

Supervivencia en pacientes afectados de enterocolitis neutropénica con sepsis y sus diferentes estadios

M.C. Muñoz-Ramírez¹, H. Márquez-González², P. Zárate-Castañón¹, M.P. Márquez-Aguirre¹
¹Intensivista pediatra. Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Pediatría. ²Pediatra. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Ciudad de México (México)

Resumen

Objetivo: Determinar la supervivencia de los pacientes con enterocolitis neutropénica (ECN) con sepsis y sus diferentes estadios, ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Métodos: Se realizó un estudio de cohortes en pacientes con diagnóstico de ECN, definida en sujetos con quimioterapia reciente, un recuento de neutrófilos totales <500 células/cm³, abdomen agudo y estudio de imagen compatible, que ingresaron en una UCIP. Se clasificó la sepsis de acuerdo con los criterios del «Consenso internacional de sepsis en pediatría», y se realizó a los pacientes un seguimiento hasta el séptimo día de estancia intrahospitalaria, registrándose las defunciones.

Análisis estadístico: Se procedió al análisis de la supervivencia según el método de Kaplan-Meier, así como al cálculo de la tasa de riesgo.

Resultados: Se seleccionó una muestra total de 64 pacientes, y se registraron 28 (43%) defunciones. La supervivencia registrada al séptimo día de seguimiento fue del 100% en la sepsis, del 92% en la sepsis grave, del 25% en el choque séptico y del 9% en la disfunción orgánica múltiple ($p < 0,0001$).

Conclusiones: La sepsis y sus distintos grados repercuten negativamente sobre la mortalidad de los pacientes pediátricos con ECN.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enterocolitis neutropénica, sepsis, supervivencia

Abstract

Title: Survival of patients with neutropenic enterocolitis and different stage of sepsis

Objective: To determine the survival of oncologic patients with neutropenic enterocolitis (NEC) and different stages of sepsis.

Methods: A cohort study was performed in patients with the diagnosis of NEC defined in patients with recent chemotherapy, total neutrophils under 500 cells/cm³, acute abdomen and image compatible cabinet, admitted in a pediatric intensive care unit. Sepsis was classified according to the criteria of the "International pediatric sepsis consensus" were classified and were followed for up to seven days of hospital stay, registering deaths.

Statistical analysis: Analysis of survival by Kaplan-Meier estimate of hazard ratio.

Results: Total population of 64 patients, presenting 28 (43%) deaths. Survival on the seventh day follow-up was as follows: 100% sepsis, severe sepsis 92%, septic shock 25%, and multiple organ dysfunction 9% ($p < 0,0001$).

Conclusions: Sepsis in its different stages has a negative impact on mortality in pediatric patients with NEC.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Neutropenic enterocolitis, sepsis, survival

Introducción

La enterocolitis neutropénica (ECN) es una enfermedad caracterizada por un proceso inflamatorio con daño de la mucosa intestinal¹, y se presenta como una complicación de la quimioterapia citotóxica en las enfermedades oncológicas².

En la fisiopatología de la enfermedad se sugieren diversas causas³ que pueden ocasionar la pérdida del equilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa intestinal: neutropenia, lesión secundaria al daño por quimioterapia, infiltración de células neoplásicas en la mucosa intestinal y colonización intestinal.

Fecha de recepción: 13/12/13. Fecha de aceptación: 13/10/14.

Este artículo fue presentado en forma de resumen en el Congreso de la Asociación Mexicana de Terapia Intensiva Pediátrica, en mayo de 2012, con el título «Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con enterocolitis neutropénica».

Correspondencia: H. Márquez-González. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700C. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán (Ciudad de México, Distrito Federal). Correo electrónico: horaciomarquez84@hotmail.com

TABLA 1

Tabla de supervivencia general en pacientes pediátricos con enterocolitis neutropénica con sepsis y sus diferentes estadios

Día	Pacientes al inicio	Defunciones	Probabilidad de supervivencia acumulada	Tasa de riesgo
0	63	0	1,00	0,00
1	63	6	0,90	0,10
2	57	7	0,79	0,13
3	49	4	0,73	0,09
4	45	1	0,71	0,02
5	44	1	0,70	0,02
6	42	3	0,65	0,07
7	39	6	0,47	0,00

Los niños con cáncer tienen mayor predisposición a desarrollar infecciones por microorganismos oportunistas durante el tratamiento⁴; además, la mortalidad de los pacientes pediátricos con sepsis en un área de hospitalización es mayor, y requieren cuidados intensivos.

La ECN es una enfermedad que se identifica con dificultad⁵, por lo que la intervención precoz es fundamental para la supervivencia.

Objetivo

Describir la supervivencia y las diferencias terapéuticas en los pacientes con ECN con sepsis y sus diferentes estadios ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Métodos

Se seleccionó una cohorte de pacientes que ingresaron en una UCIP del Instituto Nacional de Pediatría con los siguientes criterios de inclusión: edad entre 1 mes y 17 años, y diagnóstico de ECN, definida como enfermedad neoplásica con recuento de neutrófilos totales <500 células/cm³ que recibieron quimioterapia recientemente, con datos clínicos de abdomen agudo y estudio de imagen (ultrasonografía o tomografía abdominal) compatible con una lesión intestinal, corroborado por un médico intensivista. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes con un segundo ingreso en la UCIP por la misma causa, sujetos a quienes se había administrado albúmina o factor estimulante de colonia de granulocitos, sujetos con un episodio de paro cardíaco previo al ingreso, pacientes que no contaran con pruebas de laboratorio completas en el momento del ingreso y los que hubieran sido intervenidos quirúrgicamente antes de ingresar en la UCIP, así como los pacientes con pérdida del seguimiento durante los primeros 7 días de estancia por traslado a otra unidad o egreso voluntario.

Se clasificó a todos los pacientes durante la primera hora según los criterios del «Consenso internacional de sepsis en

pediatría»⁶ en los siguientes estadios: sepsis, sepsis grave, choque séptico y disfunción multiorgánica (DMO).

Se registró el tratamiento médico empleado (reanimación con cristaloides, coloides, aminas, esteroides) y el quirúrgico.

El seguimiento se realizó durante los primeros 7 días de internamiento en la terapia intensiva y se registraron las defunciones atribuidas al estado de sepsis.

El protocolo fue presentado y aprobado por el comité local de ética de la institución y se otorgó el consentimiento informado a los padres antes de iniciar la terapia.

En el análisis estadístico se realizó la prueba de normalidad para elegir la medida de tendencia central (mediana) y dispersión (rangos intercuartílicos). Las comparaciones entre el tratamiento y los grados de la sepsis se realizaron con la prueba de la χ^2 . Para la supervivencia general se utilizó el método actuarial. Se realizó un análisis univariado de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y se determinó la significancia estadística con la prueba de rangos logarítmicos. Se estimó el riesgo mediante la *hazard ratio* (HR). El paquete estadístico empleado fue SPSS versión 15 para Windows.

Resultados

En un periodo de 5 años se obtuvo una muestra total de 63 pacientes, 38 de ellos (60%) varones. La mediana de edad fue de 90 meses (rango: 14-204) y la etapa de presentación fue la escolar en 12 (20%) casos. Las neoplasias más frecuentes fueron la leucemia linfoblástica aguda en 35 casos (55%) y la leucemia mieloide en 14 (22%). Se registraron 28 (44%) defunciones relacionadas con algún grado de sepsis. La probabilidad de supervivencia acumulada al séptimo día fue del 47% (tabla 1).

Del total de las defunciones, 18 (64%) casos correspondieron a pacientes con choque séptico en el momento de su ingreso (HR= 4,6; intervalo de confianza [IC] del 95%: 2-10; p= 0,001), y 8 (88%) de los 9 pacientes con DMO (HR= 10; IC del 95: 1-15; p= 0,03) (tabla 2).

TABLA 2

Estimación de riesgo en pacientes con enterocolitis neutropénica según los distintos grados de sepsis

	Pacientes por grupo	Vivos (n= 35)	Fallecidos (n= 28)	HR (IC del 95%)	p
Sepsis	16	16 (45%)	0 (0%)	0,2 (0,001-0,7)	0,03
Sepsis grave	13	12 (34%)	1 (3%)	0,1 (0,01-0,88)	0,03
Choque séptico	25	7 (19%)	18 (66%)	4,6 (2-10)	0,001
Disfunción multiorgánica	9	1 (3%)	8 (30%)	3,7 (1,5-9)	0,03

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA 3

Diferencias terapéuticas entre los grados de sepsis en pacientes con enterocolitis neutropénica

Variable	Sepsis (n= 16)	Sepsis grave (n= 13)	Choque séptico (n= 25)	Disfunción multiorgánica (n= 9)	p
Cristaloides	14 (87%)	13 (100%)	24 (96%)	9 (100%)	0,18
Coloides	13 (81%)	12 (92%)	25 (100%)	9 (100%)	0,01
Aminas	9 (56%)	3 (23%)	25 (100%)	8 (89%)	0,001
Esteroides	0 (0%)	1 (8%)	2 (8%)	1 (11%)	0,21
Vasodilatadores	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	0 (0%)	0,79
Tratamiento quirúrgico	5 (31%)	2 (15%)	3 (12%)	0 (0%)	0,03

Prueba de la χ^2 .

Al dividir la cohorte en cuatro grupos (según el grado de sepsis) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el siguiente abordaje terapéutico (tabla 3): reanimación con coloides, aminas y tratamiento quirúrgico.

La supervivencia según los grados de sepsis se recoge en la figura 1.

Discusión

La asociación entre el daño de la mucosa intestinal y el tratamiento del cáncer se ha descrito desde el siglo pasado, inicialmente en autopsias de pacientes con leucemia⁷. El mecanismo directo es multifactorial y se han implicado diversos factores de riesgo, aunque la quimioterapia es la que mayor significancia estadística ha demostrado al respecto⁸.

En nuestro grupo de pacientes observamos una presentación epidemiológica usual según lo descrito por otros autores; la leucemia era la principal neoplasia donde se manifestaba⁹ y el grupo etario correspondía a la etapa escolar, de acuerdo con lo presentado en México¹⁰.

La incidencia de esta patología es variable según las series, pero su frecuencia se documenta hasta en un 11% con una mortalidad del 12%¹¹. Dosik et al.¹² observaron sepsis en el 96% de los pacientes con ECN. Nosotros registramos una mortalidad del 38%, probablemente porque nuestra cohorte se reclutó exclusivamente en pacientes atendidos en la UCIP.

No existe un agente microbiano totalmente relacionado con la ECN, pero se han documentado en la mayoría de las series

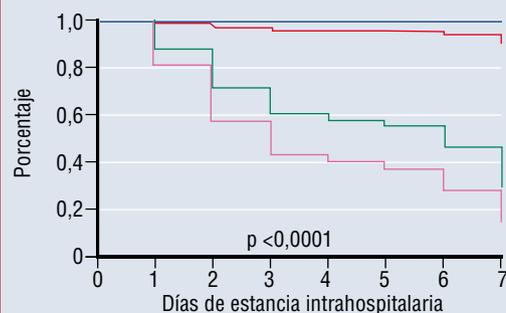


Figura 1. Supervivencia relacionada con la sepsis y sus diferentes estadios en pacientes con enterocolitis neutropénica

la presencia de gramnegativos y hongos¹³; en tal caso el síndrome de respuesta sistémica inflamatoria forma parte del cuadro clínico y diagnóstico de esta entidad¹⁴, pero respecto a su evolución constatamos que la supervivencia del paciente con ECN disminuye significativamente según la gravedad de su presentación, por lo que es importante su detección temprana. Es evidente que el riesgo de muerte aumenta con la presentación del choque séptico y la DMO, si bien en esta cohorte el choque presenta un mayor riesgo, debido a que la mayoría de las defunciones se presentaron en esta etapa; estimamos que

al reclutar más sujetos, el riesgo de muerte en la DMO sobrepasará al choque séptico.

También observamos que el abordaje terapéutico muestra diferencias relacionadas con el grado de sepsis en el momento del ingreso. Por ejemplo, la reanimación hídrica con coloides fue mayor en los grupos de choque séptico y DMO, debido a que su gravedad prioriza mantener el óptimo volumen circulante para asegurar la distribución de oxígeno celular, fenómeno que se presenta igualmente en la administración de aminas con el fin de mantener una adecuada presión arterial y garantizar la perfusión tisular¹⁵.

El abordaje quirúrgico es controvertido debido a que el tiempo en que se realiza puede mejorar o empeorar el pronóstico en este grupo de pacientes^{16,17}. Nosotros constatamos que los pacientes con sepsis y sepsis grave presentaron una mayor frecuencia de intervención quirúrgica, que coincide con una menor mortalidad en ambos grupos; sin embargo, consideramos que las etapas de choque séptico y DMO presentaron una gravedad clínica que contraindicó este tipo de terapéutica.

La relevancia de nuestros resultados radica en que se trata de una enfermedad de baja frecuencia y que se realizó un estrecho seguimiento de los pacientes.

Conclusiones

La sepsis y sus distintos grados repercuten negativamente sobre la mortalidad de los pacientes pediátricos con ECN. ■

Bibliografía

1. Shamberger R, Weinstein HJ, Delorey MJ. The medical and surgical management of typhilitis in children with acute non lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1986; 57: 603-609.
2. Calderón EC, Cardoso HG, Ruano JM. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. *Act Pediatr Mex*. 2003; 24(2): 108-116.
3. Bremer TC, Monahan PB. Necrotizing enterocolitis in neutropenia and chemotherapy: a clinical update and old lessons relearned. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006; 8: 333-341.
4. García-Elorriaga G, Corona-de los Santos JC, Méndez-Tovar S, Rey-Pineda G, Pérez-Casilla RX. Bacterias oportunistas y microbiota en niños con leucemia y enterocolitis neutropénica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013; 51(4): 424-427.
5. Gorbach SL. Neutropenic enterocolitis. *Clin Infect Dis*. 1998; 27(4): 700-701.
6. Brahm G, Brett G, Adrienne R. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(1): 3-8.
7. Prolla JC, Kirsner JB. The gastrointestinal lesions and complications of leukemias. *Ann Int Med*. 1964; 61(6): 1.084-1.103.
8. Moran H, Yaniv, Ashkenazi S, Schwartz M, Fisher S, Itzhak-Levy WI. Risk factors for typhilitis in pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31: 630-634.
9. Alioglu B, Avci Z, Ozcay F, Arda S, Ozbek N. Neutropenic enterocolitis in children with acute leukemia or aplasia anemia. *Int J Hematol*. 2007; 86: 364-368.
10. Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME, Mejía-Aranguré JM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49(1): 43S-70S.
11. Mullassery D, Bader A, Battersby AJ, Mohammad Z, Louise LE, Chetan Parmar E, et al. Diagnosis, incidence, and outcomes of suspected typhilitis in oncology patients-experience in a tertiary pediatric surgical center in the United Kingdom. *J Pediatr Surg*. 2009; 44: 381-385.
12. Dosik GM, Luna M, Valdivieso M, McCredle KB, Gehan EA, Gil-Extremera B. Necrotizing colitis in patients with cancer. *Am J Med*. 1979; 67: 646-655.
13. Durán-Pérez EG, Lujano-Nicolás LA, Ornelas-Escobedo E, Abdo-Francis JM. Enterocolitis neutropénica. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2010; 73(3): 202-208.
14. Gorchluter M, Mey U, Strehl J, Carsten Ziske, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systemic analysis of evidence quality. *Eur J Hematol*. 2005; 75: 1-13.
15. Wade DS, Nava HR, Douglas HO. Neutropenic enterocolitis: clinical diagnosis and treatment. *Cancer*. 1992; 69: 17-23.
16. Kuffer F, Fortner J, Murphy L. Surgical complications in children undergoing cancer therapy. *Ann Surg*. 1968; 167: 215-219.
17. Bavaro MF. Neutropenic enterocolitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002; 4: 297-301.