

# Enterocolitis neutropénica en el paciente oncológico pediátrico

## Neutropenic enterocolitis in the pediatric cancer patient

Jorge Kassisse L.<sup>1</sup>, Luis Delpiano M.<sup>2,3</sup>, Francia López D.<sup>4</sup> y Aníbal Espinoza G.<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Programa Formación en Pediatría, Universidad de Chile, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

<sup>2</sup>Unidad de Infectología, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>4</sup>Unidad de Oncohematología, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

<sup>5</sup>Servicio de Radiología, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

<sup>6</sup>Servicio de Radiología, Clínica Alemana Santiago.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

No hubo financiamiento para este trabajo.

Recibido: 1 de diciembre de 2021 / Aceptado: 21 de febrero de 2022

### Resumen

La enterocolitis neutropénica (ECN) es una enfermedad heterogénea de foco digestivo, pero afectación sistémica, que corresponde a una condición clínica grave que amenaza la vida de pacientes inmunocomprometidos, particularmente oncológicos pediátricos. De patogenia aún poco definida y aunque de causa multifactorial, la ECN se asocia a los efectos citotóxicos de la quimioterapia empleada y se caracteriza por la triada clásica que incluye fiebre, neutropenia y dolor abdominal, donde la principal injuria se localiza en la mucosa intestinal, provocando su alteración como barrera y facilitando la invasión bacteriana intramural. La ECN constituye un reto diagnóstico para el equipo tratante, que requiere ser oportuno y contar con apoyo de un óptimo laboratorio general e imagenológico, para iniciar un completo manejo multidisciplinario en unidades y centros de alta complejidad. Se presenta una revisión actualizada del tema incorporando aspectos epidemiológicos, factores de riesgo, elementos de apoyo diagnóstico, consideraciones terapéuticas y medidas de prevención a fin de aportar en el conocimiento de esta patología, y reducir morbimortalidad en estos pacientes.

*Palabras clave:* enterocolitis; pediatría; cáncer; neutropenia; tiftitis.

### Abstract

Neutropenic enterocolitis (NEC) is a heterogeneous disease of the gastrointestinal tract with systemic response, that corresponds to a severe and life-threatening clinical condition in immunocompromised patients, especially in childhood cancer. The pathologic features are poorly understood, although its multifactorial cause of NEC is well established and it is associated with the cytotoxic effects of the chemotherapy agents used and recognized by the classic triad of fever, neutropenia, and abdominal pain, secondary to gastrointestinal injuries that alters mucosal permeability and helps intramural bacterial invasion. NEC is truly a clinical challenge that requires an early diagnosis and a multidisciplinary approach including basic laboratory and imagological tests in high complexity centers. We present a current review, adding epidemiological aspects, risks factors, diagnostic support elements, therapeutic considerations, and preventive measures in order to provide knowledge of this disease and help to reduce morbidity and mortality associated with it.

*Keywords:* enterocolitis, pediatrics; cancer; neutropenia, typhlitis.

### Introducción

La enterocolitis neutropénica (ECN) define a una entidad clínica también conocida hasta hace unos años como síndrome ileocecal, tiftitis (término acuñado por Wagner en 1970, del griego

*typhlos* = ciego, *itis* = inflamación), tiftenteritis, enteropatía necrosante o colitis neutropénica, y corresponde a una compleja situación clínica, de alto riesgo vital, producto de un intenso trastorno inflamatorio del intestino, principalmente ciego e íleon terminal, característico de pacientes inmunocomprometidos<sup>1-3</sup>.

#### Correspondencia a:

Jorge Kassisse Limongi  
kassissej@gmail.com

Este cuadro clínico fue reconocido inicialmente en pacientes pediátricos tras la incorporación de la quimioterapia para leucemia, presentándose actualmente en pacientes de diferentes grupos etarios con otros procesos oncológicos como linfoma, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y también asociado a otras causas de inmunosupresión como infección por VIH/SIDA, trasplantes de órganos sólidos, trasplantes de precursores hematopoyéticos, uso de radioterapia local y terapia molecular<sup>2,4,5</sup>.

La ECN es una entidad de alta gravedad, con un sustrato fisiopatológico aún en estudio y clásicamente descrita con la triada: fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal, acompañada de neutropenia en el hemograma. Para su diagnóstico se requiere de experiencia médica a fin efectuar una pesquisa precoz de los criterios clínicos y solicitar oportunos estudios imagenológicos para luego del diagnóstico concretar un manejo multidisciplinario<sup>3,4</sup>.

Lamentablemente, en Chile no existen datos, en al menos las últimas dos décadas, respecto de su incidencia ni de la epidemiología de la ECN en pacientes pediátricos. Y si bien es cierto, es una entidad presente en el ámbito de la oncología pediátrica, el objetivo de este trabajo es aportar en una revisión de publicaciones relacionadas a ECN, a fin actualizar el conocimiento y uniformar algunas conductas de manejo de esta grave patología en niños.

## Epidemiología

De incidencia variable, existe una mayoría de reportes enfocados en pacientes adultos. En el año 2005, una revisión sistemática mostró una incidencia acumulada de ECN de 5,3% en pacientes adultos con diferentes neoplasias hematológicas y quimioterapia (QT)<sup>6</sup>. Una de las grandes series publicadas con 188 pacientes, que incluía adultos y niños, entregó una incidencia global de ECN de 16,2% y una mortalidad de 11,7%<sup>7</sup>. Se ha estimado una incidencia muy variable, con rango desde 0,8 a 26% en pacientes oncológicos receptores de QT, cifras posiblemente atribuibles a la heterogeneidad de este cuadro, a los criterios diagnósticos empleados y a la diversidad de la población incluida en los estudios<sup>8</sup>.

Exclusivamente con pacientes pediátricos, existe un bajo número de datos de incidencia. El primer y aparentemente único reporte chileno data de 1988; incluye 8 niños con diagnóstico de tiflitis internados en el Hospital Roberto del Río, entregando una incidencia de 4,6% y una letalidad de 50%<sup>9</sup>.

Entre posteriores publicaciones internacionales de pacientes pediátricos, se encuentra una de 1993 que incluye 24 casos, con una incidencia de 11,6% y letalidad de 8,3%<sup>10</sup>. Otra serie pediátrica retrospectiva publicada en 2011, mostró una incidencia de ECN de 4,48% para pacientes con neoplasias hematológicas vs 0,24% para

pacientes con tumores sólidos en QT<sup>11</sup>. Una publicación mexicana, que abarcó 10 años en una Unidad de Cuidados Intensivos pediátrica (1999-2009), incluyó a 116 pacientes con manejo por ECN de un total de 457 pacientes oncológicos ingresados en ese periodo, objetivando una incidencia de 25% de ECN, 60% de ellos varones, con una tasa de letalidad de 33% siendo leucemia linfoblástica aguda (LLA) la patología de base más frecuente<sup>12</sup>. Un reporte ecuatoriano de 2018 identificó 21 casos en niños con LLA, de los cuales 80,9% eran hombres y con edad promedio 8 años<sup>13</sup>. Según estos trabajos, pareciera que el sexo masculino en edad escolar es el más frecuentemente afectado, lo que se alinea con lo publicado en el año 2009 por otros investigadores, quienes retrospectivamente para un periodo de 5 años, analizaron 40 casos de niños con ECN revelando una incidencia de 6,7% en relación con todos los pacientes oncológicos y de 11,5% en aquellos que recibieron quimioterapia; de ellos, 57% eran de sexo masculino con una edad media de 8,5 años<sup>14</sup>.

La ECN presenta una alta mortalidad, descrita en aproximadamente 50 a 100% según diferentes publicaciones hasta la década del 90, y ha sido informada por estudios de autopsia hasta en 46% de los niños que mueren por leucemia<sup>15,16</sup>; con los actuales avances en diagnóstico y manejo se ha reducido su letalidad de forma sustancial. La mayoría de las muertes son secundarias a complicaciones, destacando entre las más frecuentes la perforación intestinal, la hemorragia intestinal incoercible y la sepsis de difícil manejo<sup>17</sup>.

## Factores de riesgo

Existen algunos factores de riesgo predisponentes y que pudiesen promover una conducta anticipatoria diagnóstica en determinados pacientes al aparecer elementos clínicos que comprometan el tracto gastrointestinal. Entre estos reconocemos los dos más relevantes:

- *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)*: La neutropenia definida como recuento de neutrófilos totales menores de 1.500 céls/ $\mu$ L, está descrita como la condición *sine qua non* para la ECN, aunque la mayoría de las series incluyen pacientes con menos de 500 neutrófilos/ $\mu$ L. Sin embargo, no existe un punto de corte estadístico que pueda predecir a qué valor absoluto de neutrófilos aumenta el riesgo de ECN en forma significativa<sup>12,17</sup>.
- *Quimioterapia y mucositis*: La incidencia de ECN muestra un aparente aumento debido al uso de agentes quimioterápicos, en especial aquellos con capacidad de producir mucositis (reacción secundaria a la QT y/o radioterapia que se caracteriza por la presencia de áreas eritematosas y lesiones ulcerativas en el tracto gastrointestinal, desde la boca al ano) encontrada en hasta 40% de los pacientes con QT y al uso de taxanos (por ej.: paclitaxel)<sup>18-20</sup>.

**Tabla 1. Mucositis oral e intestinal: secuencia de daño (adaptado de referencia 22)**

Fases	Eventos clínicos	Factores involucrados	Impacto en las mucosas
Inflamatoria / vascular	Inducción de citoquinas pro inflamatorias secundaria a la interacción con quimioterápicos citotóxicos y el sistema inmunológico	Macrófagos y monocitos tisulares, interleuquina-1, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, tejido linfoideo gastrointestinal (GALT)	Células epiteliales intactas, enrojecimiento y eritema de la mucosa
Epitelial	Inhibición de la proliferación celular secundaria a fármacos	Coincide con la aparición de la neutropenia	Atrofia de la mucosa y adelgazamiento, fenómeno de apoptosis
Ulcerativa / necrótica	Permeación o traslocación microbiológica y de toxinas al torrente sanguíneo	Microbioma residente de la mucosa oral e intestinal y sus endotoxinas, déficit de IgA secretora y colutorios con antimicrobianos como factores predisponente?	Infección de la submucosa, necrosis y ulceración. Período de enterocolitis.
Curación con recuperación	Reparación progresiva del epitelio (hasta 2-3 semanas después) en paralelo a la mejoría de la carga microbiológica en sangre periférica. La mucosa persiste disfuncional transitoriamente (fenómeno de malabsorción)	Péptidos asociados a mucina (migración celular, diferenciación), factor de crecimiento epidermoide, factor de transformación y crecimiento alfa, interleuquina-11	Restitución de la integridad de la mucosa y remodelamiento de la arquitectura.

Los fármacos quimioterápicos implicados en la ECN por su alto nivel de citotoxicidad incluyen a paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, citarabina, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y daunorrubicina<sup>21</sup>. Se encontró que altas dosis de citarabina, metotrexato y 6-mercaptopurina (como aquellas aplicadas en el tratamiento de leucemias y linfomas linfoblásticos), así como también de ciclofosfamida, vincristina, y etopósido (que generalmente se emplean en menores dosis para el tratamiento de tumores sólidos) son las más frecuentemente reportadas<sup>11</sup>.

El mecanismo de acción, posiblemente atribuible, incluye alteraciones y daño de la mucosa, como aquellas causadas por las antraciclinas o citarabina, o como vincristina que causa hipomotilidad intestinal. Se ha propuesto también que la combinación de estos tratamientos puede favorecer el sobrecrecimiento y traslocación bacteriana, hecho que no sucede de forma aislada y va a la par de la injuria de la mucosa gastrointestinal secundaria a la quimioterapia. Sin embargo, en los pacientes con curso de múltiples fármacos quimioterápicos se hace difícil establecer un agente causal único involucrado<sup>14,21</sup>. En relación con el fenómeno de mucositis, en la Tabla 1 se presenta la secuencia de daño en cuatro fases e impacto específico de daño en las mucosas<sup>22</sup>.

Respecto al tiempo de inicio de los síntomas después de la quimioterapia, los estudios parecen coincidir en que éstos se pueden esperar mayoritariamente durante la tercera semana de quimioterapia (mediana 17 días), lo que pudiese coincidir con el mayor daño de las barreras mucosas, producto del daño citotóxico<sup>14,20</sup>.

También se describe como factor de riesgo el uso de corticosteroides (dexametasona o prednisona) dos sema-

nas previas al inicio de ECN<sup>23</sup>. En la Tabla 2 se resumen algunos factores de riesgo descritos en los diferentes estudios consultados.

A lo anterior, también se agrega como factor de riesgo, el antecedente de infección por *Clostridioides difficile* en pacientes oncológicos. En un estudio que asoció factores de riesgo para ECN, la única variable significativamente estadística fue la historia de infección por *C. difficile* dentro de las 8 semanas previas al diagnóstico de ECN (OR 7,99, IC 95% 1,46-43,7)<sup>24</sup>.

### Etiologías

Varios microorganismos se han identificado como agente único o en infecciones polimicrobianas asociados

**Tabla 2. Factores de riesgo asociados a ECN en niños**

Propios del hospedero	Propios de la farmacoterapia
Sexo masculino	Citarabina (Ara-c)
Pacientes en edad escolar	Ciclofosfamida (CTX)
Quimioterapia dentro de las últimas 3 semanas	Metotrexato (MTX)
Leucemia linfoblástica aguda	Mercaptopurina (6-MP)
Linfoma de Burkitt	Etopósido (VP16)
Receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos	Corticosteroides
Mucositis	

a ECN, por ejemplo: bacilos gramnegativos, cocáceas grampositivas, especies de *Candida* y citomegalovirus<sup>2</sup>. Los agentes más frecuentemente descritos corresponden a: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Streptococcus* del grupo viridans, especies de enterococos, *Bacteroides* spp, *Clostridium* spp y *Candida* spp. Otros agentes reportados, que pudiesen estar asociados a peor pronóstico, son: *Clostridium septicum* y *Stenotrophomonas maltophilia*<sup>3,19</sup>.

Dado que la infección tiene origen en un foco intestinal, la identificación de agentes anaeróbicos estrictos, claramente está subestimada por la escasa búsqueda de forma habitual; tal vez con casuísticas que incluyan hemocultivos para anaerobios estrictos, podamos recuperar y conocer de estos agentes etiológicos. La bacteriemia se identifica en menos de 50% de los pacientes<sup>17</sup>. La fungemia es mucho menos común que la bacteriemia, habitualmente con pesquisa de *C. albicans*; sin embargo, en estudios recientes también se han reportado otras especies de *Candida* como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* u hongos filamentosos como especies de *Aspergillus* y *Trichosporon beigelii*<sup>17,25</sup>.

## Fisiopatología

Con fisiopatología aún no del todo bien establecida y probablemente multifactorial, la teoría más aceptada es que la ECN ocurre como resultado de la permeación bacteriana a través de una mucosa intestinal lesionada y debilitada como resultado de la quimioterapia<sup>3,17</sup>. Los quimioterápicos generan daño directo sobre la mucosa intestinal o pueden predisponer a su distensión y necrosis con posterior alteración de su motilidad, haciéndola más susceptible a infecciones bacterianas desde esa microbiota, especialmente en aquellos pacientes que recientemente han recibido ciclos de antibioterapia de amplio espectro que modifique su microbiota intestinal<sup>4,6,17</sup>.

La destrucción estructural de la mucosa intestinal normal puede ser un efecto directo de la quimioterapia, pero también pudiese coexistir un infiltrado leucémico o linfomatoso o una hemorragia intramural secundaria a trombocitopenia profunda<sup>17</sup>. La combinación de todos los factores de riesgo previamente señalados participa en la generación de edema intestinal, vasodilatación y micro ruptura de la superficie de la mucosa intestinal, siendo este último factor decisivo para la invasión bacteriana intramural<sup>3</sup>.

La condición que relaciona a la neutropenia como factor de riesgo agravante y predisponente, es su participación en la disminución de la protección de la mucosa intestinal, lo cual facilita la invasión bacteriana con posterior necrosis y perforación. Así mismo, eventos como el cambio en la microbiota secundario a la quimioterapia

y aquellos mediados por citoquinas también contribuyen en la patogénesis de la ECN<sup>3,17</sup>.

Con este conocimiento, la historia natural de la ECN correspondería a la siguiente secuencia: daño intestinal asociado a quimioterápicos, existencia de neutropenia (posiblemente asociado o no a infiltración tisular por células neoplásicas tomando a la mucosa más friable y con predisposición a la ulceración) y eventual existencia de disbiosis por uso de antimicrobianos, favoreciendo distensión colónica, congestión vascular y edema, seguido de invasión mono o polimicrobiana intramural con inflamación secundaria, ulceración y finalmente, necrosis mural, con o sin perforación. El infiltrado neoplásico pudiese explicar el por qué algunos pacientes desarrollan ECN previa al inicio de la quimioterapia siendo que la mayoría de los reportes describen que ésta se presenta durante o después de su administración<sup>2,3,26</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico puede ser difícil o retardado en el tiempo<sup>11</sup> y varios son los elementos por considerar para el planteamiento diagnóstico de sospecha (siempre clínico) o confirmación de la ECN, incluyendo aspectos clínicos, laboratorio general, imagenología, y eventualmente histopatológicos, que revisamos a continuación.

### Cuadro clínico

La escena clásica de la ECN consiste en un paciente neutropénico, febril, con historia de haber recibido recientemente (últimas 2-3 semanas) ciclos de quimioterapia intensa o tratamiento inmunosupresor, y presencia de dolor abdominal<sup>3</sup>. Se pueden presentar además anorexia, náuseas y diarrea (disentérica en casos extremos). Con horas de evolución puede existir distensión abdominal (reportada hasta en 66% de los pacientes), signos de irritación peritoneal, presencia de SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) o aspecto séptico, deshidratación, íleo paralítico y deterioro clínico rápidamente progresivo, sugerentes de necrosis y/o perforación intestinal<sup>8,17</sup>. Puede existir un inicio súbito con rápido agravamiento del paciente o evolucionar con el aumento gradual en la intensidad del cuadro.

Respecto a los elementos clínicos debemos considerar que:

- La fiebre eventualmente puede no estar presente, dada la misma neutropenia y la inmunosupresión farmacológica o asociada a la patología de base<sup>8,17</sup>.
- A la palpación abdominal se puede encontrar sensibilidad marcada en el cuadrante inferior derecho, y en un gran porcentaje de los pacientes, el examen físico es anodino. En algunos casos se ha descrito síndrome abdominal compartimental y presencia de ascitis<sup>8</sup>.

- Melena o hematoquecia son formas muy raras de presentación inicial.
- La exploración física a la cavidad oral o la región perianal puede evidenciar mucositis lo que apoyaría el diagnóstico de ECN<sup>3</sup>.

### Imagenología

El apoyo diagnóstico con pruebas de imágenes siempre es un pilar relevante, no sólo para el diagnóstico de la ECN sino en la exclusión inmediata de algunos de sus diagnósticos diferenciales como la apendicitis aguda<sup>27</sup>.

La radiografía simple de abdomen debe obtenerse en proyección postero-anterior, de pie y en decúbito, y puede mostrar signos de neumatos intestinal, hallazgo que tendrá valor diagnóstico de la enfermedad si se acompaña de un cuadro clínico concordante con ECN. De esta misma manera, tiene un alto rendimiento en el diagnóstico de complicaciones como el neumoperitoneo secundario a una perforación intestinal. También pueden verse signos de engrosamiento de la pared intestinal en especial del colon, en el contexto de colitis. Puede observarse también dilatación de asas intestinales y ausencia de gas en el cuadrante inferior derecho del abdomen<sup>17,28</sup>. Considerando que esta es una técnica con baja sensibilidad y especificidad, tiene eventualmente un valor sólo en la evaluación inmediata<sup>4</sup>, y puede ser complementada con ultrasonografía (US) y/o tomografía computada (TC) de abdomen y pelvis según sea la impresión clínica. Es importante destacar que el hallazgo aislado de neumatos intestinal no necesariamente implica ECN.

La US abdominal con estudio Doppler color es una herramienta de gran utilidad, con fácil acceso, alta disponibilidad, bajo costo y se puede efectuar al lado de la cama del paciente. Puede mostrar engrosamiento de la pared intestinal > 3 mm (valor que se considera patológico) apoyando el diagnóstico clínico de ECN; además, permite visualizar neumatos intestinal, edema difuso mesentérico o alrededor de la zona afectada<sup>27</sup>. El compromiso inflamatorio se centra en el ciego, pero se puede extender a porciones contiguas del intestino delgado y colon. La pared engrosada se visualiza hipoecogénica y con flujo vascular conservado, normal o aumentado al Doppler color, con disminución o ausencia de motilidad intestinal en los segmentos afectados y aumento en la ecogenicidad de la grasa mesentérica adyacente<sup>29,30</sup>. Una publicación del año 2001 confirmó que, a través de la evaluación por US, se podría predecir gravedad, ya que, objetivó una tasa de mortalidad de hasta 60% en pacientes con ECN que mostraron un grosor de la pared intestinal mayor a 10 mm en comparación con 4,2% en el grupo con un engrosamiento menor a 10 mm<sup>31</sup>. En este mismo sentido, se reporta que la persistencia del engrosamiento parietal del ciego se asocia con el tiempo de duración de la ECN, y que, en pacientes neutropénicos sin la presentación clínica

clásica, el hallazgo de engrosamiento parietal del ciego con US puede aportar además en un diagnóstico precoz<sup>32</sup>.

La TC es fundamental en descartar complicaciones como son las colecciones inflamatorias, una perforación intestinal y otras causas de dolor abdominal en el hemiabdomen derecho, como colecistitis o apendicitis aguda<sup>28</sup>. Puede ser una prueba indispensable previa a la consideración de la resolución quirúrgica de una ECN<sup>4</sup>. Tiene la desventaja de usar radiación ionizante, lo que es especialmente importante en niños, que son más radiosensibles y están en mayor riesgo de desarrollar complicaciones alejadas en el tiempo por la radiación. Además, es de mayor costo y no está disponible en todos los centros<sup>32</sup>. Se han descrito patrones específicos de engrosamiento intestinal por TC según diferentes patologías gastrointestinales, refiriendo que en la ECN existe un engrosamiento de aproximadamente 7 mm, con un rango de 4 a 15 mm<sup>33</sup>.

En el paciente pediátrico, el seguimiento con imágenes se debiera efectuar con US, evitando la radiación que implica la TC, en especial en niños con historia de múltiples estudios radiológicos previos.

El estudio contrastado de colon no aporta más información y no debería utilizarse en estos pacientes. Además, puede ser riesgoso por la fragilidad de la mucosa intestinal y el riesgo de perforación<sup>34</sup>.

### Laboratorio

La mayoría de los hallazgos son inespecíficos y están relacionados al compromiso y gravedad del paciente. Se han descrito: alteraciones hidroelectrolíticas, principalmente hipokalemia e hipoalbuminemia, además de la trombopenia y, por supuesto, neutropenia observada en la evolución natural de esta entidad<sup>14</sup>. En particular, y relacionado con predictores de sepsis en pacientes con neutropenia febril, debe considerarse como reactantes de fase aguda una valoración de proteína C reactiva (PCR)  $\geq 90$  mg/L y, en caso de contar con ella, medición de IL-8<sup>35</sup>.

Respecto del estudio microbiológico, debe efectuarse estudio con hemocultivos (idealmente, tanto en aerobiosis como en anaerobiosis), coprocultivo y agregando estudio con panel molecular de patógenos entéricos en deposiciones. El resultado del panel molecular en deposiciones debe ser considerado con cautela ya que pudiese identificar a más de un agente y no existir relación directa con el cuadro de ECN.

### Histopatología y visualización directa

La histopatología está descrita como el estándar de oro para el diagnóstico certero de ECN; sin embargo, muchas veces efectuar una colonoscopia está contraindicado por el alto riesgo de complicación secundaria (perforación, hemorragia) debido a lo friable del tejido y la necesidad

de insuflación<sup>36</sup>. Reportes de visualización directa durante procedimientos quirúrgicos de pacientes revelan un aspecto engrosado y edematoso con diversos niveles de ulceración, equimosis y hemorragia de la mucosa intestinal. Algunos pacientes pudiesen presentar exudado fibrinolítico que cubren estas ulceraciones<sup>17,37</sup>.

El diagnóstico anatómo-patológico definitivo de la ECN lo entrega el examen histológico microscópico donde, además de edema de mucosa, submucosa y lámina propia, se evidencia ulceración, congestión con hemorragia focal y necrosis de la mucosa o necrosis transmural, observándose la ausencia de infiltrados agudos inflamatorios, lo que diferencia de la apendicitis aguda en la que es notoria la inflamación neutrofílica en la pared intestinal<sup>14,36</sup>.

En la Tabla 3 se recogen criterios diagnósticos propuestos en dos publicaciones, en que para considerar

un caso como positivo de ECN deberían cumplirse los criterios señalados. Sin embargo, estos criterios no están validados en población pediátrica y no existen acuerdos que establezcan la cantidad de criterios que deben estar presentes para sospechar ECN.

Respecto al diagnóstico diferencial, el tracto gastrointestinal es sitio susceptible y frecuente de infección en pacientes oncológicos e inmunosuprimidos durante la fase de quimioterapia aguda y ocasionalmente en su fase de mantención, especialmente durante los episodios de neutropenia. Algunas entidades clínicas alternativas que descartar son mencionadas en la Tabla 4<sup>38</sup>, existiendo también reportes de la existencia en simultáneo de ECN y apendicitis aguda, uno de los principales diagnósticos diferenciales<sup>39</sup>.

### Manejo y tratamiento específico de la ECN

La ECN es una patología compleja que requiere un manejo multidisciplinario con la intervención de profesionales del área de la oncología, infectología, gastroenterología, cirugía, radiología, medicina intensiva y farmacología clínica, idealmente en una unidad de paciente crítico para su monitorización<sup>3</sup>. Es fundamental un alto índice de sospecha diagnóstica para reducir la frecuencia de complicaciones, de la tasa de mortalidad y, además, instaurar medidas específicas tempranamente<sup>36</sup>.

Los pilares del tratamiento son: reconocimiento precoz, fluidoterapia intravenosa, reposo intestinal, tratamiento antimicrobiano y corrección de otras complicaciones, con eventual tratamiento quirúrgico<sup>2,20</sup>.

#### Manejo general

Las medidas generales incluyen: reposo intestinal, eventual sonda nasogástrica a caída libre, instaurar nutrición parenteral precoz ya que la situación de ayuno suele ser prolongada (más de una semana), y aporte continuo de líquidos vía endovenosa<sup>3,8,23</sup>. El reposo intestinal puede resultar en atrofia de las vellosidades y pérdida de la integridad de las mucosas. Algunos autores consideran mantener el trofismo usando el tracto gastrointestinal, sea vía oral o enteral; esta es una decisión que debe ser individualizada<sup>4</sup>.

Está descrito que el uso de omeprazol y la sonda nasogástrica pudiese permitir la migración de bacterias gramnegativas desde el tracto gastrointestinal al respiratorio complicando aún más este cuadro<sup>4</sup>.

Para corregir la anemia, trombocitopenia y los trastornos de coagulación se utilizan transfusiones de componentes sanguíneos específicos<sup>8</sup>; sin embargo, las transfusiones de granulocitos (no disponible en Chile) y otros factores hematopoyéticos de crecimiento pudiesen tener un impacto negativo en la integridad de la pared

**Tabla 3. Criterios diagnósticos de ECN sugeridos según referencias 6 y 17**

Criterios	Hallazgos	Observaciones
Mayores	Neutropenia profunda al hemograma	Recuento absoluto de neutrófilos < 500 x 10 <sup>9</sup> céls/L asociado a peor evolución clínica
	Fiebre	Temperatura axilar > 38 °C o rectal > 38,5 °C (Puede estar ausente en una minoría de pacientes)
	Engrosamiento de la pared intestinal por ultrasonido o tomografía computada	> 4 mm en cortes transversales en cualquier segmento por ≥ 30 mm de longitud en cortes longitudinales
Menores (no específicos)	Dolor abdominal	Según escala EVA ≥ 3 puntos
	Distensión abdominal	
	Diarrea	
	Hemorragia intestinal baja	

**Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la ECN**

Infeciosas	No infecciosas
Enfermedad por <i>Clostridiodes difficile</i> *	Colecistitis
Apendicitis aguda*	Pancreatitis (por <i>L. asparaginas</i> )
Absceso perianal	Enfermedad de injerto v/s hospedero
Colitis por citomegalovirus	Colitis isquémica
Gastroenteritis aguda	Pseudoobstrucción colónica (síndrome de Ogilvie)
Candidiasis visceral o diseminada	Síndrome de colon irritable
	Infiltración leucémica

\*Principales diagnósticos diferenciales infectológicos a descartar.

intestinal desencadenando fenómenos inflamatorios tras la reconstitución mieloide<sup>17</sup>. El uso de estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) como filgrastim (Neupogen<sup>®</sup>), aunque sin estudios prospectivos en pediatría que avalen su uso en esta condición clínica específica, pudiese ser beneficioso en la recuperación de los neutrófilos<sup>17</sup>, los que estarían indicados en casos de neutropenia profunda con recuento < 100 céls/μL, falla en la corrección de patología primaria, neumonía, hipotensión arterial, falla multiorgánica y patología fúngica invasora<sup>4</sup>.

Se debe considerar la postergación del siguiente ciclo de fármacos antineoplásicos hasta la recuperación total del episodio de ECN y, en caso de establecerse alguna relación directa con algún agente quimioterápico, se propone cambiar éste en el esquema de terapia posterior, de ser posible<sup>17</sup>.

Junto a todas las medidas terapéuticas iniciales, es importante recordar la aplicación de precauciones estándar y de contacto, la toma de exámenes: hemograma, PCR, perfil bioquímico, electrolitos plasmáticos, gases venosos, toma de cultivos (hemocultivos aerobio-anaerobio, cultivos de catéter venosos centrales si están insertos, coprocultivos y urocultivo) y obtener precozmente estudios de imagen según disponibilidad (US o TC abdominal)<sup>17,40</sup>.

### Tratamiento antimicrobiano

El uso precoz de antibioterapia es esencial para el manejo del paciente con ECN. La elección de esta terapia dependerá de la epidemiología observada en cada institución, patrones de susceptibilidad o resistencia antimicrobiana y las características del paciente (uso de antibioterapia previa, otros focos infecciosos)<sup>17</sup>.

En líneas generales, se debe considerar la cobertura de bacilos gramnegativos que incluya *P. aeruginosa* y enterobacteriales, cocáceas grampositivas como *Enterococo* spp y anaerobios estrictos, incluyendo, por ejemplo, como esquema básico de inicio en un paciente estable: amikacina más metronidazol<sup>41</sup>, o considerar la administración de una cefalosporina con actividad anti-pseudomonas más amikacina y metronidazol según sea la condición clínica del paciente<sup>42</sup>. Aunque algunos cursos empíricos con monoterapia que incluya fármacos de segunda línea pudiesen ser efectivos (imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam), se recomienda el uso de terapia asociada y acorde a normativas locales o guías internacionales como la publicada recientemente en diciembre del 2021 por parte de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica<sup>17,43,44</sup>.

Frente a la sospecha de cocáceas grampositivas resistentes, se sugiere agregar vancomicina o linezolid. Ante la presencia de enterobacterias productoras de BLEE, se recomienda indicar carbapenémicos y frente a la presencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas, considerar el uso de colistin<sup>42</sup>. Para efectuar un

ajuste terapéutico, ha de recordarse que la recuperación bacteriana sólo se logra en 40 a 50 % de todos los casos de neutropenia febril<sup>40</sup>.

Con respecto a la cobertura empírica antifúngica desde el inicio del cuadro, no existe recomendación en estos pacientes ya que los hongos corresponderían a aproximadamente 5% de todos los casos de ECN<sup>17</sup>; sin embargo, debe considerarse su administración en caso de persistir la fiebre, la mantención o agravamiento de la enterocolitis, aun recibiendo cobertura adecuada de antimicrobianos por 72 h o más<sup>41,42</sup>.

No existe plazo de terapia antimicrobiana; se recomienda que las medidas de soporte general y los antimicrobianos sean mantenidos hasta evidenciar apirexia, resolución clínica y mejoría de los parámetros inflamatorios, recuperación de la neutropenia y trombocitopenia, retorno de la función gastrointestinal y resolución de la bacteriemia si ésta estuviera presente<sup>8,17,41</sup>.

### Tratamiento quirúrgico

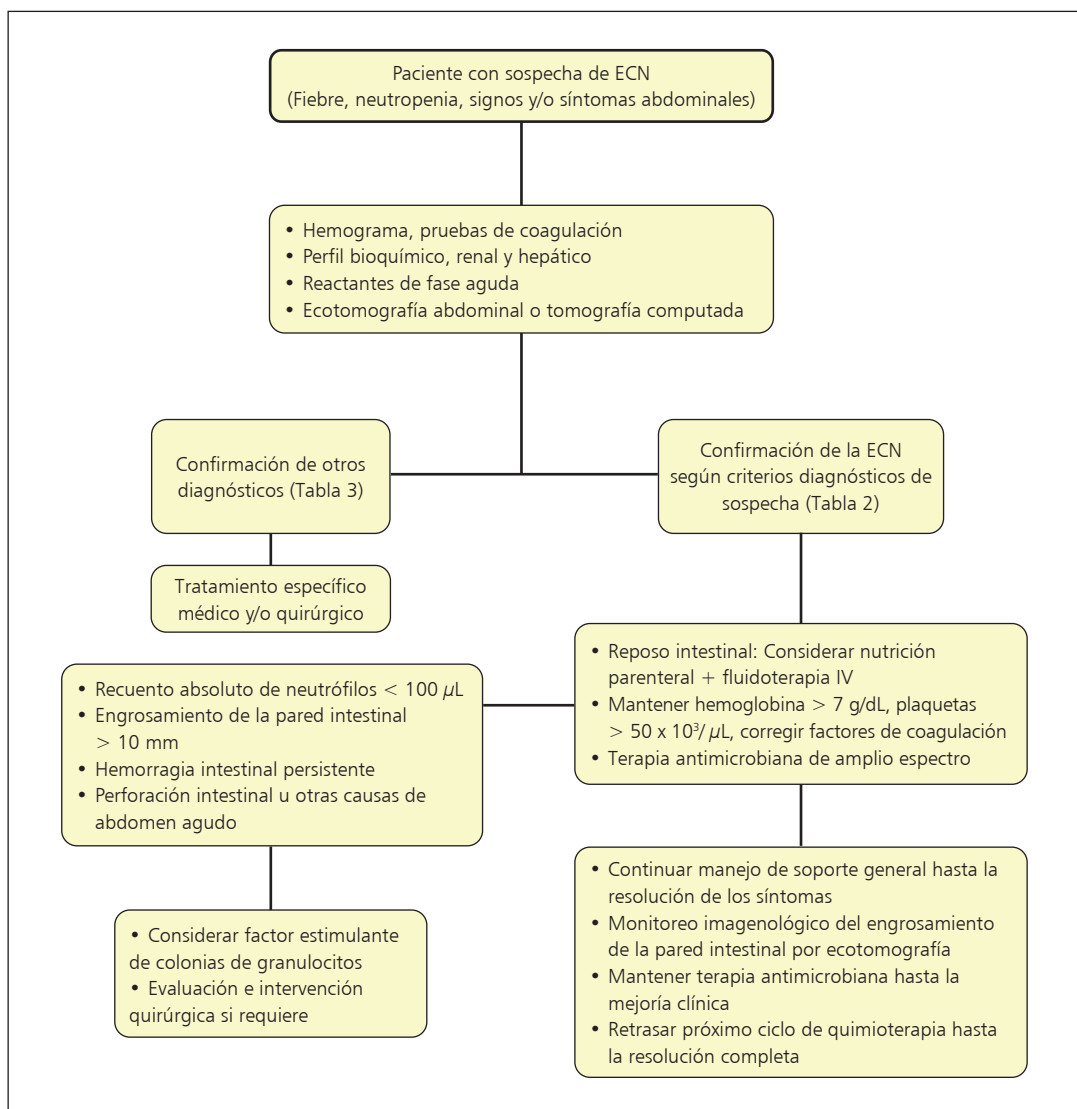
En líneas generales, los oncólogos y cirujanos difieren esta medida terapéutica considerando los riesgos potenciales asociados a la cirugía abdominal considerando la neutropenia o la trombocitopenia; sin embargo, estudios recientes apoyarían, de ser necesaria, la intervención quirúrgica segura<sup>8</sup>. Las indicaciones definitivas para realizar un procedimiento quirúrgico son: perforación intestinal, neumoperitoneo, sangrado gastrointestinal persistente u otra complicación como apendicitis, todas condiciones de peor pronóstico. Como contraparte, se sugiere un manejo conservador cuando estos criterios estén ausentes<sup>3,8,34</sup>.

En caso de hemorragia gastrointestinal baja profusa, se recomienda también considerar, de acuerdo a su disponibilidad, la realización de procedimientos intervencionistas inmediatos como la angiografía con embolización selectiva<sup>3</sup>.

En la Figura 1 se resume la propuesta de tratamiento según lo adaptado de la referencia 17.

### Pronóstico

La ECN es una patología grave con eventuales múltiples complicaciones. La información disponible reporta una tasa de letalidad variable, que bordea el 50%, y alcanzó hasta 100% de los casos en la década de los 80 según hubiese sido la oportunidad de manejo y complicaciones. Su desenlace dependerá del reconocimiento temprano, extensión de la necrosis o la existencia de perforación intestinal y/o sepsis<sup>6</sup>. Distintos estudios han demostrado que la tasa de letalidad resulta significativamente mayor



**Figura 1.** Algoritmo general de manejo y tratamiento.

mientras más engrosada se encuentre la pared intestinal (> 10 mm), afectando negativamente el desenlace<sup>20</sup>.

A medida que aumente la sospecha diagnóstica de los equipos clínicos y se optimice el tratamiento médico y quirúrgico, la incidencia y tasa de letalidad de esta patología seguirán disminuyendo<sup>6</sup>.

### Prevención

El paciente oncológico debe recibir un adecuado y seguro manejo durante su estadía hospitalaria y también en domicilio. En las instituciones de salud se deben aplicar todas las medidas de prevención de infecciones asociadas a la atención de salud y evitar, en la medida de

lo posible, la colonización por agentes nosocomiales de alta resistencia antimicrobiana<sup>21</sup>, considerar y supervisar el cumplimiento de las mejores variables ambientales relacionadas a estructura, procesos clínicos asistenciales, adecuadas unidades de apoyo, manejo de aire y agua en estos pacientes<sup>45</sup>.

El uso de antimicrobianos profilácticos, ya sea por vía oral o parenteral, no tiene indicación validada, especialmente al considerar la emergencia de resistencia antimicrobiana actual<sup>46</sup>.

En relación a la alimentación de los pacientes oncológicos, algunos expertos han propuesto la denominada “dieta neutropénica” a iniciar en pacientes con RAN  $\leq 1.000$  céls/ $\mu$ L, también conocida como “dieta estéril”. Sin embargo, esta dieta no está estandarizada internacio-

nalmente, existiendo gran variabilidad en su ejecución y no hay aún comprobación científica de su beneficio<sup>47-49</sup>. Así también, no existen publicaciones con adecuado diseño que apoyen, con evidencia, la introducción de dietas restrictivas en gluten o lactosa, si bien es una práctica que se observa frecuente y generalmente basada en recomendación de expertos. Por lo anterior, aún parece apropiado mantener la conducta de alimentación segura en pacientes oncológicos apuntando a la inocuidad alimentaria: fomento de la cocción e higiene en su manipulación y conservación<sup>50</sup>.

Respecto de probióticos, éstos continúan siendo controvertidos en muchas patologías de la edad pediátrica, y particularmente, su prescripción en este grupo de pacientes no pareciera ser totalmente inocua. Reportes en neutropénicos, con inflamación multisistémica o en aquellos con extensa lesión del tracto gastrointestinal señalan que pudiese existir riesgo de complicaciones asociadas a su administración ya que usualmente existen alteraciones en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y la permeabilidad de la barrera intestinal<sup>51,52</sup>. Las cepas de *Lactobacillus rhamnosus* son las más habitualmente asociadas a sepsis por probióticos, con menor reporte de *Lactobacillus* sp y de *Bifidobacterium*. Los mecanismos propuestos en la génesis de esta entidad apuntan a un problema del hospedero más que a virulencia de las cepas utilizadas, ya que al existir un intestino poroso y con una mucosa dañada, las bacterias luminales pueden migrar al torrente sanguíneo y en un hospedero inmunosuprimido, causar infección diseminada<sup>51,53</sup>.

Para tratar de responder si los probióticos son eficaces y/o seguros en la prevención de la mucositis, y por lo tanto, actuar como coadyuvantes en la reparación de la mucosa intestinal, una revisión que incluyó 15 estudios, la mayoría ensayos clínicos randomizados con placebo, concluyó que la combinación de *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, y *Saccharomyces boulardii* pudiesen tener algún impacto en la incidencia de esta patología o, al menos, aliviar los síntomas pre o intra quimioterapia, atribuyéndole a los probióticos efectos directos en la atenuación de la disbiosis y en la reducción

de los linfocitos T inducidos por radioterapia<sup>54</sup>. Otro estudio randomizado a grupos con y sin probiótico (*L. rhamnosus*  $5 \times 10^9$  ufc) en pacientes bajo de 17 años de edad, con leucemia aguda, comparó la incidencia de síntomas gastrointestinales en pacientes en quimioterapia de inducción o reinducción, concluyendo que en el grupo con probiótico hubo menor incidencia de síntomas gastrointestinales del tipo diarrea, vómitos, náuseas y constipación, apuntando a que los probióticos cumplen algún rol previo a la instauración de la neutropenia<sup>55</sup>. Aun así, dado la escasa información en este tipo particular de pacientes, y los eventuales riesgos conocidos, pareciera que el uso de probióticos no alcanza consenso para ser incorporados como recomendación generalizada.

### Comentario final

La ECN en pediatría, al menos en el medio nacional chileno, es una entidad poco documentada, de incidencia variable; no obstante, impresiona estar presente en el ámbito clínico de pediatras, oncólogos, infectólogos, intensivistas y radiólogos ya que impacta en morbilidad y mortalidad de niños inmunocomprometidos. La clásica triada de neutropenia, fiebre más compromiso abdominal, es la gran alerta de sospecha que debe motivar a complementar la evaluación con laboratorio general e imagenológico, e iniciar un rápido soporte con monitoreo, manejo general y antimicrobianos. Por lo anterior, el diagnóstico oportuno y la aplicación de protocolos específicos para su estudio y manejo resultan fundamentales. Como se mencionara antes, recientemente en esta revista (diciembre 2021) se publicó una guía de manejo de los episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer que, estamos convencidos, servirá de ayuda para la toma de decisiones. A nivel país, quizás estructurar una vigilancia y caracterización de los episodios de ECN en pediatría encabezado por nuestro PINDA (Programa Infantil de Drogas Antineoplásicas, dependiente del Ministerio de Salud), pudiese dar información local de alto valor para intervenciones alineadas a favor de la mejora continua de atención en este grupo de pacientes.

### Referencias bibliográficas

- Murray M, López R, Rodríguez J, Villafruela C, Bonilla A, Bello R. Enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer: nuestra casuística y revisión de la literatura. *Bol Pediatr* 2008; 48: 128-36. [http://www.sccalp.org/boletin/204/BolPediatr2008\\_48\\_128-136.pdf](http://www.sccalp.org/boletin/204/BolPediatr2008_48_128-136.pdf)
- Moya E, Fernández L, Medina V. Enterocolitis neutropénica o tiflitis: causa de abdomen agudo en paciente neutropénico. *RAPD Online*. 2018; 41(3):159-61. <https://www.sapd.es/revista/2018/41/3/10>.
- Qasim A, Nahas J. Neutropenic enterocolitis (Typhlitis); StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, EEUU 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869058/>
- Rodrigues F, Dasilva G, Wexner S. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(1):42-7. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.42.
- García G, Corona S, Mendez S, del Rey G, Pérez R. Bacterias oportunistas y microbiota en niños con leucemia y enterocolitis neutropénica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013; 51(4): 424-7. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745490013>.
- Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schmidt-Wolf IG, Sauerbruch T, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol*. 2005 Jul; 75(1): 1-13. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00442.X.
- Rizzatti M, Brandalise S, de Azevedo A,

- Pinheiro V, Aguiar S. Neutropenic enterocolitis in children and young adults with cancer: prognostic value of clinical and image findings. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27: 462-70. doi: 10.3109/08880018.2010.489934.
- 8.- Inga E, Badireddy M. Neutropenic enterocolitis. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, EEUU 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644483/>
- 9.- Bravo M, Tordecilla J, Emparanza E, Campbell M, Vildosola J. Enterocolitis ileocecal aguda (tiflitis) en pacientes con neutropenia asociada a quimioterapia. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59 (6); 369-73. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-4106198800600005>.
- 10.- Sloas M, Flynn P, Kaste S, Patrick C. Typhlitis in children with cancer: A 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 484-90. doi: 10.1093/cid/17.3.484.
- 11.- Li K, Zheng S, Dong K, Gao Y, Wang H, Liu G, Gao J, et al. Diagnosis and outcome of neutropenic enterocolitis: experience in a single tertiary pediatric surgical center in China. *Pediatr Surg Int*. 2011; 27(11):1191-95. doi: 10.1007/s00383-011-2938-9.
- 12.- Muñoz M, Márquez H, Zárate P, Márquez M. Experiencia de diez años de la enterocolitis neutropénica en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2014; 35: 381-7. <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v35n5/v35n5a4.pdf>
- 13.- González A, Valarezo G, Alvarado D, Jiménez F, Bonilla A, L Espín. Enterocolitis neutropénica en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda con recaída o refractariedad de su enfermedad de base, durante el periodo 2016-2017. *Oncología (Ecuador)* 2018; 28(1): 9-21. doi: <https://doi.org/10.33821/257>.
- 14.- Mullassery D, Bader A, Battersby A J, Mohammad Z, Jones E L L, et al. Diagnosis, incidence, and outcomes of suspected typhlitis in oncology patients-experience in a tertiary pediatric surgical center in the United Kingdom. *J Pediatr Surg* 2009; 44(2): 381-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.094.
- 15.- Katz J, Wagner M, Gresik M, Mahoney J, Fernbach D. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990; 15(65): 1041-47. doi: 10.1002/1097-0142(19900215)65:4<1041::aid-cnrcr2820650433>3.0.co;2-a.
- 16.- Durán-Pérez E, Lujano-Nicolás L, Ornelas-Escobedo E, Abdo-Francis J. Enterocolitis neutropénica. *Rev Med Hosp Gen Mex*, 2010; 73(3): 202-8. <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-pdf-X0185106310902851>
- 17.- Neshler L, Rolston K V. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(5): 711-7. doi: 10.1093/cid/cis998.
- 18.- Cuevas M, Echeverría E, Díaz C, Cuevas J. Tratamiento de la mucositis oral en pacientes oncológicos. Revisión de la literatura y experiencia en el Hospital General de México. *Int. J. Odontostomat*. 2015; 9 (2): 289-94. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2015000200016>.
- 19.- Moran H, Yaniv I, Ashkenazi S, Schawartz M, Fisher S, Levy I. Risk factors for typhlitis in pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Sep; 31(9): 630-4. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b1ee28.
- 20.- Portugal R, Nucci M. Typhlitis (neutropenic enterocolitis) in patients with acute leukemia: a review. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10(2): 169-74. doi: 10.1080/17474086.2017.1280389.
- 21.- Castagnola E, Ruberto E, Guarino A. Gastrointestinal and liver infections in children undergoing antineoplastic chemotherapy in the years 2000. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5853-66. doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5853.
- 22.- Blijlevens N, Donnelly J, De Pauw B. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(12): 1269-78. doi: 10.1038/sj.bmt.1702447.
- 23.- Shafey A, Ethier M-C, Traubici J, Naqvi A, Sung L. Incidence, risk factors, and outcomes of enteritis, typhlitis, and colitis in children with acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 35(7): 514-7. doi: 10.1097/MPH.0b013e31829f3259.
- 24.- El-Matary W, Soleimani M, Spady D, Belletrutti M. Typhlitis in children with malignancy: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33(3): e98-100. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181eda606.
- 25.- Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Schmitz V, Rabe C, Pauls K, et al. Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systematic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adult patients. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 35. doi: 10.1186/1471-2334-6-35.
- 26.- Ortega M, Jiménez D, Hinojosa A, Díaz E, Rodríguez F. Colitis neutropénica. *Med Int Mex* 2018; 34(3): 412-7. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1909>.
- 27.- Handa A, Nozaki T, Makidono A, Okabe T, Morita Y, Fujita K, et al. Pediatric oncologic emergencies: Clinical and imaging review for pediatricians. *Pediatr Int*. 2019; 61(2): 122-39. doi: 10.1111/ped.13755.
- 28.- Altinel E, Yarali N, Isik P, Bay A, Kara A, Tunc B. Typhlitis in acute childhood leukemia. *Med Princ Pract* 2012; 21:36 -9. doi: 10.1159/000331587.
- 29.- Dietrich C, Hermann S, Klein S, Braden B. Sonographic signs of neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12(9): 1397-402. doi: 10.3748/wjg.v12.i9.1397.
- 30.- Singh G, Adams M. Typhlitis. 2020. Reference article, Radiopaedia.org. (consultado el 20 Oct 2021). Disponible en: <https://radiopaedia.org/articles/2234>.
- 31.- Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti M, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 756-61. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.756.
- 32.- McCarville M, Adelman C, Li C, Xiong X, Furman W, Razzouk BI, et al. Typhlitis in childhood cancer. *Cancer*. 2005; 104(2): 380-7. doi: 10.1002/cncr.21134.
- 33.- Kirkpatrick I, Greenberg H. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology*. 2003; 226: 668-74. doi: 10.1148/radiol.2263011932.
- 34.- Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, et al. Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPIILF). *Ann Intensive Care*. 2016; 6(1): 90. doi: 10.1186/s13613-016-0189-6.
- 35.- Santolaya M, Álvarez A, Avilés C, Becker A, King A, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(6): 538-43. doi: 10.1097/INF.0b013e3181673c3c.
- 36.- Xia R, Zhang X. Neutropenic enterocolitis: A clinico-pathological review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2019; 10(3): 36-41. doi: 10.4291/wjgp.v10.i3.36.
- 37.- Sachak T, Arnold M, Naini B, Graham R, Shah S, Cruise M, et al. Neutropenic enterocolitis: new insights into a deadly entity. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(12): 1635-42. doi: 10.1097/PAS.0000000000000517.
- 38.- Fernández-Sarmiento J, Casas C, Godoy J. Enterocolitis neutropénica en niños. *Archivos de Medicina*. 2017; 13(3): 10. doi: 10.3823/1365.
- 39.- Alioglu B, Avci Z, Ozcay F, Arda S, Ozbek N. Neutropenic enterocolitis in children with acute leukemia or aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2007; 86: 364-68. doi: 10.1532/IJH97.E0739.

- 40.- Zimmer A J, Freifeld A G. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract.* 2019; 15(1): 19-24. doi: 10.1200/JOP.18.00269.
- 41.- Sundell N, Boström H, Edenholm M, Abrahamsson J. Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. *Acta Paediatr* 2012; 101: 30812. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02465.x.
- 42.- Santolaya M, Álvarez A, Bidart T, Morales J, González C. Parte IV. Terapia antimicrobiana en pacientes con cáncer y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos. *Rev Chil Infect.* 2019; 36(2): 167-78. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000200167>.
- 43.- Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52(4): e56-e93. doi: 10.1093/cid/cir073.
- 44.- Santolaya M E, Contardo V, Torres J P, López-Medina E, Rosanova M T, Álvarez A M, et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38(6): 857-909. <https://revinf.cl/index.php/revinf/article/view/1316/694>.
- 45.- Rabagliati R, Catalán P, Rabello M, Ajenjo M, Zubieta M. Parte II. Variables del ambiente hospitalario que inciden en el riesgo de infecciones de pacientes con cáncer y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos: Diseño, procesos asistenciales, calidad microbiológica del aire y agua. *Rev Chil Infect.* 2019; 36(2): 126-38. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000200126>.
- 46.- Calitri C, Ruberto E, Castagnola E. Antibiotic prophylaxis in neutropenic children with acute leukemia: Do the presently available data really support this practice? *Eur J Haematol.* 2018; 101: 721-7. doi: 10.1111/ejh.13162.
- 47.- Juberlirer S. The benefit of the neutropenic diet: fact or fiction? *Oncologist* 2011; 16: 704-7. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0001.
- 48.- Sonbol M B, Firwana B, Diab M, Zarzour A, Witzig T E. The effect of a neutropenic diet on infection and mortality rates in cancer patients: a meta-analysis. *Nutr Cancer* 2015; 67(8): 1230-8. doi: 10.1080/01635581.2015.1082109.
- 49.- Moody K, Baker R, Santizo R, Olmez I, Spies J, Buthman A, et al. A randomized trial of the effectiveness of the neutropenic diet versus food safety guidelines on infection rate in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2018 Jan; 65(1). doi: 10.1002/pbc.26711.
- 50.- Ministerio de Salud de Chile. Inocuidad de Alimentos. 8 de octubre de 2015. <https://www.minsal.cl/inocuidad-de-alimentos/> Accedido 29 enero 2022.
- 51.- Kothari D, Patel S, Kim S. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomed Pharmacother.* 2019; 111: 537-47. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.104.
- 52.- Velasco N. Barrera intestinal del paciente crítico: realidades y tendencias. *Rev Med Chile.* 2006; 134: 1033-9. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006000800014>.
- 53.- Vahabnezhad E, Brian A, Joyce L, Alexander D. Lactobacillus bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(5): 437-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e318279abf0.
- 54.- Picó-Monllor J, Mingot-Ascencao J. Search and selection of probiotics that improve mucositis symptoms in oncologic patients. A systematic review. *Nutrients.* 2019; 11(10):2322. doi: 10.3390/nu11102322.
- 55.- Reyna-Figueroa J, Barrón-Calvillo E, García-Parra C, Galindo-Delgado P, Contreras-Ochoa C, Lagunas-Martínez A, et al. Probiotic supplementation decreases chemotherapy-induced gastrointestinal side effects in patients with acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019; 41(6):468-72. doi: 10.1097/MPH.0000000000001497.