

Artículo de revisión**Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer**

Dr. Carlos Calderón Elvir,* Dr. Gabriel Cardoso Hernández,** Dr. José Manuel Ruano Aguilar*

Resumen

La enterocolitis neutropénica (ECN) llamada también por algunos autores síndrome ileocecal, enteropatía neutropénica, tiflitis, lesión agranulocítica y colitis neutropénica, afecta cualquier parte de la mucosa intestinal principalmente el íleo terminal y el ciego; por esta razón los términos anteriores ya no se emplean. El diagnóstico clínico se basa en la presencia de fiebre, dolor o hipersensibilidad abdominal, en pacientes con cáncer y neutropénicos principalmente en leucemia. Predomina en niños, pero puede afectar cualquier edad. Su origen y patogénesis se basan en tres eventos: cuenta total de neutrófilos menor de 1000/mm³, daño a la mucosa intestinal con pérdida del equilibrio anatómico y funcional que facilita la entrada y diseminación de microorganismos entéricos con respuesta inflamatoria sistémica mediada por citocinas. La radiografía simple de abdomen, el ultrasonido simple con Doppler color y la tomografía axial computada de abdomen son útiles en el diagnóstico. El tratamiento preferente es médico, pero la evaluación continua por el cirujano es indispensable. El pronóstico varía según la respuesta al tratamiento y factores asociados con un riesgo alto para un desenlace fatal.

Palabras clave: Enterocolitis neutropénica, tiflitis, neutrófilos, respuesta inflamatoria, íleo terminal, ciego.

Definición

La enterocolitis neutropénica (ECN) es un daño de la mucosa intestinal, sobre todo el íleo terminal y el ciego, aun cuando puede afectar cualquier parte del intestino, que se manifiesta clínicamente por fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal, en pacientes con neutropenia como complicación del tratamiento de un cáncer, principalmente en pacientes con leucemia¹.

* Servicio de Cirugía Oncológica.

** Residente de tercer año de Pediatría Médica. Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Carlos Calderón Elvir. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 DF.

Recibido: octubre, 2002. Aceptado: febrero, 2003.

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

Abstract

Neutropenic enterocolitis (NEC) is known as ileocecal syndrome, neutropenic enteropathy, typhlitis, agranulocytosis lesion and neutropenic colitis. It affects any part of the intestinal mucosa mainly in terminal ileum and cecum; this is the reason these terms are no longer used. The clinical features include fever, abdominal pain or hypersensitivity in patients with cancer, especially leukemia. It is prevalent in children, but it is seen at any age. Three events are the main causes of its pathogenesis and origin: 1) neutrophil count under 1000/mm³; 2) damage of the intestinal mucosa with loss of the functional and anatomic balance which facilitates the entry and dissemination of enteropathogens with 3) systemic inflammatory response due to cytokines. Abdominal X rays, Doppler and color ultrasound and computed tomography are useful in the diagnosis. Medical treatment is preferable, permanent surveillance and evaluation by the surgeon is required. Prognosis depends on the response to medication and associated factors which may result in a fatal outcome.

Key words: neutropenic enterocolitis, neutrophil count, intestinal mucosa, systemic inflammatory response, cytokines.

Antecedentes históricos

A principios del siglo pasado se reconoció la asociación entre enteropatía y leucemia. Cooke² en 1933 observó que los niños muertos por leucemia aguda presentaban perforación intestinal, úlceras y hemorragia en la mucosa del ciego. Prolla y Kirsner³ en 1964 destacaron la elevada frecuencia de estas lesiones en intestino. Probablemente el proceso patológico de los primeros informes es el que actualmente llamamos enterocolitis neutropénica. Los sinónimos son síndrome ileocecal⁴, enteropatía necrosante⁵, tiflitis⁶, lesión agranulocítica⁷ y colitis neutropénica⁸.

La tiflitis (“Typhon” en griego = ciego) es la inflamación del ciego. Wagner⁶ en 1970 introdujo este término para describir un proceso inflamatorio con lesiones necróticas en niños tratados por leucemia. Cuando involucra el apéndice, se designa como “síndrome ileocecal” (Bierman⁴). Actualmente estos nombres no se emplean, ya que el daño de la mucosa puede afectar cualquier parte del intestino.

Amromin y Solomon ⁵ en 1962 introdujeron el término “enteropatía necrosante” que describe mejor que los términos anteriores el proceso de la enfermedad: el ciego, el colon, el intestino delgado, el recto y el esófago muestran ulceración de la mucosa, hemorragia submucosa, invasión bacteriana y grados variables de necrosis parietal. Moir ⁸ en 1976 señaló que la neutropenia es el factor principal para desencadenar esta entidad; le llamó colitis neutropénica. En la actualidad el término aceptado mundialmente, que refleja la localización anatómica e intenta describir la patogenia de la enfermedad es enterocolitis neutropénica.

Soriano y cols. ⁹ señalan que la lesión neutropénica puede ocurrir en otros sitios: bronquios principales, lengua, esófago, cervix uterino, con las características de esta complicación. Por este motivo el término enterocolitis neutropénica debería usarse sólo cuando exista afección del intestino; en otros casos debe llamarse lesión neutropénica sistémica.

Epidemiología

La frecuencia de la enterocolitis neutropénica no se conoce. Para unos investigadores varía entre 1 y 46% ^{1,4,8,10,11}, con una frecuencia de 1.9 por 1000 niños con cáncer ¹². Durante los años 70, la ECN sólo se diagnosticaba en la autopsia. Moir y Bale ⁸ realizaron 50 autopsias consecutivas en niños leucémicos fallecidos en inducción o reinducción con quimioterapia, en quienes la complicación más frecuente fue ECN en 46% de los casos, que fue factor significativo de la muerte en 38%. En una serie de 197 autopsias de niños con leucemia, Wagner y cols. ⁶ encontraron colitis necrosante del ciego en 10%; Katz y cols. ¹¹ la identificaron en 24% de 170 autopsias de niños con leucemia, cifra similar a lo publicado en México ^{9,10,13}.

En los últimos diez años aumentó la frecuencia de esta patología debido a que la tasa de curación de las leucemias aumentó a 70% gracias a protocolos de tratamiento más agresivos, a un mejor conocimiento de esta entidad y a métodos diagnósticos más útiles ^{1,14,15}. Hoy día se hace el diagnóstico clínico de ECN en la mayoría de los casos ¹.

La mayor parte de los pacientes son niños que se diagnostican durante la fase activa de la enfermedad o en los que no han respondido al tratamiento de su enfermedad oncológica primaria ^{5,10,12,15} principalmente en el tratamiento intensivo de una leucemia (Cuadro 1) ^{12,17-19}. Es menos frecuente en pacientes con tumores sólidos del colon, mama, pulmón, testículo y páncreas, que recibieron quimioterapia ^{10,20,22}; en pacientes con neutropenia de otras causas; en la anemia aplásica y en trasplantes ²¹.

La frecuencia de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia mieloblástica aguda (LMA) es similar para algunos autores; para otros (Dosik ²⁴; Sloas ¹) es mayor en la LMA (2.1% LMA vs 0.3% de LLA) dato estadísticamente significativo (P= 0.00003 Fisher). La inducción a la remisión (IR) es un período del tratamiento de las leucemias en el que se usan dosis y medicamentos más agresivos ²⁵. Bautista y cols. ¹³ en el Instituto Nacional de Pediatría hallaron 38 casos de ECN entre 230 autopsias. El 64% de estos pacientes se encontraba en IR, el 26% en recaída, el 8% sin tratamiento y el 2% en remisión.

La edad de los más afectados es entre cuatro y diez años, pero se presenta a cualquier edad ^{10,11,13,18,26,27}. Hay ligera predilección por el sexo masculino con una relación 1.7:1 ^{11,13}.

Anteriormente la ECN sólo se reconocía en la autopsia y se señalaba que la mortalidad era del 100% ²⁹. En la

Cuadro 1. Enfermedad primaria en pacientes con ECN

| Diagnóstico | Dosik ²⁴ n = 26 | Wade ¹⁶ n = 22 | Sloas ¹ n = 24 | Bautista ¹³ n = 38 | Beltrán ¹² n = 18 | Gómez ¹⁸ n = 29 | Katz ¹¹ n = 37 |
|-----------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| ALL | 5 (19%) | 5 (23%) | 6 (25%) | 28 (73%) | 6 (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 ap. | | 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 sólidos | 2 (8%) | 1 (4.5%) | 2 (8.3%) | | 1 (6%) | 4 (13.8%) | |

ALL: leucemia linfoblástica aguda; AML: leucemia mieloblástica aguda; CML: leucemia mieloblástica crónica; OTL: otras leucemias; Anemia ap.: anemia aplásica; NCL: neutropenia cíclica; SMD: síndrome mielodisplásico.

última década la mortalidad disminuyó a 7%^{17,18}, verosíblemente por un alto índice de sospecha clínico; por iniciar el tratamiento temprano con antibióticos de amplio espectro; por el reposo intestinal; por el uso de nutrición parenteral total (NPT) y por la selección individual del tratamiento quirúrgico.

Etiología y patogenia

Existen diferentes factores que llevan a la pérdida del delicado equilibrio entre los 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 de las manifestaciones debidas al daño de la mucosa gastrointestinal⁸. Hay estudios experimentales que muestran que el daño intestinal causado por aplicación de ácido acético al 4% no se atenúa en ratas con neutropenia inducida²⁹.

No se sabe por qué hay mayor predisposición del íleo terminal, el apéndice y el ciego. Se piensa que puede deberse al flujo sanguíneo reducido en el colon comparado con el del resto del tubo intestinal. El ciego permite mayor distensibilidad, lo que incrementa la presión intramural y produce isquemia en la submucosa²³.

En pacientes leucémicos se ha observado la presencia de blastos en la pared intestinal⁵. Al iniciar la quimioterapia se produce necrosis mural de estos infiltrados, lo que causa úlceras y zonas de necrosis. En contraste, las metástasis de los tumores sólidos, afectan principalmente la superficie serosa, lo que explica la menor frecuencia de ECN al iniciarse la quimioterapia.

El hecho de que los síntomas de ECN se inicien después de la administración de agentes citotóxicos, indica que son

agresivos a la mucosa y alteran la integridad del intestino directa o indirectamente³⁰. Los citotóxicos inhiben la replicación celular, que es insuficiente para reemplazar las pérdidas naturales por descamación o secundarias a esas alteraciones³¹.

Dosik²⁴ y Gómez¹⁸ no encuentran diferencia significativa entre el tipo de agente, el número de fármacos y las dosis utilizadas. El arabinósido de citosina es el agente quimioterapéutico en las series de Wade³² y Baerg¹⁷ más utilizado (Cuadro 2). Slavin y cols.³¹ demostraron que este medicamento daña la mucosa intestinal y predispone el desarrollo de ECN. Otros estudios señalan a la vincristina y la prednisona como los medicamentos más utilizados^{10,11}.

Otros factores adversos son la proliferación bacteriana o micótica, que dañan la mucosa, causan isquemia de la submucosa por la hipotensión que acompaña a la sepsis y hemorragia intramural. Todo esto conduce a la pérdida de la integridad anatómica y funcional de la mucosa y favorece una infección por microorganismos entéricos e inestabilidad hemodinámica que puede progresar rápidamente y causar la muerte.

Morfología

En piezas de autopsia o de resección quirúrgica, el intestino afectado muestra congestión y edema de la pared, con o sin hemorragia, úlceras en la mucosa de forma y tamaño variables, algunas confluentes o necrosis que en ocasiones abarca la submucosa o todo el espesor de la pared y perforación. Los cortes histológicos del intestino muestran edema y congestión vascular de la mucosa, necrosis focal o extensa con congestión vascular o hemorragia de la submucosa, necrosis submucosa con colonización

Cuadro 2. Frecuencia de agentes quimioterapéuticos utilizados en pacientes con ECN

| Agentes (%) | Baerg ¹⁷ (%) | Beltrán ¹² (%) | Bautista ¹³ (%) | Peña ¹⁰ (%) | Sloas ¹ (%) | Wade ¹⁶ |
|-------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|--------------------|
| Arabinósido de citosina | 60 | 44 | 22 | 18.7 | 79 | 64 |
| Etoposido | 53 | | | 18.7 | 62 | |
| Metotrexato | 37 | | 40 | 21.8 | | |
| Prednisona | 33 | 66.6 | 77 | 56.2 | | |
| Vincristina | 33 | 72 | 77 | 59.3 | | 14 |
| Ciclofosfamida | 27 | | 22 | 18.7 | | 27 |
| Daurorubicina | 23 | 27.7 | | 18.7 | | 41 |
| ADR | | 33.3 | 22 | 18.7 | | |
| L-ASP | | 22.2 | 20 | 15.6 | | |
| Cisplatino | | 5.5 | | | | |

ADR: adriamicina; L-ASP: L-asparaginasa.

Cuadro 3. Frecuencia de signos y síntomas en pacientes con ECN

| Signos y síntomas (%) | Baerg ³ (%) | Sloas ⁶ (%) | Wade ⁷ (%) | Katz ⁸ (%) | Stames ³² |
|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| 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 |
| Náusea | 67 | 75 | 25 | | |
| Hipotensión | 18 | 42 | | | 26 |
| Masa palpable | | 25 | | 11 | |

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

bacteriana o en ocasiones por hongos. No se ven infiltrados por leucocitos polimorfonucleares. Puede haber macrófagos y linfocitos escasos. En la capa muscular muestra bandas de contracción¹⁰⁻¹². Las regiones involucradas con mayor frecuencia son el intestino delgado y el colon en 54%; únicamente el colon en 31%; el intestino delgado en 13% y sólo en el 2% la afección es generalizada¹³.

Presentación clínica

El diagnóstico clínico se basa en la presencia de fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal, en pacientes neutropénicos¹. El tiempo entre la administración de quimioterapia en pacientes leucémicos y la aparición de síntomas varía de siete a diez días. En el 98 al 100% de los pacientes la fiebre es mayor de 38° C^{33,34}. El dolor abdominal se presenta del 81 al 100% de los pacientes^{1,17,18}; si reciben esteroides, este signo puede estar ausente¹¹. En la mayoría de los pacientes el dolor se sitúa en el cuadrante inferior derecho^{1,8}, pero según Wade³² y Gómez¹⁸ este dato es raro. Stamer³³ señala que el dolor abdominal generalizado se ve en el 84% de los enfermos. Algunos pacientes tienen evacuaciones diarreicas y sangrado del tubo digestivo en grado variable. La exploración física revela rigidez voluntaria, rebote positivo, ruidos intestinales disminuidos o ausentes, distensión abdominal; en ocasiones se puede palpar una masa en el cuadrante inferior derecho (Cuadro 3)^{28,30}. Una masa palpable en la fosa iliaca derecha y en la parte inferior del abdomen indica dilatación, líquido intraluminal y engrosamiento de la pared del ciego; también puede deberse a inflamación ileocecal o a una colección localizada secundaria a una perforación del ciego o del apéndice³⁵.

Estudios de laboratorio

Todos los pacientes presentan neutropenia; en la mayoría de los casos severa. Wade³² y Baerg¹⁷ definen neutropenia como la cuenta total de neutrófilos (CTN) menor de 1,000 células/mcL. Wade³² estudió 22 pacientes con neutropenia en un lapso de cinco años; todos tenían menos de 500 neutrófilos/mcL al momento del diagnóstico. Sloas¹ halló la cuenta total de neutrófilos al momento del diagnóstico con una media de 184/mcL. En el estudio de Dosik²⁴ la CTN al iniciarse los síntomas fue mucho menor en los pacientes con ECN (p<0.04) con una media de 65/mm³ (rango 0-9,800/mm³), comparado con una media de 300/mm³ (rango de 0-7,500/mm³) en los controles. La neutropenia persistió menor de 1,000/mm³ hasta la muerte en el 92% de los casos con ECN.

Bautista y Herrera¹³ en el INP clasificaron la neutropenia como leve (1,000 a 1,500 NT/mm³), moderada (500 a 1,000 NT/mm³) y severa (menos de 500 NT/mm³). El 80% de los casos tenía neutropenia severa, 15% de moderada y 5% de leve.

Los cambios en la hemoglobina, plaquetas, electrólitos séricos y bilirrubinas son inespecíficos y no están alterados en todos los casos¹.

Diagnóstico

Se requiere un alto índice de sospecha diagnóstica. Diversas patologías intraabdominales son indistinguibles clínica y radiológicamente de la ECN (Cuadro 4) por lo que diferentes autores consideran que es un diagnóstico de exclusión⁶. Los diagnósticos diferenciales son: colitis pseudomembranosa producida por la toxina de *C. difficile*, apendicitis, intususcepción, vólvulus, peritonitis por candida, perfora-

ción diverticular, úlcera perforada, pancreatitis, colecistitis, diverticulitis y obstrucción intestinal^{30,33,36}.

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

Cuadro 4. Diagnósticos diferenciales en pacientes con neutropenia y dolor abdominal^{28,32}

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

La radiografía simple de abdomen muestra signos inespecíficos de un proceso inflamatorio intestinal agudo. Hay sobredistensión de asas del intestino delgado, donde se pueden observar niveles hidroaéreos en bipedestación (debidas a íleo). Hay sobredistensión del colon, borramiento de las sombras de los psoas y líneas grasas preperitoneales, en caso de existir líquido libre en cavidad abdominal. Ocasionalmente hay unaseudomasa donde el proceso inflamatorio es más severo, que suele deberse a hemorragia intramural del colon y aumenta la densidad de los tejidos blandos; no se visualiza gas en el cuadrante inferior derecho y en el colon ascendente³⁷. Dosik y cols.²⁴ encontraron que los datos radiológicos más específicos son: engrosamiento de la pared intestinal, neumatosi intestinal, presencia de neumatosi en la vena porta y neumoperitoneo; imagen en vidrio despulido que sugiere ascitis.

El ultrasonido confirma el diagnóstico de ECN. Los datos más importantes y frecuentes son el engrosamiento homogéneo de la pared del colon (más de 5 mm) y la irregularidad de la mucosa que da una apariencia polipoidea; pueden identificarse zonas de hemorragia intramural como áreas hipoecoicas o anecoicas. Con menos frecuencia se observa neumatosi intestinal, presencia de aire en la vesícula biliar y colecciones de líquido extraluminal. Con Doppler color se observa aumento de la vascularidad y engrosamiento de la pared del colon como expresión del proceso inflamatorio³⁸. Cartoni y cols.³⁹ establecen que

los pacientes con engrosamiento de la pared intestinal mayor de 10 mm tienen mortalidad más elevada y sugieren la monitorización con este estudio; que la disminución del engrosamiento se correlaciona con la mejoría clínica y la recuperación de la cifra de neutrófilos. Se encuentra hepatomegalia y ascitis en 84 y 29% respectivamente de los casos⁴⁰.

La imagen tomográfica en su fase simple muestra engrosamiento de la pared del colon e incremento de la densidad de la grasa pericolónica; puede mostrar colecciones líquidas extraluminales. En la fase contrastada, se confirma el engrosamiento de la pared del colon con aumento de la densidad (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). Es de mucha utilidad para descartar o confirmar diagnósticos diferenciales⁴¹.

El enema con bario puede mostrar una masa a nivel del ciego e imágenes de impresiones digitales en la pared del intestino por engrosamiento de los pliegues mucosos⁴². La arteriografía muestra aumento de la vascularidad del ciego; la mucosa se pinta intensamente y se visualizan cortocircuitos arteriovenosos dentro de la vena mesentérica³⁸. Estos dos últimos procedimientos, aunque útiles, son invasivos y elevan el riesgo de perforación intestinal, por lo que en la actualidad no se utilizan²⁴.

Está contraindicada cualquier manipulación rectal como la colonoscopia en pacientes inmunocomprometidos^{19,43}.

El lavado peritoneal es de utilidad para confirmar el diagnóstico; el examen del exudado con tinción de Gram revelará contaminación bacteriana⁴⁴.

Complicaciones

Se relacionan con la severidad y duración de la neutropenia. Según Wade¹⁶ el 78% de los decesos en su serie no lograron elevar la cifra de NT más de 1000/mm³. La fase activa de la enfermedad o de la alteración subyacente, la falla primaria de la médula ósea o el daño citotóxico causado por la quimioterapia, contribuyen secundariamente al inmunocompromiso que a su vez tiene el riesgo de agravar un proceso infeccioso cuando la cuenta de neutrófilos es inferior a 500/mm³. Cuando la CTN es menor de 100/mm³⁴⁵, es inevitable que se presente un proceso infeccioso severo. La sepsis por invasión de bacterias entéricas en la mucosa y en la pared intestinal es la complica-

ción más frecuente de la ECN. Starnes³³ y Dosik²⁴ encontraron sepsis en 41 a 96% de los pacientes con ECN con mortalidad elevada. No todos los informes coinciden con esta frecuencia. Baerg¹⁷ sólo observó sepsis en la quinta parte de sus pacientes y mortalidad del 12%. Sloas¹ halló sepsis en la tercera parte de 24 pacientes tratados médicamente y la única muerte 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 orgánica secuencial y múltiple, lo que es un fuerte predictor para el desenlace fatal⁴⁶. Wade y cols.¹⁶ estudiaron en cinco años 50 pacientes con dolor abdominal y neutropenia. Once de 23 pacientes tratados médicamente presentaron disfunción orgánica múltiple y fallecieron.

Los gérmenes aislados con mayor frecuencia son: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae* y *Candida*^{1,8,11}. Los hemocultivos son positivos a uno o varios gérmenes²⁴ 41 a 76%. En una revisión de 22 autopsias del INP en 22 años se aislaron los siguientes gérmenes: *E. coli*, *Candida*, *S. aureus* y *Proteus*¹³. Katz y cols.²⁵ encontraron infección por hongos en 16% de las necropsias. El aislamiento de *C. difficile* es infrecuente¹⁰.

El sangrado de tubo digestivo bajo profuso en la serie de Gómez¹⁸ en tres de 29 pacientes fue la causa de muerte. En la de Shamberger²⁸, fue de 36%; dos casos (8%) fueron operados por sangrado profuso y sobrevivieron.

Tratamiento

Debe ser acorde a las manifestaciones de cada paciente. En términos generales se recomienda un tratamiento conservador: mejorar el balance hidroelectrolítico, corregir las alteraciones de la coagulación, ayuno y reposo intestinal; colocación de sonda nasogástrica; antibióticos de amplio espectro para cubrir al enfermo contra gérmenes anaeróbicos; apoyo nutricional parenteral. Se recomienda el uso de anfotericina si persiste la fiebre por más de tres días a pesar del tratamiento antimicrobiano de amplio espectro⁴⁷. 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 subyacente¹.

Independientemente del tratamiento médico, el cirujano debe valorar constantemente los aspectos clínicos y radiológicos. El tratamiento quirúrgico se reserva para

pacientes que llenan los criterios de Shamberger²⁸ (Cuadro 5), a saber: 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 líquidos; d) desarrollo de síntomas de un problema intraabdominal que requiera una intervención quirúrgica 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 influye en la sobrevida⁴⁸.

Cuadro 5. 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.

Existe controversia sobre los procedimientos quirúrgicos. No hay un procedimiento que esté indicado en todos los casos. La hemicolectomía derecha está indicada en pacientes con necrosis y perforación del ciego; la anastomosis ileocolónica para casos con inmunocompromiso severo y sepsis de origen peritoneal. La derivación intestinal (ileostomía) se realiza si hay contaminación de la cavidad peritoneal o en casos de falla nutricional, cuando no es posible una anastomosis en forma inicial⁴³.

Diversos autores consideran que es preferible el tratamiento quirúrgico temprano, particularmente en pacientes con evolución rápidamente progresiva⁴⁸. En la literatura sobre el tema se aprecia que los pacientes tratados quirúrgicamente tienen mayor sobrevida que los tratados médicamente (Cuadro 6).

La desnutrición es responsable del 20% de las muertes por cáncer⁵⁰, por lo cual está indicado el apoyo nutricional en pacientes que no pueden digerir, ingerir o absorber los alimentos por el tubo digestivo; por lo tanto se utiliza en pacientes en quienes no es posible utilizar la vía enteral. Se ha propuesto usar glutamina para evitar complicaciones intestinales secundarias a una lesión; en esa forma se favorece la función de barrera intestinal, proporcionando energía al enterocito para mantener la inmunidad de este órgano⁵¹.

Cuadro 6. Manejo y desenlace en pacientes con ECN

| Referencia | Año | Núm. de pacientes | Manejo médico | | Manejo quirúrgico | |
|--------------------------|------|-------------------|---------------|------------|-------------------|------------|
| | | | N | Fallecidos | N | Fallecidos |
| Sherman ³⁰ | 1973 | 11 | 8 | 8 | 3 | 1 |
| Kies ⁴⁸ | 1979 | 2 | – | – | 2 | 0 |
| Varki ⁶² | 1979 | 1 | – | – | 1 | 0 |
| Alt ²⁷ | 1985 | 2 | – | – | 2 | 0 |
| Moir ⁴³ | 1986 | 16 | 10 | 5 | 6 | 2 |
| Shamberger ²⁸ | 1986 | 25* | 21 | 1 | 6 | 1 |
| Starnes ³³ | 1986 | 5 | 4 | 0 | 1 | 0 |
| Skibber ⁴⁹ | 1987 | 16 | 3 | 3 | 13 | 1 |
| Koea ²³ | 1989 | 3 | – | – | 3 | 0 |
| Wade ³² | 1992 | 22 | 16 | 11 | 6 | 3 |
| Total | | 103 | 62 | 28 (45) | 43 | 8 (18) |

Los valores entre paréntesis son porcentajes. * 27 casos en 25 pacientes.

Pronóstico

En diferentes informes de la literatura no está bien establecido qué factores se relacionan con un pronóstico desfavorable de la ECN. Los pacientes con neutropenia pueden desarrollar ECN en pocos días, lo cual es signo de mal pronóstico^{10,48}. Starnes³³ señaló que la sepsis, la hipotensión al momento del diagnóstico y la fungemia conllevan una mortalidad elevada (Cuadro 7). Wade¹⁶ anota que la distensión abdominal es un factor altamente predictivo de muerte.

Cuadro 7. Factores que se relacionan con una evolución desfavorable en pacientes con ECN

1. Edad menor de dos 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. Cuenta total de neutrófilos al momento del diagnóstico < 500/mm³.
8. Falta de recuperación de cuenta total de neutrófilos.
9. Sangrado de tubo digestivo bajo.
10. Necrosis y perforación intestinal.

La ECN puede recurrir durante los diferentes ciclos de quimioterapia, estos episodios de enterocolitis frecuentemente requieren manejo quirúrgico³⁵.

Conclusiones

La enterocolitis neutropénica ocurre principalmente en niños durante la fase activa de una leucemia o en pacientes que no han respondido al tratamiento oncológico primario. Su ori-

gen y fisiopatología se basan en tres hechos: neutropenia, daño a la mucosa intestinal y pérdida del equilibrio anatómico y funcional, lo que facilita la invasión de microorganismos entéricos. Esto produce una infección diseminada mediada por citocinas. Afecta a pacientes de cualquier edad. Se manifiesta por fiebre, dolor e hiperestesia abdominal en pacientes con neutrófilos totales menores de 1000/mm³. El diagnóstico se basa en datos clínicos, estudios de laboratorio e imagen. El estudio histopatológico confirma el diagnóstico, habitualmente realizado en la autopsia.

El tratamiento varía. Se prefiere el médico, pero la evaluación continua por el cirujano es indispensable. El pronóstico varía de acuerdo a la respuesta al tratamiento y a la presencia de factores asociados. De ahí la importancia de realizar estudios prospectivos controlados, encaminados a esclarecer incógnitas sobre la enfermedad como las siguientes: 1) El papel de las citocinas en la enfermedad como valor pronóstico y de seguimiento; 2) la evaluación histopatológica de los cambios en biopsias transrectales; 3) utilidad de estudios de imagen como el ultrasonido y la tomografía abdominal. De esta manera se podrán establecer los parámetros clínicos, histopatológicos y de imagenología útiles para establecer criterios pronósticos en pacientes bajo tratamiento mielosupresor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sloas M, Flum P, Kaste S, Patrick C. Typhlitis in children with cancer: 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993;17:484-90
2. Cooke JV. Acute leukemia in children. *JAMA* 1933;101:432-5
3. Prolla JC, Kirsner JB. The gastrointestinal lesions and complications of the leukemias. *Ann 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;182:23-9
 6. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernback DJ, Singleton EB. Typhlitis: A complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol* 1970;109:341-50
 7. Kuffer F, Fortner J, Murphy L. Surgical complications in children undergoing cancer therapy. *Ann Surg* 1968;167:215-9
 8. Moir DH, Bale PM. Necropsy findings in childhood leukaemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. *Pathology* 1976;8:247-58
 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;59:15-8
 10. Peña AR, Ramón GG, Saldgado JM, Parraguire MS, Ontiveros NP, Juárez VL. Enterocolitis neutropénica en niños. Una serie de casos de autopsia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001;58:153-62
 11. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH, Fernbach DJ. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990;65:1041-7
 12. Beltrán HSJ, Mejía DAM, Santos PJJ. Tiflitis neutropénica en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:420-5
 13. Bautista RP, Herrera PM. Enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos con leucemia. Revisión postmortem. Tesis UNAM México 1994
 14. Pui CH, Christ WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatrics* 1994;124:491-503
 15. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV. Treatment of acute lymphoblastic leukemia 30-years experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993;329:1289-95
 16. Wade SD, Douglas H, Nava H, Piedmonte M. Abdominal pain in neutropenic patients. *Arch Surg* 1990;125:1119-27
 17. Baerg J, Murphy J, Angerson R, Magee F. Neutropenic enteropathy: A 10-year review. *J Pediatr Surg* 1999;34:1068-71
 18. Gomez L, Martino R, Rolston K. Neutropenic enterocolitis: Spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin Infect Dis* 1998;27:695-9
 19. Steinberg D, Gold J, Brodin A. Necrotizing enterocolitis in leukemia. *Arch Intern Med* 1973;131:538-44
 20. Kronawitter U, Kemeny N, Blumgart L. Neutropenic enterocolitis in a patient with colorectal carcinoma. *Cancer* 1997;80:656-60
 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 C, Wheeler C. Neutropenic enterocolitis as a complication of high dose chemotherapy with stem cell rescue in patients with solid tumor. *Cancer* 1998;83:409-14
 23. Koea JM, Shaw JH. Surgical management of neutropenic enterocolitis. *Br J Surg* 1989;76:821-4
 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;67:646-55
 25. Villar HV, Warneke JA, PeckMD, Durie B, Bjelland JC, 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
 26. Song KH, Kreisel D, Canter R, Krupnick A, Stadmauer AE, Buzby G. Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. *Arch Surg* 1998;133:979-82
 27. Alt B, Glass NR, Sollinger H. Neutropenic enterocolitis in adults. *Am J Surg* 1985;149:405-8
 28. Shamberger R, Weinstein H, Delorey M, Levey R. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 1986;57:603-9
 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. *Arch 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 study of 33 patients. *Cancer* 1978;42:1747-59
 32. Wade D, Nava H, Douglas H. Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. *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;57:616-21
 34. Quigley MM, Bethel K, Nowacki M, Millard F, Sahrpe R. Neutropenic enterocolitis: a rare presenting complication of acute leukemia. *Am J Haematol* 2001;66:213-9
 35. Williams N, Scott AD. Neutropenic colitis: a continuing surgical challenge. *Br J Surg* 1997;84:1200-5
 36. Jhonson W, Borella L. Acute apendicitis in childhood leukemia. *J Pediatr* 1965;67:595-99
 37. McNamara MJ, Chalmers AG, Morgan M, Smith SEW. Typhlitis in acute childhood leukaemia: Radiological features. *Clin Radiol* 1986;37:83-6
 38. Alexander JE, Williamson SL, Seibert JJ, Golladay ES, Jiménez JF. The ultrasonographic diagnosis of typhlitis (neutropenic colitis). *Pediatric Radiol* 1988;18:200-4
 39. Carboni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mearocccio 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. *J Clin Oncol* 2001;19:756-61
 40. Siegel JM, Friedland AJ, Hildebolt FC. Bowel wall thickening in children: Differentiation with US. *Radiology* 1997;203:631-5
 41. Frick MP, Maile VW, Crass JR, Goldberg ME, Delaney JP. Computed tomography of neutropenic colitis. *ARJ* 1984;143:763.5
 42. Kuffer F, Fortner J, Murphy L. Surgical complications in children undergoing cancer therapy. *Ann Surg* 1968;167:215-9
 43. Moir RC, Scudamore HC, Benny BW. Typhlitis: selective surgical management. *Am J Surg* 1986;151:563-6
 44. Sauter RE, Vauthey NJ, Bolton SJ, Sardi A. Selective management of patients with neutropenic enterocolitis using peritoneal lavage. *J Surg Oncol* 1999;45:63-7
 45. Bodey G. Microbiologic aspects in patients with leukemia. *Human Pathol* 1974;5:687-8
 46. Rangel FS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel PR. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995;273:117-23
 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;43:730-4
49. Skibber JM, Matter GJ, Pizzo PA, Lotze MT. Right lower quadrant pain in young patients with leukemia: a surgical perspective. *Ann Sur* 1987;206:711-6
50. De Wys WD, Begg C, Lavin PT. Prognostic effect of weight 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 AM, Armitage JO, Feagler J. Typhlitis in acute leukemia: successful treatment by early surgical intervention. *Cancer* 1979;43:695-7

24 Congreso Internacional de Pediatría

The IPA World Congress of Pediatrics

Sede: Centro Internacional de Convenciones,
Cancún, Quintana Roo, México

Del 15 al 20 de agosto del 2004

www.icp2004.com