagnostico final       |            |
| Colitis Neutropénica    | 5          |
| Colitis Amebiana        | 0          |
| Causa de muerte         |            |
| Neumonía                | 1          |
| Sepsis                  | 2          |
| Sepsis abdominal        | 2          |
| Hemocultivo             |            |
| E. coli                 | 1          |
| Candida albicans        | 1          |

## DISCUSION

La colitis neutropénica, es un síndrome que continua siendo un desafío en los pacientes que son sometidos a quimioterapia intensiva, tanto para su diagnóstico como por su alto índice de mortalidad. Varios autores han buscado los signos y síntomas distintivos de esta entidad y la correlación con hallazgos ultrasonográficos, sin ser del todo concluyentes. En el análisis de pacientes de nuestro centro, no se puede concluir colitis neutropénica solo con la triada clínica y el ultrasonido.

La incidencia de esta patología ha sido reportada de 1.8 a 32.5%, (neutropénicos con QT intensiva), la incidencia encontrada en el CMN 20 de noviembre fue de 14%, en el único estudio realizado en México, en el Hospital General, se encontró incidencia de 10%<sup>7</sup>.

En nuestro estudio se observó una mayor ocurrencia en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda no linfoblástica, los cuales han recibido esquema de quimioterapia intensiva a base de citarabina y antracíclico, que en aquellos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que no incluyen dichos agentes. Esta asociación había sido comentada ya en varios estudios, entre ellos el de Dietrich<sup>13</sup>, donde se establecía la asociación de la patología con un efecto directo de la citarabina. Atribuimos además la mayor ocurrencia de colitis neutropénica en leucemia aguda no linfoblástica por la infiltración que se sucede en esta por células leucémicas, perpetuándose daño a mucosa, a diferencia de lo que ocurre con la leucemia aguda linfoblástica. De las características del dolor abdominal la intensidad fue moderada a severa, con localización en cuadrante inferior derecho en 10 episodios (50%) lo cual se debe a que el mayor engrosamiento se da en colon ascendente, coincidiendo estas características con el reporte de Badgwell y cols.<sup>9</sup> En el reporte de Dietrich, se encontró dolor en cuadrante derecho en el 100% de los casos, además de la palpación de masa en el mismo sitio<sup>14</sup>.

Al considerar como asociación a la patología la traslocación bacteriana se han involucrado bacterias como *Pseudomona*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Candida*. El principal microorganismo involucrado en nuestro medio con colitis neutropénica es *E.coli*, probablemente asociado a inadecuadas medidas higiénicas.

Los estudios y reportes de casos de colitis neutropénica, establecen como diagnóstico diferencial colitis pseudomembranosa, apendicitis aguda, ulcera péptica perforada, pancreatitis aguda, colitis infecciosa en este orden de frecuencia. En la bases de datos PubMed, Ovid, EBSCO solo existe un reporte de Colitis Neutropénica en México en el cual no se establece diagnóstico diferencial. En este informe, de los 20 pacientes que se estudiaron, tres enfermos cursaron con invasión de la mucosa por *E. Hystolitica*, concluyendo colitis amebiana. Resulta relevante, ya que en el resto del mundo se establece como principal diferencial la colitis pseudomembranosa y apendicitis aguda siendo implicado *Clostridium difficile*. En México la amebiasis intestinal es la parasitosis intestinal más frecuente, se considera que 14% de la población está infectada, y aproximadamente el 90% cursa asintomático. Al encontrarse el paciente hematológico en el periodo de neutropenia, los parásitos invaden la mucosa intestinal y simula colitis neutropénica. La diferencia entre estas

dos patologías es la mayor distensión abdominal, reflejada en el perímetro abdominal, y durante la evolución se mantiene una mayor distensión. En los hallazgos radiológicos, los tres casos de colitis amebiana mostraron distensión de asas intestinales y niveles hidroaéreos, en la colitis neutropénica los cambios fueron inespecíficos, incluso en la 9 casos la radiografía fue normal. El hallazgo del incremento en el grosor de la pared intestinal al iniciar el cuadro fue similar en ambas patologías, sin embargo en el estudio de control, el grosor de la pared se había incrementado en los pacientes con colitis amebiana, en algunos casos de colitis neutropénica se mostró tendencia a disminución del grosor. Este hallazgo correlaciona con la evolución clínica, en la cual la resolución del cuadro en amebiasis llevo hasta 14 días, comparado con 9 días en colitis neutropénica. No se encontró significancia estadística en estos datos, que puede atribuirse al tamaño de nuestra muestra consideramos se debe realizar de manera rutinaria coprológico y coproparasitoscopico para dar el diagnóstico definitivo de colitis neutropénica.

Los estudios de imagen que se han propuesto para establecer diagnóstico de colitis neutropénica son ultrasonograma y tomografía axial de abdomen. La radiografía de abdomen es la más inespecífica. El ultrasonido muestra relevancia al ser el método más rápido y de mayor alcance una vez completado el cuadro clínico para establecer el engrosamiento de la pared intestinal, varios autores han tratado de establecer la relación de mayor engrosamiento con complicaciones y muerte, entre ellos Cartonì, quien tiene el estudio con mayor número de pacientes analizados ( 44 pacientes) ,encontró relación con un pobre pronóstico en aquellos con engrosamiento mayor a 10mm<sup>12</sup>, sin embargo en nuestros resultados no observamos dicho comportamiento.

En cuanto al tratamiento, aunque no representa el objetivo de este estudio, los pacientes llevaron solo tratamiento con antibióticos, y de acuerdo a protocolos del servicio se agregó antimicótico, en los tres casos de amebiasis se instalo metronidazol y/o nitoxuxanida. En nuestro hospital el tratamiento quirúrgico de manera precoz no se usa, se mantiene tratamiento conservador ante la mortalidad que se reporta con este último, alcanzándose hasta un 90-95% de mortalidad. Faltan ensayos clínicos que comparen tratamiento quirúrgico con conservador<sup>7</sup>. Un estudio por Badgwell encontró en análisis multivariado como

factores asociados a mortalidad la necesidad de tratamiento quirúrgico, comorbilidad y sepsis severa<sup>9</sup>. En un análisis de 14 pacientes, en un hospital universitario de Pensilvania, solo 1 paciente requirió manejo quirúrgico precoz, y finalmente falleció. Consideramos que el mantener el manejo conservador disminuye la mortalidad de nuestros pacientes.

La mortalidad de nuestro grupo fue de 25%, y en el grupo de colitis neutropénica de 29%, similar a la encontrada en el grupo Italiano dirigido por Cartonì. En el estudio del Hospital General de México, la mortalidad fue alta 62.5%<sup>7</sup>, es menor nuestra mortalidad, aun compartiendo características de raza, por el nivel socioeconómico manejado, ya que en el hospital general de México acude la población abierta y de menores recursos que en nuestro centro.

## **CONCLUSION**

No existe correlación entre el engrosamiento de la mucosa colónica determinada por ultrasonograma abdominal con la triada clínica de colitis neutropénica.

La amibiasis intestinal es el diagnóstico diferencial más frecuente con colitis neutropénica.

En base a lo anterior, para establecer el diagnóstico de colitis neutropénica, no basta encontrar una triada clásica de signos y síntomas, asociada a un grosor de la mucosa colónica igual o superior a 5mm medida por USG, se debe realizar coprológico, coproparasitoscopico, coprocultivo y hemocultivo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kuffe, Cancer Medicine 6th edition, Secc 38 p.155
- 2.- Lucena E, Costamagna C, Enterocolitis Neutropénica: Hallazgos tomográficos. Rev. Arg. Radiol 2003; 67: 365-368
- 3.- Holland F, Cancer Medicine 6th edition, Secc 39 p 160
- 4.- Cardona F, Ospina G, Características clínicas y microbiológicas de la colitis neutropénica en adultos con neoplasias hematológicas en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 462-466
- 5.- Peña Y, García G, Enterocolitis neutropénica en niños. Una serie de casos de autopsias. Bol Med Hosp Infant Mex 2001; 58: 153-162
- 6.- Gorschlüter M, Marklein G, Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. British J of Haematology 2002; 17: 351-358
- 7.- Duran E, Rivera C, Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica. Med Int Mex 2008; 24: 89-97
- 8.- Charúa L, Colorado Y, Colitis Neutropénica. Rev Mex Coloproct 2005; 11: 19-22
- 9.- Badgwell B, Cormier J, Changes in surgical management of abdominal pain in the neutropénica cancer patient. Ann Surg 2008; 128:104-109
- 10.-Calderón C, Cardoso G, Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. Rev Hosp Inf Mex 2003; 24:
- 11.- Cardona A, Reveiz L, Enterocolitis neutropénica: revisión sistemática de casos publicados. Rev Colomb Cancerol 2005; 9: 82-92
- 12.- Cartoni C, Francesco D. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: Prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. J clin Oncol 2001; 19: 756-761
- 13.- Aksoy D, Erguven S. Diarrhea in neutropénica patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropénica enterocolitis. Ann Ocol 2007; 18: 183-189
- 14.- Dietrich CF, Hermann S. Sonographic signs of neutropénica enterocolitis. World J Gastroenterol 2006, 12(9):1387-1402
- 15.- Howard K, Daniel K. Changing Presentation and Management of Neutropenic Enterocolitis. Arch Surg. 1998, 133: 979-982