

Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica

Edgar Gerardo Durán Pérez,* César Rivera Benítez,** Marco Isaac Banda Lara,* Juan Collazo Jaloma,*** Leslye Asela Lujano Nicolás,**** Julio César Casasola Vargas¹

RESUMEN

Antecedentes: la enterocolitis neutropénica es un síndrome que las más de las veces se manifiesta en pacientes con neoplasias hematológicas que fueron tratados con dosis altas de quimioterapia; se caracteriza por neutropenia, dolor abdominal y fiebre, con engrosamiento de la pared intestinal medido por ultrasonido o tomografía computarizada. No se cuenta con reportes de incidencia ni mortalidad en México.

Objetivo: determinar la incidencia de enterocolitis neutropénica en pacientes con neoplasias hematológicas.

Pacientes y método: estudio prospectivo, observacional y analítico. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo con diagnóstico de neoplasia hematológica demostrado por histopatología, tratados con agentes quimioterapéuticos, y que posteriormente tuvieron neutropenia. El diagnóstico de enterocolitis neutropénica se estableció por la coexistencia de: neutropenia, fiebre, dolor abdominal y la demostración, por ultrasonido, de un grosor de la pared intestinal mayor de 4 mm.

Resultados: se incluyeron 110 pacientes (58 masculinos, 52.7%). En ocho pacientes se diagnosticó enterocolitis neutropénica, que implicó una incidencia de 7.27%, seis de ellos masculinos. La mortalidad en los pacientes con enterocolitis neutropénica fue de 62.5% (5). La media de inicio de los síntomas de enterocolitis neutropénica, posteriores al inicio de quimioterapia, fue de 14.38 días. Los ocho pacientes con enterocolitis neutropénica tuvieron: neutropenia, fiebre, dolor abdominal con datos de irritación peritoneal y síndrome diarreico. A seis 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 M4 (LAM M4) OR = 9.6, IC 95% (1.84-50), $p = 0.018$. El choque séptico fue la causa de muerte de los pacientes con enterocolitis neutropénica. Se encontró asociación entre enterocolitis neutropénica y la mortalidad en pacientes con neutropenia, OR = 26.6, IC 95% (5.1-139.1), $p < 0.0001$.

Conclusiones: la enterocolitis neutropénica es una complicación poco frecuente, pero con alta mortalidad. En este estudio la LAM-M4 se vinculó con enterocolitis neutropénica. Es necesario realizar nuevos estudios prospectivos para confirmar si este dato coexiste en todos los pacientes con enterocolitis neutropénica.

Palabras clave: enterocolitis neutropénica, quimioterapia, leucemia aguda.

ABSTRACT

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

Objective: To determine the incidence of neutropenic enterocolitis in patient with hematologic neoplasms.

Patients and method: Prospective, observational, and analitic study. Male and female patients were included, with diagnosis of hematologic neoplasm demonstrated by histopathology, subjected to treatment with chemotherapy agents, and that secondarily developed neutropenia. Neutropenic enterocolitis was defined with the neutropenia presence, fever, abdominal pain and, preferably, with demonstration for ultrasonography of a bowel wall thickening (BWT) bigger than 4 mm.

Results: One-hundred ten patients were included, 58 male (52.7%). It was diagnosed neutropenic enterocolitis in 8 patients with an incidence of 7.27%, 6 of them were male. The mortality of patients with neutropenic enterocolitis was of 62.5% (5). The mean of beginning of neutropenic enterocolitis symptoms later to have begun the chemotherapy administration was of 14.38 days. The 8 patients with neutropenic enterocolitis had neutropenia, fever, abdominal pain with data of peritoneal irritation and diarrheic syndrome; in 6 of them it could be carried out abdominal ultrasonography pointing out BWT bigger than 4 mm. The hematologic neoplasm associated to the presence of NE was the mieloblastic acute leukemia M4 (MAL M4) OR = 9.6, IC 95% (1.84-50), $p = 0.018$. The cause of death of the patients with neutropenic enterocolitis was septic shock. An association between neutropenic enterocolitis and mortality was found in patients with neutropenia, OR 26.6, IC 95% (5.1-139.1), $p < 0.0001$.

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

Key words: neutropenic enterocolitis, chemotherapy, acute leukemia.

La enterocolitis neutropénica es un síndrome que principalmente se manifiesta en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con altas dosis de quimioterapia, que por ello padecen neutropenia (menos de 1,500 neutrófilos por mm^3). Las características sobresalientes de esta enfermedad son el dolor abdominal y la fiebre,^{1,2} además de engrosamiento de la pared intestinal mayor de 4 mm medido por ultrasonido o tomografía computarizada.³

La enterocolitis neutropénica ocurre con más frecuencia después de un tratamiento intensivo de quimioterapia para combatir leucemias. También se ha descrito en mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, granulocitopenias de otras causas, síndrome de Felty, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, talasemia menor, lupus eritematoso sistémico, tratamiento de tumores sólidos³ y en pacientes inmunocomprometidos.⁴ El ciego es la porción del intestino grueso que más se afecta, seguida del colon ascendente y descendente.⁵ Por ahora no puede afirmarse cuál es el agente microbiológico causal específico.

Los agentes quimioterapéuticos relacionados con enterocolitis neutropénica se indican en el tratamiento de leucemias agudas, como arabinósido de citosina, daunorrubicina,⁶ y vincristina. Esta enfermedad también afecta a quienes reciben tratamiento de otras neoplasias hematológicas y de tumores sólidos, en los que se prescriben: ciclofosfamida, prednisona, metotrexato, ectopósido, taxanos, carboplatino, cisplatino, gemicitabina y 5-fluorouracilo.⁷

* Médico residente de la especialidad de medicina interna.

** Médico especialista en medicina interna, profesor titular del curso de medicina interna, adscrito al servicio de infectología.

*** Médico especialista en hematología, jefe del servicio de hematología.

**** Médico residente de la especialidad de gastroenterología.

¹ Médico especialista en medicina interna y en reumatología, adscrito al servicio de reumatología. Maestría en ciencias médicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Hospital General de México, OD.

Correspondencia: Edgar Gerardo Durán Pérez. Andalucía 80-A301. Colonia Álamos, 03400, México, DF. E-mail: edurandr@gmail.com

Recibido: octubre, 2007. Aceptado: febrero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Durán PEG, Rivera BC, Banda LMI y col. Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica. *Med Int Mex* 2008;24(2):89-97.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Se desconoce la incidencia exacta de enterocolitis neutropénica. La mayor parte de los estudios de enterocolitis neutropénica reportados en la bibliografía mundial son reportes de caso,³ algunos son estudios retrospectivos, y muy pocos son estudios prospectivos.⁸ Incluso, la incidencia varía dependiendo del tipo de neoplasia; por ejemplo, se reporta mayor incidencia en pacientes que reciben quimioterapia para leucemias agudas.⁶ La incidencia fue menor en quienes recibieron quimioterapia para tumores sólidos.⁹ Así, la incidencia varía considerablemente de 0.8 a 26%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados para confirmar enterocolitis neutropénica.³ En una revisión sistematizada³ 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 enterocolitis neutropénica era del 5.3%. En México se carece de estudios que calculen la incidencia aproximada.

La mortalidad de la enterocolitis neutropénica varía de 50 a 100%.^{1-3,10} Según varios reportes, la mortalidad es mayor cuando los pacientes se operan sin que el procedimiento esté indicado, en comparación con el manejo conservador.^{2,11} Las principales causas de muerte son: la perforación intestinal y la sepsis.¹²

En este estudio se determinó la incidencia y la mortalidad de enterocolitis neutropénica en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con altas dosis de quimioterapéuticos, y se describieron sus características clínicas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, observacional y analítico. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo hospitalizados en el servicio de hematología del Hospital General de México entre febrero de 2006 y enero de 2007, con diagnóstico de neoplasia hematológica (leucemias agudas de cualquier tipo, leucemias crónicas de cualquier tipo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple) demostrado por histopatología, que hubieran sido tratados con agentes quimioterapéuticos, y que posteriormente hubieran padecido neutropenia (neutrófilos totales menores de 1,500/ mm^3).

La enterocolitis neutropénica es secundaria a la neoplasia hematológica, que luego del tratamiento con dosis altas de quimioterapia manifiesta: 1) fiebre (temperatura axilar mayor de 38°C o temperatura rectal mayor de 38.5°C);

2) dolor abdominal (al menos grado 3, referido por el paciente, y valiéndose de una escala visual análoga con puntaje ascendente de dolor del 0 al 10); 3) 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.³

A los pacientes con enterocolitis neutropénica se les realizaron hemocultivos en medios de McConkey, gelosa sangre, gelosa chocolate y Sabouraud, coprocultivos en medio McConkey SS, en verde brillante y agar sangre. Se registraron las infecciones que padecían todos los pacientes incluidos en el estudio. La evaluación ultrasonográfica la efectuó un observador no ciego, con transductor convexo Siemens® de 3.5 megahertz, con rastreos longitudinales y transversales.

El esquema de quimioterapia lo determinó un médico especialista adscrito al servicio de hematología del Hospital General de México, según el tipo de neoplasia. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se registraron en una hoja de captura de datos.

Para el análisis del estudio se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis univariado para variables continuas se realizó con la prueba de la *t* de Student y para las variables nominales con χ^2 . Se calcularon razones de momios con intervalo de confianza del 95%, y los valores de *p* menor de 0.05 se consideraron significativos.

RESULTADOS

Se incluyeron 110 pacientes, 58 de ellos eran hombres (52.7%). Del total, 49 (44.5%) tuvieron diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L2 (LAL L2), 23 (20.9%) con linfoma no Hodgkin, 18 (16.4%) con leucemia mieloblástica aguda, 7 (6.4%) con linfoma de Hodgkin, 5 (4.5%) con leucemia granulocítica crónica, 5 (4.5%) con mieloma múltiple, 2 (1.8%) con leucemia linfoblástica aguda L3 (LAL L3), y 1 paciente (0.9%) con tricoleucemia. En la figura 1 se señalan las características generales de los pacientes incluidos en el estudio. De los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda, nueve pertenecieron a LAM M4, uno a LAM M1, cuatro a LAM M2, tres a LAM M3 y uno LAM M6.

A todos los pacientes se les administró tratamiento con agentes quimioterapéuticos a altas dosis, de acuerdo con

Cuadro 1. Características generales de los pacientes estudiados

	<i>n</i> (%)
Edad en años, md (\pm ds)	37.7 (\pm 19)
Masculinos	58 (52)
Tipo de neoplasia hematológica	
LAL-L2	49 (44.5)
LNH	23 (20.9)
LAM	18 (16.4)
LH	7 (6.4)
LGC	5 (4.5)
MM	5 (4.5)
LAL-L3	2 (1.8)
Tricoleucemia	1 (0.9)
Número de neutrófilos, md	476/mm ³
Número de plaquetas, md	16,300/mm ³
Número de linfocitos, md	562/mm ³
Esquemas de quimioterapia prescritos	
VAP-LAL	39 (35.)
CHOP	13 (11.8)
ARA-C, DAUNO	12 (10.9)
ARA-C, MITOX, ET	12 (10.9)
DEP	9 (8.18)
Hidroxiurea	4 (3.63)
VAD	3 (2.7)
Otros*	18 (16.36)
Infecciones documentadas	
Neumonía	24 (21.8)
Celulitis	9
Meningitis	5
Absceso periamigdalino	3
Absceso anorrectal	3
Herpes labial	2
Conjuntivitis	1
Fiebre	1
Dolor abdominal con irritación peritoneal	104 (96.4)
Diarrea	8 (7.2)
Mortalidad	9 (8.2)
Diagnóstico de enterocolitis neutropénica	11 (10)
	8 (7.27)

md:media; ds: desviación estándar. LAL-L2: leucemia linfoblástica aguda L2. LNH: linfoma no Hodgkin. LAM: leucemia mieloblástica aguda. LH: linfoma de Hodgkin. LGC: leucemia granulocítica crónica. MM: mieloma múltiple. LAL-L3: leucemia linfoblástica aguda L3. VAP-LAL: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, L-aspar, prednisona. CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona. ARA-C, DAUNO: arabinósido de citosina, daunorrubicina. ARA-C, MITOX, ET: arabinósido de citosina, mitoxantrona, ectoposido. DEP: dexametasona, ectopósido, platino. VAD: vincristina, adriamicina, dexametasona. * Otros: incluyen diversos esquemas que emplearon uno o más fármacos como adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazine, dexametasona, ciclofosfamida, vincristina, mitoxantrona, L-aspar, talidomida, fludarabina y metotrexato.

el tipo de neoplasia a tratar (cuadro 1). El promedio del número total de neutrófilos fue de 476 por milímetro cúbico; la cifra de plaquetas promedio de 16,300 por milímetro cúbico y de linfocitos de 562 por mm^3 ; sin embargo, esas cifras variaron según los días de toma de muestra para su análisis, porque en muchas ocasiones no coincidían con el día de máxima aplasia medular inducida por medicamentos. Además, las cifras de plaquetas variaron según las transfusiones de concentrados plaquetarios administrados a cada paciente.

De los 110 pacientes incluidos, en ocho se realizó diagnóstico de enterocolitis neutropénica, con incidencia en un año de 7.27%. De éstos, seis (75%) eran hombres. La mortalidad en el grupo de pacientes con enterocolitis neutropénica fue de 62.5% (5 pacientes), de los que cuatro eran hombres. El diagnóstico de neoplasia hematológica en los pacientes con enterocolitis neutropénica fue, en cuatro de ellos, LAL L2 (3 masculinos), LAM M4 en tres de los casos (dos hombres) y LAL L3 en un paciente (figura 1). La media de comienzo de los síntomas de enterocolitis neutropénica posterior al inicio de la administración de fármacos quimioterapéuticos fue de 14.38 días, con desviación estándar de 3.15 días. En el cuadro 2 se muestran las características generales de los pacientes con y sin enterocolitis neutropénica.

Por lo que se refiere a la descripción de las características clínicas de los 110 pacientes con neutropenia, 106 tuvieron fiebre mayor de 38°C , en nueve se demostró síndrome diarreico, y ocho manifestaron dolor abdominal, con datos de irritación peritoneal. Los ocho pacientes diagnosticados con enterocolitis neutropénica tuvieron

neutropenia, fiebre, dolor abdominal con datos de irritación peritoneal y síndrome diarreico, en tres de ellos la diarrea fue con sangre, que se observó macroscópicamente (cuadro 2). A seis pacientes con enterocolitis neutropénica se les realizó ultrasonografía abdominal con foco principal en la fosa ilíaca y el flanco derechos. El resultado de los seis estudios señaló el gran grosor de la pared intestinal. Sólo en dos pacientes fue mayor de 4 mm. En dos se encontró líquido libre en la cavidad abdominal. En dos pacientes con enterocolitis neutropénica no se pudieron realizar estudios de ultrasonido debido a las condiciones clínicas y por el desenlace fatal y rápido.

En 24 pacientes (21.8%) se demostraron otros procesos infecciosos, el más frecuente fue neumonía nosocomial en nueve, infección de tejidos blandos, como celulitis, en cinco, meningitis en tres, absceso periamigdalino en tres, absceso anorrectal en dos, un paciente con herpes labial y genital y otro con conjuntivitis (cuadro 1). En los casos de meningitis no se observaron ni se aislaron micobacterias.

La causa de muerte de los pacientes con enterocolitis neutropénica fue: choque séptico. A todos los pacientes con enterocolitis neutropénica se les realizaron coprocultivos y hemocultivo. En los coprocultivos practicados no hubo desarrollo de microorganismos; sólo dos reportes de hemocultivo señalaron la coexistencia de *Staphylococcus epidermidis* en uno y de *Escherichia coli* en otro paciente. A cuatro pacientes con enterocolitis neutropénica se les encontraron otras infecciones; en tres neumonía nosocomial y en otro absceso periamigdalino. En el cuadro 3 se señalan las características de los pacientes con enterocolitis neutropénica.

En los pacientes con enterocolitis neutropénica se utilizaron varios esquemas de antimicrobianos de amplio espectro, antimicóticos, como amfotericina B y fluconazol (cuadro 3). Sólo en dos casos de enterocolitis neutropénica se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos, de ellos uno falleció. A ningún paciente se le hizo procedimiento quirúrgico.

En el análisis de los pacientes con enterocolitis neutropénica (cuadro 4) se establece significado estadístico para la asociación entre LAM M4 y enterocolitis neutropénica, con riesgo de 9.6 veces más de padecer enterocolitis neutropénica en pacientes con diagnóstico de LAM M4 tratados con quimioterapia (razón de momios de 9.6, intervalo de confianza del 95% de 1.84-50, $p = 0.018$). También se observa significación para los datos clínicos,

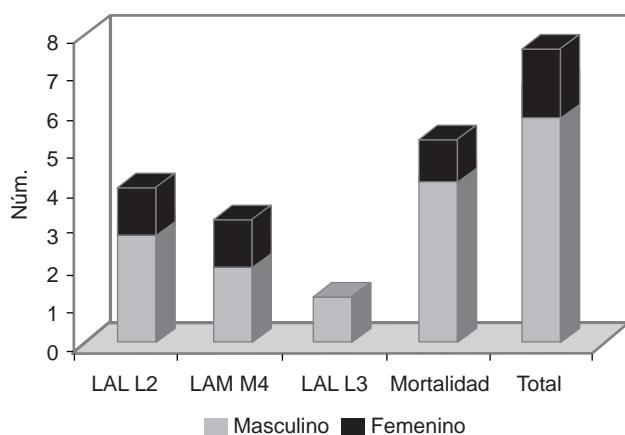


Figura 1. Sexo, diagnóstico y mortalidad de los pacientes con enterocolitis neutropénica.

Cuadro 2. Características generales de los pacientes con y sin enterocolitis neutropénica

	<i>Sin enterocolitis neutropénica</i>	<i>Con enterocolitis neutropénica</i>
Número	102	8
Media de edad en años	37.7	31.8
Masculinos	52	6
Tipo de neoplasia hematológica	102	8
LAL-L2	45	4
LNH	23	0
LAM	15	3
LH	7	0
LGC	5	0
MM	5	0
LAL-L3	1	1
Tricoleucemia	1	0
Media de neutrófilos	476/mm ³	167/mm ³
Media de plaquetas	16,300/mm ³	8,125/mm ³
Media de linfocitos	562/mm ³	317/mm ³
Esquemas de quimioterapia prescritos	102	8
VAP-LAL	35	4
CHOP	13	0
ARA-C, DAUNO	11	1
ARA-C, MITOX, ET	9	3
DEP	9	0
Hidroxiurea	4	0
VAD	3	0
Otros*	18	0
Infecciones documentadas	20	4
Neumonía	6	3
Celulitis	5	0
Meningitis	3	0
Absceso periamigdalino	2	1
Absceso anorrectal	2	0
Herpes labial	1	0
Conjuntivitis	1	0
Fiebre	96	8
Dolor abdominal con irritación peritoneal	0	8
Diarrea	1	8
Muertes	6	5
Choque séptico	4	5

EN: enterocolitis neutropénica. LAL-L2: leucemia linfoblástica aguda L2. LNH: linfoma no Hodgkin. LAM: leucemia mieloblástica aguda. LH: linfoma de Hodgkin. LGC: leucemia granulocítica crónica. MM: mieloma múltiple. LAL-L3: leucemia linfoblástica aguda L3. VAP-LAL: ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, L-aspar, prednisona. CHOP: ciclofosfamida, Adriamicina, vincristina, prednisona. ARA-C, DAUNO: arabinósido de citosina, daunorrubicina. ARA-C, MITOX, ET: arabinósido de citosina, mitoxantrona, ectopósido. DEP: dexametasona, ectopósido, platino. VAD: vincristina, Adriamicina, dexametasona. * Otros: incluyen diversos esquemas que emplearon uno o más fármacos.

Cuadro 3. Características generales de los pacientes con enterocolitis neutropénica

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

ds: desviación estándar. LAL-L2: leucemia linfoblástica aguda L2. LAM: leucemia mieloblástica aguda. LAL-L3: leucemia linfoblástica aguda L3.

como dolor abdominal y diarrea ($p < 0.0001$), que los tuvieron todos los pacientes con enterocolitis neutropénica. Como se esperaba por los reportes de alta mortalidad en pacientes con enterocolitis neutropénica, se observó que un paciente con enterocolitis neutropénica tiene mayor riesgo de fallecer (razón de momios 26.6, intervalo de confianza del 95% de 5.1-139.1, $p < 0.0001$). No hubo significación estadística entre enterocolitis neutropénica y otras neoplasias hematológicas, ni al analizar con los esquemas de quimioterapia empleados, incluido el VAP-LAL (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, L-aspar, prednisona) que fue el más utilizado de acuerdo con la neoplasia que mayor frecuencia tuvo.

DISCUSIÓN

La incidencia de enterocolitis neutropénica en los pacientes con neoplasia que recibieron altas dosis de quimioterapia en este estudio fue menor al 10% (7.27%), y mayor a la reportada en la revisión realizada por Gorchluter y colaboradores³ de 5.3%. En esa revisión sistematizada se incluyó todo tipo de neoplasias; sin embargo, está reportado que pudiera ser mayor la incidencia en neoplasias de tipo hematológico, como las leucemias agudas.⁶ En este estudio, por el tipo de pacientes incluidos, puede explicarse el resultado de incidencia más alta. La mortalidad en nuestro estudio fue alta (62.5%) y similar a la señalada en series anteriores.^{1,3,10} Existe un estudio retrospectivo² que señala una mortalidad más baja (37%); sin embargo, los criterios de diagnóstico de enterocolitis neutropénica son diferentes a los de este estudio, se señalan diagnósticos de enterocolitis neutropénica como “probables” y definitivos.

Aunque se prescribieron antimicrobianos de amplio espectro, incluidos antimicóticos, no se pudo determinar si estos últimos influyeron en los dos casos de enterocolitis neutropénica que supervivieron al término del estudio, porque hubo cuatro pacientes más que fallecieron, a pesar del apoyo de dichos medicamentos. Se ha señalado que la prescripción de antimicóticos puede aumentar la supervivencia del paciente con enterocolitis neutropénica,¹³ porque los hongos son causa de enterocolitis neutropénica hasta en 6.2% de los casos.¹³ Con independencia de los posibles agentes infecciosos implicados en la causa de la enterocolitis neutropénica, se recomienda la prescripción de antibióticos de amplio espectro con alcance en contra de aerobios y anaerobios, incluido *Clostridium difficile*.¹⁴ Así se hace en el servicio de infectología del Hospital General de México donde a los pacientes de este estudio se les prescribieron, además de tomar en cuenta las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas referentes al tratamiento de la neutropenia y fiebre en pacientes con neoplasias hematológicas.^{15,16}

No fue posible determinar un agente etiológico específico de enterocolitis neutropénica, a pesar de que dos reportes de hemocultivo señalaron la coexistencia de *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli*. Además, no se encontraron microorganismos en los coprocultivos de estos pacientes; esto se atribuyó al tratamiento previo con antimicrobianos, con base en el manejo comentado. Esto contrasta con el estudio de una serie retrospectiva que

Cuadro 4. Análisis de los pacientes con enterocolitis neutropénica

Resultados	OR	95% IC	p
Enterocolitis neutropénica/sexo	0.347	0.67-1.79	NS
Enterocolitis neutropénica/tipo de neoplasia			NS
Enterocolitis neutropénica/LAM M6	0.99	0.97-1.01	NS
Enterocolitis neutropénica/LAM M2	0.961	0.92-0.99	NS
Enterocolitis neutropénica/LAM M1	0.99	0.97-1.01	NS
Enterocolitis neutropénica/LAM M4	9.6	1.84-50.0	0.018
Enterocolitis neutropénica/tricoleucemia	0.99	0.97-1.01	NS
Enterocolitis neutropénica/LH	0.931	0.88-0.98	NS
Enterocolitis neutropénica/LNH	0.775	0.69-0.86	NS
Enterocolitis neutropénica/MM	0.951	0.91-0.99	NS
Enterocolitis neutropénica/LAL L3	1.143	0.88-1.48	NS
Enterocolitis neutropénica/LAL L2	1.267	0.30-5.34	NS
Enterocolitis neutropénica/LGC	0.961	0.92-0.99	NS
Enterocolitis neutropénica/esquema de quimioterapia			NS
Enterocolitis neutropénica/esquema VAP LAL	1.914	0.45-8.12	NS
Enterocolitis neutropénica/USA	46.08	37.1-95.6	0.0001
Enterocolitis neutropénica/fiebre	0.961	0.92-0.99	NS
Enterocolitis neutropénica/dolor abdominal	7.341	3.65-8.92	0.0001
Enterocolitis neutropénica/diarrea	19.4	3.7-101.2	0.001
Enterocolitis neutropénica/muerte	26.6	5.1-139.1	0.0001
Muerte/sexo	0.500	0.19-12.8	NS
Muerte/diarrea	5.000	0.86-28.8	NS
Muerte/otras infecciones			NS
Muerte/esquema VAP-LAL	1.045	0.28-3.81	NS

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

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

A pesar de que se realizó ultrasonido abdominal para medición del grosor de la pared intestinal, no se reportó el tamaño total del grosor de la pared intestinal, ni su correlación con la gravedad del paciente. Estos datos son relevantes porque se ha reportado que el pronóstico de

una enterocolitis neutropénica es peor a mayor tamaño del grosor de la pared intestinal.¹⁷ Existen estudios que señalan que es preferible la realización de tomografía computarizada abdominal para determinar el grosor de la pared intestinal y otras complicaciones relacionadas con la enterocolitis neutropénica.¹⁸ En nuestro estudio no se realizaron tomografías abdominales.

La media de inicio de los síntomas de enterocolitis neutropénica de 14.38 días parece tener relación con el efecto máximo de algunos agentes quimioterapéuticos. Esta media concuerda con reportes previos en la bibliografía¹ que señalan como rango promedio de 10 a 14 días. No existen reportes acerca de que específicamente la LAM M4 implique mayor riesgo de enterocolitis neutropénica.

Será necesario realizar estudios de mayor dimensión y con mayor plazo, para determinar lo demostrado en este estudio. No hubo significación estadística entre enterocolitis neutropénica y el esquema de quimioterapia empleado, ni entre enterocolitis neutropénica con otro tipo de neoplasias. Sin embargo, se observa que hubo un discreto aumento en el riesgo de enterocolitis neutropénica para los pacientes con neoplasias LAL L2 y LAL L3. En cuanto a este resultado hay pocos reportes que comenten acerca del riesgo con LAL L2 y LAL L3 de padecer enterocolitis neutropénica.

CONCLUSIONES

La enterocolitis neutropénica es una complicación poco frecuente, pero con alta mortalidad en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. En quienes llegan a tener neutropenia debe considerarse esta posibilidad diagnóstica, en caso de dolor abdominal y fiebre, seguido del estudio de medición del grosor de la pared intestinal (con criterio mayor de 4 mm) por ultrasonido o tomografía abdominal. Por implicaciones económicas el ultrasonido puede ser la primera opción.

No puede señalarse un agente microbiológico causal específico porque es difícil el aislamiento de microorganismos por medio de hemocultivos o coprocultivos. Todos los pacientes con enterocolitis neutropénica cuentan, previamente, con tratamiento antimicrobiano. Faltan reportes de ensayos clínicos que comparan el tratamiento quirúrgico con el conservador. No se ha reportado en estudios previos el riesgo mayor de padecer enterocolitis neutropénica en pacientes con LAM M4, ni en otras neoplasias hematológicas, como pudiera ser LAL L2. Son demasiados los fármacos quimioterapéuticos implicados en la neutropenia y la enterocolitis neutropénica; por tanto, todos los esquemas que se utilicen para una neoplasia hematológica confieren riesgo de enterocolitis neutropénica; sin embargo, es necesario establecer si algunos esquemas específicos de quimioterapia llevan a un riesgo mayor.

Aunque está establecida la prescripción de antimicóticos, además de antibióticos de amplio espectro como parte del tratamiento de pacientes con enterocolitis neutropénica, consideramos que no existe un esquema antimicrobiano ideal para pacientes con enterocolitis neutropénica, porque es necesario tomar en cuenta otras

infecciones agregadas que pudiera tener el paciente, hemocultivos en caso de reportarse con desarrollo, el antibiograma, alergias a ciertos antimicrobianos, disponibilidad en el hospital, etcétera.

Se recomienda el apego a guías de tratamiento de pacientes con neutropenia y fiebre, así como la consulta al comité de infectología de cada hospital. En cuanto a los factores estimulantes de colonias de granulocitos no está demostrado que su indicación mejore el cuadro clínico de enterocolitis neutropénica. Su indicación en estos casos está limitada al costo, disponibilidad en cada unidad hospitalaria y posibles efectos adversos.

En virtud del pronóstico de enterocolitis neutropénica es necesario el tratamiento multidisciplinario de especialistas en hematología, medicina interna, infectología, cirugía, apoyo de banco de sangre y unidad de cuidados intensivos con aislamiento del paciente.

Agradecimientos: a todos los médicos del servicio de hematología del Hospital General de México por su valiosa colaboración y participación en este estudio.

REFERENCIAS

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

9. Salazar R, Sola C, Maroto P, et al. Infections complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1999;23:27-33.
10. Hsu TF, Huang HH, Hung-Tsang Yen D, Kao WF, et al. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. Am J Emerg Med 2004;22:276-79.
11. Cardona AF, Ramos PL, Casasbuenas A. From case reports to systematic reviews in neutropenic enterocolitis. Eur J Hematol 2005;75:445-46.
12. Soriano Rojas J, Carrera González E, Vicuña González RM, Jasrow Becerra L, y col. Enterocolitis neutropénica. Estudio de 16 casos en pacientes con leucemia en un periodo de 12 años. Rev Med Hosp Gen Mex 1996;59:15-18.
13. Gorchluter M, Mey U, Strehl J, Schmitz V, et al. Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systemic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adults patients. BMJ Infections Dis 2006;6:35.
14. National Comprehensive Cancer Network. Fever and neutropenia. Clinical Practice Guidelines in Oncology 2005;1: MS1-28.
15. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever and neutropenia. Clin Infect Dis 2005;40:S253-6.
16. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-51.
17. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. J Clin Oncol 2001;19:756-61.
18. Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. Radiology 2003;226:668-74.

AVISO IMPORTANTE

Compañeros miembros del Colegio de Medicina Interna de México, por medio de la presente hago de su conocimiento la nueva clasificación para agrupar a los miembros del Colegio, esta clasificación fue presentada a votación y aceptada en la última sesión extraordinaria que se llevó a cabo el día 23 de junio del 2006.

Nueva clasificación:

Colegiado	Internista afiliado	Médico asociado	Profesional no médico asociado	Socio honorario
-----------	---------------------	-----------------	--------------------------------	-----------------

Serán **Colegiados** quienes sean aceptados por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso acompañada de copia de la cédula profesional para ejercer la medicina interna y copia de la certificación del Consejo de Medicina Interna de México.

Serán **Internistas afiliados** quienes hubieran sido miembros de AMIM o sean aceptados por la Secretaría de admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y diploma de especialidad, título de especialidad o carta de terminación del curso emitida por una institución avalada.

Serán **Médicos asociados** quienes sean aceptados por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y cédula profesional de médico general o de otra especialidad.

Será **Asociado** cualquier ciudadano que sea aceptado por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y una carta de intención que justifique su incorporación.

Será **Socio honorario** cualquier ciudadano propuesto por el Consejo Directivo o cualquier colegiado, avalando la solicitud con una carta justificante y cuya designación sea resuelta por el Consejo Directivo en sesión ordinaria. Se limita esta distinción a los individuos de alta calidad moral cuyo desempeño genere conocimientos científicos, o prácticas humanísticas acordes con la misión del Colegio de Medicina Interna de México AC. Solo podrán otorgarse dos distinciones por año.

En los anteriores rubros se incluirán a todos los miembros del Colegio de la siguiente manera:

Los internistas que por sus credenciales puedan ser colegiados y que serán los únicos con derecho a voto dentro del colegio y que gozarán de todos los beneficios dentro de éste. (Colegiado)

Los médicos internistas que por falta de algún requisito o por decisión propia no quieran o puedan colegiarse. (Internista afiliado).

Médicos de otras especialidades, médicos generales o residentes de medicina interna, estos últimos en espera de ascender a alguna de las dos opciones anteriores. (Médicos asociados).

Enfermeras, paramédicos o cualquier miembro del equipo de salud etc. Que deseen pertenecer al colegio (Profesional no médico asociado)

Cualquier ciudadano ajeno a la medicina que por sus méritos científicos, morales o sociales el Colegio invite a pertenecer. (Socio honorario).

Por favor no duden en comunicarse con un servidor para cualquier aclaración o duda y con gusto los atenderemos.

Dr. Cipriano Colima Marín
Secretario de Admisión y Filiales
Colegio de Medicina Interna de México