

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSTGRADO DE HEMATOLOGÍA

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ECOSONOGRÁFICO DE ENTEROCOLITIS  
NEUTROPÉNICA POSTERIOR A LA QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES  
HEMATONCOLÓGICOS. MÉRIDA. VENEZUELA. 2012

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

AUTOR: DR. ALI GREGORIO MÁRQUEZ DÍAZ

TUTOR: DR. HILDEBRANDO ROMERO

COTUTORA: DRA. IRAIDA SALAZAR

COTUTOR: DR. PEDRO SALINAS

MÉRIDA, 2012.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ECOSONOGRÁFICO DE ENTEROCOLITIS  
NEUTROPÉNICA POSTERIOR A LA QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES  
HEMATONCOLÓGICOS. MÉRIDA. VENEZUELA. 2012

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO  
CIRUJANO ALÍ GREGORIO MÁRQUEZ DÍAZ, CI. V-8028448, ANTE EL  
CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE  
LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN  
DEL GRADO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA.

AUTOR:

DR. ALI GREGORIO MÁRQUEZ DÍAZ

Residente de Tercer Año del Postgrado de Hematología. Unidad Asistencial y Docente de Hematología del I.A.H.U.LA.

TUTOR:

DR. HILDEBRANDO ROMERO SANDOVAL

Profesor agregado de la Unidad Asistencial y Docente de Hematología del I.A.H.U.LA.  
Jefe del servicio de Hematología del I.A.H.U.LA.

COTUTORA:

DRA. IRAIDA SALAZAR

Adjunto al Servicio de Hematología del I.A.H.U.LA.

COTUTOR. PEDRO SALINAS

Ing. Agrónomo, Profesor Titular de la Metodología de la Investigación, jubilado, de la Universidad de Los Andes. Postgrado de Medicina.

PhD Universidad de Londres

## RESUMEN

Se realizó un estudio observacional descriptivo, prospectivo, con el fin de caracterizar, desde el punto de vista clínico y ecosonográfico, la colitis neutropénica posterior a la quimioterapia en pacientes hematológicos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, del Estado Mérida, Venezuela; durante el primer semestre del año 2012. La muestra se seleccionó según criterios de inclusión, para un total de 30 pacientes. Resultados: En 6 pacientes se diagnosticó enterocolitis neutropénica, la tasa de incidencia se calculó en 2%. Predominaron edades pediátricas, un 26,7 % de los pacientes se encontró entre 7 y 10 años de edad. Fue más frecuente el género masculino 56,7%. El 40 % de los casos fueron leucemias linfoblásticas agudas (LLA), linfomas no-Hodgkin (LNH) 30%, seguido por leucemias mieloblásticas agudas (LMA), un paciente con LMC (3,3%). Los síntomas más frecuentes: el dolor abdominal, náuseas y distensión abdominal. Las drogas más utilizadas fueron: Vincristina (83%), Prednisona (70%), Doxorubicina (56.7%), Metotrexate (50%), Cardioxane (50%) y Ciclofosfamida (40%). El protocolo de quimioterapia más utilizado fue el PN 2005 en un 56,7%. Se realizó ultrasonido abdominal en el 100 % de los casos con colitis neutropénica, presentando aumento del grosor de la pared intestinal por encima de 0,5 mm, líquido libre inter asas en 3 casos, asas intestinales dilatadas hepatomegalia en 3 pacientes y esplenomegalia en el 50%. Conclusiones: Los protocolos de quimioterapia, en estos pacientes hematológicos no producen por su toxicidad, enterocolitis neutropénica en la mayoría de los casos, pues la tasa de incidencia fue baja. El diagnóstico precoz, oportuno, clínico y ecosonográfico de colitis neutropénica puede prolongar la sobrevivencia de los mismos.

Palabras clave: Enterocolitis neutropénica, Tiflitis

## ABSTRACT

An observational prospective randomized study was performed with the aim to characterize, from the clinical standpoint and ecosonographic, neutropenic colitis following chemotherapy in patients with hematologic malignancies of the University Hospital of the Andes, Merida State, Venezuela, during the first half of 2012. The sample was selected according to inclusion criteria, for a total of 30 patients. Results: In 6 neutropenic enterocolitis was diagnosed, the incidence rate was estimated at 2%. Predominated pediatric age, 26.7% of patients were between 7 and 10 years old. It was more common 56.7% male. The 40% were acute lymphoblastic leukemia (ALL), non-Hodgkin lymphoma (NHL) 30%, followed by acute myeloblastic leukemia (AML), a CML patient (3.3%). Most common symptoms: abdominal pain, nausea and bloating. The drugs used were: Vincristine (83%), prednisone (70%), Doxorubicina (56.7%), methotrexate (50%), Cardioxane (50%) and Cyclophosphamide (40%). The most commonly used chemotherapy protocol was the PN 2005 by 56.7%. Abdominal ultrasound was performed on 100% of the cases with neutropenic colitis, presented increased thickness of the intestinal loop above 0.5 mm, handles inter free fluid in 3 cases, dilated bowel loops in 3 patients hepatomegaly and splenomegaly in 50% . Conclusions: The protocols of chemotherapy in these patients not produce toxicity, neutropenic enterocolitis in most cases, since the incidence rate was low. Early diagnosis, appropriate clinical and neutropenic colitis ecosonographic may prolong survival thereof.

Keywords: Neutropenic enterocolitis, Typhlitis

## INDICE DE CONTENIDO

	Pág.
Autores	i
Índice de contenido	ii
Índice de Tablas	iii
<b>INTRODUCCION</b>	01
<b>CAPITULO I. ASPECTOS GENERALES DE LA INVESTIGACION</b>	03
1.1 Formulación y delimitación del problema	03
1.2 Importancia y Justificación	04
1.3 Antecedentes	05
1.4 Marco teórico	07
1.5 Hipótesis	13
1.6 Objetivos generales y específicos	13
<b>CAPITULO II. ASPECTOS METODOLÓGICOS DE LA INVESTIGACIÓN.</b>	
2.1 Tipo de investigación	14
2.2 Población y muestra	14
2.3 Variables	15
2.4 Materiales y métodos	17
2.5 Análisis estadístico	19
<b>CAPITULO III. RESULTADOS</b>	20

<b>CAPITULO IV. DISCUSIÓN</b>	29
<b>CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	34
5.1 Conclusiones	34
5.2 Recomendaciones	35
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	36
<b>ANEXO</b>	40

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## ÍNDICE DE TABLAS

	Página
<b>Tabla 1.</b> Distribución de frecuencias según edad. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.	20
<b>Tabla 2.</b> Distribución según diagnóstico hematoncológico. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.	21
<b>Tabla 3.</b> Distribución de frecuencias según síntomas y signos. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.	22
<b>Tabla 4.</b> Drogas más utilizadas en los protocolos de quimioterapia en enfermedades hematoncológicas. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.	23
<b>Tabla 5.</b> Protocolos de quimioterapia en enfermedades hematoncológicas más utilizados. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.	24
<b>Tabla 6.</b> Comportamiento de los valores hematológicos en pacientes con ECN, al inicio de los síntomas y después de diagnosticado ECN. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.	25
<b>Tabla 7.</b> Hallazgos ecosonográficos en pacientes con ECN. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.	27
<b>Tabla 8.</b> Presentación de resumen de casos con ECN. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.	28

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neoplásicas hematológicas presentan una alta incidencia en el ámbito internacional, afectando a los seres humanos sin distinción de razas, credos ni edad, son enfermedades incapacitantes y aunque la industria farmacéutica ha realizado excelentes progresos con el descubrimiento de nuevos fármacos con resultados favorables para los pacientes hematológicos, la tasa de mortalidad aún continúa elevada.<sup>1,2</sup>

El tratamiento de elección son los fármacos antineoplásicos, con esquemas multidrogas establecidos en protocolos diseñados por especialistas tanto en el ámbito mundial como en el nacional. Las reacciones adversas y efectos tóxicos que estos producen, afectan a la mayoría de los órganos y sistemas. Tal toxicidad se puede reducir, con la combinación de fármacos, en bajas dosis y modificando el intervalo entre dosis.<sup>1,2</sup>

Con la aplicación de los esquemas de quimioterapia se producen efectos sistémicos indeseables, como: náuseas, vómitos, diarreas, estomatitis, alopecia, micosis y hemoperiféricos, con compromiso de las tres series hematopoyéticas expresadas en anemia, leucopenia y trombocitopenia; manifestadas clínicamente por palidez cutáneo mucosa, infecciones y sangrado lo que aumenta la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Al existir leucopenia con neutropenia hay predisposición a las infecciones, entre ellas la enterocolitis neutropénica (ECN).<sup>3,4</sup>

La ECN es también conocida por algunos autores como: síndrome ileocecal, enteropatía neutropénica, tiflitis, lesión agranulocítica o colitis neutropénica. Esta patología afecta cualquier parte de la mucosa intestinal de preferencia: el íleo terminal, el ciego, el colon

ascendente y transverso; razón por la que las terminologías anteriores ya no se emplean en la actualidad.<sup>5,6</sup>

El diagnóstico de enterocolitis neutropénica (ECN) se basa en criterios: clínicos, paraclínicos e imagenológicos. La ecosonografía con visualización del colon constituye un método inocuo, económico y sensible para el diagnóstico de los procesos inflamatorios colónicos.<sup>5,6</sup>

Su origen y patogénesis se basan en tres (3) elementos: 1.-Cuenta total de neutrófilos menor de  $1000/\text{mm}^3$ , 2.- Daño a la mucosa intestinal con pérdida del equilibrio anatómico y funcional lo cual facilita la entrada y la diseminación de microorganismos entéricos con respuesta inflamatoria sistémica mediada por citocinas. 3.- Aumento del grosor de la pared intestinal visualizado por ultrasonido.<sup>7,8</sup>

La identificación correcta de los hallazgos ecosonográficos vinculados a la enfermedad inflamatoria colónica es fundamental. Los datos más relevantes y frecuentes son los siguientes: paredes del colon engrosadas (más de 4 mm) e hiperecogénicas, además la irregularidad de la mucosa intestinal que asemeja una apariencia polipoidea, Pueden identificarse zonas de hemorragia intramural que se visualizan como áreas hipoecoicas o anecoicas y en menor frecuencia se observa en la cavidad abdominal líquido libre, lo cual induce a sospechar perforación intestinal.<sup>9,10,11</sup>

El diagnóstico de ECN en la mayoría de los casos se basa en criterios clínicos. Las pruebas de imágenes y los resultados de los exámenes de laboratorio se han de usar como pruebas complementarias de apoyo, no obstante no ofrecen un diagnóstico definitivo.

El pediatra, el hematólogo, el cirujano pediátrico y general deben estar familiarizados con esta enfermedad, que debe ser sospechada precozmente en pacientes neutropénicos con abdomen agudo. El tratamiento quirúrgico solo está indicado en casos de peritonitis severa, perforación intestinal o sangrado gastrointestinal masivo, independientemente del grado de neutropenia. El tratamiento debe buscar el pronto restablecimiento de las cifras de neutrófilos.<sup>14,16</sup>

Por todo lo expuesto con anterioridad se propone realizar la siguiente investigación con el objetivo de realizar el diagnóstico clínico y ecosonográfico de ECN posterior a los esquemas de quimioterapia, en los pacientes hematoncológicos, de la Unidad Docente y Asistencial de Hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes del estado Mérida, durante el primer semestre del año 2012, así como determinar la tasa de incidencia de ECN en los mismos y precisar el protocolo de tratamiento que con mayor frecuencia desencadena esta entidad.

### **FORMULACIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA EN ESTUDIO**

En la actualidad, en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en el Estado Mérida, Venezuela, se desconoce la tasa de incidencia de ECN posterior a los esquemas de quimioterapia en pacientes con diagnósticos de enfermedades hematoncológicas, así como cuáles son sus características clínicas, los hallazgos ecosonográficos y los protocolos de quimioterapia que se asocian con mayor frecuencia a la ECN.

Al realizar la búsqueda bibliográfica exhaustiva acerca del tema en estudio, el autor encontró que las investigaciones realizadas son insuficientes, tanto en el ámbito regional

como en el nacional, por lo que se hace necesaria la realización de una investigación científica, para responder a esta problemática, que de no diagnosticarse precozmente acarrea consecuencias y complicaciones más graves en la evolución clínica de estos pacientes.

### **IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN**

La ECN es una de las complicaciones que sufren los pacientes hematológicos por su estado de inmunosupresión tras recibir esquemas de quimioterapia.

El pronóstico y la sobrevida de estos pacientes depende de su diagnóstico precoz y oportuno con la consecuente identificación de los factores asociados, así como los esquemas de quimioterapia aplicados; por ende, se destaca la importancia y necesidad de realizar estudios prospectivos controlados, encaminados a esclarecer incógnitas sobre la enfermedad, como por ejemplo; la utilidad de estudios de imagen como el ultrasonido abdominal y de laboratorio para la identificación de los microorganismos involucrados en la aparición de ECN post quimioterapia, de esta manera se podrán establecer los parámetros clínicos e imagenológicos útiles para establecer los criterios pronósticos en pacientes que están bajo tratamiento mielosupresor.

Además, al caracterizar a los pacientes hematológicos con diagnóstico de ECN post quimioterapia, se pueden reducir la morbimortalidad por la misma y disminuir los costos por estadía hospitalaria, así como gastos para el paciente por concepto de tratamientos costosos y el uso de unidades de cuidados intensivos.

## ANTECEDENTES

A principios del siglo pasado se reconoció la asociación entre enteropatía y leucemia. Cooke en 1933 observó que los niños muertos por leucemia aguda presentaban perforación intestinal, úlceras y hemorragia en la mucosa del ciego. Prolla y Kirsner en 1964 destacaron la elevada frecuencia de estas lesiones en el intestino.<sup>2,3</sup>

La tiflitis es la inflamación del ciego (“Typhon” en griego = ciego). Wagner en 1970 introdujo este término para describir un proceso inflamatorio con lesiones necróticas en niños tratados por leucemia. Actualmente este nombre no se emplea, ya que el daño de la mucosa afecta cualquier parte del intestino. Los sinónimos que se han utilizado son síndrome ileocecal, enteropatía necrosante, tiflitis, lesión agranulocítica y colitis neutropénica.<sup>12,13</sup>

Moir y Bale, en 1976, realizaron 50 autopsias consecutivas en niños leucémicos fallecidos en inducción con quimioterapia, en quienes la complicación más frecuente fue la colitis neutropénica. En la actualidad el término aceptado mundialmente y que refleja la localización anatómica e intenta describir la patogenia de la enfermedad es enterocolitis neutropénica.<sup>6,14,15</sup>

Cardona et al, en Colombia en el 2004, realizaron la siguiente investigación: “Características clínicas y microbiológicas de la colitis neutropénica en adultos con neoplasias hematológicas del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá”. Este grupo de investigadores revisó 692 historias clínicas de pacientes con diagnósticos de leucemias y linfomas, de las cuales 35 casos fueron compatibles con ECN posterior a la quimioterapia, en 22 de ellos éste diagnóstico fue confirmado.<sup>16</sup>

Durán Pérez et al, en México, en el 2008, publicaron el trabajo: Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica. Realizaron un estudio prospectivo en 110 pacientes con neoplasias hematológicas y diagnosticaron enterocolitis neutropénica posterior a la quimioterapia en ocho pacientes.<sup>17</sup>

Fernández y colaboradores, en México en el 2009, realizaron una investigación en 28 niños con enfermedad hematológica en los que diagnosticaron ECN posterior a la quimioterapia. El ciego y el colon ascendente fueron los sitios anatómicos más afectados, con aumento del grosor de la pared intestinal, reportando un diámetro de 3.25 mm.<sup>18</sup>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## MARCO TEÓRICO

Se conoce como ECN a la lesión necrótica de la región ileocecal típica en pacientes oncológicos, especialmente los niños con leucemia aguda, que sufren neutropenia por tratamiento quimioterápico. Se ha denominado también como “tiflitis”, “enterocolitis necrosante” o “síndrome ileocecal” y se caracteriza por la ausencia de infiltrado inflamatorio o tumoral, pudiendo alcanzar una mortalidad al 70%.<sup>19</sup>

### **Epidemiología.**

La frecuencia de la ECN, hasta donde se ha investigado, se desconoce. La mayor parte de los pacientes son niños que se diagnostican durante la fase activa de la enfermedad o en los que no han respondido al tratamiento de su enfermedad oncológica primaria principalmente en el tratamiento intensivo de una leucemia. Para unos investigadores varía entre 1 y 46%, con una frecuencia de 1.9 por 1000 niños con cáncer.<sup>20</sup>

Se desconoce la incidencia exacta de enterocolitis neutropénica. La incidencia varía dependiendo del tipo de neoplasia, por ejemplo, se reporta mayor incidencia en pacientes que reciben quimioterapia para leucemias agudas con respecto a los que recibieron quimioterapia para tumores sólidos. En una revisión sistematizada que incluyó 5 058 pacientes adultos tratados con altas dosis de quimioterapia para neoplasias hematológicas, tumores sólidos o anemia aplásica; se calculó que la incidencia de ECN era del 5.3%.<sup>21</sup>

En los últimos diez años aumentó la frecuencia de esta patología debido a que la tasa de curación de las leucemias aumentó a un 70% gracias a protocolos de tratamiento más agresivos, mejor conocimiento de esta entidad y métodos diagnósticos de mayor utilidad.<sup>22</sup>

Anteriormente la enterocolitis neutropénica sólo se reconocía en la autopsia y se señalaba que la mortalidad era del 100%. En la última década la mortalidad disminuyó a 7%, verosímilmente por un alto índice de sospecha clínica, inicio precoz del tratamiento con antibióticos de amplio espectro, reposo intestinal, uso de nutrición parenteral total y la selección individual del tratamiento quirúrgico.<sup>23</sup>

### **Etiología y patogenia.**

Existen diferentes factores que llevan a la pérdida del equilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa intestinal que impiden la colonización por microorganismos y su eventual invasión al organismo. La neutropenia es el principal factor de riesgo de las manifestaciones debidas al daño de la mucosa gastrointestinal. Hay estudios experimentales que muestran que el daño intestinal causado por aplicación de ácido acético al 4% no se atenúa en ratas con neutropenia inducida.<sup>24</sup>

No se sabe por qué hay mayor predisposición anatómica del íleo terminal, el apéndice y el ciego en afectarse por esta entidad, se piensa que puede deberse al flujo sanguíneo reducido en el colon comparado con el del resto del tubo intestinal. El ciego permite mayor distensibilidad, lo que incrementa la presión intramural y produce isquemia en la submucosa.<sup>24</sup>

En pacientes leucémicos se ha observado la presencia de blastos en la pared intestinal. Al iniciar la quimioterapia se produce necrosis mural de estos infiltrados, lo que causa úlceras y zonas de necrosis, en contraste, las metástasis de los tumores sólidos, afectan principalmente la superficie serosa, lo que explica la menor frecuencia de ECN al iniciarse la quimioterapia.<sup>25</sup>

El hecho de que los síntomas de ECN se inicien después de la administración de agentes citotóxicos, indica que son tóxicos para la mucosa y alteran la integridad del intestino directa o indirectamente. Los citotóxicos inhiben la replicación celular, la cual la hace insuficiente para reemplazar las pérdidas naturales por descamación o secundarias a esas alteraciones.<sup>26</sup>

Otros factores adversos son la proliferación bacteriana o micótica, que destruyen la mucosa, causan isquemia de la submucosa por la hipotensión que acompaña a la sepsis y hemorragia intramural, Todo esto conduce a la pérdida de la integridad anatómica y funcional de la mucosa y favorece infecciones por microorganismos entéricos e inestabilidad hemodinámica que puede progresar rápidamente y causar la muerte.<sup>27</sup>

El origen de la colitis neutropénica puede deberse a múltiples causas:

- Efecto tóxico directo de la quimioterapia.
- Invasión bacteriana de la pared secundaria a la neutropenia.
- Alteración de la flora intestinal por uso de antibióticos.
- Pérdida de la respuesta de los granulocitos a la infección.
- Disminución de la motilidad intestinal con estasis.
- Disminución de la perfusión sanguínea por distensión intestinal (principalmente en ciego).
- Infiltración por células neoplásicas.
- Hemorragia intramural por trombocitopenia.

Los límites de inicio de la neutropenia y los datos de la colitis neutropénica son entre 5 y 25 días.

### **Anatomía patológica.**

En piezas de autopsia o de resección quirúrgica, el intestino afectado muestra congestión y edema de la pared, con o sin hemorragia, úlceras en la mucosa de forma y tamaño variables y confluentes o necrosis que en ocasiones abarca la submucosa o todo el espesor de la pared y perforación. Los cortes histológicos del intestino muestran edema y congestión vascular de la mucosa, necrosis focal o extensa con congestión vascular, hemorragia y/o necrosis de la submucosa con colonización bacteriana o en ocasiones por hongos. No se observan infiltrados por leucocitos polimorfonucleares, puede haber macrófagos y linfocitos escasos. En la capa muscular muestra bandas de contracción. Las regiones involucradas con mayor frecuencia son el intestino delgado y el colon en 54% (el colon en 31%); el intestino delgado en 13% y sólo en el 2% la afección es generalizada.<sup>28,29</sup>

### **Diagnóstico.**

Se requiere un alto índice de sospecha diagnóstica. Diversas patologías intraabdominales son indistinguibles clínica y radiológicamente de la enterocolitis neutropénica por lo que diferentes autores consideran que es un diagnóstico de exclusión. Los diagnósticos diferenciales son: colitis pseudomembranosa producida por la toxina de *Clostridiumdifficile*, apendicitis, intususcepción, vólvulos, peritonitis por *Cándida*, perforación diverticular, úlcera perforada, pancreatitis, colecistitis, diverticulitis y obstrucción intestinal.<sup>30</sup> Aquí es donde juega un papel fundamental el ultrasonido.

Los fármacos quimioterapéuticos relacionados con enterocolitis neutropénica son el arabinósido de citosina, daunorrubicina, vincristina, metotrexate, etopósido, irinotecan, dexametasona, gencitabina y 5-fluoracilo.<sup>30</sup>

### **Complicaciones.**

Se relacionan con la severidad y duración de la neutropenia, la fase activa de la enfermedad o de la alteración subyacente, la falla primaria de la médula ósea o el daño citotóxico causado por la quimioterapia, todos ellos son factores que contribuyen secundariamente al compromiso inmune de estos pacientes, con el riesgo de agravar un proceso infeccioso cuando la cuenta de neutrófilos es inferior a 500/mm.<sup>30,31</sup>

Es la sepsis como consecuencia de la invasión de bacterias entéricas en la mucosa y en la pared intestinal la complicación más frecuente y relevante de la enterocolitis neutropénica cuya mortalidad en estos casos se debe a choque séptico.<sup>32</sup>

Cuando la agresión es intensa y persistente y los mecanismos de defensa del huésped fallan, se produce una disfunción orgánica secuencial y múltiple, lo que es un predictor para el desenlace fatal.<sup>32</sup>

Entre los microorganismos detectados en la enterocolitis neutropénica se encuentran: *Clostridiumsepticum*, *Escherichiacoli*, *Klebsiellaspp*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Cándida albicans*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcusviridans*. Los hemocultivos, por lo general son positivos a uno o varios gérmenes.

## **Tratamiento.**

El tratamiento debe ser acorde con las manifestaciones de cada paciente. En términos generales se recomienda un tratamiento conservador: mejorar el balance hidroelectrolítico, corregir las alteraciones de la coagulación, está indicado el ayuno y el reposo intestinal; la colocación de la sonda nasogástrica; el uso de antibióticos de amplio espectro para cubrir al enfermo contra gérmenes anaeróbicos y apoyo nutricional parenteral. Está recomendado el uso de anfotericina si persiste la fiebre por más de tres días a pesar del tratamiento antimicrobiano de amplio espectro. La recuperación de la médula ósea puede ser acelerada si se administra factor estimulante de colonias de granulocitos. Otro aspecto del tratamiento se dirige a controlar la enfermedad o alteración subyacente.<sup>31,32</sup>

El tratamiento quirúrgico se reserva para pacientes que cumplan los criterios de Shamberger: a) perforación intestinal; b) persistencia de sangrado de tubo digestivo, a pesar de haber corregido los problemas de coagulación; c) deterioro clínico progresivo que requiera soporte inotrópico o grandes cantidades de líquidos; d) desarrollo de síntomas de un problema intraabdominal que requiera una intervención quirúrgica en pacientes no neutropénicos. La neutropenia no es una contraindicación quirúrgica.<sup>31,32</sup>

## **HIPÓTESIS**

Los protocolos de quimioterapia, utilizados en el servicio de hematología del I.A.H.U.L.A, en los pacientes hematoncológicos, pueden producir por su toxicidad, enterocolitis neutropénica.

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo General:**

Caracterizar, desde el punto de vista clínico y ecosonográfico, la colitis neutropénica posterior a la quimioterapia en pacientes hematoncológicos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes del estado Mérida, Venezuela; durante el primer semestre del año 2012.

### **Objetivos Específicos:**

1. Determinar el número de pacientes con diagnóstico clínico y ecosonográfico de colitis neutropénica; según las variables demográficas: sexo y edad.
2. Calcular la tasa de incidencia de colitis neutropénica en pacientes hematoncológicos en investigación.
3. Identificar las patologías hematoncológicas que con mayor frecuencia se diagnostican con ECN.
4. Describir los síntomas y signos clínicos que presentan los pacientes en estudio.
5. Describir los hallazgos ecosonográficos de colon, antes y posterior a la quimioterapia.
6. Identificar los protocolos de quimioterapia que con mayor frecuencia se asocien al diagnóstico de colitis neutropénica.

## METODOLOGÍA

### TIPO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio observacional descriptivo de tipo prospectivo, con el fin de caracterizar, desde el punto de vista clínico y ecosonográfico, la colitis neutropénica posterior a la quimioterapia en pacientes hematológicos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, del Estado Mérida, Venezuela; durante el primer semestre del año 2012.

**Universo:** Estuvo conformado por el total de pacientes con diagnóstico hematológico confirmado, registrados durante el primer semestre del año 2012, en el servicio de Hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.U.L.A) para un total de 34 pacientes.

**Muestra:** Se seleccionó según los siguientes criterios de inclusión, para un total de 30 pacientes.

### Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de:
  - ✓ leucemias agudas
  - ✓ leucemias crónicas
  - ✓ linfoma de Hodgkin
  - ✓ linfoma no Hodgkin
  - ✓ mieloma múltiple.
- Consentimiento del paciente
- Cualquier edad y sexo

- Registrados en el servicio de Hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.U.L.A), servicio de hematología, durante el período enero 2012 a junio 2012.
- Primera sesión de quimioterapia (Fase de Inducción )

**Criterios de exclusión:**

- No consentimiento del paciente
- No registrados en el servicio de Hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.U.L.A), servicio de hematología, durante el período enero 2012 a junio 2012.
- Fallecimiento al inicio del tratamiento

**SISTEMA DE VARIABLES**

**I.-Variables demográficas:**

I.1.- Edad en años: Último año cumplido.

I.2.- Sexo: Masculino (1). Femenino (2).

**II.-Variables independientes:**

II.1.- Protocolos de quimioterapia: PN 2005, RCHOP, CHOP, BFM 95, BMS, FCR, FC, VAD, DVD, ABVD, COPP, R-HYPER CVAD.

II.2.- Fármacos antineoplásicos utilizados: Arabinósido de Citocina, Ectopócido, Idarrubicina, Metotrexate, Vincristina, Ciclofosfamida, Leucovorina, Doxorubicina, Vinblastina, Mercaptopurina, Carboplatino, Prednisona, Dexametasona.

### **III.-Variables clínicas:**

III.1.- Patologías hematológicas confirmadas: Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloblástica crónica, aplasia medular, síndrome mielodisplásico, Linfoma Hogdkin, Linfoma no Hodgkin y Mieloma múltiple.

III.2.- Síntomas y signos de enterocolitis neutropénica.

Los criterios clínicos para el diagnóstico de enterocolitis neutropénica posterior a la quimioterapia, a tener en cuenta serán:

- Fiebre (temperatura axilar mayor de 38°C o temperatura rectal mayor de 38.5 °C)
- Dolor abdominal.
- Distensión abdominal.
- Diarreas o Constipación
- Náuseas
- Vómitos

III.3.- Hallazgos ecosonográficos (criterios ecosonográficos)

- Demostración de grosor en la pared intestinal mayor de 4 mm (medición transversal) sobre más de 30 mm (de medición longitudinal) en cualquier segmento, demostrado por ultrasonografía posterior a la quimioterapia.
- Dilatación de asas intestinales con aumento del peristaltismo.
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Ascitis

III.4.- Evolución del paciente posterior a la quimioterapia: Aparición de los primeros síntomas posterior a la quimioterapia y comportamiento de la neutropenia: \_\_\_\_\_ horas  
\_\_\_\_ días \_\_\_\_\_ semanas

III.5.- Neutropenia: Severa, Moderada, Leve. Demostrada en Frotis de Sangre < 1000/mm<sup>3</sup>.

#### **IV.- Variable epidemiológica:**

IV.1.- Tasa de Incidencia: número de casos nuevos hematológicos con diagnóstico confirmado en el año 2012, dividido entre el total de pacientes hematológicos registrados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, del Estado Mérida, Venezuela; en el primer semestre del 2012.

#### **MATERIALES Y MÉTODOS.**

- ❖ El equipo de Ultrasonido General Electric Logic P5 con transductor lineal multifrecuencial de 7 a 13 MHz.
- ❖ Digital graphic printer SONY UP-0897 tipo V, 110mmx18mm

#### **PROCEDIMIENTO**

La primera actividad de la investigación consistió en la explicación detallada del procedimiento al paciente o su representante y el llenado del consentimiento informado (Anexo 1).

El esquema de quimioterapia se individualizó y lo prescribió un médico especialista adscrito al Servicio de Hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (I.A.H.U.L.A), según el tipo de neoplasia y edad.

Se tomó muestra para frotis de sangre al inicio de los síntomas sospechosos de ECN y posterior a la quimioterapia en fase de inducción.

Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se registraron en una ficha de vaciamiento elaborada por el autor de la investigación para dicho fin (Anexo 2).

Para asegurar los resultados óptimos de la investigación, todos los aspectos relacionados con las condiciones externas de los estudios, en lo referente a equipos y personal encargado de su manipulación se encontraban estandarizados, en particular los referentes a la realización de la ecosonografía, estuvieron a cargo de un solo observador con el fin de lograr la homogeneidad en los criterios ecográficos que se aplicaron a los estudios.

Posteriormente, el médico radiólogo completó el instrumento de recolección de datos (Anexo 3), a partir del resultado de la ecosonografía abdominal, incluyendo la medida del grosor de la pared intestinal en milímetros, así como otros hallazgos ultrasonográficos relacionados con el diagnóstico de ECN. El proceso de digitalización de las imágenes ultrasonográficas se realizó mediante el uso de:

- Equipo de ultrasonido: ALOKA Pro Sound SSD-  $\alpha$ 5 con transductores multifrecuenciales lineal de 7,5 mHz y convex 3,5 mHz.
- Printer SONY Videographic Printer UP-895MDW.
- Cámara de fotografía: SONY Cyber-shot Digital Camera 14 mega píxeles

Para el procesamiento de los datos obtenidos de la investigación se empleó un computador marca HP con microprocesador Pentium IV, de 3.01 GHz, 500 MB de memoria RAM y con un disco duro de 120 GB; el mismo opera en ambiente XP. Para la visualización de las imágenes se utilizó un monitor con 800x 1024 píxeles de resolución de pantalla.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

La información se recolectó en una ficha de vaciamiento de datos (Anexo 2), instrumento diseñado para tal fin, que permitió crear una base de datos en el programa SPSS 19.0 (Statistical Package for the Social Sciences, para Windows) los cuales fueron analizados y procesados.

La estadística descriptiva se aplicó con base en cálculo de proporciones y distribución de frecuencias de números absolutos y porcentajes para las variables categóricas, y medidas de dispersión y de tendencia central para las cuantitativas. Los resultados se presentaron en forma de tablas.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## RESULTADOS:

En el estudio se incluyeron 30 pacientes hematológicos de nuevo diagnóstico durante el primer semestre del año 2012, de ellos seis se diagnosticaron con enterocolitis neutropénica que representaron el 20% del total y una tasa de ECN incidencia de 0,2.

En los pacientes estudiados existió un predominio del sexo masculino  $n=17$  que representó el 56,7% sobre del femenino  $n=13$  para un 43,3 %.

**Tabla 1. Distribución de frecuencias según edad. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.**

Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje
3	2	6,7
6	1	3,3
7	3	10,0
10	2	6,7
11	3	10,0
12	1	3,3
17	1	3,3
21	1	3,3
25	2	6,7
27	1	3,3
29	2	6,7
30	2	6,7
42	1	3,3
53	1	3,3
54	1	3,3
59	1	3,3
60	1	3,3
61	1	3,3
64	1	3,3
70	1	3,3
76	1	3,3
Total	30	100,0

En la Tabla 1 al analizar la frecuencia por edades se observa que se localizó un mayor número de casos hematológicos en las edades pediátricas, un 26,7 % de los pacientes se encontró entre 7 y 10 años de edad. De manera general un 43,3 % de la muestra se ubicó en edades <17 años de edad.

En relación con los adultos, existió un predominio de casos entre la segunda y tercera décadas de la vida que sumaron un total de 8 pacientes para un 26,7 % del total. A partir de la cuarta década de la vida el comportamiento en todas las edades fue similar con un solo caso en cada una que representó un 3,3%.

**Tabla 2. Distribución según diagnóstico hematológico. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.**

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
LLA	12	40
LNH	9	30,0
LMA	4	13,3
MM	2	6,7
AA	1	3,3
LH	1	3,3
LMC	1	3,3
Total	30	100,0

En la tabla 2 se observa que del total de pacientes n=30; 12 casos (40 %) fueron leucemias linfoblásticas agudas (LLA) que representaron la mayoría, 9 linfomas no-Hodgkin (LNH)

para un 30%, seguido por cuatro pacientes con leucemias mieloblásticas agudas (LMA) para 13,3%, un paciente con LMC (3,3%).

**Tabla 3. Distribución de frecuencias según síntomas y signos. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.**

Síntomas y signos	Nº	Porcentaje
Dolor abdominal	8	26,7
Náuseas	5	16.7
Distensión abdominal	4	13.3
Vómitos	4	13.3
Cuadro diarreico agudo	3	10
Fiebre	3	10
Sangramiento digestivo	1	3.3

Nota: El porcentaje se calculó en base al total de pacientes n=30. Un mismo paciente presentó simultáneamente más de un síntoma asociado.

En la tabla 3 se evidencia que la forma de presentación más frecuente fue el dolor abdominal, que se observó en ocho pacientes (26,7%). Otros síntomas acompañantes fueron náuseas (5 pacientes) para un 16,7%, distensión abdominal, náuseas y vómitos en cuatro casos cada uno, seguido por fiebre (3 pacientes) y rectorragia en un paciente.

**Tabla 4. Drogas más utilizadas en los protocolos de quimioterapia en enfermedades hematoncológicas. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.**

Drogas	Nº	Porcentaje
Prednisona	21	70
Prednisolona	6	20
Dexametasona	6	20
Metotrexato	15	50
Vincristina	25	83.3
Ciclofosfamida	12	40
Iadarrubicina	7	23.3
Doxorrubicina	17	56.7
Cardioxane	15	50
Procarbazina	2	6.7
Bleomicina	4	13.3
L Asparaginasa	11	36.7
Arabinósido	7	23.3
Etopósido	1	3.3

Nota: El porcentaje se calculó en base al total de pacientes n=30. En un mismo paciente se utilizó más de una droga asociada, no se suma total.

Las drogas más utilizadas fueron la Vincristina (83 %), la Prednisona (70 %), la Doxorrubicina (56.7 %), el Metotrexato (50 %), el Cardioxane (50 %) y la Ciclofosfamida (40 %). La menos utilizada fue Etopósido (3,3 %).

**Tabla 5. Protocolos de quimioterapia en enfermedades hematológicas más utilizados. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.**

Protocolo	Nº	Porcentaje
PN 2005	17	56.7
BFM 95	2	6.7
CALGB	2	6.7
RCHOP	7	23.3
COPP/EBV	1	3.3
ABVD	1	3.3
Total	30	100

En la tabla 5 se observa que el protocolo de quimioterapia más utilizado fue el PN 2005 en un 56,7 % de los pacientes lo que se asocia con el mayor predominio de LLA entre los diagnósticos hematológicos de la serie. En orden de frecuencia el segundo protocolo de quimioterapia más utilizado fue el RCHOP en el 23.3 % de los casos.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Tabla 6. Comportamiento de los valores hematológicos en pacientes con ECN, al inicio de los síntomas y después de diagnosticado ECN. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.**

AL INICIO								DESPUÉS							
LEUINIC		SEGINI		VANIN		APCINIC		LEUDESP		SEGDESP		VANDESP		APCDESP	
X	S	X	S	X	S	X	S	X	S	X	S	X	S	X	S
11 ±1609	4,3 ±3	72,8 ±154	93,3 ±166,1	4416,7 ±2640	56,5 ±27,5	3458,8 ±1213,4	3798,2 ±1								

Nota: Valores de la media y desviación estándar. LEUINIC: Leucocitos al inicio. SEGINIC: Segmentados al inicio. VANINIC: Valores de neutrófilos al inicio. APCINIC: al inicio LEUDESP: Después.

Se realizó frotis periférico y en la tabla 6 se muestran los valores de la media y la desviación estándar de leucocitos, segmentados, VAN (Valores de Neutrófilos) y APC (Activity Phagocytosis Cells, actividad de células fagocitarias) de los seis pacientes con síntomas y signos sospechosos o sugestivos de ECN y se compararon con los valores después de la evolución del cuadro clínico, donde se evidenció mejoría:

Los valores de leucocitos al inicio mostraron una media de  $1300 \pm 1609$  y después se elevaron a una media de  $4416,7 \pm 2640$ . Comportamiento similar se encontró en los segmentados  $4,3 \pm 3$  al inicio y luego  $56,5 \pm 27,5$ . Por su parte los VAN al inicio  $72,8 \pm 154$  para después mostrar recuperación con  $3458,8 \pm 1213,4$ . Por último se analizó APC al inicio  $93,3 \pm 166,1$  y después  $3798,2 \pm 1379,8$ .

**Tabla 7. Hallazgos ecosonográficos en pacientes con ECN. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.**

	Hallazgos ecosonográficos	Nº	Porcentaje
Antes	Sin alteraciones	6	100
	Aumento del grosor de la pared intestinal >0.5 mm	6	100
Después	Asas intestinales dilatadas	3	50
	Líquido interasas	3	50
	Hepatomegalia	3	50
	Esplenomegalia	3	50

En la tabla 7 se observan los hallazgos del ultrasonido abdominal. Antes de la aplicación del esquema de quimioterapia, en el 100% de los casos, se reportó sin alteraciones. Después de la aplicación del esquema de quimioterapia y asociado al inicio de síntomas: dolor abdominal, diarreas, náuseas, vómitos y /o fiebre, se realizó otro ultrasonido abdominal donde se informó aumento del grosor de la pared intestinal por encima de 0,5 mm en 6 pacientes (100 %), líquido libre inter asas en 3 casos (50 %), asas intestinales dilatadas (50 %), hepatomegalia en 3 pacientes (50 %) y esplenomegalia en el 50 %. Al final de la evolución del cuadro de ECN se repitió el ultrasonido abdominal y se obtuvo como resultado en los informes: sin alteraciones en los seis pacientes (100 %).

A continuación en la tabla 8 se presenta un resumen de los seis casos con diagnóstico de ECN, donde se observa que la misma predominó en las edades pediátricas, con mayor frecuencia en el sexo masculino. La LLA fue el diagnóstico hematológico más frecuente y se presentó en 4 casos. El protocolo de quimioterapia más utilizado y que se encontró asociado a la ECN fue el PN 2005. Los síntomas más frecuentes fueron: dolor abdominal y diarreas; éstos se presentaron en entre el segundo al décimo tercer día posterior a la quimioterapia. En la totalidad de los pacientes los valores de neutrófilos fueron inferiores a 500 ml. En todos los casos el ultrasonido abdominal fue una herramienta decisiva en el diagnóstico de ECN y se reportó con hallazgos positivos sugestivos de ECN.

**Tabla 8. Presentación de resumen de casos con ECN. Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A. Mérida. 2012.**

Caso	Edad	Género	Diagnóstico	Protocolo	Síntomas y Signos	Días post quimio terapia	Resultados US abdominal	Valores de neutrófilos < 500 ml
Caso 1	11	F	LLA	PN 2005	Dolor abdominal, diarreas	2	Positivo	Positivo
Caso 2	10	M	LNH	BFM	Dolor abdominal, diarreas	2	Positivo	Positivo
Caso 3	6	M	LLA	BFM	Dolor abdominal, diarreas, náuseas, vómitos, fiebre	4	Positivo	Positivo
Caso 4	3	F	LNH	PN 2005	Dolor abdominal, diarreas, fiebre	13	Positivo	Positivo
Caso 5	11	M	LLA	PN 2005	Dolor abdominal, diarreas, fiebre	10	Positivo	Positivo
Caso 6	10	M	LLA	PN 2005	Dolor abdominal, diarreas.	4	Positivo	Positivo

## DISCUSIÓN:

La ECN se presenta con mayor frecuencia en edades pediátricas, así es reportado en la literatura científica y coincide con los resultados encontrados en esta investigación donde los seis casos diagnosticados con ECN se encontraron en niños.

Clínicamente, la enterocolitis neutropénica representa una enfermedad que va desde una inflamación autolimitada hasta una necrosis fulminante y la subsecuente perforación. Los primeros síntomas suelen ser dolor abdominal localizado y fiebre, con peritonismo en muchos casos. Así se presentaron seis (6) de los pacientes de la muestra en estudio. Solo uno (1) de los casos reportó sangramiento digestivo bajo. Los síntomas pueden evolucionar a un abdomen agudo e incluso a la muerte en menos de 24 horas, en otros casos se comporta como enfermedad autolimitada. La mejoría suele ser lenta, recuperándose paralelamente al aumento del número de neutrófilos. El total de los seis (6) pacientes tuvo una evolución satisfactoria, en relación con la ECN y no fue necesaria la intervención quirúrgica en ningún caso.

Martínez L. et al en España <sup>13</sup>, en un estudio retrospectivo en pacientes pediátricos hematooncológicos diagnosticaron 12 casos de ECN. Los síntomas más frecuentes fueron dolor y distensión abdominal, náuseas y vómitos. Las cifras de neutrófilos fueron siempre menores a 500/ml. Todos los pacientes recibían quimioterapia antes del inicio del cuadro clínico. Cinco de los niños fueron intervenidos quirúrgicamente: en tres de ellos existían múltiples perforaciones, en otro una perforación gástrica y en el último una inflamación difusa de la región ileocecal. El resto de los niños se recuperaron con tratamiento médico<sup>13</sup>. Los resultados de estos investigadores coinciden plenamente con los aquí presentados.

Otro autor que publicó resultados similares a los de la presente investigación fue Murray<sup>21</sup> en España en el 2008; de los 41 casos de tumores malignos tratados con quimioterapia, el 7,3% (n=3) presentaron uno o más episodios de enterocolitis neutropénica (todos afectos de leucemia aguda; dos mieloblásticas y una linfoblástica). La clínica predominante fue dolor abdominal en el contexto de una neutropenia febril postquimioterapia. En el presente estudio la mayoría de los pacientes presentó diagnóstico hematológico de LLA, seguido por LNH.

Por otra parte, Cardona revisó las historias clínicas de 692 pacientes adultos del Instituto Nacional de Cancerología ingresados entre 1997 y 2001 con diagnóstico de leucemia o linfoma, de las cuales 35 casos fueron compatibles con colitis neutropénica<sup>16</sup>. Todos estos pacientes recibieron esquemas de quimioterapia y presentaron diarrea acuosa y dolor abdominal; el 17% tuvo melenas y el 25% vómitos intensos. Cuadro clínico similar al descrito en nuestros pacientes. Además Cardona<sup>16</sup> planteó como conclusión que la colitis neutropénica se presenta como un síndrome multifactorial expuesto a terapias citotóxicas con fármacos como arabinósido de citosina, etopósido, vincristina, ciclofosfamida y corticoides.<sup>16</sup> Afirmación con la que estamos de acuerdo.

Otra investigación de interés fue la realizada por Durán<sup>17</sup> que realizó un estudio prospectivo, observacional y analítico que incluyó pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológica demostrado por histopatología, tratados con fármacos quimioterapéuticos, y que posteriormente tuvieron neutropenia. De 110 pacientes, en ocho casos se diagnosticó enterocolitis neutropénica, que implicó una incidencia de 7.27%, cifra superior a la encontrada en la presente investigación que fue de 2%

En el estudio realizado por Durán<sup>17</sup> la media de inicio de los síntomas de enterocolitis neutropénica, posteriores al inicio de quimioterapia, fue de 14 días y los ocho pacientes con enterocolitis neutropénica tuvieron: neutropenia, fiebre, dolor abdominal con datos de irritación peritoneal y síndrome diarreico. A seis (6) de ellos se les realizó ultrasonido abdominal que puso de manifiesto el grosor de la pared intestinal mayor de 4 mm. La neoplasia hematológica que se relacionó con enterocolitis neutropénica fue la leucemia mieloblástica aguda como conclusión planteó que la enterocolitis neutropénica es una complicación poco frecuente, la LMA se vinculó con enterocolitis neutropénica. Todos estos resultados coinciden con los encontrados en nuestra investigación.

Otro autor que mostró coincidencia entre sus resultados y los nuestros fue Fernández H<sup>18</sup> quien realizó un estudio en pacientes pediátricos con enfermedades hematoncológicas con dolor abdominal y con diagnóstico de colitis neutropénica. De un total de 28 pacientes se diagnosticó LLA en 22 (78.58%) y LMA en 6 (21.42%) pacientes. Todos con neutropenia severa al inicio y con recuperación entre el tercer y sexto día para LLA y al noveno día para LMA. El ciego y colon ascendente fueron más afectados con un grosor superior a los 4 mm.

La neutropenia que se produce como complicación de la enfermedad hematoncológica aunado al daño citotóxico a la médula ósea por el empleo del esquema de quimioterapia de base, propician la aparición del daño a la mucosa intestinal y mayor susceptibilidad a los procesos infecciosos en la misma. En el presente estudio, se constató que durante la fase de inducción del tratamiento con protocolos de quimioterapia (principalmente con el PN 2005, así como el R-CHOP) y asociado al inicio de los síntomas sugestivos de ECN, se evidenció neutropenia severa en los seis pacientes.

Posterior al tratamiento para ECN y al uso de factores estimulantes de colonias, como pautan los diferentes protocolos de quimioterapia, se logró una recuperación en el perfil hematológico, especialmente sobre neutrófilos, coincidiendo con la recuperación clínica y desaparición de los síntomas de ECN en estos pacientes.

Lo anteriormente expuesto, también se demostró con el análisis de los valores de leucocitos que al inicio mostraron una media de  $1300 \pm 1609$  y después se elevaron a una media de  $4416,7 \pm 2640$ . En los segmentados  $4,3 \pm 3$  al inicio y luego  $56,5 \pm 27,5$ . Los valores de neutrófilos al inicio  $72,8 \pm 154$  y luego  $3458,8 \pm 1213,4$ . Por último se analizó APC al inicio  $93,3 \pm 166,1$  y después  $3798,2 \pm 1379,8$ . Ante estos resultados se puede afirmar que la respuesta medular fue efectiva en los seis casos.

Por otra parte, Muro D. et al <sup>31</sup>, en España, 1999. Estudiaron ocho pacientes diagnosticados de ECN en un período de 10 años, siete niños eran enfermos oncológicos. Los métodos de imagen utilizados fueron: radiografía simple de abdomen y ecografía en modo B. Los ocho pacientes presentaron dolor abdominal de predominio en fosa ilíaca derecha y fiebre; la cifra de neutrófilos fue menor de  $100/\text{mm}^3$ . El ultrasonido abdominal demostró ser un método útil en el diagnóstico de ECN. En la presente investigación, en los resultados del ultrasonido abdominal, antes de la aplicación del esquema de quimioterapia, se reportaron resultados negativos en el 100% de los casos. Sin embargo, posterior a la quimioterapia y asociado al inicio de síntomas: dolor abdominal, diarreas, náuseas, vómitos y /o fiebre, se realizó otro ultrasonido abdominal donde el 100 % de los casos, con sospecha clínica de ECN, presentó aumento del grosor de la pared intestinal por encima de 0,5 mm, líquido libre inter asas en 3 casos, asas intestinales dilatadas hepatomegalia en 3 pacientes y esplenomegalia en el 50%. Al final de la evolución del

cuadro de ECN se repitió el ultrasonido abdominal y se obtuvo como resultado en los informes: sin alteraciones, o sea negativo.

Por lo anteriormente expuesto se puede alegar que en todos los casos, se encontró aumento en el grosor de la pared intestinal mayor de 0,5 mm, asas intestinales distendidas y líquido libre en cavidad. Por lo que existió similitud entre estos hallazgos y los publicados por otros autores, mencionados anteriormente.<sup>33</sup>

En todo paciente con cáncer en tratamiento quimioterápico, especialmente en afectos de leucemia aguda, con neutropenia febril que además refieran dolor abdominal persistente, vómitos y/o diarrea, se debe sospechar una enterocolitis neutropénica, solicitar una ecografía abdominal<sup>33</sup> urgente para confirmarla, e instaurar lo antes posible el tratamiento recomendado para reducir la morbimortalidad que conlleva esta grave complicación.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CONCLUSIONES:

- La ECN se presentó con mayor frecuencia en la edad pediátrica. En la totalidad de los pacientes estudiados con diagnóstico de ECN se presentó el cuadro clínico de dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o fiebre, más neutropenia y aumento del grosor de la pared intestinal en el ultrasonido abdominal, posterior al esquema de quimioterapia aplicado.
- Los protocolos de quimioterapia, utilizados en el servicio de hematología del IAHULA, en los pacientes hematológicos no producen por su toxicidad, enterocolitis neutropénica en la mayoría de los casos, pues la tasa de incidencia fue baja.
- El ultrasonido abdominal, como método inocuo, de bajo costo, demostró ser útil en el diagnóstico de ECN en la totalidad de los casos.

www.bdigital.ula.ve

## RECOMENDACIONES

- Indicar la utilización de probióticos y glutamina antes del inicio y durante la quimioterapia para evitar el daño de la mucosa intestinal y sus complicaciones, ya que se ha mostrado una rápida recuperación de los pacientes tratados con los mismos.
- Exigir el cumplimiento de las medidas higiénico dietéticas como el aislamiento uso de tapabocas por el paciente, familiares y personal médico, enfermería y personal de aseo; para así evitar las infecciones y complicaciones del paciente.
- Evitar el consumo de alimentos crudos en estos pacientes, ya que por lo general sirven de vehículo para la transmisión de agentes patógenos causantes de procesos infecciosos gastrointestinales.
- Indicar la realización del ultrasonido abdominal en todos los pacientes antes de comenzar la fase de inducción de los esquemas de quimioterapia así como al momento de iniciarse sintomatología sugestiva de ECN, en ambos casos haciendo énfasis en la mensuración del grosor de la pared intestinal.
- Implementar en el Servicio de Hematología del I.A.H.U.L.A, un registro continuo de casos con diagnóstico de ECN, para así contar con estadísticas fidedignas que permitan realizar investigaciones futuras y el mejor manejo de estos pacientes.
- Recomendar la atención y el manejo de estos pacientes hematoncológicos por un equipo multidisciplinario que incluya internistas, radiólogos, pediatras, gastroenterólogos, cirujanos, nutricionistas y hematólogos.
- Continuar esta investigación con la finalidad de ampliarla a un mayor universo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Abramson S, Verdón W, Baker D. Childhood Typhlitis: its increasing association with acute myelogeneous leukemia. *Radiology* 1983; 146: 61-64.
2. Cooke J. Acute leukemia in children. *JAMA* 1933;101:432-5
3. Prolla J, Kirsner J. The gastrointestinal lesions and complications of the leukemias. *Ann Intern Med* 1964;61:1084-1103.
4. Bierman R, Amromin G. Ileocecal syndrome in leukopathic conditions. *Clin Res* 1960; 8:134
5. Wagner M, Rosenberg H, Fernbach D, Singleton E. Typhlitis: A complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol* 1970;109:341-50
6. Moir D, Bale P. Necropsy findings in childhood leukemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. *Pathology* 1976; 8: 247-58
7. Katz J, Wagner M, Gresik M, Mahoney D., Fernbach D. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990;65:1041-7
8. Wade S, Douglas H, Nava H, Piedmonte M. Abdominal pain in neutropenic patients. *Arch Surg* 1990;125:1119-27
9. Baerg J, Murphy J, Angerson R., Magee F. Neutropenic enteropathy: A 10-year review. *J PediatrSurg* 1999;34:1068-71
10. Steinberg D, Gold J, Brodin A. Necrotizing enterocolitis in leukemia. *Arch Intern Med* 1973;131:538-44

11. Shamberger R, Weinstein H, Delorey M, Levey R. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute non lymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 1986;57:603-9
12. Calderón C, Cardoso G, Ruano M. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. *Acta Pediatr Méx* 2003; 24(2): 108-116.
13. Martínez L et al. La enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer. *Anales españoles de pediatría* 1997. 46(4); 367-71.
14. Murray M, López R, Rodríguez L, Villafruela C, Bonilla A, Rodrigo M. Enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer: nuestra casuística y revisión de la literatura *Bol Pediatr.* 2008; 48: 128-136
15. Beltrán S, Mejía A, Santos J. Tiflitis neutropénica en niños. *Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx.* 1995; 52(7):420-5
16. Cardona A et al. Características clínicas y microbiológicas de la colitis neutropénica en adultos con neoplasias hematológicas del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. Colombia. *Rev. Enf. Infecc Microbiol. Clin* 2004; 22 (8): 462-6.
17. Durán E, Rivera C et al. Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica. *Rev. Med. Int. Méx* 2008; 24(2):89-97
18. Fernández H, Jiménez P, Tomita V, Sánchez V, García J. Evaluación clínica y por ultrasonido de Colitis Neutropénica. *Rev. Mexi de Cirug. Pediatr* 2009; 16(3): 134-39.
19. Cardona A, Reveiz L, Ospina E, Casasbuenas A, Aponte D, Ramos P. Enterocolitis neutropénica: revisión sistemática de casos publicados. *Rev. colomb. cancerol* 2005; 9 (3): 82-92

20. Gamboa A, Velázquez J, Reyes E. Dos casos de enteropatía neutropénica e hipoplasia medular. Asociación no informada en México. Rev. invest. clín 1995; 47(4):303-9.
21. Murray M. et al. Enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer: Nuestra casuística y revisión de la literatura. BSCP Can Ped.; 2007; 31(1): 39-47
22. Carrillo R, Morales J. Colitis neutropénica. Gaceta Médica de México 2008; 138 (1): 101-3.
23. Jarufe N, Mege M, Apablaza S, Soto D, Rodríguez M. Enterocolitis neutropénica. Rev. chil. cir 2000; 52(5):539-42.
24. Lucena M , Costamagna C , Giacosa S, Bonini C, Villavicencio R, Lovesio C. Enterocolitis neutropénica: hallazgos tomográficos. Rev. argent. radiol;2003; 67(4):365-368
25. Mendoza L, Arias M. Tiflitis Neutropénica en Niños. Med. UIS; 1998; 12(2):68-71.
26. Cuevas M et al. Hallazgos tomográficos de enterocolitis neutropénica. Anales de Radiología México 2010;4:163-167.
27. Alioglu A, Avci Z, Ozcay F et al. Neutropenic enterocolitis in children with acute leukemia or aplastic anemia. Int J Hematol 2007; 86: 364-368.
28. Baud C, Saguintaah M, Veyrac C. et al. Sonographic diagnosis of colitis in children. Eur Radiol 2004; 14: 2105- 2119.
29. Hurtado M., López R., Rodríguez J. et al. Enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer. Bol Pediatr 2008; 48: 128-136
30. Dorantes D, Garza J, Cancino J, Rocha J, Rojas F, Parrado J, Hernández V. Prevalencia de enterocolitis neutropénica en adultos con neutropenia grave y mortalidad asociada. Rev Gastroenterol Mex 2009; 74(03) :224-9.

31. Muro D, Sangüesa C, Bermúdez M, Verdeguer A. Utilidad de la ecografía en el diagnóstico precoz de la enterocolitis neutropénica en la edad pediátrica. Rev. Radiología 1999;41 (2):105-10.
32. Arvelo M, Martín I. Estratificación de riesgo de morbimortalidad en pacientes neutropénicos febriles hematológicos utilizando dos escalas de predicción. Rev Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna 2011; 27 (3): 179-190.
33. Ahualli J, Méndez J, Cikman P, Carpinella J. Tomografía computada en las lesiones inflamatorias del colon. Rev Arg Radiol 2006; 70(4): 298-306

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

# ANEXOS

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Anexo 1

### Anexo 1. Consentimiento Informado:

En el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes se está realizando un proyecto de investigación “Diagnóstico clínico y ecosonográfico de colitis neutropénica en pacientes hematológicos. I.A.H.U.L.A. Mérida. Venezuela. 2012”. Con el objeto de: Caracterizar, desde el punto de vista clínico y ecosonográfico, la colitis neutropénica en pacientes hematológicos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, del estado Mérida, Venezuela; durante el primer semestre del año 2012.

Yo, \_\_\_\_\_, con número de cédula de identidad: \_\_\_\_\_, Nacionalidad \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_ Representante legal de: \_\_\_\_\_ C.I: \_\_\_\_\_.

www.bdigital.ula.ve

Siendo mayor de edad, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio que más abajo indico, declaro mediante el presente:

1. Haber sido informado de manera objetiva, clara y sencilla, de todos los aspectos relacionados con este trabajo de investigación y tener conocimiento claro de los objetivos del mismo.
2. Conocer bien el protocolo expuesto por el investigador, en el cual se establece que como representante legal debo dar mi consentimiento para la participación de mi representado, la cual consiste en :

La realización de interrogatorio, examen físico general, exámenes de laboratorio clínico y microbiológico. Por último ultrasonido abdominal, método no invasivo, no doloroso e inocuo.

3. Que la participación de mi representado en dicho estudio tiene riesgo mínimo para su salud al obtener muestra biológica de sangre para exámenes de laboratorio clínico, como ligero dolor en el sitio de punción y posible aparición de flebitis en el sitio de punción.

4. Que los datos obtenidos durante el estudio guardan carácter confidencial.

5. Que la información obtenida de la investigación, sobre mi representante, me será notificada por el equipo investigador responsable.

6. Que cualquier pregunta que yo tenga en relación con este estudio, me será respondida oportunamente por parte del responsable de la investigación Dr. Alí Márquez, teléfono 04161776264 residente del postgrado de Hematología del IAHULA, quien usará la información obtenida para cumplir con su Trabajo Especial de Grado, o por el Dr. \_\_\_\_\_, adjunto del servicio de Hematología del IAHULA.

## **DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO.**

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a éste formato de consentimiento:

1. Acepto las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez doy mi consentimiento al equipo de investigadores a realizar las evaluaciones ya descritas.
2. Me comprometo a colaborar con el cumplimiento de las indicaciones por parte de mi representado.
3. Me reservo el derecho de revocar este consentimiento y donación en cualquier momento sin que conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi representado.

Nombre: \_\_\_\_\_ C.I. N° \_\_\_\_\_

Representante legal de: \_\_\_\_\_ C.I. N° \_\_\_\_\_

En Mérida a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del 2012.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma del representante

Firma del representado

## **DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR**

Luego de haber explicado detalladamente al Sr. (a) \_\_\_\_\_, representante legal del (a) paciente: \_\_\_\_\_, la naturaleza del proyecto mencionado, certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación de su representado en éste estudio.

Por el equipo de Investigación:

Responsable: Dr. Alí Márquez C.I. : 8028448 Firma: \_\_\_\_\_

Tutor : \_\_\_\_\_ C.I. : \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

En Mérida, a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del año 2012.

## Anexo 2

Ficha de recolección de datos, para ser llenado por el Investigador:

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Cédula de Identidad: \_\_\_\_\_ 1.- Edad del paciente: \_\_\_\_\_

2.- Sexo: F\_\_\_ M\_\_\_ HC\_\_\_\_\_.

3.- Diagnóstico de Enterocolitis neutropénica:

Sí\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

3.- Enfermedad primaria:

Leucemia linfoblástica aguda\_\_\_ Leucemia mieloblástica aguda\_\_\_

Leucemia mieloblástica crónica\_\_\_

Anemia aplásica\_\_\_ Síndrome mielodisplásico\_\_\_ Linfoma Hogdkin\_\_\_

Linfoma no Hogdkin\_\_\_ Mieloma múltiple\_\_\_

4.- Agentes quimioterapéuticos utilizados:

Arabinósido de citosina\_\_\_ Dosis:\_\_\_\_\_

Etopósido\_\_\_ Dosis:\_\_\_\_\_ Metotrexato\_\_\_ Dosis:\_\_\_\_\_

Prednisona\_\_\_ Dosis:\_\_\_\_\_ Vincristina\_\_\_ Dosis:\_\_\_\_\_

Ciclofosfamida\_\_\_ Dosis:\_\_\_\_\_

Otros:\_\_\_\_\_ Dosis:\_\_\_\_\_

5.- Síntomas y signos en pacientes con enterocolitis neutropénica.

Dolor abdominal\_\_\_\_\_

Fiebre °C \_\_\_\_\_ Diarreas\_\_\_\_\_ N°/días\_\_\_\_\_ Náuseas \_\_\_\_\_ Vómitos\_\_\_\_\_ N°  
/días\_\_\_\_\_

6.- Protocolo de Quimioterapia Indicado:\_\_\_\_\_

7.- ¿ En qué momento aparecieron los primeros síntomas? \_\_\_\_\_

Posterior al tratamiento con quimioterapia: \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ días \_\_\_\_\_ semanas

www.bdigital.ula.ve

**Anexo 2.** Para completar por el radiólogo.

Hallazgos ecosonográficos en pacientes con enterocolitis neutropénica.

Descripción	Antes quimioterapia	Post quimioterapia
Grosor pared intestinal		
Líquido libre en cavidad		
Otros		

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)