



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA  
EN NIÑOS CON CÁNCER**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA  
P R E S E N T A :  
DR. GABRIEL CARDOSO HERNÁNDEZ



**INP**

MÉXICO, D.F.

FEBRERO DEL 2002

**¡NO  
CIRCULA**

**I N P**  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACION

**ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA EN NIÑOS CON  
CANCER**



DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ



JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI.



TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS

DR. CARLOS A. CALDERÓN ELVIR

## **OBJETIVO**

Se identificará, evaluará y sintetizará información publicada en artículos médicos sobre enterocolitis neutropénica con la finalidad de establecer un marco teórico.

## **JUSTIFICACIÓN**

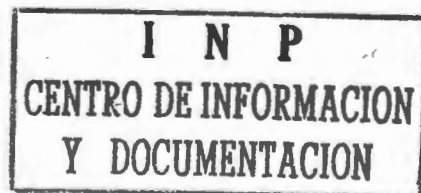
Los trabajos publicados en México sobre enterocolitis neutropénica son escasos y la mayoría son reportes de autopsia o experiencias aisladas.

## **MATERIAL Y METODO**

Se revisa la literatura médica disponible en México sobre Enterocolitis Neutropénica de 1960 al 2001 en Index Medicus Latino Americano, Embase/Excerpta médica, sistema en línea LILACS, en disco compacto ARTEMISA, MED LINE Y CONSULT MD.

## INDICE TEMÁTICO

DEFINICIÓN.....	1
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	1
EPIDEMIOLOGÍA.....	2
ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.....	4
MORFOLOGÍA.....	5
PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	6
DIAGNÓSTICO.....	8
COMPLICACIONES.....	10
TRATAMIENTO.....	11
PRONÓSTICO.....	13
CONCLUSIONES.....	14
BIBLIOGRAFÍA.....	15



**A Mi Madre, Mi familia linda, Ana Lilia Gómez  
y Álvaro Campos, conmigo...**

**A Todos ustedes: ¡Gracias, siempre gracias!**

## DEFINICIÓN

Se designa enterocolitis neutropénica (ECN) a una enfermedad con daño de la mucosa intestinal, sobre todo el íleo terminal y ciego, aun cuando pueda afectar cualquier parte del intestino, manifestada clínicamente por la presencia de fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal, en pacientes neutropénicos como complicación del tratamiento de un cáncer, principalmente en pacientes con leucemia.<sup>1</sup>

## ANTECEDENTES HISTORICOS

Es a principios del siglo pasado que se reconoce la asociación entre enteropatía y leucemia. La Dra. Cooke<sup>2</sup> en 1933 observó que niños que morían con leucemia aguda presentaban perforación intestinal, úlceras y hemorragia en la mucosa del ciego. Prolla y Kirsner<sup>3</sup> en 1964 enfatizan la alta frecuencia de estas lesiones en el ámbito intestinal. Es probable que el proceso patológico al que se refieren estos reportes tempranos corresponda a lo que actualmente llamamos enterocolitis neutropénica, utilizándose como sinónimos síndrome ileocecal,<sup>4</sup> enteropatía necrozante,<sup>5</sup> tiflitis,<sup>6</sup> lesión agranulocítica<sup>7</sup> y colitis neutropénica.<sup>8</sup>

"Typhon" en griego significa ciego y tiflitis describe la inflamación del ciego. Wagner<sup>6</sup> en 1970 introduce el término Tiflitis para describir un proceso inflamatorio con lesiones necróticas a nivel del ciego en niños tratados por leucemia. Cuando involucraba el apéndice, Bierman<sup>4</sup> lo designó como "síndrome ileocecal". Actualmente ambos nombres en desuso al comprender que el daño en la mucosa puede afectar cualquier parte del intestino.

Amromin y Solomon<sup>5</sup> en 1962 introducen el término "enteropatía necrotizante" que describe mejor el proceso patológico de la enfermedad y reemplaza los términos anteriores. Informando que el ciego, colon, intestino delgado, recto y esófago están involucrados con ulceración de la mucosa, hemorragia submucosa, invasión bacteriana y grados variables de necrosis de la pared intestinal. Moir<sup>8</sup> en 1976 establece que la neutropenia es el factor principal para que se desencadene esta entidad patológica, llamándola colitis neutropénica. En la actualidad el término que refleja la localización anatómica e intenta describir la patogenia de la enfermedad

es **ENTEROCOLITIS NEUTROPENICA**; aceptado por los diferentes autores en la literatura médica mundial.

Soriano y col.<sup>9</sup> señalan que la lesión neutropénica la observa en otros sitios fuera del colon (bronquios principales, lengua, esófago, cervix uterino) con todas las características distintivas de esta complicación; por este motivo la entidad conocida como enterocolitis neutropénica debería usarse exclusivamente cuando exista afección del intestino, y en otros casos debe llamarse lesión neutropénica sistémica.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La frecuencia de la enterocolitis neutropénica es incierta. Varios investigadores señalan que varía entre 1 y 46%.<sup>1,4,8,10,11</sup> Con una incidencia de 1.9 por 1000 niños con cáncer.<sup>12</sup> Durante los años 70, la ECN sólo se diagnosticaba en la autopsia. Moir y Bale<sup>8</sup> realizaron 50 autopsias consecutivas en niños con leucemia que murieron en inducción o reinducción con quimioterapia, en quienes la complicación más frecuente fue ECN en 46% de los casos; siendo un factor significativo de la muerte en 38%. En una serie de 197 autopsias de niños con leucemia, Wagner y col.<sup>6</sup> encontraron colitis necrozante del ciego en 10%; y Katz y col.<sup>11</sup> identificaron esta complicación en 24% de 170 autopsias de niños con leucemia. Similar a lo publicado en México.<sup>9,10,13</sup>

En los últimos diez años aumentó la frecuencia de esta patología debido a que el rango de curación de las leucemias incrementó a 70% con protocolos de tratamiento más agresivos, un mejor conocimiento de esta entidad y métodos diagnósticos más útiles.<sup>1,14,15</sup> Logrando hoy día el diagnóstico clínico en la mayoría de los casos de ECN.<sup>1</sup>

El mayor número de casos ocurre en niños, durante la fase activa de la enfermedad o en los que no han respondido al manejo de su enfermedad oncológica primaria,<sup>5,10,12,15</sup> principalmente en el tratamiento intensivo de una leucemia (ver Cuadro 1),<sup>12,17-19</sup> menos frecuente en pacientes con tumores sólidos del colon, mama, pulmón, testículo y páncreas, que recibieron quimioterapia.<sup>10,20,22</sup>

Hay reportes en pacientes con neutropenia debida a otras causas, asociado anemia aplásica, y trasplantes.<sup>21</sup>

La frecuencia de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloblástica aguda (LMA) es similar,<sup>23</sup> no obstante, Dosik<sup>24</sup> y Sloas<sup>1</sup> hallaron una mayor frecuencia en pacientes con LMA (2.1% LMA vs 0.3% de LLA) dato estadísticamente significativo (P= 0.00003 Fisher). La inducción a la remisión (IR) es un periodo del tratamiento de las leucemias en el que se usan dosis y medicamentos más agresivos.<sup>25</sup> Bautista<sup>13</sup> en el Instituto Nacional de Pediatría revisó 230 autopsias; 38 casos presentaron ECN. De todos estos pacientes, 64% se encontraba en IR, 26% en recaída, 8% sin tratamiento y 3% en remisión. El grupo de edad mas afectado es entre los cuatro y diez años, no obstante se presenta a cualquier edad.<sup>10,13,18,25-27</sup> Hay ligera predilección por el sexo masculino, con una relación 1.7:1.<sup>13,25</sup>

En un inicio solo se reconocía en autopsia por lo tanto la mortalidad era del 100%.<sup>28</sup> En la última década la mortalidad disminuyó a 7%,<sup>17,18</sup> probablemente por un alto índice de sospecha clínico, por el inicio del manejo temprano con antibióticos de amplio espectro, reposo intestinal, utilización de nutrición parenteral total (NPT) y la selección individual del tratamiento quirúrgico.

## ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

En la etiología y patogenésis probablemente se involucran diferentes factores, que llevan a la perdida del delicado equilibrio que existe entre los diversos mecanismos de defensa de la mucosa intestinal que impiden la colonización por microorganismos y su eventual invasión al organismo. La neutropenia es el principal factor de riesgo en el desarrollo de las manifestaciones de diferentes formas de daño en la mucosa gastrointestinal.<sup>8</sup> Evidencias experimentales sugieren que el daño intestinal causado por aplicación de ácido acético al 4% no se atenúa en ratas con neutropenia inducida. Estos hallazgos crean la pauta para fundamentar que la neutropenia esta directamente involucrada en el daño a la mucosa intestinal por diferentes vías.<sup>29</sup>



No se sabe por que existe mayor predisposición por el íleo terminal, apéndice y el ciego. Han sugerido que puede ser secundario al flujo sanguíneo reducido en el colon comparado con el resto del tracto intestinal. El ciego permite mayor distensibilidad, lo que incrementa la presión intramural y produce isquemia en la submucosa.<sup>23</sup>

En los pacientes con leucemia se ha evidenciado la presencia blastos en la pared intestinal.<sup>5</sup> Al iniciar la quimioterapia se produce necrosis mural de estos infiltrados conduciendo a la formación de úlceras y zonas necróticas. En contraste, las metástasis de los tumores sólidos, involucran principalmente la superficie serosa, lo que explica la menor frecuencia de esta complicación al iniciarse la quimioterapia.

El daño en la mucosa es multifactorial. El inicio de los síntomas de ECN después de la administración de los agentes citotóxicos, confirma la agresión producida por estos fármacos sobre la mucosa, alterando la integridad normal del intestino directa o indirectamente.<sup>30</sup> Los citotóxicos inhiben la replicación celular, que es insuficiente para reemplazar las pérdidas naturales por descamación o secundarias a alteración de la integridad.<sup>31</sup> Dosik<sup>24</sup> y Gómez<sup>18</sup>, no encuentran diferencia significativa entre el tipo de agente, el número de fármacos y la dosis utilizada. El arabinósido de citosina es el agente quimioterapéutico en la serie de Wade<sup>32</sup> y Baerg<sup>17</sup> más utilizado (ver Cuadro 2). Slavin y col.<sup>31</sup> demostró que este medicamento produce daño en la mucosa intestinal, involucrado como un factor predisponente para el desarrollo de ECN. En otros reportes vincristina y prednisona son los medicamentos más utilizados.<sup>10,25</sup>

Otros factores incluyen la proliferación bacteriana o micótica que produce daño directo en la mucosa, isquemia en la submucosa secundaria a hipotensión inducida por sepsis y hemorragia intramural. Eventos, en los cuales la vía final es la pérdida de la integridad anatómica y funcional de la mucosa, favoreciendo un proceso infeccioso diseminado por microorganismos entéricos, que al perpetuarse condiciona inestabilidad hemodinámica y progresar rápidamente en forma fatal.

## **MORFOLOGÍA**

En los casos de autopsia o resección quirúrgica, el intestino afectado puede mostrar macroscópicamente congestión y edema de la pared, con o sin hemorragia, úlceras en la mucosa de forma y tamaño variable, algunas confluentes, o necrosis que en ocasiones abarca la submucosa o todo el espesor de la pared causando perforación. Los cortes histológicos del intestino muestran lesiones diversas: edema y congestión vascular de la mucosa, necrosis focal o extensa con congestión vascular, o hemorragia de la submucosa, necrosis submucosa con colonización bacteriana o, en ocasiones por hongos. En todos los casos ausencia de infiltrados por leucocitos polimorfonucleares. Puede haber macrófagos y linfocitos escasos. Se encuentran en la capa muscular bandas de contracción en la mayoría de los casos.<sup>10,12,25</sup>

Las regiones involucradas con mayor frecuencia son intestino delgado y colon en 54%, únicamente colon en 31%, intestino delgado 13%, y sólo en 2% afección generalizada.<sup>13</sup>

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

El diagnóstico clínico se establece por la presencia de fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal, en pacientes neutropénicos.<sup>1</sup> El tiempo transcurrido desde la administración de la quimioterapia en pacientes leucémicos y el inicio de los síntomas varía en promedio de 7 a 10 días. La fiebre mayor de 38° C a nivel axilar es característica en el 98 al 100% de los pacientes.<sup>33,34</sup> El dolor abdominal se presenta del 81% al 100% de los pacientes.<sup>1,17,18</sup> Si el paciente recibe esteroide este signo puede estar ausente.<sup>11</sup> En la mayoría de los pacientes el dolor se sitúa en el cuadrante inferior derecho,<sup>1,8</sup> pero según Wade<sup>32</sup> y Gómez,<sup>18</sup> este dato es raro. Starnes<sup>33</sup> en cambio, describe un dolor abdominal generalizado en el 84%. En algunos pacientes se presentan evacuaciones diarreicas, y sangrado de tubo digestivo en grado variable. A la exploración física se encuentra rigidez voluntaria, rebote positivo, ruidos intestinales disminuidos o ausentes, distensión abdominal, y en algunas ocasiones se puede encontrar una masa palpable en el cuadrante inferior derecho (ver Cuadro 3).<sup>28,30</sup> La presencia de una masa palpable en fosa

iliaca derecha y en la parte inferior del abdomen se ha correlacionado con dilatación, líquido intraluminal y engrosamiento de la pared del ciego. También puede representar una inflamación ileocecal o una colección localizada secundaria a una perforación del ciego o apéndice.<sup>35</sup>

## **ESTUDIOS DE LABORATORIO**

Todos los pacientes presentan neutropenia; en la mayoría de los casos, severa. Wade<sup>32</sup> y Baerg<sup>17</sup> definen neutropenia como la cuenta total de neutrófilos (CTN) menor de 1,000 células /mCL. Wade<sup>32</sup> estudio 22 pacientes con neutropenia en un lapso de 5 años. Todos los pacientes tenían menos de 500 neutrófilos/mCL al momento del diagnóstico. Sloas<sup>1</sup> halló la cuenta total de neutrófilos al momento del diagnóstico con una media de 184/mCL. En el estudio de Dosik,<sup>24</sup> la CTN al momento del inicio de los síntomas fue mucho menor en los pacientes con ECN ( $p < 0.04$ ) con una media de  $65/\text{mm}^3$  ( rango  $0-9,800/\text{mm}^3$ ) comparado con una media de  $300 /\text{mm}^3$  (rango de  $0-7,500/\text{mm}^3$ ) en los controles; persistiendo la neutropenia menor de  $1,000/\text{mm}^3$  hasta la muerte en el 92% de los casos con ECN.

Bautista y Herrera<sup>13</sup> en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) clasificaron la neutropenia como leve (  $1,000$  a  $1,500 \text{ NT}/\text{mm}^3$ ), moderada ( $500$  a  $1,000 \text{ NT}/\text{mm}^3$ ) y severa (menos de  $500 \text{ NT}/\text{mm}^3$ ) y se vio que 80% de los casos tenían neutropenia severa, 15% de moderada y 5% de leve.

Los cambios en la hemoglobina, plaquetas, electrolitos séricos y bilirrubinas son inespecíficos y no están alterados en todos los casos.<sup>1</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

Se necesita un alto índice de sospecha diagnóstica. Diversas patologías intraabdominales son indistinguibles clínica y radiológicamente de la ECN (ver Cuadro 4), por lo que diferentes autores consideran que es un diagnóstico de exclusión.<sup>6</sup> Los diagnósticos diferenciales son: colitis pseudomembranosa producida por la toxina de *C difficile*, apendicitis, intususcepción, vólvulus,

peritonitis por *Candida*, perforación diverticular, úlcera péptica perforada, pancreatitis, colecistitis, diverticulitis y obstrucción intestinal.<sup>30, 33,36</sup>

Debido a que el cuadro clínico es inespecífico los estudios de imagen como radiografía simple de abdomen, ultrasonido, tomografía axial computada de abdomen, arteriografía y enema con bario son útiles en el diagnóstico.

En la radiografía simple de abdomen se identifican signos inespecíficos de proceso inflamatorio intestinal agudo. Hay sobre distensión de asas de intestino delgado, en las cuales se pueden observar niveles hidroaéreos en bipedestación (secundario a íleo), existe sobre distensión del colon, borramiento de las sombras de los psoas y líneas grasas preperitoneales, en caso de existir líquido libre en cavidad abdominal. Ocasionalmente hay una pseudo masa en donde el proceso inflamatorio es más severo, lo cual puede ser secundario a hemorragia intramural del colon, con incremento de la densidad de tejidos blandos, y ausencia de gas en el cuadrante inferior derecho y colon ascendente.<sup>37</sup> Dosik y col.<sup>24</sup> refieren que los hallazgos radiológicos más específicos son: engrosamiento de la pared intestinal, neumatosis intestinal, presencia de aire libre en la vena porta y neumoperitoneo, e imagen en vidrio despulido sugerente de ascitis.

La imagen ultrasonográfica confirma el diagnóstico de ECN, es de fácil acceso y bajo costo. En este estudio el hallazgo más importante y frecuente es el engrosamiento homogéneo de la pared del colon (más 5 mm); irregularidad de la mucosa que da una apariencia polipoidea; se pueden identificar zonas de hemorragia intramural como áreas hipoeoicas o anecoicas. Con menos frecuencia se observa neumatosis intestinal, neumobilia y colecciones de líquido extra luminal. En el análisis con la modalidad Doppler color, se observa incremento de la vascularidad de la pared de colon engrosada, lo que confirma el proceso inflamatorio.<sup>38</sup> Cartoni y col.<sup>39</sup> establecen que en los pacientes que encuentran engrosamiento de la pared intestinal mayor de 10 mm, la mortalidad es mas elevada, por lo que sugiere la monitorización con este estudio, pues se correlaciona bien la disminución del engrosamiento con la mejoría clínica y recuperación de los neutrófilos totales. Se encuentra hepatomegalia y ascitis en 84% y 29% de los casos.<sup>40</sup>

La imagen tomográfica en su fase simple muestra engrosamiento de la pared del colon, e incremento de la densidad de la grasa pericolónica y puede mostrar colecciones líquidas extraluminales. En la fase contrastada, se confirma el engrosamiento de la pared del colon con densidad incrementada (reforzamiento por hiperemia) y sirve de contraste para evaluar hematomas intramurales y necrosis (densidad disminuida). Se pueden identificar burbujas de gas en la pared intestinal (neumatosis intestinal), reforzamiento de tejidos adyacentes al colon (grasa pericolónica); y es de mucha utilidad para descartar o confirmar diagnósticos diferenciales.<sup>41</sup>

El enema con bario puede mostrar una masa en ciego e imágenes de impresiones digitales en la pared del intestino por engrosamiento de los pliegues mucosos.<sup>42</sup> La arteriografía muestra incremento de la vascularidad del ciego, la mucosa se pinta intensamente y se presentan cortos circuitos arteriovenosos dentro de la vena mesentérica.<sup>38</sup> Estos dos últimos procedimientos, aunque útiles, son invasivos e incrementan el riesgo de perforación intestinal, por lo que en la actualidad no se utilizan.<sup>24</sup>

Cualquier manipulación rectal como la colonoscopia en pacientes inmunocomprometidos esta contraindicada.<sup>19, 43</sup>

El lavado peritoneal es de utilidad para confirmar el diagnóstico, al encontrar por tinción de Gram contaminación bacteriana.<sup>44</sup>

## COMPLICACIONES

Las complicaciones están relacionadas con la severidad y duración de la neutropenia. Wade<sup>16</sup> describe que el 78% de los pacientes que fallecieron en su serie no lograron recuperación de los NT mayor de  $1000/\text{mm}^3$  hasta el momento de muerte. La fase activa de la enfermedad o alteración subyacente, la falla primaria de la médula ósea, o el daño citotóxico causado por la quimioterapia, condicionan un estado de inmunocompromiso secundario. En el cual, el riesgo de presentar un proceso infeccioso aumenta cuando la cuenta total de neutrófilos es  $< 500/\text{mm}^3$ ; un proceso infeccioso severo ocurre inevitablemente cuando la CTN es menor de  $100/\text{mm}^3$ .<sup>45</sup> La sepsis es consecuencia de la invasión de bacterias

entéricas en la mucosa y pared intestinal dañadas, por mucho, la complicación más frecuente en la ECN. Stames<sup>33</sup> y Dosik<sup>24</sup> encontraron sepsis del 41% al 96% de los pacientes con ECN, con una mortalidad elevada atribuida a la sepsis. Sin embargo, no todas las series coinciden con esta frecuencia, en el reporte de Baerg<sup>17</sup> sólo la quinta parte presentó sepsis, con una mortalidad baja (12%). Sloas<sup>1</sup> halló sepsis en la tercera parte de los pacientes. La única muerte que se presentó en esta serie de 24 pacientes manejados médicamente en 30 años, se debió a choque séptico.

Cuando la agresión es intensa y persistente y los mecanismos de defensa del huésped fallan se produce una disfunción secuencial y múltiple de órganos, lo que es un fuerte predictor para el desenlace fatal.<sup>46</sup> Wade y col.<sup>16</sup> estudió en cinco años 50 pacientes con dolor abdominal y neutropenia. Once de 23 pacientes con manejo médico que fallecieron progresaron a disfunción orgánica múltiple.

Los gérmenes aislados con mayor frecuencia son: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae* y *Candida*.<sup>1,8,11</sup> Los hemocultivos son positivos del 41 al 76%, aislandose uno o varios gérmenes.<sup>24</sup> En el Instituto Nacional de Pediatría en la revisión de autopsias en 22 años se aislaron los siguientes gérmenes: *E. coli*, *Candida*, *S. aureus* y *Proteus*.<sup>13</sup> Katz y col.<sup>25</sup> encontraron infección por hongos en 16% de las necropsias realizadas. El aislamiento de *C. difficile* es poco frecuente.<sup>10</sup>

La presencia de sangrado de tubo digestivo bajo profuso en la serie de Gómez<sup>18</sup> en tres de 29 pacientes fue la causa de muerte. Por su parte Shamberger<sup>28</sup> informa 36% de STDB, dos casos (8%) fueron operados por un sangrado profuso, quienes sobrevivieron.

## TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser acorde a las manifestaciones de cada paciente, en términos generales se recomienda un manejo conservador dirigido a mejorar el balance hidroelectrolítico, corregir las alteraciones de la coagulación, ayuno y reposo intestinal, colocación de sonda nasogástrica, administrar antibióticos de amplio espectro que tenga cobertura contra gérmenes anaeróbios y administración

de apoyo nutricional por vía parenteral. Se recomienda el uso de anfotericina si persiste la fiebre por más de tres días a pesar de un manejo antimicrobiano de amplio espectro.<sup>47</sup> La recuperación de la médula ósea puede ser acelerada si se administra factor estimulante de colonias de granulocitos. Otro aspecto del tratamiento se dirige a controlar la enfermedad o alteración subyacente.<sup>1</sup>

No obstante que se inicie un manejo médico, la revaloración continua por el cirujano es imprescindible clínica y radiológicamente. Actualmente el tratamiento quirúrgico se reserva para pacientes que llenan los criterios de Shamberger<sup>28</sup> 1986 (ver Cuadro 6); a saber los que presentan: a) perforación intestinal; b) persistencia de sangrado de tubo digestivo, a pesar de haber corregido los problemas de coagulación; c) deterioro clínico progresivo que requiera soporte inotrópico o grandes cantidades de fluidos; d) desarrollo de síntomas de un proceso intraabdominal que requiera cirugía en pacientes no neutropénicos. La neutropenia no es una contraindicación quirúrgica. La localización del dolor en un cuadrante no justifica realizar una exploración quirúrgica ni se relaciona con la sobrevida.<sup>48</sup>

Los procedimientos quirúrgicos permanecen controversiales, ninguna operación está indicada en todos los casos. La hemicolectomía derecha está indicada para necrosis y perforación del ciego; la anastomosis ileocolónica para casos con inmunocompromiso severo que presenten sepsis con foco peritoneal. Se realiza derivación intestinal (Ileostomía) ante la presencia de grados variables de contaminación de la cavidad peritoneal o por falla nutricia que no permite realizar una anastomosis en forma inicial.<sup>43</sup>

Diversos autores consideran que el manejo quirúrgico temprano es preferible, particularmente en los pacientes con evolución rápidamente progresiva.<sup>48</sup> Lo reportado en la literatura (ver Cuadro 5) muestra que los pacientes manejados quirúrgicamente presentan mayor sobrevida que los tratados médicamente.

La desnutrición es responsable del 20% de las muertes por cáncer<sup>50</sup>, por lo cual está indicada el apoyo nutricional en pacientes que no pueden digerir, ingerir, o absorber los alimentos por el tubo digestivo, es decir, se utiliza en pacientes en quienes no es posible utilizar la vía enteral. Se ha propuesto utilizar glutamina para

evitar complicaciones intestinales secundarias a una lesión, en esa forma se favorece la función de barrera intestinal, proporcionando energía al enterocito, lo que mantiene la inmunidad de este órgano.<sup>51</sup>

## PRONÓSTICO

En los diferentes reportes de la literatura no está bien establecido los factores que se relacionan con un pronóstico desfavorable de la ECN. Es importante considerar que los pacientes con neutropenia pueden desarrollar ECN a escasos días del inicio de ésta, lo cual puede ser un signo de mal pronóstico.<sup>10,48</sup> Starnes<sup>33</sup> describe que la sepsis, la hipotensión al momento del diagnóstico, y la fungemia correlaciona con una mortalidad elevada (ver Cuadro 7). Wade<sup>16</sup> señala que la distensión abdominal es un factor altamente predictivo de muerte. La ECN puede recurrir durante los diferentes ciclos de quimioterapia, estos episodios frecuentemente requieren manejo quirúrgico.<sup>35</sup> Los pacientes manejados quirúrgicamente tienen mejor pronóstico que los manejados médicamente (ver Cuadro 6).

**CUADRO 1. ENFERMEDAD PRIMARIA EN PACIENTES QUE PRESENTAN ECN.**

Diagnóstico	Dosik <sup>24</sup> n=26	Wade <sup>16</sup> n=22	Sloas <sup>1</sup> n=24	Bautista <sup>35</sup> n=38	Beltrán <sup>12</sup> n=18	Gómez <sup>18</sup> n=29	Katz <sup>11</sup> n=37
ALL	5(19%)	5(23%)	8(25%)	28(73%)	8(32%)	1(3.5%)	27(73%)
AML	13(50%)	9(41%)	13(54%)	7(18%)	9(50%)	18(62%)	6(16%)
CML		4(18%)		1(4%)		2(6.9%)	
OTL	5(19%)			2(5%)		2(6.9%)	
Anemia A.		1(4.5%)			1(6%)		2(5.6%)
Linfoma	1(4%)	2(9%)	1(4.3%)			2(6.9%)	
NCL					1(6%)		2(5.5%)
SMD			2(8.3%)				
Tumores sold	2(8%)	1(4.5%)	2(8.3%)		1(6%)	4(13.8%)	

Nota: ALL: Leucemia linfoblástica aguda; AML: Leucemia mieloblástica aguda; CML: Leucemia mieloblástica crónica; OTL: otras leucemias; Anemia A: anemia aplásica; NCL: neutropenia cíclica; SMD: síndrome mielodisplásico; Tumores sold: tumores sólidos.



**CUADRO 2. FRECUENCIA DE AGENTES QUIMIOTERAPEÚTICOS UTILIZADOS EN PACIENTES CON ECN.**

AGENTES	BAERG <sup>17</sup>	BELTRAN <sup>12</sup>	BAUTISTA <sup>13</sup>	PEÑA <sup>10</sup>	SLOAS <sup>1</sup>	WADE <sup>18</sup>
ARA-C	60%	44%	22%	18.7%	79%	64%
VP-16	53%			18.7%	62%	
MTX	37%		40%	21.8%		
PDN	33%	66.6%	77%	56.2%		
VCR	33%	72%	77%	59.3%		14%
CFM	27%		22%	18.7%		27%
DAUNO	23%	27.7%		18.7%		41%
ADR		33.3%	22%	18.7%		
L-ASP		22.2%	20%	15.6%		
Cisplatino		5.5%				

NOTA. ARA-C: arabinórido de citosina; VP-16: Etoposido; MTX: metotrexate, PDN: prednisona; VCR: vincristina; CFM:

ciclofosfamida; DAUNO: daunorubicina.

**CUADRO 3. FRECUENCIA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS EN PACIENTES CON ECN.**

SIGNOS Y SÍNTOMAS	BAERG <sup>17</sup>	SLOAS <sup>1</sup>	WADE <sup>18</sup>	KATZ <sup>11</sup>	STARNES <sup>33</sup>
Dolor abdominal	100%	91%	89%	78%	100%
Generalizado	20%	58%	63%		50%
Localizado	80%	33%	26%		50%
Fiebre	100%	100%			90%
Peristalsis disminuida	60%	62%			25%
Diarrea	56%	92%	38%	8%	30%
Distensión abdominal	38%	54%	50%		
STDB	21%	54%		43%	30%
Vómito	67%	67%	38%	8%	29%
Nausea	67%	75%	25%		
Hipotensión	18%	42%			26%
Masa palpable		25%		11%	

NOTA. Fiebre > 38 °C axilar; STDB: sangrado de tubo digestivo bajo; hipotensión: la presión sistólica <90 mmHg.

**CUADRO 4. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES EN PACIENTES CON  
NEUTROPENIA Y DOLOR ABDOMINAL.<sup>28, 32, \_\_\_</sup>**

Apendicitis  
Colitis pseudomembranosa por *C difficile*.  
Intususcepción  
Vólvulos  
Peritonitis por *Cándida*  
Perforación diverticular  
Úlcera péptica perforada  
Pancreatitis  
Colecistitis  
Diverticulitis  
Obstrucción intestinal  
Absceso hepático

**CUADRO 5. MANEJO Y DESENLACE EN PACIENTES CON ECN.**

Referencia	Año	No. Pacientes	Manejo Médico		Manejo Quirúrgico	
			n	Fallecidos	n	Fallecidos
Sherman <sup>30</sup>	1973	11	8	8	3	1
Kies <sup>48</sup>	1979	2	-	-	2	0
Varki <sup>52</sup>	1979	1	-	-	1	0
Alt <sup>27</sup>	1985	2	-	-	2	0
Moir <sup>43</sup>	1986	16	10	5	6	2
Shamberger <sup>28</sup>	1986	25*	21	1	6	1
Starnes <sup>33</sup>	1986	5	4	0	1	0
Skibber <sup>49</sup>	1987	16	3	3	13	1
Koea <sup>23</sup>	1989	3	-	-	3	0
Wade <sup>32</sup>	1992	22	16	11	6	3
<b>Total</b>		<b>103</b>	<b>62</b>	<b>28(45)</b>	<b>43</b>	<b>8(18)</b>

Nota. Los valores entre paréntesis son porcentajes. \* Veintisiete casos en veinticinco pacientes

#### **CUADRO 6. CRITERIOS QUIRÚRGICOS DE SHAMBERGER, 1986.**

---

1. Perforación intestinal.
  2. Persistencia de sangrado de tubo digestivo a pesar de haber corregido los problemas de coagulación.
  3. Deterioro clínico progresivo que requiere soporte inotrópico o grandes cantidades de líquidos intravenosos.
  4. Desarrollo de síntomas de un proceso intraabdominal que requiera cirugía en pacientes no neutropénicos.
- 

#### **CUADRO 7. FACTORES QUE SE RELACIONAN CON UNA EVOLUCIÓN DESFAVORABLE EN PACIENTES CON ECN.**

---

1. Edad Menor de 2 años.
  2. Género masculino.
  3. Desnutrición severa.
  4. Intervalo mayor de tres días entre el diagnóstico y el tratamiento definitivo.
  5. Infección micótica asociada.
  6. Presencia de hipotensión que requiera el uso de inotrópicos al momento del diagnóstico.
  7. La CTN al momento del diagnóstico  $< 500/\text{mm}^3$ .
  8. Falta de recuperación de cuenta total de neutrófilos.
  9. STDB.
  10. Necrosis y perforación intestinal.
- 

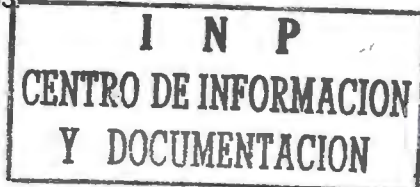
**NOTA.** CTN: Cuenta total de neutrófilos; STDB: Sangrado de tubo digestivo bajo.

## CONCLUSIONES

La enterocolitis neutropénica ocurre principalmente en niños durante la fase activa de una leucemia o en aquellos pacientes que no han respondido al manejo primario oncológico. Su origen y fisiopatología se basa a saber en tres hechos: neutropenia, daño a la mucosa intestinal con pérdida del equilibrio anatómico y funcional que facilita la entrada de microorganismo entéricos; lo que produce una infección diseminada mediada por citocinas. Afecta a pacientes de cualquier edad. Se manifiesta con fiebre, dolor e hiperestesia abdominal, en pacientes con cuentas de neutrófilos totales menor de  $1000/\text{mm}^3$ . El diagnóstico se basa en la clínica, estudios de laboratorio e imagen; además del estudio histopatológico que confirma el diagnóstico, habitualmente realizado en la autopsia. El tratamiento es controversial, se prefiere el manejo médico, pero la evaluación continua por el cirujano es invaluable. El pronóstico varía de acuerdo a la respuesta al tratamiento y factores asociados. De ahí la importancia de realizar estudios prospectivos controlados, encaminados a responder las diferentes dudas que existen de la enfermedad; entre ellas tenemos: 1) el papel de las citocinas en la enfermedad como valor pronóstico y de seguimiento; 2) evaluar desde el punto de vista histopatológico los cambios existentes en biopsias transrectales; y 3) valorar la utilidad de estudios de imagen como son ultrasonido y tomografía abdominal. De esta manera poder establecer los parámetros clínicos, histopatológicos y de imagenología que sean útiles para establecer criterios pronósticos en este grupo de pacientes bajo tratamiento mielosupresor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sloas M, Flynn P, Kaste S, Patrick C. Typhitis in children with cancer: 30-year experience. *Clin Infect Dis*. 1993; 17: 484-490.
2. Cooke JV. Acute leukemia in children. *JAMA* 1933; 101:432-435.
3. Prolla JC, Kirsner JB. The gastrointestinal lesions and complications of the leukemias. *Am Intern Med* 1964; 61: 1084-1103.
4. Bierman RH, Amromin GD. Ileocecal syndrome in leukopathic conditions. *Clin Res* 1960; 8:134.
5. Amromin GD, Solomon DR, Calif D. Necrotizing enteropathy. *JAMA* 1962; 182:23-29.
6. Wagner ML, Rosenberg HS, Fembach DJ, Singleton EB. Typhitis: A complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol* 1970; 109:341-350.
7. Kuffer F, Fortner J, Murphy L. Surgical complications in children undergoing cancer therapy. *Ann Surg* 1968;167:215-219.
8. Moir DH, Bale PM. Necropsy findings in childhood leukaemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. *Pathology* 1976; 8:247-258.
9. Soriano RJ, González CE, Vicuña GR, Jastrow BL, Guevara B, Mondragón GA. Enterocolitis neutropénica. Estudio de 16 casos en pacientes con leucemia en un periodo de 12 años. *Rev Med Hosp Gen* 1996; 59: 15-18.
10. Peña AR, Ramón GG, Salgado JM, Parraguirre MS, Ontiveros NP, Juárez VL. Enterocolitis neutropénica en niños. Una serie de casos de autopsia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58:153-162.
11. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH, Fembach DJ. Typhitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990; 65: 1041-1047.
12. Beltrán HSJ, Mejía DAM, Santos PJI. Tifitis neutropénica en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52: 420-425.
13. Bautista RP, Herrera PM. Enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos con leucemia. Revisión postmortem. Tesis, U.N.A.M. México D.F., 1994.
14. Pui CH, Crist WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatric* 1994;124:491-503.



15. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV. Treatment of acute lymphoblastic leukemia – 30 years experience at St. Jude Children’s Ressearch Hospital. *N Engl J Med* 1993; 329: 1289-1295.
16. Wade SD, Douglass H, Nava H, Piedmonte M. Abdominal pain in neutropenic patients. *Arch Surg* 1990; 125: 1119-1127.
17. Baerg J, Murphy J, Anderson R, Magee F. Neutropenic enteropathy: A 10-year review. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1068-1071.
18. Gomez L, Martino R, Rolston K. Neutropenic enterocolitis: Spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 695-699.
19. Steinberg D, Gold J, Brodin A. Necrotizing enterocolitis in leukemia. *Arch Intern Med* 1973; 131: 538-544.
20. Kronawitter U, Kemeny N, Blumgart L. Neutropenic enterocolitis in a patient with colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 656-660.
21. Abbasoglu O, Cakmankci M. Neutropenic enterocolitis in patients without leukemia. *Surgery* 1993; 113: 113-6.
22. Avigan D, Richardson P, Elias A, Demetri G, Shapiro M, Schnipper, Wheeler. Neutropenic enterocolitis as a complication of high dose chemotherapy with stem cell rescue in patients with solid tumor. *Cancer* 1998; 83: 409-414.
23. Koea JB, Shaw JH. Surgical management of neutropenic enterocolitis. *Br J Surg* 1989; 76: 821-824.
24. Dosik GM, Luna M, Valdivieso M, McCredie KB, Gehan EA, Gil-Extremera B, et. al. Necrotizing colitis in patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67: 646-655.
25. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH, Fernbach DJ. Thyphilitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990; 65: 1041-1047.
26. Song KH, Kreisel D, Canter R, Krupnick A, Stadtmauer AE, Buzby G. Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. *Arch Surg* 1998; 133: 979-982.
27. Alt B, Glass NR, Sollinger H. Neutropenic enterocolitis in adults. *Am J Surg* 1985; 149(3): 405-8.
28. Shamberger R, Weinstein H, Delorey M, Levey R. The medical and surgical management of typhilitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 1986; 57: 603-609.

29. Sekizuka E, Grisham MB, Li M, Deitch EA, Granger DN. Inflammation induced intestinal hyperemia in the rat: role of neutrophils. *Gastroenterology* 1988; 95:1528-34.
30. Sherman NJ, Woolley MM. The ileocecal syndrome in acute childhood leukemia. *Arc Surg* 1973; 107:39-42.
31. Slavin RE, Dias MA, Saral R. Cytosine arabinoside-induced gastrointestinal toxic alteration in sequential chemotherapy protocols: A clinical-pathologic of 33 patients. *Cancer* 1978; 42:1747-1759.
32. Wade D, Nava H, Douglas H. Neutropenic enterocolitis. *Cancer* 1992; 69: 17-23.
33. Starnes FH, Moore DF, Mentzer S, Osteen TR, Steele DG, Wilson ER. Abdominal pain in neutropenic cancer patients. *Cancer* 1986; 57: 616-621.
34. Quigley MM, Bethel K, Nowacki M, Millard F, Sharpe R. Neutropenic enterocolitis; a rare presenting complication of acute leukemia. *Am J Haematol* 2001; 66: 213-9.
35. Williams N, Scott DN. Neutropenic colitis: a continuing surgical challenge. 1997; 84:1200-1205.
36. Jonson W, Borella L. Acute appendicitis in childhood leukemia. *J Pediatr* 1965; 67:595-599.6.
37. McNamara MJ, Chalmers AG, Morgan M, Smith SEW. Typhlitis in acute childhood leukaemia: Radiological features. *Clin Radiol* 1986; 37: 83-86.
38. Alexander JE, Williamson SL, Seibert JJ, Golladay ES, Jimenez JF. The ultrasonographic diagnosis of typhlitis (neutropenic colitis). *Pediatric Radiol* 1988; 18:200-4.
39. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecaroccio S, Chirletti P, Petti CM, Meloni G, Mandelli F. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: Prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography 2001; 19:756-761
40. Siegel JM, Friedland AJ, Hildebolt FC. Bowel wall Thickening in children: Differentiation with US. *Radiology* 1997; 203:631-635.
41. Frick MP, Maile VW, Crass JR, Goldberg ME, Delaney JP. Computed tomography of neutropenic colitis. *ARJ* 1984; 143:763-765.
42. Kuffer F, Fortner J, Murphy L. Surgical complications in children undergoing cancer therapy. *Ann Surg* 1968; 167:215-219.

43. Moir RC, Scudamore HC, Benny BW. Typhlitis: selective surgical management. *Am J Surg* 1986; 151: 563-566.
44. Sauter RE, Vauthey NJ, Bolton SJ, Sardi A. Selective management of patients with neutropenic enterocolitis using peritoenal lavage. *J Surg Oncol* 1990; 45:63-67.
45. Bodey G. Microbiologic aspects in patients with leukemia. *Human Pathology* 1974; 5: 687-698.
46. Rangel FS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, y Wenzel PR. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273: 117-123.
47. Kulaylat M, Doerr R, Ambrus J. A case presentation and review of neutropenic enterocolitis. *J Med* 1997; 28:1-19.
48. Kies M, Luedke D, Boyd J, McCue M. Neutropenic Enterocolitis. *Cancer* 1979; 43:730-734.
49. Skibber JM, Matter GJ, Pizzo PA, Lotze MT. Right lower quadrant pain in young patient with leukemia: a surgical prospective. *Ann Surg* 1987; 206(6):711-6.
50. De Wys WD, Begg C, Lavin PT. Prognostic effect of weigth loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69:491.
51. Hershowitz K. Intestinal glutamine metabolism during critical illness. *Nutrition* 1990:6:15.
52. Varki A, Armitage JO, Feagler J. Thyphlitis in acute leukemia. *Cancer* 1979;43:695-697.

