

**EFICACIA DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS  
EN EL MANEJO DE LA ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA EN PEDIATRÍA.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**CAROLINA CASAS ANILLO**

**JESSICA FLECHAS AFANADOR**

**Universidad del Rosario**

**Facultad de Medicina, Postgrado en Pediatría**

**Bogotá, Colombia**

**2012**

**EFICACIA DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS  
EN EL MANEJO DE LA ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA EN PEDIATRÍA.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**CAROLINA CASAS ANILLO**

**JESSICA FLECHAS AFANADOR**

Revisión sistemática presentada como requisito parcial para optar por el título de:

**Especialista en Pediatría**

**Tutor: Dr. Jaime Fernández Sarmiento.**

Director Post-grado Cuidado Intensivo Pediátrico. Universidad del Rosario

**Universidad del Rosario**

**Facultad de Medicina, Postgrado en Pediatría**

**Bogotá, Colombia**

**2012**

***DEDICATORIA***

*A nuestros padres, por haber contribuido en el desarrollo de nuestra carrera.*

## **AGRADECIMIENTOS**

- Jaime Fernández Sarmiento, MD. Pediatra Intensivista, Jefe unidad de cuidado intensivo pediátrico - Fundación Cardio-Infantil. Director Post-grado Cuidado Intensivo - Universidad del Rosario. Pediatra Intensivista - Instituto Nacional de Cancerología.
- Javier Godoy, MD. Pediatra Intensivista, Jefe unidad de cuidado intensivo pediátrico - Instituto Nacional de Cancerología y Pediatra Intensivista - Fundación Cardio-Infantil.
- Hernando Mulett, MD. Pediatra Intensivista - Fundación Cardio-Infantil e Instituto Nacional de Cancerología.
- Otto González, MD. Pediatra Intensivista - Fundación Cardio-Infantil e Instituto Nacional de Cancerología.

## **RESUMEN**

### **Antecedentes**

La enterocolitis neutropénica es una complicación que se presenta en niños tratados con quimioterapia. Se ha propuesto dentro del manejo el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos. Sin embargo, no se ha realizado una revisión sistemática para evaluar su eficacia.

### **Objetivo**

Determinar la eficacia del uso del factor estimulante de colonias de granulocitos en el manejo de la enterocolitis neutropénica.

### **Metodología**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con búsqueda de ensayos clínicos a través de las bases de datos Pubmed, Cochrane, Embase, Ovid y Bireme.

Como límites se tuvieron los idiomas inglés y español y la publicación entre los años 1996 y 2012. Se planteó la realización del análisis de calidad empleando la valoración del riesgo de sesgo propuesta por la Colaboración Cochrane. Se planteó la realización de un meta-análisis de la literatura.

### **Resultados**

No se encontraron estudios que exploraran el uso del factor estimulante de colonias en niños y adolescentes con enterocolitis neutropénica.

### **Conclusión**

No es posible emitir un juicio de valor positivo o negativo sobre la eficacia del factor en el manejo de la enterocolitis neutropénica en niños o adolescentes. No existe evidencia que

evalúe el uso del factor estimulante de colonias en el paciente pediátrico con enterocolitis neutropénica.

**Palabras clave:** Enterocolitis neutropénica, colitis, tiflitis, cáncer, neutropenia, niños

## **ABSTRACT**

### **Background**

Neutropenic enterocolitis is a complication that occurs in children receiving chemotherapy. It has been proposed the use of granulocyte colony-stimulating factor as a treatment. However, no systematic reviews have been developed to assess its effectiveness.

### **Objective**

To determine the efficacy of the use of granulocyte colony-stimulating factor handling neutropenic enterocolitis.

### **Methodology**

We conducted a systematic review of the literature with clinical trials search through the databases Pubmed, Cochrane, Embase, Ovid and Bireme. As limits were English and Spanish and publication between 1996 and 2012. We proposed to perform a quality analysis using the Cochrane Collaboration's recommendation. It was raised performing a meta-analysis of literature.

### **Results**

No available studies that explore the effectiveness of colony-stimulating factor in children and adolescents with neutropenic enterocolitis were found.

### **Conclusion**

We can not make a judgment of positive or negative factor in the effectiveness of the management of neutropenic enterocolitis in children or adolescents. We have no evidence

to evaluate the use of colony-stimulating factor in pediatric patients with neutropenic enterocolitis.

**Keywords:** Neutropenic enterocolitis, colitis, typhlitis, cancer, neutropenia, child

## Tabla de contenido

ABSTRACT .....	6
LISTA DE FIGURAS .....	10
LISTA DE TABLAS .....	11
1. JUSTIFICACIÓN.....	12
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
3. OBJETIVOS.....	14
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	14
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	14
4. MARCO TEÓRICO .....	15
4.1 INTRODUCCIÓN.....	15
4.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	15
4.3 ETIOLOGÍA.....	17
4.4 FISIOPATOLOGÍA .....	18
4.5 MANIFESTACIONES CLINICAS.....	19
4.6 ABORDAJE CLINICO .....	20
4.7 HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS .....	20
4.8 APROXIMACION INICIAL, ESTABILIZACION Y TRATAMIENTO.....	23
5. METODOLOGIA .....	28
5.1 CRITERIOS PARA CONSIDERAR LA INCLUSIÓN DE ESTUDIOS.....	28
5.1.1 Tipos de estudios.....	28
5.1.2 Tipos de participantes .....	28
5.1.3 Tipo de intervenciones .....	29
5.1.4 Desenlaces.....	29
5.2 METODOS DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS .....	30
5.2.1 Búsqueda a través de bases de datos.....	30



5.2.2	Palabras clave y estrategias de búsqueda.....	30
5.2.3	Otras Fuentes de búsqueda.....	33
5.3	RECOLECCION Y ANALISIS DE LOS DATOS.....	33
5.3.1	Selección de los estudios.....	33
5.3.2	Extracción y manejo de la información.....	34
5.3.3	Calidad y riesgo de sesgo en los estudios.....	34
5.3.4	Medición del efecto del tratamiento.....	35
5.3.5	Manejo de los datos perdidos.....	35
5.3.6	Evaluación de la heterogeneidad.....	36
5.3.6	Evaluación del sesgo de publicación.....	36
5.4	CONTROL DE SEGOS.....	36
5.5	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	38
5.6	CONSIDERACIONES ETICAS.....	38
6.	RESULTADOS.....	39
6.1	BUSQUEDA E IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS.....	39
7.	DISCUSIÓN.....	39
7.1	BUSQUEDA E IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS.....	42
7.2	EFEECTO DEL TRATAMIENTO.....	43
7.3	PROCESO DE CONSTRUCCIÓN DE LA EVIDENCIA.....	46
7.4	LIMITACIONES DE ESTA REVISIÓN.....	46
8.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	46
9.	BIBLIOGRAFIA.....	48

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fisiopatología de la Enterocolitis Neutropénica.....	18
Figura 2. Diagrama de flujo de la revisión.....	40

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Series de casos de EN en pediatría.....	16
<b>Tabla 2.</b> Imágenes diagnósticas en EN.....	21
<b>Tabla 3.</b> Metas para estabilización inicial.....	24
<b>Tabla 4.</b> Indicaciones de manejo quirúrgico en EN.....	27
<b>Tabla 5.</b> Tipo de sesgo y control.....	38
<b>Tabla 6.</b> Resultados de la búsqueda según base de datos.....	40
<b>Tabla 7.</b> Características de identificación de los estudios.....	43
<b>Tabla 8.</b> Aspectos básicos de los estudios.....	44
<b>Tabla 9.</b> Desenlaces y medidas de asociación.....	45

## 1. JUSTIFICACIÓN

La enterocolitis neutropénica es una complicación que se presenta en los niños con cáncer tratados con quimioterapia que puede conducir rápidamente a condiciones clínicas que producen la muerte (1). La incidencia de esta entidad clínica ha sido reportada entre el 1% y el 5% de los niños y supone un deterioro adicional al estado de salud del paciente que pone en riesgo su vida (2).

Aunque el manejo de la enterocolitis neutropénica se enfoca en el manejo del deterioro cardiovascular y el uso de antibióticos de alto espectro algunos de ellos terminan por desarrollar complicaciones que requieren del manejo quirúrgico (3). La mortalidad relacionada con esta complicación ha sido reportado como de hasta el 50% motivo por el cual aún se justifica la búsqueda de nuevas herramientas que busquen disminuir la mortalidad y la aparición de complicaciones graves en el niño (4).

El factor estimulante de colonias de granulocitos ha mostrado a través de experiencias particulares y en estudios en niños con neutropenia que puede ser útil en el manejo de la enterocolitis mejorando los desenlaces clínicos, paraclínicos y disminuyendo la mortalidad (5). Sin embargo, se desconoce la eficacia real del factor en el manejo de esta entidad, tampoco se han realizado revisiones sistemáticas que aborden en este tema.

Los resultados que arroja esta revisión sistemática permiten identificar posibles vacíos conceptuales en este tema y sirven de base para la discusión del grupo clínico de la Universidad sobre su aplicación dentro del tratamiento de la enterocolitis neutropénica. Por otra parte este documento se constituye en punto de partida para el desarrollo de nuevos trabajos de investigación en este campo.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El factor estimulante de colonias de granulocitos viene siendo utilizado con mayor frecuencia en el manejo de los pacientes con cáncer por su papel biológico en la estimulación de la proliferación y supervivencia de los neutrófilos los cuales se ven afectados por los manejos quimioterapéuticos (6). Uno de los problemas de la aplicación del factor es la poca experiencia, limitada evaluación a largo plazo e interrogantes sobre la eficacia, seguridad e inmunogenicidad del factor en los pacientes en los cuales se emplea y, en particular, en los pacientes que desarrollan la enterocolitis neutropénica (7).

Cada vez es más aceptado el uso de los factores estimulantes de colonias en diversas entidades clínicas en el manejo de pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia (8). Esto hace que se presuma la eficacia del uso del factor en el manejo de la enterocolitis neutropénica aunque no existe una revisión sistemática previa que permita conocerla.

A través de esta revisión sistemática se intentó dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Según la mejor evidencia clínica disponible, es eficaz el factor estimulante de colonias de granulocitos en el manejo del paciente pediátrico con enterocolitis neutropénica?

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Realizar una revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos controlados para determinar la eficacia del uso del factor estimulante de colonias de granulocitos en el manejo de la enterocolitis neutropénica.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Realizar una búsqueda sistemática de la literatura para identificar la evidencia existente del uso del factor estimulante de colonias de granulocitos en el manejo de la enterocolitis neutropénica.

Clasificar los estudios según su diseño metodológico.

Realizar el análisis de calidad de los estudios incluidos.

Analizar los indicadores de efecto del tratamiento y realizar el análisis combinado.

## **4. MARCO TEÓRICO**

### **4.1 INTRODUCCIÓN**

La enterocolitis neutropénica (EN) también llamada tiflitis, síndrome ileocecal o enteropatía necrozante, es una enfermedad inflamatoria que involucra el íleon terminal, ciego, con o sin compromiso del colón y con alto riesgo de necrosis y perforación (9, 10). Por consenso el término más correcto es el de enterocolitis neutropénica, dado que describe la localización, que no es exclusiva del ciego así como la patogenia del proceso. Se caracteriza por fiebre, dolor abdominal y aumento del grosor de la pared intestinal en el contexto del paciente neutropénico. Se ha descrito típicamente en pacientes con leucemias después de la quimioterapia. Sin embargo, se ha encontrado en otras condiciones como linfomas, mieloma, anemia aplásica, SIDA, trasplante de médula ósea u órganos sólidos e incluso en el debut de procesos oncológicos antes de cualquier tratamiento (11).

### **4.2 EPIDEMIOLOGÍA**

Actualmente hay pocos datos sobre la incidencia, factores de riesgo y pronóstico de la enterocolitis neutropénica en niños (12). En Colombia se desconoce la incidencia de la enfermedad ya que los pocos estudios disponibles se limitan a la población adulta. Las series reportadas entre 1993-2009 describen incidencias entre 1.7-16.2% (Ver tabla 1).

**Tabla 1. Series de casos de EN en pediatría**

<b>Tabla 1. Series de casos de Enterocolitis Neutropénica en Pediatría</b>				
<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Casos</b>	<b>Incidencia</b>	<b>Mortalidad</b>
Sloas <sup>16</sup>	1993	24	11.6%	8.3%
Schllater <sup>11</sup>	2002	12	-	8.3%
McCarville <sup>13</sup>	2005	83	2.5%	2.5%
Hobson <sup>20</sup>	2005	8	1.7%	0%
Rizzati <sup>21</sup>	2007	188	16.2%	11.7%
Mullassery <sup>22</sup>	2009	40	11.6%	0%
Moran <sup>12</sup>	2009	42	5%	0%

Se espera que esta incidencia vaya en aumento por el uso creciente de regímenes de quimioterapia más intensivos, el aumento en la supervivencia de estos pacientes, y por la optimización de las estrategias diagnósticas (uso sistemático de ecografía y/o TAC abdominal). La incidencia varía según el tipo de neoplasia a tratarse. Se ha descrito más frecuentemente en pacientes que reciben quimioterapia para leucemias agudas y menor incidencia en quienes recibieron quimioterapia para tumores sólidos (13). En pediatría se ve con mayor frecuencia en la leucemia aguda, en especial de estirpe mieloide (40-60%) (14-17), durante la terapia de inducción.

La mortalidad descrita en las series publicadas hasta el 2009 oscila entre el 0-11.7%, siendo más frecuente en mujeres (18). La principal causa de muerte se debe a perforación intestinal y sepsis (19).



### **4.3 ETIOLOGÍA**

Dada la gran variedad de microorganismos que se han aislado, no se puede definir un agente causal específico, se podría considerar una probable etiología polimicrobiana. Katz y cols (9) reportaron bacteremia en 84% de los pacientes con EN y fungemia solo en el 16%. Moran y cols encontraron bacteremia en el 23% de los casos (12). En pacientes intervenidos quirúrgicamente se han aislados bacilos Gram negativos, cocos Gram positivos, enterococos, *Clostridium spp* y citomegalovirus. Los hongos (*Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*) son causa de EN hasta en 6.2% de los casos (23, 24).

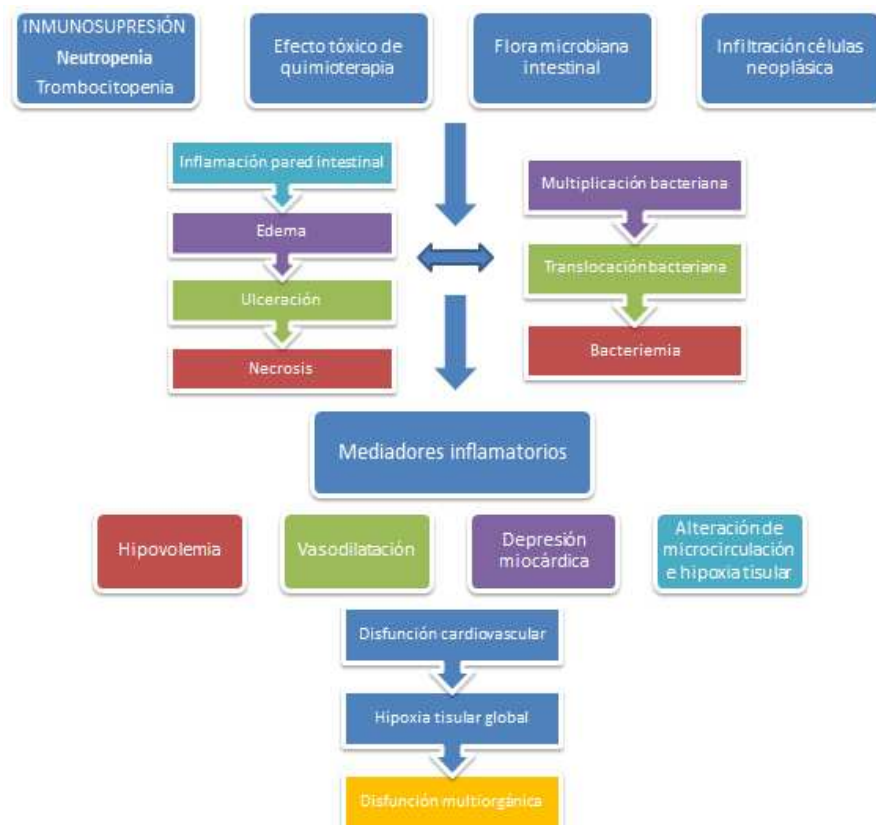
#### **Factores predisponentes**

Moran y cols, en su serie de 42 pacientes encontraron que la EN fue más frecuente en aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda y linfoma de Burkitt. Los factores de riesgo encontrados con mayor significancia estadística fueron: mucositis, historia de trasplante de médula ósea y antecedente de quimioterapia 2 semanas previas al evento (12). En otras series, una edad mayor de 16 años al momento del diagnóstico de cáncer, también se consideró como factor de riesgo para EN (25).

A pesar que se ha buscado una asociación entre el tipo de quimioterapia recibida y la aparición de EN, no se ha logrado demostrar en ninguna serie una asociación estadísticamente significativa con ningún medicamento (25).

#### 4.4 FISIOPATOLOGÍA

El ciego es la porción del intestino que más frecuentemente se afecta por su distensibilidad y flujo sanguíneo limitado (24, 27), le siguen el colon ascendente y descendente, íleon y otras partes del intestino delgado (19). Ver Figura 1.



**Figura 1. Fisiopatología de la Enterocolitis Neutropénica.**

El desarrollo de la enfermedad parece resultar de la combinación de múltiples factores: los efectos citotóxicos de los fármacos quimioterápicos, neutropenia, trombocitopenia y en algunos casos infiltración neoplásica de la pared intestinal (que durante el tratamiento

quimioterápico lleva a ulceración) lo que resulta en disrupción de la mucosa intestinal. Todos estos factores facilitan la multiplicación de bacterias y producción de endotoxinas a nivel local, con subsecuente bacteremia, necrosis y hemorragia (27).

Macroscópicamente, el primer cambio consiste en la aparición de edema en la mucosa intestinal que llega a comprometer toda la pared, facilitando el desarrollo de hipoperfusión. Luego, aparecen ulceraciones mucosas, hemorragia focal y necrosis transmural que finalmente favorecen la translocación bacteriana y la perforación intestinal (19).

Microscópicamente, se evidencia edema, ausencia de leucocitos en la pared intestinal, congestión vascular de la mucosa y en algunos casos necrosis focal o extensa acompañada de hemorragia a nivel de la submucosa, colonización bacteriana y en ocasiones colonización por hongos (9, 28).

#### **4.5 MANIFESTACIONES CLINICAS**

En la práctica puede ser difícil diferenciar la EN de otras condiciones gastrointestinales infecciosas y no infecciosas. Los síntomas a menudo se presentan 10 a 14 días después del inicio de la quimioterapia (19). Un paciente con neutrófilos absolutos menores de 500/mm<sup>3</sup> con dolor abdominal y fiebre es muy probable que curse con EN. Los signos y síntomas más comunes en pediatría de acuerdo a una de las series más grandes (McCarville y cols) son: dolor abdominal (91%), fiebre (84%), distensión (82%), náuseas (75%), diarrea (72%), vómito (68%) y disminución de los ruidos intestinales (62%), en algunos casos indistinguible de la apendicitis. A pesar de lo anterior, la sintomatología es tan variada que estudios postmortem revelan hallazgos de colitis en 10-26% de los pacientes con leucemia aguda sin haber presentado manifestaciones clínicas claras (29, 30). Dentro de los hallazgos paraclínicos Moran y cols reportaron hipokalemia, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia, como las alteraciones bioquímicas más frecuentes en pacientes con EN.

#### **4.6 ABORDAJE CLINICO**

Se ha considerado que dada la forma de presentación y la rápida progresión de la enfermedad no es fácil llegar a un diagnóstico temprano. Es por esto que debe hacerse una detallada historia clínica haciendo especial énfasis en las manifestaciones gastrointestinales, tiempo de evolución y datos de última quimioterapia recibida.

En el examen físico se deben buscar signos de hipoperfusión tisular; alteraciones del sensorio y del llenado capilar, taquicardia ó diferencias entre pulsos centrales y periféricos, como los primeros signos sugestivos de choque compensado y que requieren intervención inmediata. El hallazgo de hipotensión en niños es un signo tardío de choque.

Al mismo tiempo, debe realizarse un tamizaje de infección que incluya hemograma para evaluar la severidad de la neutropenia, anemia y trombocitopenia. Es imprescindible contar con marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, procalcitonina, y en algunos centros IL-8. Deben tomarse hemocultivos, electrolitos, función renal y hepática.

#### **4.7 HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS**

En general la estabilidad hemodinámica del paciente es de suma importancia para escoger la modalidad de imagen a utilizar; la TAC de abdomen contrastada (imagen de elección) y la ecografía abdominal son el pilar del diagnóstico imagenológico. La radiografía de abdomen tiene utilidad limitada ya que muestra hallazgos inespecíficos.

Los pacientes capaces de tolerar el transporte a la exploración por TAC se beneficiarán de una modalidad de imagen más detallada en comparación con el ultrasonido. La TAC también ayudar a reducir el diagnóstico diferencial mediante la caracterización de la extensión y la naturaleza de la lesión. Los pacientes hemodinámicamente inestables pueden

entonces beneficiarse de un diagnóstico rápido con ultrasonido, el cual se puede realizar a la cabecera del paciente (24).

Dentro de los hallazgos imagenológicos descritos en la tabla 2, el grosor de la pared intestinal se ha utilizado como criterio diagnóstico para EN. Gorchluter y Dávila consideran que un diámetro de pared intestinal mayor de 4 mm es sugestivo de enterocolitis, incluso en la edad pediátrica. McCarville y cols consideran en este grupo etario un espesor anormal mayor de 3 mm.

**Tabla 2. Imágenes diagnósticas en EN. (31-35)**

<b>Técnica</b>	<b>TAC abdomen contrastada</b>	<b>Ecografía de abdomen total</b>
<b>Utilidad</b>	Permite diagnóstico diferencial. Orienta manejo (médico vs quirúrgico)	Permite diagnóstico rápido en pacientes con inestabilidad hemodinámica que no pueden ser llevados a TAC.
<b>Hallazgos</b>	Engrosamiento focal o difuso de pared intestinal, colección líquida, cambios inflamatorios en tejidos blandos pericecales, nodularidad mural, ascitis, neumatosis intestinal.	Engrosamiento de pared intestinal, colección líquida, ascitis.

<b>Limitaciones</b>	Altas dosis de radiación ionizante. Riesgo de nefrotoxicidad por medio de contraste. Necesidad de sedación en niños pequeños. Puede sobrestimar el engrosamiento de la pared intestinal. Falsos negativos 15%.	Observador dependiente. Hallazgos para definir pronóstico son controvertidos. Falsos negativos 23%.
---------------------	--	---

Gorchluter y cols (36) proponen los siguientes criterios diagnósticos, no validados en pediatría:

1. Fiebre
2. Dolor abdominal
3. Evidencia de engrosamiento de pared intestinal mayor de 4 mm en medición transversal, sobre más de 30 mm en medición longitudinal, por US o TAC, en cualquier segmento.

#### **Definiciones de caso para EN (37)**

##### **Confirmado:**

Detección de microorganismos patógenos dentro de la luz intestinal después de resección quirúrgica o presencia de microorganismos patógenos en circulación sistémica y/o peritoneo, con evidencia imagenológica de neumatosis, engrosamiento o necrosis hemorrágica por TAC abdominal o inspección quirúrgica del ciego.

##### **Probable:**

Manifestaciones clínicas compatibles y evidencia imagenológica de edema de pared intestinal, neumatosis o necrosis hemorrágica en la pared del ciego o colon ascendente, sin confirmación microbiológica o quirúrgica.

##### **Posible:**

Manifestaciones clínicas compatibles sin evidencia imagenológica de edema de pared intestinal del ciego o colon ascendente, sin confirmación microbiológica o quirúrgica.

## **4.8 APROXIMACION INICIAL, ESTABILIZACION Y TRATAMIENTO**

Los niños con sospecha clínica de EN necesitan una aproximación rápida que permita la estabilización de constantes vitales para favorecer una adecuada perfusión tisular, enfocando el acercamiento inicial de manejo en miras a evaluar el estado de hidratación, detectar precozmente signos de choque y realizar una reanimación hídrica vigorosa con metas y objetivos claros para la primera hora de intervención y las siguientes 6 horas. Dentro de los pilares fundamentales del manejo conservador se encuentra el reposo intestinal, la sonda nasogástrica, el inicio temprano de antibióticos empíricos y por supuesto la analgesia. A continuación describiremos cada uno de los aspectos planteados para el tratamiento.

### **1. Monitoreo**

Se deben registrar las constantes vitales e idealmente conectar al paciente a un monitor para vigilancia permanente de ritmo cardíaco y sus alteraciones. Es indispensable la administración de oxígeno por sistema de alto flujo que optimice el aporte, ya que es muy frecuente que los niños con EN debuten en estado de choque ya sea hipovolémico (por pérdidas digestivas aumentadas) o séptico. De la misma manera debe garantizarse la presencia al menos de dos accesos venosos periféricos de gran calibre y tan pronto como sea posible asegurar un acceso venoso central, sin que este sea un obstáculo o retrase el inicio de soporte inotrópico (38).

### **2. Estabilización**

Se buscará ofrecer bolos de cristaloides isotónicos a necesidad indicando bolos de 20 cc/kg (puede requerir cuatro, cinco o más) hasta la aparición de signos de sobrecarga (hepatomegalia o crépitos en la auscultación) o que se alcance una mejor perfusión tisular. Existen otros objetivos primarios en la estabilización inicial que deben alcanzarse rápidamente (Ver tabla 3).

**Tabla 3. Metas para estabilización inicial.** *Dat de refs [39]*

<b>Tabla 3. Metas para estabilización inicial</b>
Mejorar presión de perfusión tisular y evitar progresión del cuadro clínico
Normalizar FC y TAS
Indique bolos de cristaloides. Se debe colocar una dosis de 20 cc/kg hasta 60 cc/kg o hasta que aparezcan crépitos o hepatomegalia. Luego coloque líquidos de base con cristaloides.
Vigile hipoglicemia en menores de 2 años. No ponga soluciones dextrosadas a menos de que exista Dxt menor a 60 mg/dl.
Las primeras seis horas busque adecuada saturación venosa central de oxígeno (> 70% y buen índice cardíaco (3,3-6,6l/min/1,73).No retrase el inicio de inotrópicos.

### **3. Reposo intestinal**

En la literatura revisada no hay recomendaciones sobre el tiempo de ayuno o un periodo fijo de reposo intestinal. Schlatter y cols describen en su serie de 12 pacientes con EN, ayuno hasta por 12 días, con una media de duración de 7 días. Se debe orientar al clínico por la severidad y extensión de la EN, en algunos centros se espera un reposo de 48 horas después de la resolución de los síntomas principales con un buen control de la estabilidad hemodinámica.

Se ha considerado que la recuperación de la función gastrointestinal se correlaciona con la resolución de la neutropenia. En niños manejados de manera conservadora, el 100% de los



pacientes recolectados toleraban la alimentación enteral en los primeros 9 días después de la resolución de la neutropenia, pero aún no existe consenso al respecto de cuál puede ser el mejor tiempo de ayuno para estos pacientes (40).

#### **4. Manejo dietario**

La prevalencia de malnutrición en pacientes pediátricos hospitalizados está bien establecida e implica mayor estancia hospitalaria y mortalidad. En los niños críticamente enfermos que ingresan a la unidad de cuidado intensivo con diagnóstico de EN, se recomienda un tamizaje para identificar la pre-existencia de desnutrición y definir riesgo. Con esta valoración se desarrollará el plan de cuidado o soporte parenteral que amerite, dado que estarán sin vía enteral por un periodo estimado de 5 a 7 días en casos no complicados. Se deben estimar los requerimientos energéticos con las ecuaciones comúnmente utilizadas en pediatría, en caso de no contar con calorimetría indirecta (41).

Una adecuada nutrición parenteral es esencial para prevenir el estado hipermetabólico y soportar mecanismos de defensa para mejorar el pronóstico global de estos pacientes. Se debe considerar el uso de glutamina, ya que este es un aminoácido esencial involucrado en el transporte de nitrógeno y en la regulación del estado ácido base a nivel de la mucosa intestinal (41,42).

#### **5. Antibióticos**

La mayoría de información acerca del tratamiento de la EN se basa en estudios descriptivos o retrospectivos sobre experiencia clínica. Dentro del manejo médico y las recomendaciones antibióticas para pacientes con EN, la Guía de la Sociedad Americana de Infectología recomienda cubrir los gérmenes más comúnmente asociados en esta patología, principalmente los gérmenes Gram positivos y Gram negativos como la *Pseudomonas spp*, *Clostridium difficile* y especies fúngicas como *Candida spp* (43).

La monoterapia con piperacilina tazobactam o carbapenémicos son una buena opción para EN, reservando estos últimos para gérmenes BLEE (+). Cuando se decide utilizar terapia combinada, el esquema cefepime con metronidazol es muy popular por su amplio espectro y cubrimiento contra gérmenes anaerobios. Dentro del tratamiento combinado la escogencia de otro betalactámico con acción anti-pseudomona con un aminoglucósido es una alternativa favorable que debe considerarse a la luz de la condición clínica del paciente.

La duración del esquema antibiótico debe basarse en la resolución de los signos clínicos de infección y la recuperación del conteo leucocitario (24).

## **6. Factor estimulador de colonias de granulocitos**

El factor estimulante de colonias de granulocitos es un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción de los neutrófilos. Con la producción del factor estimulante recombinante ha sido posible el tratamiento de diferentes entidades clínicas que cursan con neutropenia bien sea como complicación del tratamiento con quimio-radioterapia o bien en el curso de una entidad clínica como la anemia aplásica, neutropenia cíclica o la agranulocitosis congénita (44).

Se ha planteado el uso de estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes adultos con neutropenia profunda, falla multiorgánica y neumonía acompañada de infección fúngica invasiva (45).

Existe evidencia que ha sugerido la utilidad del uso del factor en el manejo profiláctico de la neutropenia en pacientes sometidos a quimioterapia (46), sin embargo, existe controversia sobre su aplicación en pacientes en curso de clínico de una enterocolitis neutropénica.

Una revisión sistemática previa exploró la eficacia del uso del factor recombinante en la prevención de la neutropenia febril inducida por la quimioterapia. En ella se encuentra que el uso del factor estimulante se relaciona con una menor proporción de pacientes con neutropenia febril RR 0.51 IC 95% 0.41, 0.62 (47).

#### 7. Manejo Quirúrgico (Ver tabla 4).

**Tabla 4. Indicaciones de manejo quirúrgico en EN. (45, 48, 49)**

<b>Tabla 4. INDICACIONES DE MANEJO QUIRÚRGICO</b>
<b>Perforación intestinal</b>
<b>Obstrucción intestinal</b>
<b>Sangrado persistente a pesar de corrección de coagulopatía</b>

## **5. METODOLOGIA**

En esta sección se presentan los métodos que se siguieron para realizar la revisión sistemática de la literatura.

### **5.1 CRITERIOS PARA CONSIDERAR LA INCLUSIÓN DE ESTUDIOS**

En esta sección se presentan los criterios de inclusión de los estudios.

#### **5.1.1 Tipos de estudios**

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados publicados en idiomas inglés y español. Estudios publicados entre el 1 de enero de 1996 y el 20 de agosto del 2012.

#### **5.1.2 Tipos de participantes**

Se incluyeron estudios con pacientes entre 1 mes y 18 años de edad con diagnóstico de enterocolitis neutropénica. Se incluyeron pacientes con clasificación diagnóstica de caso posible, caso probable y caso confirmado como ya fue mencionado en el marco teórico. Se incluyeron pacientes de cualquier raza.

### **5.1.3 Tipos de intervenciones**

El uso del factor estimulante de colonias de granulocitos por cualquier vía de administración y dosificación. Se incluyeron estudios con los siguientes grupos de comparación:

1. Factor estimulante de colonias de granulocitos versus no intervención

### **5.1.4 Desenlaces**

Se tuvieron en cuenta los siguientes desenlaces:

#### **Desenlace primario**

Proporción de mortalidad

#### **Desenlaces secundarios**

Conteo de neutrofilos

Días de hospitalización

Desarrollo de perforación intestinal

Desarrollo de sepsis

Proporción de reacciones adversas

## **5.2 METODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS**

En esta sección se presentan los métodos para la búsqueda de la bibliografía.

### **5.2.1 Búsqueda a través de bases de datos**

La búsqueda se realizó a través de las siguientes bases de datos:

1. Pubmed
2. Cochrane Library-Cochrane - Central Register of Controlled Trials
3. Embase
4. Ovid
5. Bireme

### **5.2.2 Palabras clave y estrategias de búsqueda**

La búsqueda fue realizada teniendo en cuenta las palabras clave (MeSH) y la pregunta PICOT: En pacientes en edad pediátrica con enterocolitis neutropénica, el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos puede reducir la mortalidad, días de hospitalización, aparición de complicaciones o mejorar el conteo leucocitario?

<b>Población</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Desenlaces</b>	<b>Tipo de estudio</b>
Niños y adolescentes con enterocolitis neutropénica	Factor estimulante de colonias de granulocitos	No tratamiento	Mortalidad Conteo leucocitario Perforación intestinal Días de hospitalización	Ensayos clínicos aleatorizados

Población: 1. Child, 2. Infant, 3. Neutropenic Enterocolitis 4. Typhlitis, 5. Colitis, 6. Cancer

Intervención/Comparación: 7. Granulocyte Colony-Stimulating Factor, 8. Colony-Stimulating Factors

Desenlace: 9. Mortality, 10. Leukocyte Count, 11. day care, 12. intestinal perforation

Tipo de estudio: 13 Randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp. AND NOT (review tutorial.pt. OR search.tw. OR review academic.pt. OR selection criteri:.tw.)

Se siguieron las siguientes estrategias de búsqueda:

PUBMED: 1. (1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6) AND (7 OR 8) AND 9, 2. (1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6) AND (7 OR 8) AND 10, 3. (1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6) AND (7 OR 8) AND 11, 4. (1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6) AND (7 OR 8) AND 12 AND 13

COCHRANE LIBRARY: 3 AND 7, 3 AND 8, 4 AND 7, 4 AND 8, 5 AND 7, 5 AND 8, AND 13

OVID: 1. (1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6) AND (7 OR 8) AND 9, 2. (1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6) AND (7 OR 8) AND 10, 3. (1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6) AND (7 OR 8) AND 11, 4. (1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6) AND (7 OR 8) AND 12 AND 13

Embase: 1 AND 7 AND 9, 1 AND 7 AND 10, 1 AND 7 AND 11, 1 AND 7 AND 12, 1 AND 8 AND 9, 1 AND 8 AND 10, 1 AND 8 AND 11, 1 AND 8 AND 12, 2 AND 7 AND 9, 2 AND 7 AND 10, 2 AND 7 AND 11, 2 AND 7 AND 12, 2 AND 8 AND 9, 2 AND 8 AND 10, 2 AND 8 AND 11, 2 AND 8 AND 12, 3 AND 7 AND 9, 3 AND 7 AND 10, 3 AND 7 AND 11, 3 AND 7 AND 12, 3 AND 8 AND 9, 3 AND 8 AND 10, 3 AND 8 AND 11, 3 AND 8 AND 12, 5 AND 7 AND 9, 5 AND 7 AND 10, 5 AND 7 AND 11, 5 AND 7 AND 12, 5 AND 8 AND 9, 5 AND 8 AND 10, 5 AND 8 AND 11, 5 AND 8 AND 12, 6 AND 7 AND 9, 6 AND 7 AND 10, 6 AND 7 AND 11, 6 AND 7 AND 12, 6 AND 8 AND 9, 6 AND 8 AND 10, 6 AND 8 AND 11, 6 AND 8 AND 12 AND 9 AND 13

Para la base de datos en español (Bireme) se emplearon los descriptores DeCS equivalentes.



Bireme: 1 AND 7 AND 9, 1 AND 7 AND 10, 1 AND 7 AND 11, 1 AND 7 AND 12, 1 AND 8 AND 9, 1 AND 8 AND 10, 1 AND 8 AND 11, 1 AND 8 AND 12, 2 AND 7 AND 9, 2 AND 7 AND 10, 2 AND 7 AND 11, 2 AND 7 AND 12, 2 AND 8 AND 9, 2 AND 8 AND 10, 2 AND 8 AND 11, 2 AND 8 AND 12, 3 AND 7 AND 9, 3 AND 7 AND 10, 3 AND 7 AND 11, 3 AND 7 AND 12, 3 AND 8 AND 9, 3 AND 8 AND 10, 3 AND 8 AND 11, 3 AND 8 AND 12, 5 AND 7 AND 9, 5 AND 7 AND 10, 5 AND 7 AND 11, 5 AND 7 AND 12, 5 AND 8 AND 9, 5 AND 8 AND 10, 5 AND 8 AND 11, 5 AND 8 AND 12, 6 AND 7 AND 9, 6 AND 7 AND 10, 6 AND 7 AND 11, 6 AND 7 AND 12, 6 AND 8 AND 9, 6 AND 8 AND 10, 6 AND 8 AND 11, 6 AND 8 AND 12 AND 9 AND 13

### **5.2.3 Otras Fuentes de búsqueda**

Se realizó una búsqueda adicional a través de la base de datos de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

## **5.3 RECOLECCION Y ANALISIS DE LOS DATOS**

En esta sección se presentan los métodos empleados para recolectar la información y realizar su análisis.

### **5.3.1 Selección de los estudios**

Se realizó revisión pareada de los títulos y resúmenes de los artículos que arrojó la búsqueda. Se identificaron los criterios de inclusión y se descargaron los artículos que los

cumplían. En caso de existir dudas sobre si un artículo cumplía con los criterios de inclusión se obtuvo el documento completo para evaluar si se incluía.

### **5.3.2 Extracción y manejo de la información**

Las variables a tener en cuenta fueron: revista, año de publicación, número de participantes, edad promedio de los participantes, sexo, criterios de inclusión y exclusión en el estudio, diagnóstico de los pacientes, dosis y esquema de manejo, grupo control, desenlaces clínicos y paraclínicos.

Para el manejo de la información se emplearon los programas Microsoft Excel versión 2007 y Review Manager versión 5.0 para Windows.

### **5.3.3 Calidad y riesgo de sesgo en los estudios**

Se planteó la aplicación de las recomendaciones para la evaluación del riesgo de sesgos propuestas por la colaboración Cochrane (50). Los parámetros que fueron tenidos en cuenta por la Colaboración son:

- Método de aleatorización
- Enmascaramiento o cegamiento de la asignación
- Cegamiento de los participantes
- Pérdidas y seguimiento de los sujetos de estudio
- Reporte de los desenlaces presentados
- Otras fuentes de error

Para cada artículo se revisarían cada uno de los ítems anteriores y se calificaron de acuerdo a tres categorías: si, cuando el ítem era descrito y el método utilizado era adecuado (en el caso del seguimiento corresponderá a pérdidas de sujetos menores al 20%), no, cuando no se mencionaba o el método era inadecuado (para el ítem seguimiento fueron pérdidas mayores al 20%) o sin claridad.

Se consideraron tres categorías de estudios según el riesgo de sesgos: baja probabilidad de sesgos cuando en todos los ítems anteriores se obtuviera una calificación de SI, probabilidad moderada de sesgos cuando en uno o más de los ítems fueran rotulados como SIN CLARIDAD y alta probabilidad de sesgos cuando uno o más ítems se hayan rotulado como NO.

#### **5.3.4 Medición del efecto del tratamiento**

Para desenlaces dicotómicos se presentaron los resultados como riesgos relativos con intervalos de confianza del 95% o diferencias de riesgos con sus intervalos de confianza al 95%. Para desenlaces continuos se utilizó la diferencia del promedio con sus intervalos de confianza al 95% o diferencia promedio del peso del estudio con sus intervalos de confianza al 95%. La diferencia promedio estandarizada se utilizó cuando se mida el mismo desenlace con técnicas diferentes.

#### **5.3.5 Manejo de los datos perdidos**

La información de los datos perdidos fue conseguida a través del contacto a los autores del estudio por correo electrónico, se espero la respuesta por un plazo de hasta 15 días. Se empleó para el análisis el principio de intención de tratar.

### **5.3.6 Evaluación de la heterogeneidad**

Cuando existiera heterogeneidad clínica entre los ensayos se realizó un análisis por subgrupos. Se planteó el uso del test Chi cuadrado y el cálculo del estadístico I cuadrado para cuantificar la heterogeneidad de los ensayos incluidos en la revisión. Se consideró que existía heterogeneidad si el resultado del I cuadrado era mayor del 50% o la prueba Chi cuadrado fue significativa. Cuando no existiera evidencia de heterogeneidad se realizó el meta-análisis usando el modelo de efectos fijos. Cuando existió heterogeneidad significativa se empleó el modelo de efectos aleatorios.

### **5.3.6 Evaluación del sesgo de publicación**

Se planteó la realización del análisis del sesgo de publicación mediante la construcción de una gráfica de embudo.

## **5.4 CONTROL DE SESGOS**

Para minimizar el efecto que pueden tener los diferentes tipos de sesgos a los cuales es susceptible la revisión sistemática se incluyeron métodos de control de sesgos específicos. Ver tabla 5.

**Tabla 5. Tipo de sesgo y control**

<b>Tipo de sesgo</b>	<b>Control</b>
Sesgo de publicación	Evaluación por gráfica de embudo
Sesgo de selección	Se han establecido criterios claros de inclusión y exclusión de estudios y la forma de análisis y manejo de la información
Sesgo confirmatorio	Los criterios de inclusión previamente establecidos estaban dirigidos a evitar la inclusión de artículos con un único efecto del tratamiento.
Sesgo de información	Se estableció previamente una metodología para el análisis de la información.
Sesgo de accesibilidad	Se incluyeron bases de datos para la búsqueda bibliográfica que incluyen gran parte de la literatura mundial.
Calidad metodológica	Aplicación de escala de riesgo de sesgos y análisis de sensibilidad

## **5.5 CRITERIOS DE EXCLUSION**

Se planteó la exclusión de aquellos estudios que tuvieran pérdidas de más del 50% de la información sobre los desenlaces y de estudios con deficiencia en la calificación de calidad (alto riesgo de sesgos).

## **5.6 CONSIDERACIONES ETICAS**

La resolución 8430 del año 1993 establece el marco de normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, clasifica este estudio de revisión sistemática de la literatura como una **INVESTIGACIÓN SIN RIESGO** dado que es un estudio que utiliza **fuentes de información secundaria (artículos ya publicados)** y por ende, el investigador no modifica ni interviene sobre variables biológicas, fisiológicas, psicológicas y/o sociales en sujetos de estudio.

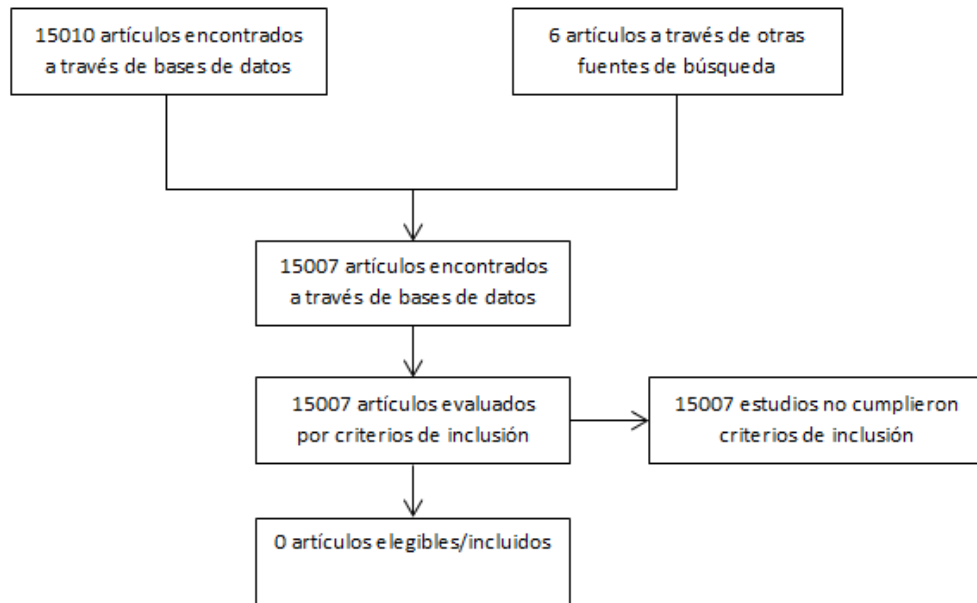
## **6. RESULTADOS**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para evaluar la eficacia del uso del factor estimulante de colonias de granulocitos en el manejo de la enterocolitis neutropénica.

### **6.1 BUSQUEDA E IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura médica. La búsqueda a través de bases de datos y otras fuentes de búsqueda no permitió identificar evidencia sobre el uso del factor estimulante en el manejo de pacientes con enterocolitis.

A través de bases de datos se identificaron 1198 resultados y por registro de ensayos clínicos 6 artículos. De ellos se incluyeron dos estudios que aunque no estudiaban el uso del factor estimulante en pacientes con enterocolitis neutropénica, si lo hacían en niños en riesgo de desarrollarla. La figura 2 es el diagrama de flujo PRISMA de la revisión.



**Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA**

Las estrategias de búsqueda empleadas mostraron diferentes perfiles de sensibilidad y especificidad para el hallazgo de resultados. La tabla 5 presenta los resultados totales obtenidos por estrategia discriminados según la base de datos utilizada.

**Tabla 6. Resultados de la búsqueda según base de datos**

Pubmed	Embase	Ovid	Bireme	Cochrane
3647	10430	931	0	2

Llama la atención que en la base de datos latinoamericana no se documentaron resultados en ninguna de las estrategias de búsqueda empleadas. Por otra parte, Embase fue la base de datos donde se documentó una mayor cantidad de resultados.



No se realizó análisis de calidad, efecto del tratamiento, heterogeneidad teniendo en cuenta que no se incluyó ningún artículo. No se realizó análisis del sesgo de publicación por cuando no se documentaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión.

## **7. DISCUSIÓN**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para documentar y analizar la evidencia existente sobre el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos en el manejo de la enterocolitis neutropénica en el paciente en edad pediátrica. En esta sección se discutirán los resultados.

### **7.1 BUSQUEDA E IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS**

La metodología propuesta en esta revisión se basó en la inclusión de las bases de datos más importantes en el campo de la medicina a nivel mundial. Las bases de datos incluidas se reconocen como eficientes y necesarias en el momento de realizar una revisión sistemática de la literatura (51, 52).

Pubmed es la base de datos más grande del mundo agrupando a más de 3600 revistas y el 80% de la literatura médica publicada en todo el mundo, Embase incluye un número similar de revistas muchas de ellas no indexadas en Pubmed, Cochrane es el principal registro de ensayos clínicos, Ovid incluye más de 200 revistas y Bireme es la base de datos de las revistas latinoamericanas. En ese sentido se ha propuesto que la sola inclusión de las bases de datos Pubmed y Cochrane podría ser suficiente para la realización de esta revisión sistemática. Sin embargo, se corre el riesgo de sobreestimar el efecto del tratamiento por sesgos que aún no han sido estudiados a profundidad (53). Por este motivo la búsqueda se propuso en cinco bases de datos diferentes y cubriendo una extensa proporción de la evidencia disponible en la actualidad.

## 7.2 EFECTO DEL TRATAMIENTO

Ante la ausencia de evidencia a favor o en contra del uso del factor estimulante de colonias de granulocitos no puede emitirse ningún juicio de valor sobre su eficacia en el manejo de niños con enterocolitis neutropénica.

En el proceso de búsqueda bibliográfica se documentaron tres estudios que exploraron el uso del factor estimulante de colonias como herramienta para prevenir complicaciones del uso de la quimioterapia; ninguno de estos estudios cumplió con los criterios de inclusión por evaluar su uso en complicaciones diferentes a la enterocolitis neutropénica.

Se presentan estos hallazgos en esta discusión para ilustrar el efecto del factor estimulante en otras indicaciones relativamente similares, pero no fueron incluidos en la sección de resultados ya que ninguno de estos estudios cumple con el criterio de inclusión-indicación enterocolitis neutropénica.

Dos de estos son reportes de un ensayo clínico realizado en pacientes con leucemia mieloide aguda y uno en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. La tabla 6 presenta las características de estos estudios.

**Tabla 7. Características de identificación de los estudios**

<b>Autor principal</b>	<b>Año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Referencia</b>
Lehrnbecher T	2007	Ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado fase III	54
Creutzig U	2006	Ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado fase III	55
Welte K	1996	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado fase III	56

Dentro de los problemas de calidad se encuentra la ausencia de aplicación de técnicas de cegamiento y la falta de cálculo del tamaño muestral. La tabla 8 resume estas características.

**Tabla 8. Aspectos básicos de los estudios**

<b>Pacientes</b>	<b>Intervenciones</b>	<b>Tiempo seguimiento</b>	<b>Calidad</b>	<b>Referencia</b>
Leucemia mieloide aguda	Factor estimulante (n=134) vs no factor (n=138)	5 años	Sin cegamiento	54
Leucemia mieloide aguda	Factor estimulante (n=161) vs no factor (n=156)	5 años	Sin cegamiento	55
Leucemia linfoblástica aguda	Factor estimulante (n=17) vs no factor (n=17)	104 semanas	Bajo tamaño muestral. No cegamiento	56

Sólo un estudio (56) reporta un beneficio estadísticamente significativo del uso del factor estimulante de colonias. Sin embargo el estudio tuvo un bajo tamaño muestral y calculó el beneficio sobre el total de ciclos. En los otros dos estudios (54, 55) no se reportan beneficios con el uso del factor estimulante de colonias.

La tabla 9 presenta el resumen de los desenlaces y su medida de asociación. Esta información se presenta para ilustrar el efecto del uso del factor estimulante en pacientes con cáncer para indicaciones relativamente similares, sin embargo, ninguno de estos estudios exploró el efecto sobre la enterocolitis neutropénica, objeto de esta revisión sistemática.

**Tabla 9. Desenlaces y medidas de asociación**

<b>Desenlace</b>	<b>Ref</b>	<b>n</b>	<b>Medida</b>	<b>Valor IC95%</b>
Episodios de neutropenia febril	54	317	RR	1,05 [0,83, 1,32]
Respuesta completa	54	304	RR	0,91 [0,68, 1,22]
Pacientes con neutropenia <500/inducción	55	272	RR	1,00 [0,89, 1,13]
Pacientes con neutropenia <500/Alta dosis	55	272	RR	0,97 [0,86, 1,08]
Pacientes con neutropenia < 20.000/inducción	55	272	RR	1,06 [0,95, 1,18]
Pacientes con trombocitopenia < 20.000/alta dosis	55	272	RR	0,99 [0,89, 1,09]
Pacientes con infección severa grado 3/4	55	246	RR	1,09 [0,80, 1,49]
Pacientes con infección severa grado 3/4-inducción	55	242	RR	1,03 [0,67, 1,59]
Pacientes con infección severa grado 3/4-Alta dosis	55	238	RR	1,25 [0,76, 2,06]
Ciclos con neutropenia febril	56	258	RR	0,48 [0,29, 0,80]

Ref: Referencia, RR: riesgo relativo

En estos resultados puede apreciarse que no existe evidencia contundente que permita recomendar el uso profiláctico del factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes en edad pediátrica con cáncer que están siendo tratados con quimioterapia.

### **7.3 PROCESO DE CONSTRUCCIÓN DE LA EVIDENCIA**

La evidencia científica se construye a través de la realización de estudios en lo posible de la mejor calidad, en el caso del conocimiento médico, a través de ensayos clínicos que permiten realizar metaanálisis que aportan el mayor nivel de evidencia posible.

Es habitual que los estudios iniciales no sean del mayor nivel de evidencia, al contrario, se comienza con la presentación de casos, series de casos, estudios de cohortes o de casos y controles (57). Sin embargo, durante el proceso de búsqueda de la literatura no se encontraron tampoco referencias de series de casos u otros estudios de mayor nivel de evidencia sobre el uso del factor estimulante en la enterocolitis neutropénica. Es posible que estos no existan o se encuentren dentro de la literatura gris no identificada en esta revisión.

### **7.4 LIMITACIONES DE ESTA REVISIÓN**

Una de las limitaciones de esta revisión es que es posible que no se haya tenido acceso a toda la literatura gris. Sin embargo se incluyó la búsqueda en el registro público de ensayos clínicos más importante del mundo, se considera que todos los ensayos clínicos deberían ser registrados antes de ser realizados en un base de datos (buena práctica clínica), por este motivo puede asumirse que en caso de existir un ensayo clínico de calidad estaría por lo menos registrado.

Otra limitación de esta revisión fue la restricción de años e idiomas de publicación. Sin embargo, en el momento de realizar la búsqueda y tratar de identificar los artículos a incluir no se identifico ninguno en otro idioma o año de publicación que cumpliera con los criterios de inclusión de esta revisión.

## **8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

No existe evidencia sobre el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos en el manejo de niños y adolescentes con enterocolitis neutropénica.

No es posible emitir un juicio de valor positivo o negativo sobre la eficacia del factor estimulante de colonias de granulocitos para la indicación enterocolitis neutropénica.

Es necesario comenzar el proceso de construcción de evidencia sobre el uso del factor en esta entidad clínica. Este proceso puede comenzarse a través de la realización de estudios observacionales y posteriormente de ensayos clínicos de buena calidad. Se recomienda la realización de estudios de tipo series de caso para documentar los resultados observables con el uso del factor estimulante de colonias en pacientes con enterocolitis neutropénica.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24 (3): 577-84.
2. Fike FB, Mortellaro V, Juang D, St Peter SD, Andrews WS, Snyder CL. Neutropenic colitis in children. *J Surg Res* 2011; 170 (1): 73-6.
3. Sundell N, Boström H, Edenholm M, Abrahamsson J. Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. *Acta Paediatr* 2012; 101 (3): 308-12
4. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR, Barie PS. Neutropenic enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10 (3): 307-14.
5. Venkateswaran L, Wilimas JA, Dancy R, Wang WC, Korones S, Hayden J, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of neonates with neutropenia and sepsis. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17 (6): 469-73.
6. Silvestris N, Del Re M, Azzariti A, Maiello E, Lombardi L, Cinieri S, et al. Optimized granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in adult cancer patients: from biological principles to clinical guidelines. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16 Suppl 2: S111-7
7. Gascon P. Presently available biosimilars in hematology-oncology: G-CSF. *Target Oncol* 2012; 7 Suppl 1: S29-34
8. Page AV, Liles WC. Colony-stimulating factors in the prevention and management of infectious diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25 (4): 803-17.
9. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH Jr, Fernbach DJ. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer*. 1990;65:1041-7.
10. Wade DS, Nava HR, Douglass HO Jr. Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. *Cancer*. 1992;69:17-23.
11. Schlatter M, Snyder K, Freyer D. Successful nonoperative management of typhlitis in pediatric oncology patients. *J Pediatr Surg*. 2002;37:1151-5.



12. Moran H, Yaniv I, Ashkenazi S, Schwartz M, Fisher S, Levy I. Risk factors for typhlitis in pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31:630-4.
13. McCarville MB, Adelman CS, Li C, Xiong X, Furman WL, Razzouk BI, Pui CH, Sandlund JT. Typhlitis in childhood cancer. *Cancer.* 2005;104:380-7.
14. Martínez L, Sastre A, Ortega L, Fernández A, López JC, Vallejo D, et al. La enterocolitis neutropénica en el niño con cáncer. *An Esp Pediatr.* 1997;46:367-71.
15. 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.
16. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhlitis in children with cancer: A 30-year experience. *Clin Infect Dis.* 1993; 17:484-90.
17. Durán EG, Rivera C, Banda MI, Collazo J, Lujano L, Casasola JC. Enterocolitis neutropénica en pacientes con neoplasia hematológica. *Med Int Mex.* 2008;24:89-95.
18. Cunningham SC, Fakhry K, Bass BL, Napolitano LM. Neutropenic Enterocolitis in adults: case series and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2005;50:215-20.
19. Durán EG, Lujano L, Ornelas E, Abdo-Francis J. Enterocolitis neutropénica. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2010;73:202-8.
20. Hobson MJ, Carney DE, Molik KA, Vik T, Scherer LR 3rd, Rouse TM, et al. Appendicitis in childhood hematologic malignancies: analysis and comparison with typhilitis. *J Pediatr Surg.* 2005;40:214–19.
21. Rizzatti M, Brandalise SR, de Azevedo AC, Pinheiro VR, Aguiar Sdos S. Neutropenic enterocolitis in children and young adults with cancer: prognostic value of clinical and image findings. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010;27:462-70.
22. Mullassery D, Bader A, Battersby AJ, Mohammad Z, Jones EL, Parmar C, 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;44:381-5.

23. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Schmitz V, Rabe C, Pauls K, et al. Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systemic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adults patients. *BMC Infect Dis.* 2006;6:35-8.
24. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Emerg Med Clin North Am.* 2009;27: 415-22.
25. El-Matary W, Soleimani M, Spady D, Belletrutti M. Typhlitis in children with malignancy: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33:98-100.
26. Frick MP, Maile CW, Crass JR, Goldberg ME, Delaney JP. Computed tomography of neutropenic colitis. *AJR AmJ Roentgenol.* 1984;143:763-5.
27. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22:44-7.
28. 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;67:646-56.
29. Cardona AF, Combariza JF, Reveiz L, Ospina EG, Poveda CM, Ruiz CA, et al. Características clínicas y microbiológicas de la colitis neutropénica en adultos con neoplasias hematológicas del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá D. C. (Colombia). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:462-66.
30. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, Singleton EB. Typhlitis: a complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1970;109:341–50.
31. McCarville MB, Thompson J, Li C, Adelman CS, Lee MO, Alsammarae D, et al. Significance of appendiceal thickening in association with typhlitis in pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol.* 2004;34:245-9.
32. McCarville M. Evaluation of typhlitis in children: CT versus US. *Pediatr Radiol.* 2006;36:890–1.
33. Sigirci A, Akinci A, Ozgen U, Ozen M. Neutropenic enterocolitis (typhlitis) associated with infectious mononucleosis. *Pediatr Radiol.* 2006;36:155–7.
34. Ojala AE, Lanning FP, Lanning BM. Abdominal Ultrasound Findings During and After Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29:266-71.

35. Kaur H, Loyer EM, David CL, Sawaf H, DuBrow RA, Ibrahim NK. Radiologic findings in taxane induced colitis. *Eur J Radiol.* 2008;66:75-8.
36. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IG, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systemic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol.* 2005;75:1-13.
37. Thompson AE, Marshall JC, Opal SM. Intraabdominal infections in infants and children: Descriptions and definitions. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:30-5.
38. Fernandez J. Enfoque del niño séptico en urgencias. Una aproximación que requiere metas claras. *CCAP.* 2009;9:29-35.
39. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77
40. Baerg J, Murphy JJ, Anderson R, Magee JF. Neutropenic enteropathy: a 10-year review. *J Pediatr Surg.* 1997;34:1068-71.
41. Mehta NM, Compher C, A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:260-76.
42. Wernerman J. Glutamine supplementation. *Ann Intensive Care.* 2011;1:25.
43. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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;52:56-93.
44. Welte K, Platzer E, Lu L, Gabrilove JL, Levi E. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82: 1526-30.
45. Davila ML. Neutropenic enterocolitis: current issues in diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep.* 2007;9:116-20.
46. Rodríguez N, Tordecilla J, Campbell M, Joannon P, Rizzardini C, Soto V, et al . Utilidad del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) en episodios de

- neutropenia febril de alto riesgo en niños con cáncer. *Rev. chil. infectol* 2005; 22(3): 223-227.
47. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011; 11: 404.
  48. Van de Wetering MD, Kuijpers TW, Taminiau JA, ten Kate FJ, Caron N. Pseudomembranous and neutropenic enterocolitis in pediatric oncology patients. *Support Care Cancer*. 2003;11:581-6.
  49. Li K, Zheng S, Dong K, Gao Y, Wang H, Liu G, et al. Diagnosis and outcome of neutropenic enterocolitis: experience in a single tertiary pediatric surgical center in China. *Pediatr Surg Int*. 2011;27:1191–5.
  50. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.0.2 [updated September 2009]. En: *The Cochrane Library*. The Cochrane Collaboration, 2009.
  51. Watson RJD, Richardson PH. Identifying randomized controlled trials of cognitive therapy for depression: comparing the efficiency of Embase, Medline and PsycINFO bibliographic databases. *Br J Med Psychol* 1999; 72: 535–542.
  52. Kleijnen J, Knipschild P. The comprehensiveness of Medline and Embase computer searches: searches for controlled trials of homeopathy, ascorbic acid for common cold and ginkgo biloba for cerebral insufficiency and intermittent claudication. *Pharm Weekbl Sci* 1992; 14: 316–320.
  53. Sampson M, Barrowman NJ, Moher D, Klassen TP, Pham B, Platt R, et al. Should meta-analysts search embase in addition to Medline?. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 943-955.
  54. Lehrnbecher T, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Creutzig U. Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 936-943.
  55. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, Graf N, Hermann J, Niemeyer CM, Reiter A, et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of

granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescent with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006; 24 (27): 4499-4506.

56. Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M, Riehm H. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood* 1996; 87: 3143-3150.

57. Marzo Castillejo M, Viana Zulaica C. Calidad de la evidencia y grado de recomendación. *Guías clínicas* 2007; 7 supl 1: 6.