

# Características clínicas y microbiológicas de la colitis neutropénica en adultos con neoplasias hematológicas del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá D.C. (Colombia)

Andrés Felipe Cardona<sup>a</sup>, Juan Felipe Combariza<sup>a</sup>, Ludovic Reveiz<sup>b</sup>, Edgar Guillermo Ospina<sup>b</sup>, Claudia Marcela Poveda<sup>a</sup>, Carlos Adrián Ruiz<sup>c</sup>, Pedro Ramos<sup>c</sup> y Diego Mauricio Aponte<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Instituto Nacional de Cancerología. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia. <sup>b</sup>Epidemiología Clínica. Organización Sanitas. Edificio de Consultorios Clínica Reina Sofía. Bogotá. Colombia. <sup>c</sup>Servicio de Oncología. Instituto Nacional de Cancerología. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia.

**OBJETIVOS.** Describir las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de pacientes adultos con neoplasias hematológicas y colitis neutropénica del Instituto Nacional de Cancerología.

**MÉTODOS.** Se revisaron 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 según criterios de caso probable o confirmado.

**RESULTADOS.** De los 35 casos de colitis neutropénica, 22 fueron comprobados y 13 probables. Todos los pacientes recibieron esquemas de quimioterapia aplasiantes y presentaron diarrea acuosa y dolor abdominal; el 17% tuvo melenas y el 25% vómitos intensos. Ocho de 26 coprocultivos (30%) y 17 de 32 hemocultivos (58%) fueron positivos para microorganismos potencialmente patógenos, especialmente bacilos gramnegativos. El 37% de los pacientes fallecieron (3 casos probables y 10 casos confirmados) y la mortalidad fue más elevada entre aquellos que recibieron tratamiento quirúrgico.

**CONCLUSIÓN.** La colitis neutropénica se presenta como un síndrome multifactorial en los pacientes con neoplasias hematológicas expuestos a terapias citotóxicas con agentes como arabinósido de citosina, etopósido, vincristina, ciclofosfamida y corticoides. Esta complicación de alta letalidad es en parte debida a infecciones causadas principalmente por gramnegativos.

**Palabras clave:** Colitis. Neutropenia. Neoplasias hematológicas. Enterocolitis. Tiflitis. Quimioterapia. Agentes quimioterapéuticos.

Clinical and microbiological characteristics of neutropenic enterocolitis in adults with blood cancer in the National cancer Institute of Bogota D.C. (Colombia)

**OBJECTIVES.** This study describes the clinical, epidemiological and microbiological characteristics of adult patients with blood cancer and neutropenic enterocolitis treated in the Instituto Nacional de Cancerología (National Cancer Institute) in Bogota, Colombia.

**METHODS.** The clinical histories of 692 adult patients hospitalized in the Instituto Nacional de Cancerología between 1997 and 2001 with a diagnosis of leukemia or lymphoma were reviewed. Thirty-five of these cases met the criteria for probable or confirmed neutropenic enterocolitis.

**RESULTS.** Twenty-two cases were confirmed and the remaining 13 were probable neutropenic enterocolitis. All patients were undergoing chemotherapy and all presented watery diarrhea and abdominal pain. In addition, 17% had melena and 25% severe vomiting. Eight of 26 stool cultures (30%) and 17 of 32 (58%) blood cultures were positive for potentially pathogenic microorganisms, particularly gram-negative bacilli. Three patients with probable neutropenic enterocolitis and ten confirmed cases died (37%); mortality was higher among patients who were managed surgically.

**CONCLUSION.** Neutropenic colitis presents as a multifactorial syndrome in patients with blood cancer undergoing cytotoxic therapy with agents such as cytosine arabinoside, etoposide, vincristine, cyclophosphamide and corticoids. This highly lethal complication is partly due to infections caused by gram-negative bacilli.

**Key words:** Colitis. Neutropenia. Blood cancer. Enterocolitis. Typhlitis. Chemotherapy. Chemotherapeutic agents.

## Introducción

La asociación entre cáncer y enteropatía necrosante la describió inicialmente Cooke en 1933<sup>1</sup>. Desde entonces, esta

Correspondencia: Dr. L. Reveiz.  
Coordinador Medicina General Organización Sanitas.  
Edificio de Consultorios Clínica Reina Sofía.  
Diag 127\*# 31-48 Cons 221. Bogotá. Colombia.  
Correo electrónico: lureveiz@colsanitas.com

Manuscrito recibido el 22-7-2003; aceptado el 16-4-2004.

compleja entidad ha recibido diferentes nombres, entre los que destacan el síndrome ileocecal, la enteropatía necrosante, colitis necrosante o granulocitopénica y la tiflitis<sup>2-6</sup>.

El proceso patológico se encuentra directamente relacionado con cambios intrínsecos en el íleon, el ciego y apéndice cecal. Estudios inmunohistoquímicos de intestino en pacientes con leucemia y neoplasias sólidas han mostrado infiltración de la serosa y mucosa por células linfoproliferativas anómalas que suelen ulcerarse durante el tratamiento quimioterapéutico<sup>1,3,4,6</sup>.

La tiflitis necrosante se presenta con mayor frecuencia en niños y adultos con neoplasias hematológicas, en los que la neutropenia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de lesiones intestinales<sup>1</sup>; sin embargo, se ha descrito y asociado a otras condiciones como la anemia aplásica, neutropenia cíclica, trasplante de médula ósea, uso crónico de sulfasalazina y síndrome de inmunodeficiencia adquirida<sup>7,8</sup>.

El diagnóstico clínico representa la prueba más importante en colitis neutropénica. La presencia de síntomas abdominales en pacientes neutropénicos alertan acerca del posible desarrollo de tiflitis, mientras que las imágenes permiten valorar el grado de inflamación de la pared intestinal, la presencia de líquido libre en cavidad abdominal o la distensión de asas<sup>1,2,4</sup>. El tratamiento de la colitis neutropénica es controvertido; las aproximaciones terapéuticas actuales derivan de pequeñas series de casos en donde se describen intervenciones médicas y quirúrgicas<sup>8-11</sup>.

Este estudio muestra un análisis detallado de 5 años de experiencia en el diagnóstico y tratamiento de 35 pacientes con neoplasias hematológicas y colitis neutropénica, hallados entre enero de 1997 y diciembre de 2001 en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá D.C. (Colombia). El objetivo es describir las variables demográficas, formas de presentación clínica, hallazgos microbiológicos, diagnóstico, tratamiento, curso de la enfermedad y desenlaces.

## Selección de los pacientes

### Pacientes

Se revisaron las historias clínicas de 692 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C. (Colombia) ingresados entre 1997 y 2001 con el diagnóstico de leucemia o linfoma, identificados a través del registro institucional de cáncer; 35 casos cumplieron los criterios de inclusión considerados en el estudio: edad mayor de 18 años, diagnóstico confirmado de leucemia o linfoma, recuento absoluto de neutrófilos menor a  $1 \times 10^3/\text{ml}$ , fiebre o hipotermia (temperatura  $> 38,3^\circ\text{C}$  en una toma aislada o  $> 38^\circ\text{C}$  por 1 h, e hipotermia  $< 36^\circ\text{C}$ ) confirmada en dos tomas orales u axilares independientes y síntomas compatibles con colitis neutropénica según criterios de caso probable o confirmado. Sólo 20 pacientes fueron evaluados para confirmar el diagnóstico con tomografía computarizada (TC), ecografía abdominal o necropsia.

Se consideraron las siguientes definiciones acerca del diagnóstico<sup>1</sup>:

1. Caso confirmado: al menos tres de los siguientes criterios:

a) Dolor abdominal localizado o difuso.

b) Diarrea o vómito.

c) Hallazgos en la TC o en la ecografía abdominal compatibles con obstrucción intestinal, masa en fosa ilíaca derecha, distensión difusa de asas, presencia de perforación intestinal con o sin neumoperitoneo o neumatosis intestinal; cambios pseudopolipoides a nivel cecal, líquido libre pericólico o edema en la pared intestinal.

d) Hallazgos histológicos en espécimen posquirúrgico o en necropsia compatibles con colitis necrosante.

2. Caso probable:

a) Dolor abdominal localizado o difuso.

b) Diarrea o vómito.

### Métodos

Las historias clínicas de los sujetos incluidos fueron revisadas por dos pares independientes de evaluadores y los datos doblemente digitados en una base de datos diseñada para el estudio. Los parámetros considerados y analizados fueron variables demográficas, síntomas y signos, datos de laboratorio, hallazgos patológicos y microbiológicos, evaluación del diagnóstico por la imagen, curso clínico, tratamiento y desenlace.

### Análisis estadístico

La información se almacenó y analizó usando el paquete estadístico SPSS 9.0. Los datos fueron obtenidos y descritos por medio de la determinación de frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y de dispersión.

El cruce de variables se realizó con tablas de contingencia sometidas a pruebas de dependencia y asociación usando chi cuadrado ( $\chi^2$ ) o el test exacto de Fisher cuando fuera necesario. Para todos los casos el nivel de significación fue  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 35 pacientes con edades entre 18 y 62 años (media, 33,79). El 63% ( $n = 22$ ) correspondió a casos confirmados y el 37,1% ( $n = 13$ ) a casos probables. La mediana del tiempo entre la administración de quimioterapia y el diagnóstico de colitis neutropénica fue de 16,2 días (rango, 3-72 días) y la de duración de la neutropenia de 19 días (rango, 4-66).

Los varones representaron el 48,6% ( $n = 17$ ) de la muestra, y las mujeres el 51,4% ( $n = 18$ ). De los 35 pacientes, 14 (40%) tenían leucemia mieloide aguda (LMA), 14 (40%) leucemia linfóide aguda (LLA), 5 (14,3%) leucemia mieloide crónica (LMC), cuatro de ellos en fase blástica y dos (5,7%) linfoma de Hodgkin. En 13 de los pacientes (37,1%) la causa aparente de muerte fue la colitis neutropénica, a pesar de que este hecho sólo fue confirmado por necropsia en tres de ellos.

El esquema de tratamiento quimioterapéutico recibido con mayor frecuencia por los pacientes fue el de daunorrubicina o adriamicina más arabinósido de citosina ( $7 \times 3$ ) y el último de estos compuestos fue el medicamento más comúnmente empleado. Los 2 pacientes con linfoma de Hodgkin estaban en inducción para trasplante autólogo de médula ósea con esquema de quimioterapia etopósido más metilprednisolona más arabinósido de citosina y cisplatino (ESHAP), al igual que un paciente con LMC y otro con LMA que fueron tratados con el esquema ciclofosfamida más busulfán (BUCI2). En la tabla 1 se muestran los esquemas de quimioterapia utilizados.

Veintidós pacientes conformaron el subgrupo de sujetos con colitis neutropénica confirmada; entre ellos la media de edad fue de 34 años (desviación estándar [DE], 13,35) y la distribución por géneros equitativa. El 86,3% tenían leucemias agudas que se encontraban en el período de terapia de inducción, principalmente con esquemas de qui-

TABLA 1. Tratamiento quimioterapéutico

Esquema de quimioterapia	Frecuencia	Porcentaje
DNR + ARA-C <sup>1</sup> (7 × 3)	13	37,1
Ciclofosfamida + busulfán <sup>2</sup> (BUCI2)	2	5,7
Prednisona	1	2,9
ETO + metilprednisolona + ARA-C + cisplatino <sup>3</sup> (ESHAP)	2	5,7
ARA-C + DNR + ETO <sup>4</sup> (HDAC)	8	22,9
GMALL <sup>5</sup>	7	20,0
Metotrexato	2	5,7
Total	35	100,0

<sup>1</sup>7 × 3: daunorrubicina o adriamicina, 45-50 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 3 + citarabina, 100-200 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua por 7 días.

<sup>2</sup>BUCI2: ciclofosfamida, 1.000 mg/m<sup>2</sup> en combinación con ciclofosfamida.

<sup>3</sup>ESHAP: etopósido, 60 mg/m<sup>2</sup> en infusión días 1-4; metilprednisolona, 500 mg/m<sup>2</sup>, días 1-4; citarabina, 2.000 mg/m<sup>2</sup> día 5, y cisplatino, 25 mg/m<sup>2</sup> días 1-4.

<sup>4</sup>HDAC: citarabina, 3.000 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h días 1, 3, 5, 7; daunorrubicina, 50 mg/m<sup>2</sup> días 1-3, etopósido, 75 mg/m<sup>2</sup> días 1-7.

<sup>5</sup>GMALL (German Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group): fase de inducción (prednisona, 3 × 20 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 28; vincristina, 2 mg días 1, 8, 15 y 22; daunorrubicina, 45 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 15 y 22; L-asparaginasa 5.000 U/m<sup>2</sup>, días 15-28); fase II de inducción (ciclofosfamida, 1.000 mg/m<sup>2</sup> días 29, 43 y 57; citarabina, 75 mg/m<sup>2</sup> días 31-34, 38-41, 45-48, 52-55), consolidación e intensificación posremisión (cursos semanales de terapia intensiva no cruzada con medicamentos como citarabina o metotrexato en diferentes combinaciones).

TABLA 2. Microorganismos aislados en el coprocultivo y hemocultivo

Germen	Frecuencia	Porcentaje
<b>Coprocultivo</b>		
<i>Pseudomonas</i> spp.	3	8,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	5,7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2,9
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,9
<i>Candida albicans</i>	1	2,9
<i>Serratia marcescens</i>	1	2,9
<b>Hemocultivo</b>		
<i>Escherichia coli</i>	4	11,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	11,4
<i>Pseudomonas</i> spp.	3	8,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	8,6
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,9
<i>Alcaligenes xilosoxidans</i>	1	2,9

mioterapia con base en arabinósido de citosina, vincristina y adriamicina.

La media del recuento de neutrófilos en el momento de desarrollarse la sintomatología fue de 704 y al remitir la diarrea de 1.906. El 52% de los pacientes con diagnóstico confirmado tenían un déficit nutricional mayor en el momento de iniciar la quimioterapia y siete de ellos habían presentado mucositis grave, entre 3 y 7 días antes de documentarse la tiilitis necrosante.

La media de duración de la neutropenia fue de 22 días (DE, 17,06), mientras que la de duración de la diarrea fue de 7 días, y la de fiebre de 9 días. Ninguno recibió profilaxis antibiótica o antimicótica.

Todos los pacientes presentaron diarrea acuosa; la mediana de duración de ésta fue de 6,2 días (rango, 1 a 30 días) y la del recuento de neutrófilos al inicio de la diarrea fue de 76 (10 a 930 neutrófilos absolutos). El 17,1% (n = 6) y el 25,7% (n = 9) de los pacientes presentaron aso-

ciado a la diarrea y al dolor abdominal, melenas y más de cuatro episodios de vómito al día, respectivamente.

La media de duración de la fiebre durante el período de neutropenia fue de 8,56 días (DE, 4,96); 8 (22,9%) sujetos presentaron hipotermia con una media de duración de 2,63 días (DE, 1,06). Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico de amplio espectro durante el período de neutropenia, el utilizado con mayor frecuencia fue la cefoperazona/sulbactam (9/25,7%), seguido por el imipenem (8/23%), amikacina, ceftriaxona y el cefepime; la media de duración del tratamiento antibiótico fue de 14,9 días (DE, 10,98).

Durante la presentación de la colitis y el período de neutropenia, 23 pacientes (65,7%) recibieron metronidazol, en promedio por 11,48 días (DE, 11,57), a 22 (62,9%) se les administró vancomicina durante un promedio de 10,5 días (DE, 4,41) y 19 (54,6%) recibieron tratamiento antimicótico, principalmente con anfotericina B (12/34,3%). Sólo 5 pacientes (14,3%) recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) y su uso no modificó la duración de la neutropenia o los requerimientos de antibióticos.

El 91,4% (n = 32) de los pacientes refirió dolor abdominal grave asociado a la diarrea, mientras que 3 sujetos presentaron síntomas abdominales inespecíficos y leve dolor intermitente. El dolor fue global en el 45,7% de los pacientes, en el 28,6% estuvo localizado en fosa iliaca derecha y en el 8,6% en el epigastrio.

El 74% (n = 26) de los sujetos tuvieron estudio parasitológico de las heces durante la evaluación paraclínica de la colitis neutropénica; de éstos, en el 25,7% se encontró sangre en la muestra, en el 31,4% blastoconidias o pseudomicelios y en el 17,1% trofozoitos y quistes de *Entamoeba histolytica*.

Al 74% de los pacientes se les realizó coprocultivo en los primeros 5 días de diarrea, y al 97,1%, hemocultivo en un período similar de tiempo; los resultados de éstos se muestran en la tabla 2.

En el 17,1% (n = 6) de los casos se realizó TC abdominal en un tiempo promedio de 6 días (DE, 4,38), a partir del inicio de los síntomas; en ésta se encontraron principalmente tres signos indicativos de colitis: distensión de asas, edema de pared a nivel del ciego y líquido libre en cavidad. Al 45,7% (n = 16) se les practicó ecografía abdominal, en 13 se encontró distensión de asas, edema de pared y líquido libre en cavidad sin masa o neumatosis intestinal; tres ecografías fueron normales. En tres de los pacientes, los hallazgos encontrados en ultrasonografía se confirmaron por TC abdominal (fig. 1). La radiografía simple de abdomen fue en general normal o con hallazgos inespecíficos.

El 74% de los pacientes presentaron diversos estados comórbidos durante la colitis neutropénica, los principales fueron: los trastornos hidroeletrolíticos (n = 7), alteraciones pulmonares (n = 6) y las hematológicas (n = 5).

En 27 pacientes se realizó el diagnóstico de sepsis y el 66,7% de estos casos correspondió a sujetos con colitis neutropénica confirmada; no se encontró asociación entre estas variables (test exacto de Fisher; p = 0,43). El tratamiento instaurado fue, en mayor proporción, el médico (88,6%), mientras que en sólo 4 pacientes se realizó intervención quirúrgica, en la que se encontró principalmente necrosis distal del yeyuno y edema del ciego. Doce sujetos (34,3%) recibieron terapia nutricional parenteral adyuvante como parte del esquema de tratamiento médico. No



se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos de pacientes con diagnóstico confirmado y posible, con respecto a la respuesta al tratamiento y muerte según el recuento absoluto de neutrófilos (menor de 100 o 500) y el tratamiento instaurado (administración de metronidazol, vancomicina, anfotericina B, fluconazol, factores estimulantes de colonias y nutrición parenteral).

Trece pacientes murieron, tres con diagnóstico probable de colitis neutropénica (23,1% del total de muertes) y 10 (77%) sujetos del grupo de casos confirmados. De quienes murieron, 9 (69,2%) recibieron tratamiento médico (5 pacientes recibieron cefoperazona-sulbactam más vancomicina, dos meropenem y dos cefepime más vancomicina y anfotericina B), mientras que los cuatro sometidos a laparotomía fallecieron después de la intervención.

## Discusión

La colitis neutropénica es una complicación grave de los pacientes que se encuentran en tratamiento quimioterapéutico para neoplasias hematológicas. En un análisis retrospectivo de casos realizado en un período de 30 años por Sloas et al<sup>12</sup> del Hospital St. Jude, se encontró el diagnóstico de tiflitis en 24 de 6.911 pacientes tratados por cáncer. El estudio de esta población permitió determinar, adicionalmente, la relación entre la intensidad de presentación de la sintomatología y el uso de medicamentos como citarabina y etopósido, hallazgos que concuerdan con los descritos para nuestro grupo de pacientes.

La incidencia de colitis neutropénica varía según las series. Moir y Bale<sup>10</sup> en 1976 encontraron signos de colitis neutropénica en 19 de 50 pacientes con leucemia a quienes se les realizó autopsia; Mower et al<sup>13</sup> documentaron 10 años después una proporción de incidencia del 2,6% en una serie de 499 adultos con leucemia, lo que contrasta con los datos descritos por Shamberger y Steinberg quienes describieron valores del 33 y 46%, respectivamente<sup>7,13,14</sup>. En esta serie la proporción de incidencia para el tiempo de evaluación fue del 5,5%, similar a la descrita en otras series de igual tamaño.

La mortalidad en pacientes con colitis neutropénica varía entre el 50 y 100%. Alt et al<sup>7</sup> comunicaron en 1985 una mortalidad aproximada del 57% en pacientes sintomáticos con diagnóstico confirmado de enterocolitis necrosante. Dentro de los pacientes descritos en este estudio la mortalidad fue del 37%, menor a la recogida en la literatura médica, debido probablemente a la buena respuesta terapéutica obtenida con el tratamiento médico, lo que resalta las cualidades de este tipo de manejo<sup>15</sup>, sin embargo, otros autores reseñan índices de sobrevida mayores al 55% en pacientes tratados quirúrgicamente<sup>16</sup>. En este estudio ninguno de los sujetos llevados a cirugía sobrevivió, debido al deterioro clínico de este grupo de pacientes en el momento de la intervención quirúrgica.

En algunas series de autopsias realizadas en pacientes con leucemia aguda se han encontrado entre un 10 y 12% de cambios histológicos indicativos de enterocolitis neutropénica; sin embargo, sólo el 3% de los sujetos de la gran mayoría de las series se presentan con síntomas graves que requieren exploración quirúrgica<sup>16,17</sup>. Estas observaciones sugieren que las indicaciones para un procedimiento quirúrgico de urgencia se limitan a la presencia de ne-



Figura 1. TC abdominal que evidencia edema de pared y dilatación cecal en paciente con enterocolitis neutropénica.

crosis, perforación, irritación peritoneal o deterioro clínico a pesar del tratamiento médico.

En la serie de casos del INC (Bogotá, Colombia), sólo tres fueron confirmados por autopsia; en ellas se encontró, principalmente, necrosis difusa y parcheada de las paredes intestinales en el intestino delgado distal y del colon proximal.

La mitad de los coprocultivos y los hemocultivos fueron negativos; 8 de 26 coprocultivos (30%) y 17 de 32 (58%) hemocultivos fueron positivos para microorganismos potencialmente patógenos, especialmente bacilos gramnegativos. De los hemocultivos y coprocultivos positivos el 17 y 16,6%, respectivamente, correspondieron a aislamientos de *Pseudomonas* sp. lo que soporta la necesidad de considerar el uso de antibióticos antipseudomonales en este grupo de pacientes.

Algunas series han mostrado la presencia de *Clostridium septicum* y *Aspergillus* sp. (aislamiento en el 14% de los pacientes antes de la muerte y en el 53% de las muestras de patología obtenidas en autopsia) relacionados al desarrollo de enteropatía hemorrágica como evento inicial del cuadro clínico; de igual forma, se postula la hipótesis de la presencia de colitis pseudomembranosa asociada al frecuente uso de antibióticos de amplio espectro en este grupo de pacientes<sup>18</sup>. En nuestra serie no se aislaron estos gérmenes.

Llama la atención el aislamiento en los estudios parasitológicos de las heces de blastoconidias y seudomicelios en el 31,4% de los casos, y de trofozoitos y quistes de *Entamoeba histolytica* en el 17,1%, lo cual contrasta ampliamente con los hallazgos de otras series de enterocolitis neutropénica descritas en los Estados Unidos y algunos países europeos, y refleja en parte el comportamiento microbiológico del entorno colombiano.

Cartoni et al<sup>11</sup> realizaron un estudio para evaluar la utilidad diagnóstica de la ecografía en 88 pacientes con colitis

neutropénica, en el 50% de los pacientes la ultrasonografía reveló aumento del grosor de la pared intestinal, con una media de 10,2 mm, y se encontró una relación directa y significativa entre este hallazgo y la duración e intensidad de los síntomas. Aquellos sujetos con un grosor superior a 9,2 mm tuvieron una mortalidad superior al 60%. En este estudio el 50% de las ecografías fueron normales, mientras que en el desarrollado en el INC, esta proporción fue del 23%.

La tomografía de abdomen es de gran valor diagnóstico, los hallazgos más importantes suelen ser en engrosamiento isodenso de la pared intestinal, con hemorragias intramurales, infiltración maligna, dilatación difusa de asas, líquido libre en cavidad y signos indicativos de obstrucción intestinal<sup>17</sup>. Los hallazgos de las tomografías realizadas en los pacientes documentados en el INC se correlacionan con los descritos en la literatura médica.

La radiografía simple de abdomen no mostró ser de utilidad diagnóstica en los pacientes del INC, sin embargo, Cronin et al<sup>19</sup> describieron la relevancia de este estudio en la valoración de pacientes con síntomas abdominales y agranulocitosis inducida por quimioterapia.

En Latinoamérica se han comunicado alrededor de 50 casos de enterocolitis neutropénica en bases de datos como MEDLINE y LILACS con una mortalidad aproximada del 61,1% similar a la descrita en otras series pediátricas y de adultos. Beltrán et al<sup>20</sup> encontraron una alta proporción de hallazgos tomográficos compatibles con neumatosis e íleo que se correlacionaron en las pruebas de enema de bario con distorsión en la morfología cecal y en arteriografías con aumento de la irrigación intestinal y comunicaciones arteriovenosas entre los vasos mesentéricos. De igual forma, Peña et al<sup>21</sup>, en una serie de 32 autopsias de pacientes con neoplasias hematológicas y tiflitis, encontraron en los cortes histológicos: edema, congestión vascular de la mucosa y en algunos casos necrosis extensa o focal acompañada de hemorragia a nivel de la submucosa, colonización bacteriana y en ocasiones por hongos; en los cultivos de tejido los principales aislamientos correspondieron a *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus* spp., *Citrobacter freundii* y *Candida* spp.

La colitis neutropénica constituye un síndrome multifactorial de creciente importancia en pacientes con neoplasias hematológicas expuestos a terapias citotóxicas con agentes como arabinósido de citosina, etopósido, vincristina, ciclofosfamida y corticoides<sup>22</sup>. En la actualidad se diagnostica con mayor frecuencia, por sus características clínicas y se confirma usualmente a través de ecografía o TC. Corresponde a una complicación de alta letalidad en pacientes

con neutropenia en quienes las infecciones, principalmente por gramnegativos, pueden ser un factor desencadenante importante y, posiblemente, contribuir a la mortalidad.

## Bibliografía

1. Cooke JV. Acute leukemia in children. JAMA 1933;101:432-5.
2. Cutrona AF, Blinkhorn RJ, Crass J, Spagnuolo PJ. Probable neutropenic enterocolitis associated with autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation 1992;9:383-5.
3. Avigan D, Richardson P, Elias A. Neutropenic enterocolitis as a complication of high dose chemotherapy with stem cell rescue in patients with solid tumors. Cancer 1998;83:409-14.
4. Starnes HF Jr, Moore FD Jr, Mentzer S, Osteen RT, Steele GD Jr, Wilson RE. Abdominal pain in neutropenic cancer patients. Cancer 1986;57:616-21.
5. Williams N, Scott AD. Neutropenic colitis: a continuing surgical challenge. Br J Surg 1997;84:1200-5.
6. Pestalozzi BC, Sotos GA, Choyke PL, Fisherman JS, Cowan KH, O'Shaughnessy JA. Typhlitis resulting from treatment with taxol and doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. Cancer 1993;71:1797-9.
7. Alt B, Glass NR, Sollinger H. Neutropenic enterocolitis in adults. Am J Surg 1985;149:405-8.
8. Hunter TB, Bjelland JC. Gastrointestinal complications of leukemia and its treatment. Am J Roentgenol 1984;142:513-8.
9. Rifkin GD. Neutropenic enterocolitis and *Clostridium septicum* infection in patients with agranulocytosis. Arch Intern Med 1980;140:834-5.
10. Moir DH, Bale PM. Necropsy findings in childhood leukaemia, Emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. Pathol Cancer 1976;8:247-58.
11. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. J Clin Oncol 2001;19:756-61.
12. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhlitis in patients with cancer: a 30 year experience. Clin Infect Dis 1993;17:484-90.
13. Mower WJ, Hawkins JA, Nelson EW. Neutropenic enterocolitis in adults with acute leukemia. Arch Surg 1986;121:571-4.
14. Steinberg D, Gold J, Brodin A. Necrotizing enterocolitis in leukemia. Arch Intern Med 1976;131:538-44.
15. Baerg J, Murphy RA, Magee JF. Neutropenic enteropathy: a 10-year review. J Pediatr Surg 1999;34:1068-71.
16. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, Singleton EB. Typhlitis: a complication of leukemia in childhood. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1970;109:341-50.
17. Gómez L, Martino R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. Clin Infect Dis 1998;27:695-9.
18. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report to their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA 1985;256:1749-57.
19. Cronin TG, Calandra JD, Raymond LDF. Typhlitis presenting as toxic cecitis. Radiology 1981;138:29-30.
20. Beltrán SJ, Mejía AM, Santos JI. Tiflitis neutropénica en niños. Bol Med Hosp Infant Mex 1995;52:420-5.
21. Peña RY, García GR, Salgado MA, Parraguirre S, Ontiveros P, Juárez LE. Enterocolitis neutropénica, una serie de casos de autopsias. Bol Med Hosp Infant Mex 2001;58:153-62.
22. Hogan WJ, Letendre L, Litzow MR, Tefferi A, Hoagland HC, Pruthi RK, et al. Neutropenic colitis after treatment of acute myelogenous leukemia with idarubicin and cytosine arabinoside. Mayo Clin Proc 2002;77:760-2.