

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES.

FACULTAD DE MEDICINA.

INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES.

POSTGRADO DE RADIOLOGIA Y DIAGNOSTICO POR IMAGEN.

***VALOR PRONÓSTICO DEL ULTRASONIDO ABDOMINAL EN
PACIENTES CON ENTEROCOLITIS NEUTROPENICA POST
QUIMIOTERAPIA INGRESADOS AL SERVICIO DE
HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE LOS ANDES. MÉRIDA. NOVIEMBRE 2015-
JUNIO 2016.***

Autor: Dra. Mariely A. Weffer S.

Tutor: Dr. Gustavo Rojas.

Mérida 2016.

***VALOR PRONÓSTICO DEL ULTRASONIDO ABDOMINAL EN
PACIENTES CON ENTEROCOLITIS NEUTROPENICA POST
QUIMIOTERAPIA INGRESADOS AL SERVICIO DE
HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE LOS ANDES. MÉRIDA. NOVIEMBRE 2015-
JUNIO 2016.***

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO
PRESENTADO POR EL MEDICO
CIRUJANO, MARIELY ANDREINA
WEFFER SEQUERA, CI 15300729, ANTE
EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE
LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE
MERITO PARA LA OBTENCIÓN DEL
GRADO DE ESPECIALISTA EN
RADIOLOGIA Y DIAGNOSTICO POR
IMÁGENES.**

AUTOR (A):

Dra. Mariely Andreina Weffer Sequera. C.I. 15300729. RESIDENTE DE TERCER AÑO DEL POSTGRADO DE RADIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DEL INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES (IAHULA), MÉRIDA-VENEZUELA.

TUTOR:

DR. Gustavo Rojas Zerpa.

Profesor asociado y jefe del Servicio de Radiología y Diagnóstico por Imágenes del

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) Mérida-Venezuela.

AGRADECIMIENTO

A Dios por sobre todas las cosas. Por brindarme la salud y la fortaleza necesaria para cumplir esta anhelada meta.

Mis padres Aura Sequera y César Uribe, quienes siempre han sido el motor en cada objetivo planteado, la palabra perfecta en el momento indicado. Mi eterna gratitud, este logro también es de ustedes.

Mi mayor motivo Daniella Andreina y Paula Andrea, la razón de seguir adelante por un futuro mejor.

A mi familia, Rosa Sequera, Eiling Uribe, Melton Sequera y Simón Guerrero, su gran apoyo nunca me faltó, el aliento en los momentos difíciles.

A mis compañeros de postgrado, en especial a mi eterno amigo Mauricio González por su lealtad y amistad sincera.

Cioli Arias, mi eterna gratitud; por querernos tanto sin esperar nada a cambio, eternamente en mi corazón Mamá Cioli.

Al IAHULA por acobijarme en su fortaleza de concreto y brindarme la dicha de formarme como medico especialista.

La siempre ilustre Universidad de los Andes, orgullosa de egresar de su seno y llevar con honor su estandarte. Mi eterna gratitud.

INDICE DE CONTENIDO

	Pág.
Autores	i
Índice de contenido	ii
Índice de Tablas	iv
INTRODUCCIÓN 1	
CAPITULO I. ASPECTOS GENERALES DE LA INVESTIGACION	
1.1 Formulación del problema	4
1.2 Importancia y Justificación	4
1.3 Antecedentes	5
1.4 Marco teórico	7
1.5 Hipótesis	12
1.6 Objetivo general	12
1.7 Objetivos específicos	12
CAPITULO II. ASPECTOS METODOLOGICOS DE LA INVESTIGACIÓN	
2.1 Tipo de estudio	13
2.2 Población y muestra	13
2.3 Sistema de variables	14
2.4 Procedimiento	15
2.5 Análisis estadístico	14

CAPITULO III. RESULTADOS	17
CAPITULO IV. DISCUSIÓN	37
CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1 Conclusiones.	39
5.2 Recomendaciones	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXO	44

www.bdigital.ula.ve

INDICE DE TABLAS

	Páginas
Tabla 1. Distribución de frecuencia por grupo etario. Estadístico valor absoluto y porcentual	17
Tabla 2. Distribución de frecuencia por género. Estadístico valor absoluto y porcentual	18
Tabla 3. Distribución de frecuencia según patología hematológica con Enterocolitis Neutropénica	19
Tabla 4. Distribución de frecuencia según patología hematológica por grupo etario	20
Tabla 5. Distribución de frecuencia de sospecha de Enterocolitis Neutropénica según esquema de quimioterapia	21
Tabla 6. Distribución de frecuencia del inicio de EN según los días de tratamiento	22
Tabla 7. Distribución de frecuencia del inicio de EN según los días de tratamiento y fase de quimioterapia	23
Tabla 8. Distribución de frecuencia de síntomas gastrointestinales al inicio de EN	24
Tabla 9. Hallazgos ecográficos del ultrasonido abdominal en EN	25
Tabla 10. Hallazgos ecográficos en ultrasonido control de 24 horas	26

INDICE DE TABLAS

	Páginas
Tabla 11. Hallazgos ecográficos en ultrasonido control de 48 horas	28
Tabla 12. Frecuencia del grosor de pared colónica y su relación ecográfica	30
Tabla 13. Relación del grosor de pared colónica y días de evolución en menos de 5 días y de 5 a 10 días	32
Tabla 14. Relación del grosor de pared colónica y días de evolución en menos de 5 días y con más de 10 días	33
Tabla 15. Media del grosor de pared colónica por ecografía y días de evolución	34
Tabla 16. Frecuencia de casos fallecidos en el estudio de EN	35
Tabla 17. Reporte histórico de los últimos dos años de casos con tratamiento quimioterápico.	36

RESUMEN

La Enterocolitis Neutropénica (EN) se define como un daño a la mucosa intestinal, que puede afectar al intestino delgado, ciego y colon, y se acompaña de fiebre, dolor abdominal, en presencia de neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con enfermedades neoplásicas. **Objetivo:** Determinar, el valor pronóstico del ultrasonido abdominal en pacientes con Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia ingresados al servicio de hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida. Noviembre 2015-Junio 2016. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional analítico de tipo prospectivo donde la muestra estuvo constituida por 21 pacientes con diagnóstico clínico confirmado de EN ingresados al servicio de hematología que cumplieron los criterios de inclusión y se excluyó todo caso que presentó engrosamiento parietal colónico por otra etiología. **Resultados:** se presentó con mayor frecuencia en edad pediátrica (81%). El género (52.4%) correspondían al sexo femenino. En cuanto a la fase de quimioterapia se observó mayor frecuencia en las fases de inducción (52.4%) y en la de consolidación (33.3%), un promedio de aparición de clínica abdominal entre los 11-15 días caracterizada principalmente por dolor abdominal (38.1%) y con cuadro diarreico asociado, siendo frecuente en pacientes con patologías hematológicas del tipo LLA (81%) y LMA (19%) no describiéndose casos en tumores sólidos hematológicos. En la ecografía en este grupo de pacientes se observó con mayor frecuencia engrosamiento parietal colónico > de 4mm al ingreso n=17(81%) controlado por ultrasonidos abdominales sucesivos, permitiendo observar evolución satisfactoria en un promedio de 5 días y media de grosor de pared de 2.93mm, describiéndose el fallecimiento en n=2 dado por sepsis. **Conclusión:** se encontró que entre mayor sea el grosor de la pared intestinal más lenta será la recuperación, y se eleva el riesgo de muerte. El valor pronóstico del US fue una valiosa herramienta en el engrosamiento parietal colónico, permitiendo al clínico tomar conductas en pro de obtener evolución satisfactoria disminuyendo en gran medida la presencia de complicaciones y el fatal desenlace.

Palabra clave: Enterocolitis, Quimioterapia, Grosor de pared colónica.

SUMMARY

Neutropenicenterocolitis (EN) is defined as damage to the intestinal mucosa, which can affect the small, blind intestine and colon, and is accompanied by fever, abdominal pain, in the presence of chemotherapy-induced neutropenia in patients with neoplastic diseases. **Objective:** To determine the prognostic value of abdominal ultrasound in patients with NeutropenicEnterocolitis post chemotherapy admitted to the hematology service of the Autonomous Institute University Hospital of the Andes, Mérida. November 2015-June 2016. **Materials and Methods:** A prospective observational study type where the sample consisted of 21 patients with clinical diagnosis confirmed EN entered the service of any case presented colonic wall thickening by another aetiology. **Results:** occurred more frequently in pediatric patients (81%). Gender (52.4%) were females. As for chemotherapy phase more frequently observed in induction phase (52.4%) and consolidation (33.3%), an average clinical appearance of abdominal between 11-15 days mainly characterized by abdominal pain (38.1 %) and associated diarrheal illness, is frequent in patients with hematological pathologies of type LLA (81%) and LMA (19%) not being described cases hematologic solid tumors. On ultrasound in this group of patients he was given most often by colonic wall thickening > 4 mm income n=17(81%) controlled in successive acografías, allowing to observe satisfactory progress in an average of 5 days and average wall thickness of 2.93mm , describing the death in n = 2 given by sepsis. **Conclusion:** it was found that the greater the thickness of the intestinal wall will be slower recovery, the risk of death rises. The prognostic value of the US was a valuable tool in the colonic wall thickening, allowing the clinician taking behaviors towards obtaining satisfactory evolution greatly decreasing the presence of complications and fatal outcome.

Keyword:enterocolitis, chemotherapy, colonic wall thickness.

INTRODUCCION

La Enterocolitis Neutropenica (EN), también llamada tiflitis, síndrome ileocecal o enteropatía necrotizante ⁽¹⁾, se define como un daño a la mucosa intestinal, que puede afectar al intestino delgado ciego y colon, y se acompaña de fiebre, dolor abdominal, en presencia de neutropenia la cuál es inducida por la quimioterapia en los pacientes con enfermedades neoplásicas. ⁽²⁾⁽³⁾.

Su distribución es dispersa a nivel mundial, siendo descrita por países como Estados Unidos, Europa, y en América Latina por México, Venezuela, entre otros. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁴⁾

Actualmente se estima una frecuencia entre 5-46% ⁽²⁾, no se conoce la incidencia exacta de la EN, esta varía según el tipo de neoplasias a tratarse, se señala una mayor incidencia en los pacientes que reciben quimioterapia para las leucemias agudas y una menor incidencia en quienes recibieron quimioterapia para los tumores sólidos, siendo amplia entre un 0.8 - 26%, reportándose mayor en niños (6.8%). ⁽¹⁾⁽³⁾.

Venezuela, en la Región Andina, fue descrita por Márquez A en el año 2012 y Zapata G en el 2015 donde mostraron una alta incidencia en los pacientes pediátricos con patologías hematológicas. ⁽³⁾⁽⁴⁾

La mortalidad varia de un 50-100% ⁽³⁾, señalándose cifras altas en los pacientes con neoplasias hematológicas, siendo mayor en las mujeres (50%) que en los hombres (28%). La principal causa de muerte se debe a perforación intestinal y sepsis. ⁽¹⁾⁽³⁾

La EN es frecuentemente polimicrobiana, los estudios han encontrado una infiltración de la pared del intestino o el líquido peritoneal con bacilos gram negativos, cocos gram positivos, anaerobios, y especies de *Cándida*. La bacteriemia ocurre en < 50% de los pacientes, con organismos entéricos tales como *Pseudomona Aeruginosa*, *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus sp*, y anaerobios tales como especies de *Bacteroides* y *Clostridium*. La fungemia es mucho menos común, las especies de *Cándida* son las más frecuentes implicadas. ⁽³⁾

Hoy en día se han establecido criterios diagnósticos estandarizados para EN, se citan los propuestos por *Gorschluter* en el año 2005 en base a una revisión sistematizada. Tres criterios mayores que siempre deben estar presentes: 1) Neutropenia (VAN <500 x 10000 células/L); 2) engrosamiento de la pared intestinal evaluada por TC o ultrasonidos de >4mm (exploración transversal); fiebre >38.3°C (axilar o rectal), la fiebre es común en la mayoría, no obstante puede estar ausente en una minoría de pacientes, sobre todo en los pacientes severamente inmunocomprometidos y aquellos que reciben corticoesteroides u otros agentes inmunosupresores, e incluso algunos cursan con hipotermia. Además de criterios menores o inespecíficos, que pueden o no estar presentes: 1) dolor abdominal de moderada a fuerte intensidad, 2) distensión abdominal, 3) cólico abdominal, 4) diarrea, 5) sangrado gastrointestinal inferior. ⁽³⁾

Los estudios de imágenes son las más fiables herramientas diagnósticas y han demostrado ser de gran valor predictivo en el pronóstico. Las radiografías simples son consideradas de limitado valor diagnóstico debido a la baja sensibilidad y hallazgos inespecíficos, podemos observar la presencia de un fecalito, aire libre, neumatosis intestinal, edema de pared, asas dilatadas, efecto masa en fosa iliaca derecha y disminución o ausencia de aire en colon. ⁽³⁾

La ecografía tiene aplicaciones más amplias, los hallazgos incluyen la demostración del engrosamiento de la pared intestinal, útil en el monitoreo del curso clínico de la EN. ⁽³⁾⁽⁵⁾

La tomografía cuando está disponible, es el estudio de imagen de elección para el diagnóstico rápido de enfermedades intestinales en la mayoría de los pacientes, incluyendo los neutropénicos. ⁽³⁾⁽⁵⁾. Están contraindicadas técnicas invasivas como colonoscopia o el enema baritado, dado que la manipulación rectal puede ocasionar perforación. ⁽³⁾

Debido a la incongruencia entre estudios evaluados por Duran y cols en México el año 2010 donde mencionan el valor pronóstico al medir la pared intestinal por ultrasonido y de esta manera ayudar a determinar el desenlace del paciente. Muestran dos investigaciones con resultados diferentes en cuanto a pacientes con EN; donde el grosor de la pared intestinal mayor de 10mm detectado por el ultrasonido se relacionó con una mortalidad más alta, representando el 60%, comparada con aquellos en que el grosor fue menor o igual a 10mm (4.2%), lo que implica a su vez una duración de los síntomas mayor a 7.9 días en pacientes con el engrosamiento, y en el otro estudio reportaron 14 pacientes con engrosamiento de la pared intestinal mayor de 10mm en donde solo tres fallecieron, es por esto que se plantea la necesidad de realizar nuevas investigaciones, las cuales permitan confirmar el valor pronostico de la técnica de ultrasonido en la enterocolitis Neutropénica. ⁽¹⁾

Se centró el estudio en evaluar el valor pronostico del ultrasonido abdominal en pacientes con enterocolitis neutropénica post quimioterapia ingresados al servicio de hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes, con la finalidad de esclarecer la controversia encontrada en los antecedentes y a su vez determinar una referencia institucional en cuanto a los hallazgos de imágenes ecográficas en el comportamiento y evolución clínica de esta entidad.

FORMULACION DEL PROBLEMA

En la actualidad en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, existe una controversia en cuanto al reporte del grosor de la pared colónica y la repercusión del engrosamiento colónico en el pronóstico de los pacientes con el diagnóstico clínico de EN, por lo que se estima evaluar el patrón ecográfico de la pared colónica y relacionarla con los días de recuperación del cuadro clínico.

IMPORTANCIA Y JUSTIFICACION

La Enterocolitis Neutropénica es una complicación que sufren los pacientes hematológicos por su estado de inmunosupresión tras recibir esquemas de quimioterapia; el diagnóstico y la sobrevida depende de un diagnóstico precoz y oportuno, por la alta mortalidad que supera el 50%; por lo que se destaca la importancia y necesidad de realizar estudios prospectivos, encaminados a esclarecer la utilidad del ultrasonido en la aparición de EN post quimioterapia y de esta manera establecer parámetros imagenológicos útiles para determinar pronóstico en vista de la poca existencia de informes en la bibliografía médica.

ANTECEDENTES

Lior Nesher y Cols del departamento de infectología de la universidad de Houston, Texas en el año 2013 en su trabajo titulado Neutropenic Enterocolitis, a Growing Concern in the Era of Widespread Use of Aggressive Chemotherapy, evaluaron la utilidad del ultrasonido en el monitoreo del curso clínico en la reducción del grosor de la pared en pacientes con EN en tratamiento de quimioterapia, en el cual encontraron anormalidad del intestino delgado en el 66% de los casos con un engrosamiento de la pared intestinal mayor a 10mm que se relacionó con enfermedad severa y mal pronóstico con una tasa de mortalidad asociada del 50% dada por complicaciones como la perforación y sepsis.⁽⁵⁾

Duran E. y Cols. Del Hospital General de México en el año 2010, consideraron evaluar el valor pronóstico al medir la pared intestinal por ultrasonido y de esta manera ayudar a determinar el desenlace del paciente, donde muestran dos investigaciones con resultados diferentes en cuanto a pacientes con EN; en el que el grosor de la pared intestinal mayor de 10mm detectado por el ultrasonido tuvo una mortalidad más alta, representando el 60%, comparada con aquellos en que el grosor fue menor o igual a 10mm (4.2%), revelando a su vez una duración de los síntomas mayor a 7.9 días en pacientes con el engrosamiento, y en el otro estudio se reportaron 14 pacientes con un engrosamiento de la pared intestinal mayor de 10mm en donde solo tres fallecieron, por lo cual se plantea la necesidad de realizar nuevas investigaciones que permitan confirmar el valor pronostico de la técnica de ultrasonido en la enterocolitis Neutropenica.⁽¹⁾

Fernández H y Cols. del servicio de cirugía, del Centro Médico nacional ISSSTE, México en el año 2009. Evaluaron la evolución clínica y por ultrasonido de la Colitis Neutropénica en un total de 28 pacientes, que estuvo representada por casos hematológicos con diagnostico de LLA en 22 de ellos (78.58%) y LMA en 6

(21.42%), ambos grupos con neutropenia severa al inicio y con recuperación entre el tercer y sexto día para LLA y al noveno día para LMA. Donde se observó que la persistencia de un aumento del grosor parietal colónico es un dato considerado de mal pronóstico.⁽²⁾

Márquez A. en el año 2012 en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes evaluó el diagnóstico clínico y ecográfico de Enterocolitis Neutropénica posterior a la quimioterapia en pacientes hematológicos con el fin de caracterizar una muestra constituida por 30 pacientes de los cuales 6 de ellos desarrollaron EN, con una incidencia de 2%, predominó en la edad pediátrica en un 26.7%, frecuente en el sexo masculino en un 56.7%, el 40% de los casos fueron leucemias linfoblásticas agudas (LLA), Linfomas no-Hodgkin 30%, seguido por leucemias mieloblásticas agudas (LMA) y un paciente con LMC (3.3%). Dentro de los síntomas más frecuentes se observó el dolor abdominal, distensión abdominal y náuseas, el protocolo quimioterápico más utilizado en este grupo de pacientes fue el PN 2005 en un 56.7%. Se realizó ultrasonido abdominal en el 100% de los pacientes con EN donde se reportó engrosamiento de la pared colónica por encima de 5mm, líquido libre inter asas, asas intestinales dilatadas, hepatomegalia y esplenomegalia.⁽⁴⁾

Zapata G. en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, evaluó los factores de riesgos para EN en pacientes pediátricos con leucemia bajo quimioterapia en el periodo Julio 2014 y Junio 2015, donde reportó como hallazgos clínicos; neutropenia, fiebre y engrosamiento de la pared colónica, asociado o no sintomatología gastrointestinal, y se presentó en una mayor proporción en la edad pediátrica, asociándose EN en el 50% de los casos con un grosor de pared de 4.86mm en el primer día con mejoría promedio de 7 días.⁽³⁾

MARCO TEORICO

La Enterocolitis Neutropenica (EN), también llamada tiflitis, síndrome ileocecal o enteropatía necrotizante ⁽¹⁾, se define como un daño a la mucosa intestinal, que puede afectar al intestino delgado ciego y colon, y se acompaña de fiebre, dolor abdominal, en presencia de neutropenia la cual es inducida por quimioterapia en los pacientes con enfermedades neoplásicas. ⁽²⁾⁽³⁾

Es un Síndrome clínico que se desarrolla en pacientes que cursan con una neutropenia, inmunosuprimidos donde la neutropenia es usualmente secundaria al empleo de altas dosis de agentes quimioterápicos. ⁽¹⁾

Los antecedentes históricos se remontan al año 1933, en el que *Cooke* observa que los niños muertos por leucemia aguda presentaban una perforación intestinal, úlceras y sangrado en la mucosa del ciego. El termino tiflitis, del griego *typhlós* (ciego), es acuñado en 1970 por *Wagner* et al, quienes describen una necrosis intestinal, de localización preferente en ciego, como complicación en niños con leucemia en fase terminal. ⁽¹⁾⁽³⁾

Durante los últimos años, la EN ha sido objeto de intenso debate, algunos autores incluso han puesto en duda su existencia como una entidad clínica independiente y distinta. Una de las cuestiones fundamentales de este debate ha sido la falta de una clara definición universalmente aceptada de EN, debido a que sus características también son comunes a otros síndromes abdominales. ⁽³⁾⁽⁵⁾. La gran mayoría de los informes publicados en la bibliografía médica mundial son casos clínicos, algunos estudios retrospectivos y muy pocos estudios prospectivos. ⁽³⁾

Hoy en día se han establecido criterios diagnósticos estandarizados para EN, se citan los propuestos por *Gorschluter* en el año 2005 en base a una revisión

sistematizada. Tres criterios mayores que siempre deben estar presentes: 1) Neutropenia (VAN $<500 \times 10^9$ células/L); 2) engrosamiento de la pared intestinal evaluada por TC o ultrasonidos de $>4\text{mm}$ (exploración transversal); fiebre $>38.3^\circ\text{C}$ (axilar o rectal), la fiebre es común en la mayoría, no obstante puede estar ausente en una minoría de pacientes, sobre todo en pacientes severamente inmunocomprometidos y aquellos que reciben corticoesteroides u otros agentes inmunosupresores, e incluso algunos cursan con hipotermia. Además de criterios menores o inespecíficos, que pueden o no estar presentes: 1) dolor abdominal de moderada a fuerte intensidad, 2) distensión abdominal, 3) cólico abdominal, 4) diarrea, 5) sangrado gastrointestinal inferior.⁽³⁾

De acuerdo con un estudio publicado por *Nesher L, Rolston K*, hace referencia en cuanto al comienzo de la EN, donde se produce durante la tercera semana de quimioterapia (con una mediana de 17 días), coincidiendo con daños de la arquitectura mucosa inducida por la terapia citotóxica⁽³⁾, Presentándose con mayor frecuencia durante el tratamiento de inducción. Otros informes sugieren un inicio más temprano o más tarde, e incluso puede continuar después de resolución de la neutropenia.⁽³⁾⁽⁵⁾

Los agentes quimioterapéuticos relacionados con EN son utilizados en el tratamiento de las leucemias agudas, como arabinosido de citosina, daunorrubicina y vincristina. También en neoplasias hematológicas y de tumores sólidos, en los que se prescriben: ciclofósfamida, prednisona, metotrexate, ectoposido, taxanos, carboplatino, cisplatino, gemcitabina y 5-fluorouracilo.⁽³⁾⁽⁴⁾

Dentro de los esquemas quimioterápicos el PN 2005 es el más utilizado⁽⁴⁾, el cuál consta de varias fases donde se describe una inicial de inducción aplicada a todos los grupos de riesgo en un periodo de 32 días. Seguido de una fase de consolidación que varía según el grupo de riesgo estándar, alto riesgo o muy alto riesgo, dividiéndose en I y II. En el grupo estándar el inicio de la consolidación I debe

realizarse en promedio a las 72 horas de finalizada la fase de inducción y la consolidación II al completar la terapia sistémica iniciada en la fase anterior de consolidación. En el grupo de alto riesgo la consolidación I se inicia al confirmar la remisión completa y se cumplan criterios hematológicos de celularidad.(esquema cada 3 semanas), la consolidación II se inicia tan pronto como se reúnan los criterios hematológicos no mayor a 3 semanas de haber comenzado la consolidación I. El grupo de muy alto riesgo, la consolidación I consta de tres fases (IA, IB, IC), se inicia cuando se constate la remisión completa con criterios hematológicos, la fase IB se debe iniciar no más de 21 días de haber iniciado la IA con criterios de celularidad hematológica, seguidamente la IC debe iniciarse no más allá de 21 días después de iniciar la IB y criterios hematológicos, en cuanto a la fase de consolidación II se inicia lo más pronto posible que el paciente recupere la mielosupresión y se reúnan criterios hematológicos. (Repetir ciclos de 21 días). Por último se describe una fase de mantenimiento igual para todos los grupos de riesgo, que se inicia tan pronto finaliza la fase de consolidación y al reanudarse los criterios hematológicos.

www.bdigital.ula.ve

Actualmente se estima una frecuencia entre 5-46%⁽²⁾, no se conoce la incidencia exacta de la EN, esta varía según el tipo de neoplasias a tratarse, se señala mayor incidencia en pacientes que reciben quimioterapia para leucemias agudas y menor incidencia en quienes recibieron quimioterapia para tumores sólidos, siendo amplia entre 0.8 - 26%, reportándose mayor en niños (6.8%).⁽¹⁾⁽³⁾

Venezuela, en la Región Andina, fue descrita por Márquez A en el año 2012 y Zapata G en el 2015 donde mostraron una alta incidencia en los pacientes pediátricos con patología hematológica, presentándose EN en un 50% de la muestra observada, y una recuperación mas tardía al presentar un grosor de pared colónica importante.⁽³⁾⁽⁴⁾

La mortalidad varia de 50-100% (3), señalándose cifras altas en los pacientes con neoplasias hematológicas, siendo mayor en las mujeres (50%) que en los

hombres (28%). La principal causa de muerte se debe a perforación intestinal y sepsis. ⁽¹⁾⁽³⁾

La patogénesis de la EN es poco conocida y, probablemente multifactorial. La neutropenia es en sí, un factor contribuyente significativo, ya que reduce la respuesta inmune contra la invasión del tejido local por microorganismos intestinales. Factores adicionales incluyen la lesión directa de la mucosa y la destrucción de la arquitectura normal de la misma secundaria a la quimioterapia citotóxica o radiación, infiltración leucémica o linfomatosa del intestino; y un cambio de la microflora intestinal normal, por microorganismos oportunistas, particularmente en pacientes hospitalizados y tratados recientemente con antimicrobianos y antifúngicos. ⁽⁵⁾

La EN es frecuentemente polimicrobiana, los estudios han encontrado infiltración de la pared del intestino o el líquido peritoneal con bacilos gram negativos, cocos gram positivos, anaerobios, y especies de *Cándida*. La bacteriemia ocurre en < 50% de los pacientes, con organismos entéricos tales como *Pseudomona Aeruginosa*, *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus sp*, y anaerobios tales como especies de *Bacteroides* y *Clostridium*. La fungemia es mucho menos común, las especies de *Cándida* son las más frecuentes implicadas. ⁽³⁾⁽⁵⁾

Entre las complicaciones tardías se citan sangrado, perforación o formación de abscesos. En ocasiones, los hallazgos clínicos pueden empeorar a medida que se produce la recuperación de la neutropenia debido a la restauración de la respuesta inflamatoria. ⁽³⁾⁽⁵⁾

Los estudios de imágenes son las más fiables herramientas diagnósticas y han demostrado gran valor predictivo en el pronóstico. Las radiografías simples son consideradas de un valor limitado en su diagnóstico debido a su baja sensibilidad y hallazgos poco específicos. Se puede observar la presencia de un fecalito, aire libre,

neumatosis intestinal, edema de pared, asas dilatadas, efecto masa en fosa iliaca derecha y disminución o ausencia de aire en colon. ⁽³⁾⁽⁵⁾

La ecografía tiene unas aplicaciones más amplias; los hallazgos incluyen la demostración de un engrosamiento de la pared intestinal >4mm o la presencia de una masa redondeada densa, con ecos centrales y una amplia periferia hipoecoica, útil en el monitoreo del curso clínico de la EN. ⁽³⁾⁽⁵⁾. Así como 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 liquido libre, lo cual induce a sospechar perforación intestinal. ⁽⁴⁾

La tomografía cuando esté disponible, es el estudio de imagen de elección para el diagnóstico rápido de enfermedades intestinales en la mayoría de los pacientes, incluyendo los neutropénicos. ⁽³⁾⁽⁵⁾. Están contraindicados las técnicas invasivas como la colonoscopia o el enema baritado, dado que la manipulación rectal puede ocasionar perforación. ⁽¹⁾⁽³⁾

Kirkpatrick et al. Describe patrones específicos de engrosamiento de la pared intestinal que pueden ser útiles para diferenciar entre las diversas patologías, el espesor de la misma en la EN es por lo general alrededor de un rango entre 4-15mm. La pared intestinal > 10mm fue asociada con enfermedad más severa y peores resultados. ⁽⁵⁾

Las medidas de cuidados generales incluyen reposo intestinal con sonda nasogástrica, la nutrición parenteral si es necesario, apoyo de fluidos intravenosos y hemoderivados. El uso de Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos acelera la recuperación del recuento de neutrófilos y puede ser beneficioso en algunos pacientes. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁵⁾

HIPOTESIS

El uso de la ecografía abdominal en los pacientes con diagnóstico clínico de Enterocolitis Neutropénica posterior a la quimioterapia puede ser de gran utilidad en su evolución y seguimiento, dado por los hallazgos ecográficos de engrosamiento de las asas intestinales y por ende relacionar el mismo con el pronóstico y el desenlace de esa entidad clínica?

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar, el valor pronóstico del ultrasonido abdominal en pacientes con Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia ingresados al servicio de hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida. Noviembre 2015-Junio 2016.

Objetivos Específicos:

1. Determinar el número de pacientes con el diagnóstico clínico de enterocolitis neutropénica, según las variables demográficas: sexo y edad.
2. Identificar las patologías hematológicas que con frecuencia se diagnostican con una Colitis Neutropénica.
3. Describir los hallazgos ecográficos del colon en los pacientes con diagnóstico clínico de enterocolitis neutropénica post quimioterapia.
4. Identificar los días transcurridos desde el inicio de la EN hasta la recuperación del cuadro clínico.

5. Evaluar relación del grosor de la pared colónica con la evolución clínica y desenlace de pacientes.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo prospectivo, con el fin de determinar el valor pronóstico del ultrasonido abdominal en pacientes con Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia ingresados al servicio de hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida, Noviembre 2015-Junio 2016.

POBLACION:

Estuvo constituida por 21 pacientes con diagnóstico clínico hematológico confirmado de EN ingresados al servicio de hematología del IAHULA, en el periodo comprendido entre Noviembre 2015-Junio2016.

MUESTRA:

Se seleccionó un total de 21 casos según los criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico clínico confirmado de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia.
- Cualquier edad y sexo.
- Consentimiento del paciente.
- Registrados en el servicio de hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

Criterios de Exclusión:

- Engrosamiento colónico de otra etiología
- No consentimiento informado del paciente.
- No registrados en el servicio de hematología del IAHULA durante el periodo de estudio.

SISTEMA DE VARIABLES

- Variables demográficas:
 - Edad en años.
 - Sexo: masculino, femenino.
- Variable independiente:
 - Engrosamiento de pared colónica.

- Variables dependiente:
 - Tiempo de evolución clínica.
 - Tipo de patología hematológica.
 - Complicaciones.

- Variables Clínicas: (criterios ecosonográficos)
 - Corroborar medición del grosor de pared intestinal > de 4mm en plano transversal, en cualquier segmento por ultrasonido.
 - Irregularidad de la mucosa intestinal (polipoidea)
 - Hemorragia intramural.
 - Liquido libre.

www.bdigital.ula.ve **PROCEDIMIENTO**

La investigación consistió en la evaluación de los hallazgos por el ultrasonido abdominal de todo paciente ingresado en el servicio de hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes en el periodo de estudio, con el diagnóstico clínico confirmado de Enterocolitis neutropénica posterior a tratamiento quimioterápico, se le explicó al paciente o su representante de forma clara y detallada el procedimiento de estudio donde debía llenar el consentimiento informado.

La ficha patronímica, datos clínicos y hallazgos ecográficos se registraron en una tabla de recolección de datos elaborada por el autor para tal fin. Con la finalidad de asentar ordenadamente y de forma óptima los hallazgos de la investigación.

El ultrasonido estuvo a cargo de un solo observador el cual emitió criterios ecográficos homogéneos para el análisis de la investigación, se utilizaron equipo de ultrasonido *General Electric Logiq 5* con transductores multifrecuencial lineal y convex de 7.5MHz y 3.5MHz respectivamente.

Se evaluó periódicamente los hallazgos ecográficos en función de la evolución clínica.

El procesamiento de los datos obtenidos en la investigación se vació en una base de datos para su análisis estadístico.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos recolectados en esta investigación se analizaron utilizando el programa estadístico SPSS 22.0, donde se aplicaron a las variables medidas de tendencia central y dispersión como media y desviación estándar, así como Chi Cuadrado y análisis ANOVA.

El análisis descriptivo se resume en tablas de 2x2 que resumen frecuencia relativa y absoluta, razones y proporciones.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 1. Distribución de frecuencia por grupo etario de pacientes con diagnóstico clínico de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia ingresados al Servicio de Hematología del IAHULA Noviembre 2015-Junio 2016. Estadístico valor absoluto y porcentual.

Grupo Etario	N	%		N	%
Entre 1 a 5 años	9	42,90			
entre 6 a 12 años	5	23,80	Pediátrico	17	81
Entre 13 a 17 años	3	14,30			
Más de 18 años	4	19,00	Adulto	4	19
Total	21	100		21	100,00

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la Tabla 1 al analizar la distribución de frecuencia por grupo etario se observa un mayor número de casos en pacientes pediátricos en n=17 que corresponde al 81%, de los cuales n=9 representan a preescolares en el 42.9% y n=5 a escolares siendo el 23.8%; con menor frecuencia en adultos en n=4 que constituye el 19%.

Tabla 2. Distribución de frecuencia por género de pacientes con diagnóstico clínico de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia ingresados al servicio de Hematología del IAHULA Noviembre 2015-Junio 2016. Estadístico valor absoluto y porcentual.

Género	N	%
Femenino	11	52,40
Masculino	10	47,60
Total	21	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 2 se observa la distribución por género el cual está representado con mayor frecuencia en el sexo femenino con una n=11 que corresponde al 52.4% y en menor cuantía en el sexo masculino dado por una n=10 representando el 47.6%

Tabla 3. Distribución de frecuencia según patología hematológica con clínica de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia ingresados al Servicio de Hematología del IAHULA Noviembre 2015- Junio 2016. Estadístico valor absoluto y porcentual.

Patología	N	%
LLA	17	81,00
LMA	4	19,00
Total	21	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 3 se registra la distribución de frecuencia por patología hematológica que desarrollaron sospecha clínica de Enterocolitis Neutropénica, observándose predominio en n=17 que representa el 81% de los casos en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y n=4 correspondiente al 19% con Leucemia Mieloblástica Aguda, no resultando casos en tumores sólidos hematológicos.

Tabla 4. Distribución de frecuencia según patología hematológica por grupo etario con diagnóstico clínico de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia ingresados al Servicio de Hematología del IAHULA Noviembre 2015- Junio 2016. Estadístico prueba de Chi-Cuadrado.

Grupo Etario	Patología						Chi - Cuadrado - p*
	LLA		LMA		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Entre 1 a 5							
años	8	88,90%	1	11,10%	9		
entre 6 a 12							
años	5	100,00%	0	0,00%	5	100	4,426 - 0,219
Entre 13 a 17							
años	2	66,70%	1	33,30%	3		
Más de 18							
años	2	50,00%	2	50,00%	4		
Total	17	81,00%	4	19,00%	21		

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 4 se muestra para el grupo etario y patología, la prueba Chi-Cuadrado que calcula una $p=0.219$ siendo no significativa por lo que no se estima una asociación aparente entre los grupos, así mismo se observa que las Leucemias Linfoblásticas Agudas presentan mayor porcentaje de frecuencia en cada grupo etario con $n=8$ (88.9%) entre 1 a 5 años, $n=5$ (100%) entre 6 a 12 años, $n=2$ (66.7%) entre 13 a 17 años y $n=2$ (50%) mayores de 18 años, en menor frecuencia se muestran las Leucemias Mieloblástica Agudas con $n=1$ (11.1%), $n=0$ (0.0%), $n=1$ (33.3%), $n=2$ (50%) respectivamente en cada grupo.

Tabla 5. Distribución de frecuencia de sospecha clínica de Enterocolitis Neutropénica según fases de esquema quimioterápico en pacientes hematológicos ingresados en el IAHULA noviembre 2015 – Junio 2016. Estadístico valor absoluto y porcentual.

Fase Quimioterapia	N	%
Inducción	11	52,40
Reinducción	1	4,80
Consolidación	7	33,30
Mantenimiento	2	9,50
Total	21	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 5 se muestra la frecuencia del desarrollo de clínica sospechosa de Enterocolitis Neutropénica según la fase de tratamiento quimioterápico recibido, observándose mayor porcentaje en la fase de inducción en n=11 (52-4%) y en fase de consolidación n=7 (33.3%), observándose en menor frecuencia en las fases de reinducción n=1 (4.8%) y mantenimiento n=2 (9.50%).

Tabla 6. Distribución de frecuencia del inicio de Enterocolitis Neutropénica según los días de tratamiento de quimioterapia. Estadístico valor absoluto y porcentual.

Día QT	N	%
De 1 a 5 día	3	14,20
De 6 a 10 día	4	19,00
De 11 a 15 día	9	42,80
De 16 a 20 día	1	4,90
Total	17	80,9

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 6 se observa la distribución de frecuencia del inicio de Enterocolitis Neutropénica según los días de tratamiento quimioterápico recibido donde se aprecia en n=17 casos (80.9%) de la población, una alta aparición entre los 11-15 días en n=9 (42.8%), la cual coincide con el NADIR de los fármacos inmunosupresores , y en menor frecuencia entre el 1-5 días con n=3 (14.2%), a los 6-10 días en n=4 (19%) y entre 16-20 días en n=1 (4.7%).

Tabla 7. Distribución de frecuencia del inicio de Enterocolitis Neutropénica según los días de tratamiento quimioterápico recibido y fase de quimioterapia.

Fase	Día QT										Chi - Cuadrado - p*
	De 1 a 5 día		De 6 a 10 día		De 11 a 15 día		De 16 a 20 día		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Quimioterapia	2	18,20%	2	18,20%	5	54,50%	1	9,10%	10		
Induccion	0	0,00%	0	0,00%	1	100,00%	0	0,00%	0		
Reinduccion	1	20,00%	2	40,00%	1	20,00%	1	20,00%	5		4,339 - 0,888
Consolidación	0	0,00%	0	0,00%	2	100,00%	0	0,00%	2		
Mantenimient	3	14,20%	4	19,00%	9	42,80%	1	4,90%	17		80.9
Total											

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 7 para las fases de quimioterapia y los días de tratamiento, la prueba de Chi-Cuadrado calcula una $p=0,88$ siendo no significativa por la poca variabilidad; no existiendo una asociación aparente entre estas variables, así mismo se observa mayor frecuencia del inicio de Enterocolitis Neutropénica entre los 11-15 días en todas las fases, inducción $n=5$ (54.5%), reinducción $n=1$ (100%), consolidación $n=1$ (20%), mantenimiento $n=2$ (100%).

Tabla 8. Distribución de frecuencia de síntomas gastrointestinales al inicio de Enterocolitis Neutropénica en pacientes con tratamiento quimioterápico ingresados al Servicio de Hematología del IAHULA Noviembre 2015-Junio 2016. Estadístico valor absoluto y porcentual.

Clínica Abdominal	N	%
Dolor abdominal	8	38,10
Distensión abdominal	1	4,80
Dolor abdominal + Distensión abdominal	1	4,80
Dolor abdominal + Diarrea	4	19,00
Dolor abdominal + Melena	1	4,80
Distensión abdominal + Diarrea	3	14,30
Dolor abdominal + Distensión abdominal + Diarrea	2	9,50
Dolor abdominal + Distensión abdominal + Diarrea + Vomito	1	4,80
Total	21	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 8. Se describe la distribución de los diferentes síntomas gastrointestinales presentados por los casos de la muestra donde principalmente estuvo caracterizado por dolor abdominal en n=8 (38.8%), seguido de dolor abdominal y cuadro diarreico asociado en n=4 (19%), así mismo presentaron distensión abdominal y diarrea n=3 (14.3%), y en menor porcentaje se describen dolor abdominal, con distensión y diarrea asociada en n=2 (9.5%), distensión abdominal en n=1 (4.8), Dolor abdominal y distensión abdominal asociada en n=1 (4.8%), dolor abdominal y melena en n=1 (4.8%).

Tabla 9. Hallazgos ecográficos del ultrasonido abdominal inicial en pacientes con sospecha clínica de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia. Servicio de Hematología IAHULA Noviembre 2015-Junio 2016. Estadístico valor absoluto y porcentual.

Ecografía de Ingreso	N	%
Aumento de pared colónica >3mm	10	47,60
Hepatomegalia + Aumento de pared colónica >3mm	2	9,50
Aumento de pared colónica >3mm + Líquido libre interasas	4	19,00
Hepatomegalia + Esplenomegalia + Aumento de pared colónica >3mm	2	9,50
Hepatomegalia + Aumento de pared colónica >3mm + Líquido libre interasas	2	9,50
Hepatomegalia + Esplenomegalia + Aumento de pared colónica >3mm + Líquido libre interasas	1	4,80
Total	21	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 9 se analiza la distribución de frecuencia de hallazgos ecográficos presentados en el ultrasonido abdominal de ingreso en la muestra con sospecha clínica de la Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia considerando el protocolo de la institución IAHULA como valor normal de engrosamiento parietal hasta 3mm, y valores entre 3-4mm predictor de riesgo de la enfermedad, observando como principal característica el engrosamiento parietal colónica en todos los casos estudiados, así mismo se describieron otras características asociadas al mismo con

menor frecuencia en algunos casos. Engrosamiento de pared colónica en n=10 (47.6%), engrosamiento de pared colónica más liquido libre interasas n=4 (19%), hepatomegalia más engrosamiento de pared colónica n=2 (9.5%), hepatoesplenomegalia más engrosamiento de pared colónica n=2 (9.5%), hepatomegalia con engrosamiento de pared colónica y liquido libre interasas en n=2 (9.5%) y hepatoesplenomegalia con engrosamiento de pared colónica y liquido libre en n=1 (4.8%).

Tabla 10. Hallazgos ecográficos del ultrasonido abdominal control a las 24 horas en pacientes con sospecha clínica de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia. Servicio de Hematología IAHULA Noviembre 2015-Junio 2016. Estadístico valor absoluto y porcentual.

Ecografía de 24 horas	N	%
Aumento de pared colónica >3mm	15	71,40
Hepatomegalia + Aumento de pared colónica >3mm	1	4,80
Aumento de pared colónica >3mm + Liquido libre interasas	1	4,80
Hepatomegalia + Esplenomegalia + Aumento de pared colónica	2	9,50
Hepatomegalia + Aumento de pared colónica >3mm + Liquido libre interasas	1	4,80
Hepatomegalia + Esplenomegalia + Aumento de pared colónica + Liquido libre interasas	1	4,80
Total	21	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 10 se analiza la distribución de frecuencia de hallazgos ecográficos presentados en el ultrasonido abdominal control a las 24 horas en la muestra con sospecha clínica de la Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia, considerando el

protocolo de la institución IAHULA como valor normal de engrosamiento parietal hasta 3mm, y valores entre 3-4mm predictor de riesgo de la enfermedad observando persistencia de la principal característica dada por el engrosamiento parietal colónico en todos los casos estudiados, así mismo se describen en menor porcentaje otras características asociadas al mismo en algunos casos. Engrosamiento de la pared colónica en n=15 (71.4%), hepatoesplenomegalia más engrosamiento de pared colónica n=2 (9.5%), engrosamiento de pared colónica más líquido libre intersticial n=1 (4.8%), hepatomegalia más engrosamiento de pared colónica n=1 (4.8%), hepatomegalia con engrosamiento de pared colónica y líquido libre intersticial en n=1 (4.8%) y hepatoesplenomegalia con engrosamiento de pared colónica y líquido libre en n=1 (4.8%).

www.bdigital.ula.ve

Tabla 11. Hallazgos ecográficos del ultrasonido abdominal control a las 48 horas en pacientes con sospecha clínica de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia. Servicio de Hematología IAHULA Noviembre 2015-Junio 2016. Estadístico valor absoluto y porcentual.

Ecografía de 48 horas	N	%
Sin observación (+)	1	4,70
Pared colónica <3mm	9	42,8
Aumento de pared colónica >3mm	8	38,0
Hepatomegalia + Aumento de pared colónica >3mm	1	4,70
Hepatomegalia + Esplenomegalia + Aumento de pared colónica >3mm	1	4,70
Hepatomegalia + Esplenomegalia + Aumento de pared colónica >3mm + Líquido libre interasas	1	4,70
Total	21	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 11 se analiza la distribución de frecuencia de hallazgos ecográficos presentados en el ultrasonido abdominal control a las 48 horas en la muestra con sospecha clínica de la Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia considerando el protocolo de la institución IAHULA como valor normal de engrosamiento parietal hasta 3mm, y valores entre 3-4mm predictor de riesgo de la enfermedad, observando persistencia de la principal característica dada por el engrosamiento parietal colónico en n=8 casos (38,0%), así mismo se describen en menor porcentaje otras características asociadas al mismo en algunos casos y se presenta un caso sin observación por fallecido n=1 (4.7%). Normalidad del grosor de pared en n=9

(42.8%), hepatoesplenomegalia más engrosamiento de pared colónica n=1 (4,70%), engrosamiento de pared colónica más liquido libre interasas n=1 (4.70%), hepatomegalia más engrosamiento de pared colónica n=1 (4,70%), y hepatoesplenomegalia con engrosamiento de pared colónica y liquido libre en n=1 (4.70%).

www.bdigital.ula.ve

Tabla 12. Frecuencia del grosor de la pared colónica y su relación en ecografía inicial, a las 24 y 48 horas en sospecha clínica de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia. Servicio de Hematología IAHULA Noviembre 2015-Junio 2016.

Grosor pared colónica en mm	Grupo días en evolución								Chi - Cuadrado - p*	
	Menos de 5 días		Entre 5 a 10 días		Más de 10 días		Total			
Inicial	N	%	N	%	N	%	N	%		
Entre 3 y 4 mm	3	75,00%	0	0,00%	1	25,00%	4		100	2,085 - 0,353
Por encima de 4 mm	9	52,90%	6	35,30%	2	11,80%	17			
Total	12	57,10%	6	28,60%	3	14,30%	21			
Grosor pared colónica en mm	Grupo días en evolución								Chi - Cuadrado - p*	
24 Horas	Menos de 5 días		Entre 5 a 10 días		Más de 10 días		Total			
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Menos de 3 mm	1	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	1		100	1,225 - 0,874
Entre 3 y 4 mm	6	60,00%	3	30,00%	1	10,00%	10			
Por encima de 4 mm	5	50,00%	3	30,00%	2	20,00%	10			
Total	12	57,10%	6	28,60%	3	14,30%	21			
Grosor pared colónica en mm	Grupo días en evolución								Chi - Cuadrado - p*	
48 Horas	Menos de 5 días		Entre 5 a 10 días		Más de 10 días		Total			
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Menos de 3 mm	5	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	5		100	6,300 - 0,178
Entre 3 y 4 mm	6	40,00%	6	40,00%	3	20,00%	15			
Por encima de 4 mm	1	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	1			
Total	12	57,10%	6	28,60%	3	14,30%	21			

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 12 se evalúa la frecuencia en cuanto al grosor de pared colónica según los controles ecográficos en función de las referencias internacionales actuales considerando normal hasta 4mm, mostrando para la ecografía inicial n=17 (100%) se encuentran por encima de 4mm en los diferentes intervalos de tiempo de evolución, el cual disminuye su frecuencia en la ecografía de 24 horas permaneciendo el engrosamiento en n=10 (100%) y para la ecografía de 48 horas, solo se observa la persistencia de n=1 (100%) con la pared colónica por encima de 4 mm. Con franca recuperación en menos de 5 días (52.9%)

www.bdigital.ula.ve

Tabla 13. Relación entre el grosor de la pared colónica y los días de evolución en menos a 5 días y de 5 a 10 días de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia. Servicio de Hematología IAHULA Noviembre 2015-Junio 2016. Estadístico prueba t de student.

Variable de estudio	Días de evolución	N	Media	Desv. estándar	t	p
Grosor pared colónica en mm Inicial	Menos de 5 días	12	4,89	1,62	0,01	0,99
	Entre 5 y 10 días	6	4,88	0,66		
Grosor pared colónica en mm 24 Horas	Menos de 5 días	12	4,26	2,10	0,52	0,61
	Entre 5 y 10 días	6	3,80	0,24		
Grosor pared colónica en mm 48 Horas	Menos de 5 días	12	2,93	0,76	-1,21	0,24
	Entre 5 y 10 días	6	3,32	0,12		

Fuente: ficha de recolección de datos. Prueba t-student es significativa a $p < 0.05$

En la tabla 13 al comparar el grosor de la pared colónica inicial, en 24 y 48 horas **con los grupo de días de evolución < de 5 días y entre 5 a 10 días**; no se aprecia diferencia significativa dada por valores de $p > 0,05$, entre la media del grosor de la pared colónica y estos grupo de días de evolución. Se puede observar que la media del Grosor de la pared colónica en el lapso menor a 5 días, la media del grosor de pared colónica inicial y de 24 horas está por encima de 4 mm (4,89 mm y 4,26 mm); mientras que para el eco de 48 horas la media disminuye a 2,93 mm.

Tabla14. Relación entre el grosor de la pared colónica y los días de evolución en menos a 5 días y más de 10 días de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia. Servicio de Hematología IAHULA Noviembre 2015-Junio 2016. Estadístico prueba t de student.

Variable de estudio	Días de evolución	N	Media	Desv. estándar	t	p
Grosor pared colónica en mm Inicial	Menos de 5 días	12	4,89	1,62	0,71	0,49
	Más de 10 días	3	4,20	0,72		
Grosor pared colónica en mm 24 Horas	Menos de 5 días	12	4,26	2,10	0,26	0,80
	Más de 10 días	3	3,93	0,31		
Grosor pared colónica en mm 48 Horas	Menos de 5 días	12	2,93	0,76	-1,48	0,03*
	Más de 10 días	3	3,60	0,10		

Fuente: ficha de recolección de datos. Prueba t-student es significativa a $p < 0.05$

En la tabla 14 al comparar el grosor de la pared colónica inicial, en 24 y 48 horas **con los grupo de días de evolución de menos de 5 días y con más de 10 días**; solo se observa diferencia significativa en la ecografía de 48 horas ($p = 0,03$, menor de $0,05$); por tanto la media del grosor de la pared colónica a las 48 horas es menor en un lapso de recuperación de 5 días (2,93 mm) que en el lapso de más de 10 días (3,60 mm).

Tabla 15. Media del grosor de la pared colónica por ecografía abdominal y días de evolución sin agrupar en Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia. Servicio de Hematología IAHULA Noviembre 2015-Junio 2016. Estadístico análisis ANOVA

Días de Evolución	N	Med ia	Desviación estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máxim o	F	p	
				Inferior	Superior					
Grosor pared colonica en mm	0	2	8,15	0,50	3,70	12,60	7,8	8,5	12,828	0,08
	3	6	4,08	0,58	3,47	4,70	3,5	5		
	4	4	4,48	0,62	3,49	5,46	3,6	5		
	5	3	4,83	1,04	2,25	7,42	4	6		
	8	3	4,93	0,12	4,65	5,22	4,8	5		
	10	3	4,2	0,72	2,41	5,99	3,6	5		
Tota	1	21	4,79	1,29	4,20	5,38	3,5	8,5	F	p
Grosor pared colonica en mm 24 Horas	0	2	8,25	2,90	-17,80	34,30	6,2	10,3	11,191	0,06
	3	6	3,32	0,50	2,80	3,84	2,7	4		
	4	4	3,68	0,39	3,05	4,30	3,2	4		
	5	3	3,83	0,29	3,12	4,55	3,5	4		
	8	3	3,77	0,25	3,14	4,39	3,5	4		
	10	3	3,93	0,31	3,17	4,69	3,6	4,2		
Tota	1	21	4,08	1,58	3,36	4,80	2,7	10,3	F	p
Grosor pared colonica en mm 48 Horas	0	2	4	1,41	-8,71	16,71	3	5	4,692	0,06
	3	6	2,52	0,44	2,06	2,98	1,8	3		
	4	4	3,03	0,05	2,95	3,11	3	3,1		
	5	3	3,23	0,06	3,09	3,38	3,2	3,3		
	8	3	3,4	0,10	3,15	3,65	3,3	3,5		
	10	3	3,6	0,10	3,35	3,85	3,5	3,7		
Tota	1	21	3,14	0,62	2,86	3,42	1,8	5		

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 15 a manera de observación nótese que los 2 casos de 0 días corresponden a fallecidos en el cual mantiene medidas por encima de 4mm en las 3 ecografías, para el resto de los casos, como es de esperar en la ecografía inicial, alrededor de 4mm, luego en el de 24 horas, disminuyen indiferentemente de los días en evolución y finalmente en el de 48 horas todos se encuentran por debajo de 4 mm.

Tabla 16. Frecuencia de casos fallecidos en el estudio de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia. Servicio de Hematológica IAHULA Noviembre 2015-Junio 2016.

Fallecido	N	%
No	19	90,50
Si	2	9,50
Total	21	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la tabla 16 se señala la frecuencia de casos que evolucionaron satisfactoriamente el cuadro de colitis representado por n=19 que corresponde al 90.5%, reportándose solo n=2 fallecidos (9.50%) donde en uno de ellos se asocia la causa de muerte a sepsis como complicación de enterocolitis.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 17. Reporte histórico de los últimos dos años de casos con tratamiento quimioterápico por diversas etiologías complicadas con Enterocolitis Neutropénica en IAHULA.

Registro	2014	2015
Pacientes en QT	168	97
LLA	5	8
LMA	1	4
Linfomas	46	9
Enterocolitis Neutropénica	14	14

Fuente: Estadística de salud IAHULA.

En la tabla 17 se muestra el reporte histórico de los últimos dos años de casos con tratamiento quimioterápico por diferentes etiologías, donde se observa para el año 2014 se trataron 168 casos de los cuales se describieron n=14 de Enterocolitis Neutropénica en patologías hematológicas del tipo Leucemia Linfoblástica aguda, Leucemia Mieloblástica aguda y Linfomas, de la misma forma para el año 2015 se reportaron 97 casos en tratamiento quimioterápico con 14 casos de Enterocolitis Neutropénica en las mismas patologías hematológicas.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación se logró conformar una muestra de 21 pacientes con diagnóstico clínico de Enterocolitis Neutropénica posterior a tratamiento quimioterápico, lo cual representa el 100%. De los cuales 17 casos desarrollaron la colitis (81%).

Con respecto a las características demográficas no se encontró marcadas diferencias con la referencia mundial, observando una mayor incidencia en el género femenino en n=11 (52.4%) diferente a lo reportado por *Zapata G* en el año 2015⁽³⁾ donde tuvo una mayor frecuencia en el sexo masculino (63.3%). Los grupos etarios presentaron una mayor frecuencia en la edad pediátrica en n= 17 (81%) y en adultos n=4 (19%), el mayor porcentaje estuvo representado por la edad preescolar en n=9 (42.9%) y escolar n=5 (23.8%), Similar a lo reportado por *Márquez Alí* en el año 2012⁽⁴⁾, Lior Neshet en el año 2013⁽⁵⁾ considerando un 46% y *Zapata G* en el año 2015 destacó una frecuencia en la edad preescolar y escolar de 22.7%.⁽³⁾

En relación a las patologías hematológicas más frecuentes que desarrollaron Enterocolitis Neutropénica con un engrosamiento importante de la pared colónica fueron la LLA con n=17 (81%) y LMA con n=4 (19%) no describiéndose casos en tumores sólidos hematológicos, encontrando importante similitud a lo reportado por *Fernández H. y Cols* en el 2009⁽²⁾ donde en un total de 28 pacientes el 78.5% (22) presentaron LLA mientras que el 21.4% (6) ambos con neutropenia severa.

En las fases de quimioterapia de los casos de la muestra se observó mayor frecuencia de Enterocolitis Neutropénica en las fases de inducción con n=9 (42.8%), lo cual concuerda con lo publicado en el estudio reciente del 2015 publicado por *Zapata y Cols*⁽³⁾ donde estima un porcentaje de frecuencia similar del 54.5%, suponiendo dichos resultados se deben a que en la etapa de inducción hay un incremento de

blastos circulantes, destrucción celular masiva, y a que las condiciones generales de los pacientes se encuentran más mermadas.⁽³⁾⁽¹¹⁾

El promedio de días en aparición de clínica abdominal se presentó entre los 11-15 días en n=11 (52.4%) caracterizada principalmente por dolor abdominal en n=8 (38.1%) y con cuadro diarreico asociado en n=4 (19%), en menor proporción otros síntomas asociados como distensión abdominal, melena y vómito, lo que se relaciona con lo publicado por Duran y Cols⁽¹⁾ en el 2010 donde la media de inicio de los síntomas de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia fue de 14 días en n=8, cursando de igual forma con la misma sintomatología⁽⁴⁾, coincidiendo con el NADIR de los quimioterápicos.

Los hallazgos ecográficos encontrados en este grupo de pacientes estuvo dado con mayor frecuencia por engrosamiento parietal colónico > de 4mm al ingreso con n=17 (80.9%) que fue controlado por ultrasonidos abdominales desde el ingreso y posteriormente a las 24 y 48 horas siguientes, permitiendo observar evolución satisfactoria en n=19 (90.5%) en un promedio de 5 días y una media de grosor de pared de 2.93mm con desviación estándar de 0.8, describiéndose así el fallecimiento en n=2 (9.5%) dado por sepsis, totalmente de acuerdo con lo reportado por Duran y Cols⁽¹⁾ donde considera que la persistencia en el tiempo del engrosamiento colónico es un factor de riesgo inminente de perforación y sepsis. Importante hacer mención del pronóstico que presentaron los casos del estudio con un engrosamiento parietal colónico > 4mm con un máximo de 7mm alcanzaron mejoría del mismo en el promedio de días antes mencionado, mientras el caso que sostuvo un engrosamiento parietal persistente superando los 10mm de grosor se reportó su fallecimiento cuya causa de muerte se relacionó con sepsis como complicación de Enterocolitis Neutropénica post quimioterapia. Apoyando de esta forma la propuesta planteada por Duran y Cols en su investigación en el 2010⁽¹⁾ y replanteada por Nesher L en el 2013.⁽⁵⁾

CONCLUSIONES

Se presentó diagnóstico de Enterocolitis Neutropénica en solo 17 casos de pacientes que recibieron quimioterapia en una población de 21 casos, representada por patologías hematológicas del tipo Leucemia Linfoblástica aguda y Leucemia Mieloblástica aguda, no reportándose caso en tumores sólidos hematológicos, resultando una entidad con bajo índice de incidencia en esta población.

La enterocolitis Neutropénica es una entidad patológica que afecta a todos los grupos etarios observándose mayor frecuencia en la población pediátrica.

La principal característica de clínica abdominal estuvo dada por la presencia de dolor abdominal, asociada en algunos casos a otros síntomas como diarrea, distensión abdominal, melenas y vomito.

La clínica de Enterocolitis Neutropénica cursó posterior a los 10 días de iniciada la fase de quimioterapia coincidiendo con el NADIR de los quimioterapéuticos, siendo las fases de inducción y consolidación las etapas más vulnerables donde se describieron mayor número de casos.

El engrosamiento parietal colónico fue el hallazgo ecográfico relevante en la ecografía abdominal, observándose en algunos casos otras características asociadas al mismo como líquido libre interasas, y hepatoesplenomegalia.

En cuanto al engrosamiento parietal colónico se demostró una disminución del grosor en un promedio de 5 días con respecto al día del inicio de la Enterocolitis.

Así mismo se encontró que entre mayor sea el grosor de la pared intestinal más lenta será la recuperación del paciente, y se eleva también el riesgo de mortalidad.

Considerando el valor pronóstico del ultrasonido abdominal en la enterocolitis Neutropénica de pacientes en tratamiento quimioterápico fue una importante herramienta en el manejo del engrosamiento parietal colónico, permitiendo al clínico tomar conductas oportunas en pro de obtener evolución satisfactoria de esa entidad disminuyendo en gran medida la presencia de complicaciones y el fatal desenlace del paciente.

www.bdigital.ula.ve

RECOMENDACIONES

Se sugiere plantear un protocolo de atención en el IAHULA que cuente con el manejo multidisciplinario de especialidades como hematología, pediatría, medicina interna, gastroenterología, nutrición, cirugía y radiología, donde todos manejen las conductas internacionales establecidas en la actualidad en lo que respecta a esta entidad patológica.

Considerar dentro del protocolo de atención la realización periódica del ultrasonido abdominal como herramienta oportuna y a la mano en nuestro centro para la vigilancia del engrosamiento parietal colónico en todo paciente con indicación de tratamiento quimioterápico.

Considerar en estudios posteriores de forma comparativa las características imagenológicas de ésta entidad clínica a través de técnicas de imagen como la tomografía y el ultrasonido.

Hacer del conocimiento a las diferentes especialidades médicas competentes del IAHULA los reportes aportados por este trabajo de investigación en pro de considerar los hallazgos ecográficos importantes donde se reporta el engrosamiento parietal colónico patológico a partir de 4mm.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Durán E, Lujano L, Ornelas E, Abdo-Francis L.* Enterocolitis Neutropénica. Revista Médica del Hospital General de México 2010; 73 (3): 202-208.
- 2) *Fernández-Yáñez H, Jiménez P, Tomita V, Sánchez V, García J.* Evaluación clínica y por Ultrasonido de Colitis Neutropénica. Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica 2009; 16 (3):134-39.
- 3) *Zapata H, Gabriela A.* Factores de riesgo para enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos con leucemia bajo quimioterapia, en el IAHULA Julio 2014-Junio 1015.
- 4) *Márquez, Ali.* Diagnostico clínico y por ultrasonido de colitis neutropénica en pacientes con patología hematológica. IAHULA 2012
- 5) *Nesher L, Rolston K.* Neutropenic Enterocolitis, a Growing Concern in the Era of Widespread Use of Aggressive Chemotherapy. Clinical Infectious Diseases 2013; 56 (5):711–7.
- 6) *Murray M, López R, Rodríguez L, Villafruela C, Bonilla A, Bello R.* Enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer: Nuestra casuística y revisión de la literatura. Sociedad Canaria de Pediatría 2008; 48:128-136
- 7) *García G, Corona J, Méndez S, Rey G, Pérez R.* Bacterias oportunistas y microbiota en niños con leucemia y enterocolitis neutropénica. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2013; 51(4): 424-27.

8) *Rizzatti M, Brandalise S, Cardozo A, Pereira V, Dos Santos S.* Neutropenic enterocolitis in children and young adults with cancer: Prognostic Value of Clinical and Image Findings. *Pediatric Hematology and Oncology* 2010; 27: 462–470.

9) *Durán E, Rivera C, Banda M, Collazo J, Lujano L, Casasola.* Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica. *Medicina Interna de México* 2008; 24 (2):89-97.

10) *Cardona, Andrés F. Combariza, Juan F.* Características clínicas y microbiológicas de la colitis neutropénica en adultos con neoplasias hematológicas del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá DC. Colombia. 2004; 22(8):462-6

11) *Shamberger R, Weinstein H, Delorey M, Levey R.* The Medical and Surgical Management of Typhlitis in Children With Acute Nonlymphocytic (Myelogenous) Leukemia. *Cancer* 1996; 57(3): 603-09.

www.bdigital.ula.ve

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS

ANEXO 1

VALOR PRONÓSTICO DEL ULTRASONIDO ABDOMINAL EN PACIENTES CON ENTEROCOLITIS NEUTROPENICA POST QUIMIOTERAPIA INGRESADOS AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES. MÉRIDA. NOVIEMBRE 2015-JUNIO 2016.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ de nacionalidad _____, titular de la cédula de identidad _____, con domicilio en la Ciudad de _____ Estado _____, representante del paciente _____, parentesco _____, de _____ años de edad, con el diagnóstico médico _____, por medio de la presente notifico que he sido INFORMADO, DETALLADAMENTE sobre el estudio de investigación en el que participara mi representado, entiendo y acepto las condiciones, a los _____ días del mes de _____ del año _____.

Firma del paciente y/o Representante

Dra. Gustavo Rojas Z. Tutor de la Investigación.

Dra. Mariely Weffer. Autora de la Investigación.

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS PARA PACIENTES CON LEUCEMIA Y TUMOR SOLIDO BAJO QUIMIOTERAPIA.

Nombre y Apellido: _____ Fecha _____
Ingreso: _____
H.C:N° _____ Fecha de
Nacimiento: _____ Edad: _____
Dirección: _____

Peso: _____ Talla: _____
Tipo de Leucemia: LLA: _____ LMA: _____
Tumor solido: _____
Fase de quimioterapia: Inducción: _____ Reinducción: _____ Consolidación: _____
Mantenimiento: _____

www.bdigital.ula.ve

MANIFESTACIONES CLINICAS AL INICIO DE LA EN:

nauseas _____ vómito _____ dolor abdominal _____ evacuaciones diarreicas: _____ tipo: acuosas _____
moco _____ sangre _____ distensión abdominal _____ Cms: _____ hematemesis _____ rectorragia _____
melenas _____ estreñimiento _____ irritación peritoneal _____

DÍAS DE EVOLUCIÓN															
EVOLUCIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Mejoría															
Cirugía															
Fallecido															

Elaborado por: _____

www.bdigital.ula.ve