



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

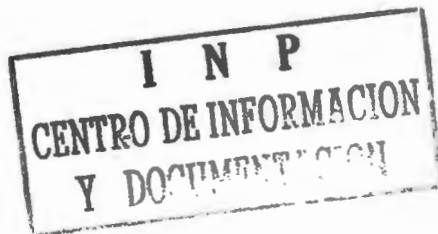
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LA ENTEROCOLITIS  
NEUTROPÉNICA. EXPERIENCIA EN EL DEPARTAMENTO DE  
TERAPIA INTENSIVA. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**TESIS**

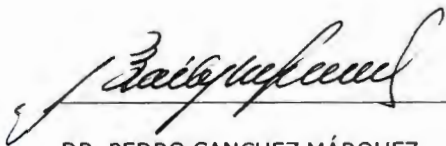
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
E S P E C I A L I S T A E N :  
M E D I C I N A D E L E N F E R M O P E D I Á T R I C O  
E N E S T A D O C R Í T I C O .

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
DRA. CLEOTILDE MIREYA MUÑOZ RAMÍREZ.



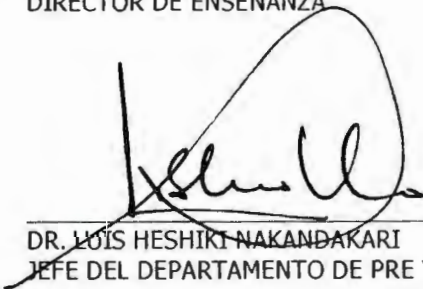
MEXICO, D.F. 2004

ANALISIS DEL COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LA ENTEROCOLITIS  
NEUTROPÉNICA. EXPERIENCIA EN EL DEPARTAMENTO DE TERAPIA INTENSIVA.  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.



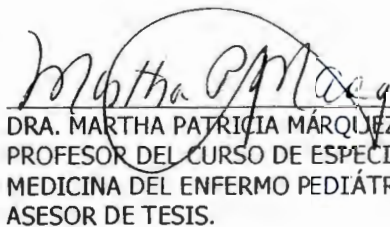
---

DR. PEDRO SANCHEZ MÁRQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



---

DR. LOIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



---

DRA. MARTHA PATRICIA MÁRQUEZ AGUIRRE.  
PROFESOR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD  
MEDICINA DEL ENFERMO PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO.  
ASESOR DE TESIS.

## ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LA ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA. EXPERIENCIA EN EL DEPARTAMENTO DE TERAPIA INTENSIVA. REPORTE PRELIMINAR.

Dra. Mireya Muñoz\*, Dra Patricia Zárate C \*, Dra. Sandra Lizárraga L \*, Dr. Pedro Gutiérrez\*\*, Dra. Martha P. Márquez A.\*

\* Departamento Terapia Intensiva. \*\* Departamento Investigación. Instituto Nacional de Pediatría

### RESÚMEN

**INTRODUCCIÓN:** La enterocolitis neutropénica es un proceso inflamatorio caracterizado por daño a la mucosa intestinal, con predominancia a nivel de íleo terminal y ciego. Se presenta en pacientes con neutropenia, principalmente en niños con enfermedades oncológicas que se encuentran bajo quimioterapia citotóxica.

Con el advenimiento de nuevas drogas y técnicas de quimioterapia para mejorar la supervivencia de pacientes con leucemias y tumores la incidencia de enteropatía neutropénica ha ido en aumento tanto en número como en severidad.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** se identificaron en un periodo de cinco años, 78 casos de niños con enterocolitis neutropénica que requirieron ingresar a la unidad de terapia intensiva por presentar como complicaciones: sepsis grave, y choque séptico.

**RESULTADOS:** Ingresaron a terapia intensiva 78 pacientes de los cuáles 46 correspondieron al género masculino (59%) y 32 al femenino (41%).

Predominó el grupo en edad escolar en un 34.6%. Las causas más frecuentes que determinaron el ingreso a terapia intensiva fueron: sepsis grave en el 38.5% (n = 30), choque séptico en el 35.9% (n = 28) sepsis en el 24.4% (n = 19) de los casos y un paciente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. El diagnóstico primario fue leucemia aguda linfoblástica en el 58.4 %, seguido por la leucemia aguda no linfoblástica en el 20.8%. En lo correspondiente a la fase de tratamiento 33% de los niños se encontraban en inducción a la remisión, 20.5% en consolidación, 17.9% en remisión.

Los fármacos que más se emplearon en los esquemas de quimioterapia en los niños con leucemia aguda linfoblástica que fue la neoplasia más frecuente en este estudio: vincristina en el 75.6%, asparaginasa en el 51.1% y adriamicina en el 48.9%. No se demostró predominio de agente quimioterapéutico específico que hubiera podido asociarse a la enterocolitis neutropénica.

El 64.1 % de los niños ingresaron con neutropenia severa (menos de 500 neutrófilos totales/ mm<sup>3</sup>) y el 70% con plaquetas en menos de 20 mil.

Los pacientes fueron tratados con diversos antibióticos.

Once de los niños (14.1%) fueron sometidos a cirugía, siendo las indicaciones: abdomen agudo en 8 casos y perforación intestinal en 3 pacientes. Del total de pacientes operados, los procedimientos realizados fueron: colostomía y debridación de abscesos perianales en 4 pacientes, laparotomía exploradora y lavado peritoneal en 3 pacientes, resección de ciego y derivación intestinal un caso, resección de íleo un caso, apendicectomía por perforación en un caso, colecistectomía un caso. Cuatro pacientes fallecieron de los sometidos a cirugía, resultando la sobrevida en un 72.8%. Las causas de defunción correspondieron a los niños que ingresaron a quirófano con datos clínicos de abdomen agudo y a los cuales solo se les realizó exploración quirúrgica y lavado peritoneal. Tenían como complicación choque séptico cuatro de ellos y dos síndrome de disfunción orgánica múltiple.

La mediana de estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de 7 días y la mortalidad global reportada de 37.2%.

**Conclusiones:** La enterocolitis neutropénica es una complicación que se presenta en niños que cursan con neutropenia severa. Se menciona la importancia de la detección temprana de complicaciones secundarias como son la sepsis grave, el choque séptico y su consecuencia final, el síndrome de disfunción orgánica múltiple. Es importante puntualizar que la mayor parte de los niños eran pacientes con leucemia aguda linfoblástica en fase tratamiento temprano lo cual implica un pronóstico favorable en lo que a la patología oncológica corresponde. Recomendamos que ante manifestaciones de respuesta inflamatoria que evoluciona a sepsis y sepsis grave el paciente sea trasladado de manera oportuna a una unidad de cuidados intensivos donde pueda recibir soporte integral y específico con la finalidad de disminuir la tasa de mortalidad que en la mayor parte de los centros hospitalarios continúa siendo elevada. Se sugiere se evalúe cirugía abdominal solo en caso que los pacientes tengan datos clínicos de perforación intestinal, hemorragia de tubo digestivo severa, choque persiste o sospecha de apendicitis.

**Palabras clave:** enterocolitis neutropénica, colitis neutropénica, enteropatía neutropénica.

## ANTECEDENTES

La enterocolitis neutropénica (tiflitis) es un proceso inflamatorio caracterizado por daño a la mucosa intestinal, que afecta de manera predominante íleo terminal y ciego y que puede progresar a la necrosis, siendo el factor de riesgo más importante la neutropenia, independientemente de la patología subyacente. Se presenta en niños con neutropenia severa generalmente secundaria al empleo de quimioterapia citotóxica contra enfermedades oncológicas, principalmente leucemia<sup>1-2</sup>. También se ha encontrado relacionada con anemia aplásica, neutropenia cíclica, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, alteraciones de la inmunidad celular como las causadas por el virus tipo I de la inmunodeficiencia humana (HIV-I), trasplante de médula ósea y órganos sólidos.<sup>3-4-5-6-7-8</sup>

La enterocolitis neutropénica se puede presentar a cualquier edad, y acorde a los reportes es más frecuente entre los 4 y 10 años y parece predominar en el género masculino<sup>9</sup>

En 1933, Cook<sup>10</sup> reporta la presencia de úlceras, perforación intestinal y hemorragia a nivel de la mucosa del ciego en autopsias de pacientes que en vida habían sido portadores de leucemia aguda.

Hace 22 años, Moir and Bale, reportaron 50 autopsias de niños con leucemia que murieron durante la inducción o reinducción a la remisión, reportando una incidencia de esta complicación en un 46% de los estudios realizados, representando un factor significativo de muerte en el 36% de los pacientes<sup>11</sup>. Katz, también en estudios de necropsia, encuentra una incidencia de tiflitis del 24% en 170 niños que murieron con diagnóstico de leucemia<sup>12</sup>. Bautista y cols. En 230 autopsias encontraron 38 casos de enterocolitis neutropénica<sup>13</sup>.

La afección tisular asociada a neutropenia puede manifestarse a nivel de otros órganos, en cuyo caso, el término empleado es lesión neutropénica sistémica<sup>14</sup>.

La frecuencia de la enterocolitis neutropénica varía de acuerdo a diferentes series<sup>15</sup>. En México, Beltrán y Santos reportan una frecuencia de 1.9 por cada 1000 niños con cáncer<sup>16</sup>.

Con el advenimiento de agentes quimioterápicos más agresivos y trasplante de médula ósea, la enterocolitis neutropénica ha aumentado su prevalencia en niños<sup>17-18</sup>.

La fisiopatología parece ser multifactorial incluyendo daño citotóxico directo secundario a la administración de quimioterapia y destrucción de las células de rápida división de la mucosa intestinal. Infiltración leucémica de la pared intestinal e invasión bacteriana con inflamación. Otro factor importante, además del alto contenido de tejido linfático en el área ileocecal, es la anatomía del colon la cual juega un papel importante debido a su irrigación de suplencia que aunado a la distensibilidad del ciego reduce el flujo sanguíneo en forma importante, llegando a isquemia<sup>19-20</sup>.

- **Inflamación:** La inflamación es la alteración más frecuentemente encontrada y la neutropenia el principal factor de riesgo siendo ambas responsables de infiltración leucémica, hemorragia localizada e inflamación. Una posibilidad es que haya alteración en la mucosa intestinal con ulceración progresiva, hemorragia e invasión por organismos entericos<sup>14 19-20</sup>. En un huésped con baja resistencia se presenta sobrecrecimiento de microorganismos oportunistas del tracto gastrointestinal, lo que favorece sepsis con diseminación de las lesiones inflamatorias y muerte.
- **Infiltración de blastos en la pared intestinal más la acción de fármacos citotóxicos (quimioterapia) conduce a daño a nivel mural, desarrollo de úlceras y zonas de necrosis.**
- **Proliferación bacteriana o micótica que se presenta al romperse el equilibrio de los mecanismos de defensa a nivel intestinal y que puede llevar al individuo a presentar cambios hemodinámicos acompañados de hipotensión arterial e hipoperfusión tisular con el consecuente daño intramural y pérdida de la integridad anatómica y funcional de la mucosa. En niños con enterocolitis neutropénica, el sobrecrecimiento bacteriano o micótico se ha reportado en un rango que va del 28 al 75 %<sup>20</sup>.**

Los hallazgos patológicos son variables, van desde congestión, edema de pared y ulceración superficial de la mucosa hasta la necrosis total con perforación intestinal. No se presenta infiltración con polimorfonucleares. Las zonas involucradas con mayor frecuencia son intestino delgado y colon, en la minoría de los casos la lesión es generalizada<sup>21</sup>.

La fase activa de la enfermedad, la falla primaria de médula ósea y el daño citotóxico incrementan el riesgo de presentar un proceso infeccioso severo, cuando además la cuenta de neutrófilos está por debajo de 500/mm<sup>3</sup>.

Las complicaciones se relacionan con la severidad y duración de la neutropenia estando reportadas en la literatura: lesiones proctológicas, candidiasis diseminada, hemorragia gastrointestinal, bacteremias con enteropatógenos, apendicitis, perforación de abscesos o vísceras sólidas y pseudoabdomen agudo. En los casos mas severos sepsis, choque séptico y disfunción orgánica<sup>16</sup>.

La incidencia de bacteremia en niños con enterocolitis neutropénica se ha reportado que va de 28% a 75%, siendo varios los factores que contribuyen al aumento en la frecuencia de infecciones micóticas o bacterianas y entre los que podemos mencionar: sangrado gastrointestinal, lesiones necrótico-hemorrágicas, uso de antibióticos de amplio espectro, empleo de esteroides y necrosis leucémica.

La sepsis es de las complicaciones más frecuentes con frecuencia que va del 41% al 96%<sup>22-23</sup>. De persistir la respuesta inflamatoria se presentará un desbalance entre los mediadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios con el consecuente desarrollo de sepsis grave y su estadio final, la disfunción orgánica<sup>24-25-26</sup>.

En ocasiones la mala evolución de estos pacientes con evidencia de hipoperfusión tisular de manera continua o la presencia de un cuadro franco de abdomen agudo conllevan a la decisión de operar a estos niños de alto riesgo, siendo la decisión extremadamente difícil y en caso de realizarse el procedimiento quirúrgico la morbi-mortalidad es alta, oscilando 50-100% de los casos <sup>27-28-29</sup>. Algunos investigadores recomiendan laparotomía exploradora bajo las siguientes indicaciones: perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal severa, dependencia de soporte inotrópico así como descartar otros problemas quirúrgicos (apendicitis).

No hay un consenso en la literatura que unifique criterios terapéuticos a administrar en estos niños, la mayoría reciben resucitación con volumen, reposo intestinal y el empleo de antibióticos de amplio espectro <sup>30</sup>. El reposo intestinal en conjunto con soporte nutricional especializado vía nutrición parenteral y la vigilancia estrecha ante la posibilidad de descompensación hemodinámica o metabólica puede evitar recurrir al procedimiento quirúrgico en niños con enterocolitis neutropénica <sup>-31-32</sup>

La mejoría de la función gastrointestinal también parece tener correlación con la recuperación en la cifra de neutrófilos.

La mortalidad global reportada varía de acuerdo a las series, oscilando alrededor de un 38% <sup>-33</sup>. Entre las causas de muerte están sepsis polibacteriana, perforación intestinal, hemorragia masiva de tubo digestivo y falla orgánica múltiple.

#### OBJETIVO:

- Conocer a través de un estudio retrospectivo la incidencia de las complicaciones que justifican el ingreso de niños con enterocolitis neutropénica a una unidad de terapia intensiva.
- Analizar las formas de presentación más frecuentes de las complicaciones que motivaron el ingreso a terapia intensiva de un grupo de niños con diagnóstico establecido de enterocolitis neutropénica y la evolución que presentaron estos pacientes durante su estancia.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** se revisaron los expedientes correspondientes a los pacientes que ingresaron al Departamento de Terapia Intensiva con el diagnóstico de enterocolitis neutropénica durante el periodo comprendido del 1° de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2002.

Fueron motivo de ingreso de pacientes con enterocolitis neutropénica a una unidad de cuidados intensivos la presencia de las siguientes complicaciones (tabla 1)

- Sepsis
- Sepsis severa
- Sepsis asociada a hipotensión
- Choque séptico
- Síndrome de disfunción orgánica múltiple.

Se considerará que un paciente presenta neutropenia cuando la cifra de neutrófilos se encuentre por debajo de  $1000 \text{ mm}^3$ . (Tabla 2)

**Criterios de inclusión:** Pacientes que ingresaron al Departamento de Terapia intensiva con el diagnóstico de enterocolitis neutropénica, menores de dieciocho años, de ambos géneros.

**Criterios de exclusión:** no encontrar en el expediente la información requerida de acuerdo a las variables que se pretendieron estudiar. Haber descartado el diagnóstico de enterocolitis neutropénica durante su estancia en terapia intensiva.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se efectuó descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión, con cálculo de promedio +/- desviación estándar en caso de variables numéricas continuas con distribución gaussiana, con mediana (mínimo-máximo), en el caso de variables sesgadas o mediante porcentajes en el caso de variables categóricas. No se utilizarán pruebas de hipótesis por ser un estudio descriptivo.

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:** un estudio retrolectivo, descriptivo, que no implica la realización de maniobras o mediciones en el paciente.



## RESULTADOS

*Características de los pacientes:* Se encontraron 78 expedientes correspondientes a pacientes que ingresaron al Departamento de Terapia intensiva en el periodo de enero de 1998 a diciembre del 2002, con diagnóstico de enterocolitis neutropénica que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio. De los 78 pacientes, 46 correspondieron al género masculino (59%) y 32 al femenino (41%). (Tabla 3)

En relación a la distribución por grupo de edad de los pacientes con enterocolitis neutropénica que requirieron ingresar a una unidad de terapia intensiva predominó el grupo en edad escolar (34.6%). (Tabla 4).

El diagnóstico primario más frecuente fue leucemia aguda linfoblástica en el 58.4%, seguido por la leucemia aguda no linfoblástica en el 20.8%. (Tabla 5).

*Quimioterapia:* En lo correspondiente a la fase de tratamiento 33% de los niños se encontraban en inducción a la remisión, 20.5% en consolidación, 17.9% en remisión. (Tabla 6).

No se demostró predominio de agente quimioterapéutico específico que hubiera podido asociarse a la enterocolitis neutropénica. Los fármacos que más se emplearon en los esquemas de quimioterapia en los niños con leucemia aguda linfoblástica que fue la neoplasia más frecuente en este estudio: vincristina en el 75.6%, asparaginasa en el 51.1% y adriamicina en el 48.9%. Tabla 7

Se intentó establecer el esquema antimicrobiano que con mayor frecuencia era indicado, pero no fue posible ya que la combinación que se empleó fue variable.

*Hallazgos clínicos:* Tres fueron las causas más frecuentes que determinaron el ingreso a terapia intensiva: sepsis grave en el 38.5% de los casos (n=30), choque séptico en el 35.9% (n=28), sepsis 24.4% (n=19) y un caso exclusivamente son respuesta inflamatoria sistémica. (Fig. 1)

El 64.1 % de los niños ingresaron con neutropenia severa (menos de 500 neutrófilos totales) y el 70% con plaquetopenia de menos de 20 mil. (Tabla 8)

Se intentó establecer el esquema antimicrobiano que con mayor frecuencia era indicado, pero no fue posible ya que la combinación que se empleó fue variable.

La mediana de estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de 7 días y la mortalidad reportada de 37.2%. (Fig. 2)

### *Procedimientos quirúrgicos:*

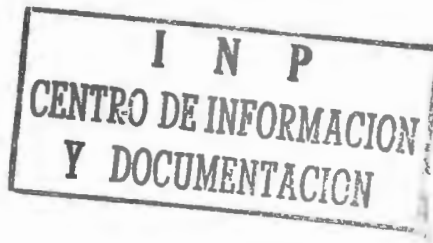
Once de los niños (14.1%) fueron sometidos a laparotomía exploradora, siendo las indicaciones: abdomen agudo en 8 casos y perforación intestinal en 3 pacientes. Del total de pacientes operados, los procedimientos realizados fueron: colostomía y debridación de abscesos perianales en 4 pacientes, laparotomía exploradora y lavado peritoneal en 3 pacientes, resección de ciego y derivación intestinal un caso, resección de íleo un caso, apendicectomía por perforación en un caso, colecistectomía un caso (Tabla 9-10).

Cuatro pacientes fallecieron de los sometidos a cirugía, resultando la sobrevida en un 72.8%. Las causas de defunción correspondieron a los niños que ingresaron a quirófano con datos clínicos de abdomen agudo y a los cuales solo se les realizó exploración quirúrgica y lavado peritoneal. Tenían como complicación choque séptico cuatro de ellos y de ellos, dos cursaban con síndrome de disfunción orgánica múltiple.

La mediana de estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de 7 días y la mortalidad global reportada de 37.2%.

*Evolución:* La mediana de estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de 7 días y la mortalidad global reportada de 37.2% por causas atribuibles al proceso infeccioso. (Fig. 2).

De los once pacientes que fueron sometidos a cirugía fallecieron 4 ya comentados en la sección correspondiente.



**Tabla 1. Criterios diagnósticos**

<b>SEPSIS</b>	Presencia de dos o más de los siguientes signos: Temperatura > 38°C o < 36°C. Taquicardia, polipnea, PaCO <sub>2</sub> < 32 mm Hg, leucocitos > 12000 o < a 4000 más signos de inflamación ante la presencia de un microorganismo o la evidencia de invasión de un tejido normalmente estéril.
<b>SEPSIS SEVERA</b>	Evidencia de sepsis asociada a disfunción de algún órgano, hipoperfusión o hipotensión (pueden estar presentes acidosis láctica, oliguria, alteraciones del estado de conciencia) .
<b>HIPOTENSIÓN ASOCIADA A SEPSIS</b>	Presión sistólica < a 90 mm Hg o disminución de +/- 40 mm Hg en relación a determinación basal, en ausencia de otras causas de hipotensión.
<b>CHOQUE SÉPTICO</b>	Evidencia de sepsis severa asociada a hipotensión a pesar de una adecuada resucitación mediante la administración de líquidos intravenosos y manifestaciones de hipoperfusión tisular que pueden incluir (pero no están limitadas) acidosis láctica, oliguria, alteraciones del estado mental. Pacientes con drogas inotrópicas o vasopresoras no deben persistir con hipotensión arterial.
<b>SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE (SDOM)</b>	Presencia de alteración en la función orgánica en un paciente grave, y cuya homeostasis no pueda ser controlada sin intervención externa.

BONE RC. <sup>24</sup>

## **Tabla 2. Clasificación de la neutropenia (Células por mm<sup>3</sup>)**

<b>LEVE</b>	<b>MODERADA</b>	<b>SEVERA</b>
<b>1000-1500</b>	<b>500 a 1000</b>	<b>&lt; 500</b>

**Wade – Bautista – Baerg** <sup>5, 13, 22</sup>

**Tabla 3. Género**

<b>PACIENTES</b>	<b>Frecuencia (No.)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Masculino</b>	<b>46</b>	<b>59.0</b>
<b>Femenino</b>	<b>32</b>	<b>41.0</b>
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 4. Distribución por grupo de edad**

<b>GRUPO DE EDAD</b>	<b>Frecuencia (No.)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Lactante menor</b>	<b>3</b>	<b>3.8</b>
<b>Lactante mayor</b>	<b>4</b>	<b>5.1</b>
<b>Preescolar</b>	<b>23</b>	<b>29.5</b>
<b>Escolar</b>	<b>27</b>	<b>34.6</b>
<b>Adolescente</b>	<b>21</b>	<b>26.9</b>
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>

**Tabla 5. Diagnóstico de base**

<b>Diagnóstico de base</b>	<b>Frecuencia (No.)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Leucemia linfoblástica	46	59.0
Leucemia no linfoblástica	16	20.5
Linfoma no Hodgkin	3	3.8
Rabdomiosarcoma	3	3.8
Sarcoma de Ewing	3	3.8
Osteosarcoma	2	2.6
Histiocitosis	1	1.3
Sx. hemofagocítico	1	1.3
Tumor de Wilms	3	3.8
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 6. Fases de tratamiento**

<b>Fases de tratamiento</b>	<b>Frecuencia (No.)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Sin tratamiento</b>	<b>6</b>	<b>7.7</b>
<b>Inducción</b>	<b>26</b>	<b>33.3</b>
<b>Consolidación</b>	<b>16</b>	<b>20.5</b>
<b>Mantenimiento</b>	<b>5</b>	<b>6.4</b>
<b>Remisión</b>	<b>14</b>	<b>17.9</b>
<b>Reinducción por recaída</b>	<b>11</b>	<b>14.1</b>
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100.0</b>



**Tabla 7. Frecuencia de utilización de tratamientos antineoplásicos.**

<b>Quimioterapia</b>	<b>LAL (%)</b>	<b>LANL (%)</b>	<b>L Hodgkin (%)</b>	<b>Rabdo (%)</b>	<b>Ewing (%)</b>	<b>Wilms (%)</b>
Cisplatino	0%	0%	0%	100.0%	0%	0%
Adriamicina	48.9%	43.8%	75.0%	100.0%	66.7%	0%
Vincristina	75.6%	43.8%	100.0%	100.0%	100.0%	33.3%
L-asparaginasa	51.1%	6.3%	.0%	0%	0%	0%
Ciclofosfamida	20.1%	25.0%	75.0%	100.0%	0%	0%
Etopósido	11.1%	6.3%	0%	0%	33.3%	33.3%
Arabinósido de Citocina	24.4%	62.5%	0%	0%	33.3%	0%
Daunorrubicina	6.7%	25.0%	0%	0%	0%	0%
6 mercaptopurina	20.0%	18.8%	0%	0%	33.3%	0%
Metrotexate	28.9%	0%	75.0%	0%	0%	0%
Ifosfamida	0%	0%	0%	0%	33.3%	33.3%
Actinomicina D	0%	0%	0%	0%	0%	33.3%
Fluoracilo	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Carboplatino	0%	0%	0%	0%	0%	33.3%
BiCNU	6.7%	0%	0%	0%	0%	0%
Esteroides	84.4%	50.0%	50.0%	0%	33.3%	33.3%
Radioterapia	6.3%	6.3%	0%	0%	0%	0%

**LAL:** Leucemia Aguda Linfoblástica.

**LANL:** Leucemia Aguda No Linfoblástica.

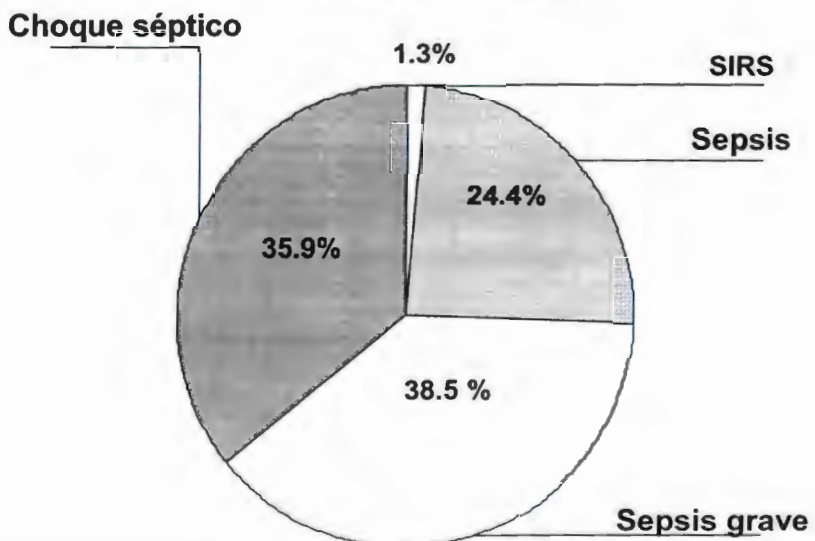
**L. Hodgkin:** Linfoma de Hodgkin.

**Rabdo:** Rabdomiosarcoma.

**Wilms:** Tumor de Wilms.

**Ewing:** Sarcoma de Ewing.

**Fig. 1. Diagnóstico que justificó ingreso a Terapia Intensiva**

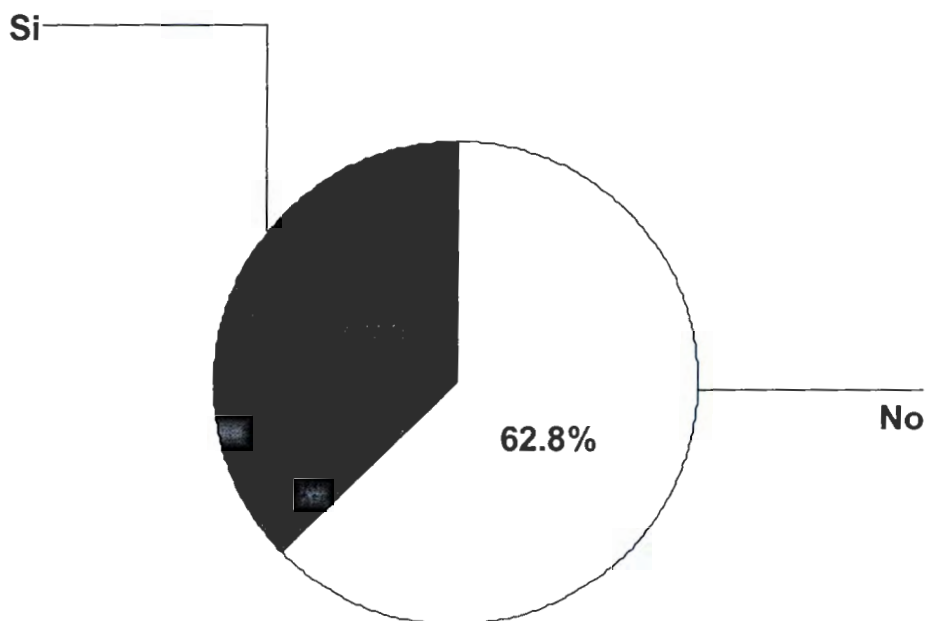


SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

**Tabla 8. Cuenta de neutrófilos al ingreso**

<b>Neutrófilos</b>	<b>Frecuencia (No.)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Menos de 500</b>	<b>50</b>	<b>64.1</b>
<b>500 a 999</b>	<b>19</b>	<b>24.4</b>
<b>1000 a 1499</b>	<b>6</b>	<b>7.7</b>
<b>1500 o mayor</b>	<b>3</b>	<b>3.8</b>
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100.0</b>

**Fig. 2. Defunción**



**Tabla 9. Procedimientos quirúrgicos**

No.	Diagnóstico oncológico	Procedimiento quirúrgico
1	Hepatoblastoma	Resección ileal y anastomosis término terminal
2	Rabdomiosarcoma	Colostomía y debridación de absceso perianal
3	Leucemia aguda no linfoblástica	Colostomía y debridación de absceso perianal
4	Leucemia aguda No linfoblástica	Resección de ciego y derivación intestinal
5	Leucemia aguda Linfoblástica	Apendicectomía por perforación
6	Leucemia aguda No linfoblástica	Colostomía y debridación de absceso perianal
7	Leucemia aguda No Linfoblástica	Colécistectomía
8	Leucemia aguda linfoblástica	Laparotomía exploradora y lavado peritoneal
9	Leucemia aguda linfoblástica	Colostomía y debridación de absceso perianal
10	Leucemia aguda linfoblástica	Laparotomía exploradora y lavado peritoneal
11	Leucemia aguda Linfoblástica	Laparotomía exploradora y lavado peritoneal

**Tabla 10. Resumen del caso de los pacientes sometidos a laparotomía exploradora**

Edad (años)	Diagnóstico oncológico	Esquema antibiótico	Aislamiento Bacteriológico (hemocultivo)	Defunción	Evolución
7	Hepatoblastoma	Ampicilina Amikacina metronidazol	Sin aislamiento	No	Mejoría
11	Rabdomiosarcoma	Meropenem	Sin aislamiento	Si	Choque séptico
16	Leucemia aguda linfoblástica	Vancomicina, Ceftazidime Metronidazol	Sin aislamiento	Si	SDOM Choque séptico
14	Leucemia aguda no linfoblástica	Vancomicina, Ceftazidime Metronidazol	Klebsiella pneumoniae	Si	SDOM Choque séptico
7	Leucemia aguda no linfoblástica	Vancomicina meropenem	P. aeruginosa C. albicans	Si	Choque séptico
10	Leucemia aguda no linfoblástica	Meropenem Amikacina	Sin aislamiento	No	Mejoría
3	Leucemia aguda no linfoblástica	TMP SMX* Clindamicina Ceftazidima	Sin aislamiento	No	Mejoría
2	Leucemia aguda linfoblástica	Cefepime	Citrobacter	No	Mejoría
4	Leucemia aguda linfoblástica	Vancomicina Meropenem Amikacina	P. aeruginosa C. albicans	No	Mejoría
11	Leucemia aguda linfoblástica	Ampicilina Amikacina Metronidazol	Klebsiella pneumoniae	No	Mejoría
5	Leucemia aguda linfoblástica	Cefotaxime Ampicilina Metronidazol	Sin aislamiento	No	Mejoría

TMP SMX: Trimetoprim Sulfametoxazol.

## DISCUSIÓN

El presente estudio representa una de las series más grandes de niños con diagnóstico de enterocolitis neutropénica encontrados en un periodo de 5 años, además de ser un subgrupo de pacientes ya que nos referimos a los niños con enterocolitis neutropénica que presentaron complicaciones que justificaron su ingreso a una unidad de terapia intensiva. Setenta y ocho niños y adolescentes con neoplasias malignas de origen hematológico y con tumores sólidos.

La mortalidad fue similar a la descrita en la literatura en relación a los pacientes con sepsis grave y choque séptico pero menor a la descrita en series pediátricas nacionales 37.2 % vs 61.1%<sup>16</sup>.

La enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos, parecer predominar en el género masculino En esta serie la relación con respecto al género fue: masculino 59% y al femenino 41%.

En esta revisión encontramos que el 64.1 % de los niños ingresaron con neutropenia severa (menos de 500 neutrófilos totales).

En el huésped con baja resistencia inmunológica, la lesión de la mucosa intestinal propicia el crecimiento de microorganismos oportunistas, favoreciendo sepsis, diseminación de las lesiones inflamatorias y muerte<sup>15</sup>. Así mismo, la ruptura del equilibrio entre los mecanismos de defensa a nivel intestinal puede llevar al individuo a descompensación del estado hemodinámico caracterizado por hipotensión arterial, hipoperfusión tisular y daño multiorgánico<sup>20-21-25</sup>. La fase activa de la enfermedad, la falla a nivel de médula ósea y el daño citotóxico incrementan el riesgo de presentar un proceso infeccioso severo, cuando además la cuenta de neutrófilos está por debajo de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>. En esta revisión encontramos que el 64.1 % de los niños ingresaron con neutropenia severa (menos de 500 neutrófilos totales),

Las complicaciones aparecen en relación directa a la severidad y duración de la neutropenia: lesiones proctológicas, candidiasis diseminada, hemorragia gastrointestinal, apendicitis, perforación de abscesos, cuadros de pseudo-abdomen agudo, bacteremias por gérmenes enteropatógenos y en casos más severos sepsis, choque séptico y disfunción orgánica múltiple<sup>3-24</sup>.

Son escasos los reportes en la literatura pediátrica en la cual se plasme la experiencia en unidades de terapia intensiva en relación al tratamiento de las complicaciones graves en los pacientes con enterocolitis neutropénica. La sepsis como una de las complicaciones más frecuentes se reporta con frecuencia variable según las diversas series y va del 41% al 96% de los pacientes con enterocolitis neutropénica<sup>17</sup>. En el presente reporte, la sepsis grave, como patología que justificó el ingreso de niños con enterocolitis neutropénica a una unidad de cuidados intensivos pediátricos, se presentó en el 38.5% y el choque séptico en el 35.9% y sepsis en 24.4% de los niños. Si no se logra frenar la respuesta inflamatoria y esta persiste se producirá un desbalance entre los mediadores

proinflamatorios y anti-inflamatorios con la consecuente evolución a la disfunción orgánica múltiple<sup>19-20-21</sup>. En la serie estudiada en el % de los casos se diagnosticó síndrome de disfunción orgánica múltiple, habiendo presentado 1 falla por paciente, 2 órganos disfuncionales por niño y tres disfunciones orgánicas cada caso.

En ocasiones la mala evolución clínica de estos pacientes caracterizada por persistencia de hipotensión arterial, hipoperfusión tisular o la presencia de un cuadro franco de abdomen agudo obligan a la difícil decisión de operar a estos pacientes de alto riesgo con resultados en ocasiones poco alentadores.

De los 78 pacientes estudiados en este análisis, fueron sometidos a exploración quirúrgica 11 (14.1%), siendo la indicación presencia de cuadro de abdomen agudo en 8 de ellos y en 3 casos evidencia de perforación intestinal. de los cuales a 10 se les practicó exclusivamente laparotomía exploradora y a 3 resección intestinal. Algunos autores recomiendan laparotomía exploradora bajo las siguientes indicaciones: sospecha clínica y evidencia radiológica de perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal severa, dependencia de soporte inotrópico así como descartar complicaciones quirúrgicas principalmente apendicitis<sup>24</sup>.

La tendencia hoy en día es ofrecer al paciente grave con enterocolitis neutropénica tratamiento conservador<sup>23</sup>, sustentado en evitar eventos de hipoperfusión e hipoxia y en caso de que se presenten dar tratamiento agresivo temprano a base restitución del volumen circulante con fluidos y en caso necesario empleo de inotrópicos y/o vasopresores, aunado obviamente al reposo intestinal y al soporte nutricional –metabólico<sup>24-25</sup>. Con este tratamiento algunos autores han reportado mejoría en la sobrevida, con una mortalidad hasta de 12% si la evolución del proceso de respuesta inflamatoria es detectado tempranamente y el tratamiento instaurado de manera precoz. Se debe ser muy cauteloso en la decisión de someter a cirugía a los pacientes. Del total de pacientes que se sometieron a laparotomía en esta serie la sobrevida fue de 72.8%.

La mortalidad global varía de acuerdo a las series reportadas, oscilando alrededor de un 38%<sup>26</sup>, cifra con la que coincide el estudio que estamos discutiendo, donde la mortalidad fue del 37.2%. Entre las causas de muerte se encuentran la sepsis polibacteriana, el síndrome de disfunción orgánica múltiple, la hemorragia masiva de tubo digestivo y la perforación intestinal. En el presente reporte encontramos como causas de muerte complicaciones secundarias al proceso infeccioso, choque séptico y disfunción orgánica múltiple.



## Conclusiones:

La enterocolitis neutropénica es una patología que puede presentar complicaciones que justifiquen su ingreso a terapia intensiva. Las causas más frecuentes de ingreso fueron sepsis grave y choque séptico.

Se resalta la importancia de la detección temprana de complicaciones inherentes a la enterocolitis neutropénica, ya que de ello depende la evolución clínica, la cual inicia con una fase temprana de respuesta inflamatoria sistémica como es la sepsis hasta etapas avanzadas que conllevan a mayor mortalidad como son el choque séptico y la disfunción orgánica múltiple.

Es importante mencionar que la mayor parte de los niños tienen el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en fase de inducción a la remisión, lo cual implica un pronóstico favorable en lo que a la patología oncológica corresponde, lo que a su vez obliga a que estos pacientes una vez que presenten manifestaciones sistémicas de infección e inflamación acompañadas de inestabilidad hemodinámica deben ser trasladados de manera temprana a una unidad de cuidados intensivos donde puedan recibir soporte integral, con la finalidad de disminuir la tasa de mortalidad secundaria a esta complicación. En la mayor parte de los centros hospitalarios, la mortalidad continúa siendo elevada.

Se sugiere se evalúe cirugía abdominal solo en caso que los pacientes tengan datos clínicos de perforación intestinal, hemorragia de tubo digestivo severa, choque persiste o sospecha de apendicitis.

## REFERENCIAS

1. - Shamberger R, Weinstein HJ, Delorey MJ. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute non lymphocytic leukemia. *Cancer* 1986; 57:603-9.
- 2.- Calderón EC, Cardoso HG, Ruano JM. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. *Act Pediatr Méx* 2003; 24(2):108-16.
3. - Sloas M, Flum P, Kaste S, and Patrick C. Typhlitis in children with cancer: 30 year experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17:484-90.
- 4.-Baniel J, Lombrozo R, Zib Y, Wolloch J. Neutropenic enterocolitis: cas report. *Act Chir Scand* 1988; 154:71-3.
5. - Wade DS, Nava HR, Douglas HO. Neutropenic enterocolitis: clinical diagnosis and treatment. *Cancer* 1992; 69:17-23.
6. - Wreen E. Neutropenic enterocolitis in adults: review of the literature and assessment of surgical intervention. *Am J of Surgery*, 1985; 149:405-8.
7. - Petruzelly GJ, Johnson JT, De Vries EJ. Neutropenic enterocolitis: a new complication of head and neck cancer chemotherapy. *Arch Otolaryngology Head Neck Surg* 1990; 116:209-11.
- 8.- Slavin RE, Dias MA, Saral R. Cytosine arabinoside induced gastrointestinal toxic alterations in sequential chemotherapeutic protocols: a clinical pathologic study of 33 patients. *Cancer* 1978; 42: 1747-59.
9. - Gómez L, Martino R, Rolston K. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 695-9
10. - Cook JV. Acute leukemia in children. *JAMA* 1933; 101:432-5.
- 11.-Moir DH, Bale PM. Necropsy findings in childhood leukemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. *Pathology* 1976; 8:247-258.
12. - JA, Wagner ML, Gresik MV. Typhlitis, an eighteen year experience and postmortem review. *Cancer* 1990; 65:1041-1047.

- 13.--Bautista RP, Herrera PM. Enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos con leucemia. Revisión postmortem. Tesis UNAM. México, 1994.
- 14.-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.
- 15.- 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; 58:153-62.
- 16.-Beltrán HSJ, Mejía DAM, Santos PJI. Tiflitis neutropénica en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52:420-5.
- 17.-Gandy W, Greenberg B: successful medical management of neutropenic enterocolitis. *Cancer* 1983; 51:1551-57.
- 18.-Pui CH, Christ WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatrics* 1994;124:491-503
- 19.-Wagner M, Rosenberg H, Fernbach J, Singleton BE. Typhlitis: A complication of leukemia in childhood. 1970; 109(2):341—350.
- 20.-Starnes HF, Moore FD, Mentzer S. Abdominal pain in neutropenic cancer patients. *Cancer* 1986; 57: 616-621.
- 21.-Prolla JC, Kirsner JB. The gastrointestinal lesions and complications of leukemias. *Ann Int Med* 1964; 61(6):1084-1103.
- 22.-Villar HV, Warneke JA, Peck MD, Durie B, Bjelland HC, Hunter TB. Role of surgical treatment in the management of complications of the gastrointestinal tract in patients with leukemia. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:217-22
- 23.-DosiK GM, Luna M, Valdivieso M, McCredle KB, Gehan EA, Gil-Extremera B. Necrotizing colitis in patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67:646-55.
- 24.-Bone RC, Balk RA, Cerra FB. American Collage of chest physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-55.

25.-Rangel-Frausto. M Pittet D. Costigan M. The natural history of the systemic response syndrome (SIRS). JAMA 1995;273:117-23. .

26.- Aguilar Zinser JV, Zárate CP, Lizárraga LS, Márquez A MP. La sepsis como manifestación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En: González SN, Torales TN, Gómez BD editores. Infectología Clínica Pediátrica. México: McGrawHill, 2004; p 737.

27.-Baerg J, Murphy J, Anderson R, Fergall MJ. Neutropenic enteropathy: a 10 year review. J Pediatr Surg 1999; 34(7): 1068-1071.

28.-Mower WJ, Hawkins JA, Nelson EW. Neutropenic enterocolitis in adults with acute leukemia. Arch Surg 1986; 121:571-4.

29.-Keidan RD, Fanning J, Gatenby RA, Weese JL. Recurrent typhlitis: a disease resulting from aggressive chemotherapy. Dis Colon Rectum 1989; 32:206-9.

30.-Wade DS, Nava HR, Douglas HO. Neutropenic enterocolitis, clinical diagnosis and treatment. Cancer 1992: 69:17-23.

31.-Márquez A MP, Zárate CP, Martínez S, Aguilar Zinser JV. Apoyo metabólico nutricio en el niño séptico. En: González SN, Torales TN, Gómez BD editores. Infectología Clínica Pediátrica. México: Mc Graw Hill, 2004; p 33.

32.- Márquez AMP, Aguilar ZJV. Nutrición en el niño con cáncer En: Oncología Pediátrica. Ruano AJ y Calderón EC editores. México. McGraw - Hill Interamericana.2000. p

33.- Kuffer F, Fortner J, Murphy L. Surgical complications in children undergoing cancer therapy. Ann Surgery 1968; 167:215-219.