



Experiencia de diez años de la enterocolitis neutropénica en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría

Mireya Muñoz-Ramírez¹
Horacio Márquez-González²
Patricia Zárate-Castañón¹
Martha Patricia Márquez-Aguirre¹

¹ Intensivista Pediatra. Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Pediatría.

² Pediatra. Hospitalización. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

RESUMEN

La enterocolitis neutropénica es una enfermedad caracterizada por un proceso inflamatorio con daño a la mucosa intestinal; es una complicación de la quimioterapia citotóxica en enfermedades oncológicas, además de neutropenia grave secundaria a otras patologías.

Objetivo: describir las características de los pacientes con enterocolitis neutropénica atendidos en el Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de México.

Materiales y métodos: se analizó la información, de un periodo de 10 años, de los pacientes con diagnóstico de enterocolitis neutropénica (neutropenia menor de 1 500 cel/ μ L, abdomen agudo, estudios de gabinete compatibles) al ingreso a terapia intensiva: edad, tipo de neoplasia, insuficiencia orgánica, estadio de sepsis, tratamiento médico y manejo quirúrgico. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de dispersión y tendencia central para variables cuantitativas; frecuencias y porcentajes para cualitativas.

Resultados: la población estudiada fue de 116 pacientes, 69 fueron hombres (60%). La leucemia linfoblástica fue la neoplasia más frecuente con 55% de los casos. De los pacientes incluidos 35% cursaba la etapa escolar. El choque séptico fue el más recurrente. El síntoma encontrado más frecuentemente fue el dolor abdominal; 33% falleció por esta causa.

Conclusiones: este estudio es de carácter exploratorio y permite comparar la epidemiología mundial con la de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Palabras clave: enterocolitis neutropénica, leucemia, dolor abdominal.

Experience of ten years of neutropenic enterocolitis in intensive care at Instituto Nacional de Pediatría

ABSTRACT

Neutropenic enterocolitis (NEC) is a disease characterized by an inflammatory process with damage to the intestinal mucosa and occurs as a complication of cytotoxic chemotherapy in oncological diseases, and severe neutropenia secondary to other diseases.

Recibido: 11 de febrero 2014

Aceptado: 1 de julio 2014

Correspondencia: Dr. Horacio Márquez González
Av. Cuauhtémoc 330, Col Doctores, CP. 06720,
México, D.F.
Tel. 56276900
horaciomarquez84@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Muñoz-Ramírez M, Márquez-González H, Zárate-Castañón P, Márquez-Aguirre MP. Experiencia de diez años de la enterocolitis neutropénica en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediatr Mex 2014;35:381-387.

Objective: To describe the population of patients with NEC who are served in the pediatric intensive care unit at Instituto Nacional de Pediatría.

Methods: 10-year data of patients registered with a diagnosis of NEC (1 500 cel/ μ L less neutropenia, acute abdomen, consistent studies cabinet) on admission to the intensive therapy that consisted of: age, type of cancer, organ failure, stage of sepsis, medical treatment and surgical management. Frequencies and percentages for qualitative; statistical analysis for measures of dispersion and central tendency were used for quantitative variables.

Results: Population of 116 patients, 69 (60%) were men. The leukemia is the most common malignancy in 55%. 35% of patients corresponded to stage school. Sepsis was the most common presentation. Abdominal pain symptom most frequently found. 33% died as a result.

Conclusions: The present study is exploratory in nature and compares the local epidemiology of the Instituto Nacional de Pediatría with UTIP world.

Key words: neutropenic enterocolitis, leukemia, abdominal pain.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis neutropénica es una enfermedad caracterizada por un proceso inflamatorio con daño a la mucosa intestinal;¹ clínicamente se manifiesta por fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal acompañados de neutropenia (neutrófilos totales menores de 1 500 células/ μ L); es una complicación de la quimioterapia en enfermedades oncológicas, principalmente en pacientes con leucemia.²

La enterocolitis neutropénica se asocia principalmente con niños en tratamiento intensivo de leucemias durante la fase activa de la enfermedad y con menor frecuencia con tumores sólidos que reciben quimioterapia.³

En la fisiopatología de la enfermedad se sugieren diversas teorías⁴ que ocasionan la pérdida del equilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa intestinal, entre ellas: neutropenia,

lesión secundaria al daño por la quimioterapia, infiltración de células neoplásicas en la mucosa intestinal y colonización intestinal.

Se ha observado mayor predisposición de daño en íleon terminal, apéndice y ciego; sin embargo, no se sabe la causa.⁵ En los pacientes con neoplasias hematopoyéticas y sólidas se ha observado linfoblastos en la pared intestinal que producen necrosis mural posterior al tratamiento citotóxico ocasionando úlceras y zonas necróticas en dicho sitio.⁶ Lo anterior predispone a la translocación bacteriana, con la consecuente presencia y desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que puede progresar a sepsis, sepsis grave y choque séptico.

Por lo anterior, una vez que el paciente con enterocolitis neutropénica presenta manifestaciones sistémicas de infección e inestabilidad hemodinámica debe trasladarse a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica para recibir soporte integral.

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las principales enfermedades oncológicas de la infancia, en el que se presenta y se atiende la enterocolitis neutropénica.

Objetivo

Describir la población de pacientes con enterocolitis neutropénica atendida en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se recolectó información, correspondiente al periodo 1999-2009, de todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de enterocolitis neutropénica, definida ésta como: datos clínicos de abdomen agudo, con neutropenia menor a $1\ 500\ \text{cel}/\mu\text{L}$ y ultrasonido o tomografía compatible con inflamación intestinal. Los datos fueron recabados por residentes y corroborada por médicos adscritos al área mediante una hoja de recolección diseñada y validada previamente en la que se obtuvo: nombre, edad en meses, diagnóstico de base, diagnóstico meritorio de atención en cuidados intensivos. Los datos clínicos como vómito, dolor abdominal y tipo de evacuaciones se recabaron de la nota de ingreso inicial. La cuenta de neutrófilos se obtuvo de la biometría tomada al momento del ingreso.

Las definiciones de sepsis, sepsis grave, choque séptico y disfunción multiorgánica, así como de cada una de las insuficiencias de los órganos, se obtuvieron del Consenso Internacional de Sepsis en el Paciente Pediátrico de 2005.⁷

Se registró el manejo inicial y el tipo de tratamiento quirúrgico (en el caso de haberse realizado) así como las defunciones despen-

didadas directamente por esta causa y se dio seguimiento de los pacientes hasta su egreso. El protocolo fue presentado y aprobado por la comisión local de ética.

Análisis estadístico

Se realizaron frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas; medidas de tendencia central (medianas) y dispersión (rangos intercuartílicos) para las variables cuantitativas. Se procesó la información en el paquete estadístico SPSS, versión 16 para Windows.

RESULTADOS

En el periodo de revisión del estudio se documentaron y registraron 457 pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica con neoplasia y neutropenia. El diagnóstico de enterocolitis neutropénica se documentó en 116 pacientes, lo que correspondió a 25% del total de ingresos de pacientes oncológicos con neutropenia (Cuadro 1); 69 fueron hombres (60%). La mediana de edad en meses fue 90 (6-204), la etapa escolar fue la más susceptible en 41 casos (35%). La mediana de neutrófilos al ingreso fue de $400\ \text{células}/\mu\text{L}$ (10-990). El grado III de neutropenia, según la Organización Mundial de la Salud, se presentó en 64 casos (54%). La neoplasia en la que se presentó con más frecuencia fue la leucemia linfoblástica aguda en 64 pacientes (55%). En nuestro grupo 37 sujetos (32%) presentaron choque séptico a su ingreso. El dolor abdominal se manifestó como parte del cuadro clínico en 112 pacientes (96%).

Recibió manejo inicial con reanimación con cristaloides 95% y apoyo con aminas y vasopresores 62%. En relación con el manejo quirúrgico 20 pacientes (17%) recibieron alguna clase de intervención (Cuadro 2). Los quimioterapéuticos más empleados fueron la vincristina y los esteroides (Figura 1).

Cuadro 1. Características generales de pacientes con enterocolitis neutropénica que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica en un periodo de 10 años

Variable	Número de pacientes (%)
<i>Sexo</i>	
Masculino	69 (60)
Femenino	47(40)
<i>Edad (meses)*</i>	90 [rango 4-204]
<i>Grados de neutropenia</i>	
I. 1 500-1 000	12 (10)
II . 1 000-500	31 (27)
III. 500-100	64 (54)
IV < 100	10 (9)
<i>Tipo de neoplasia</i>	
Leucemia linfoblástica aguda	68 (58)
Leucemia mieloide aguda	24 (22)
Sarcomas	10 (9)
Linfoma	4 (3)
Tumor de Wilms	3 (2)
Otros	7 (6)
<i>Grupo etario</i>	
Lactante	25 (13)
Preescolar	19 (34)
Escolar	41 (35)
Adolescente	21 (28)
<i>Falla hemodinámica</i>	
Sepsis	5 (4)
Sepsis grave	26 (22)
Choque séptico	37 (32)
Disfunción multiorgánica	9 (8)
<i>Sintomatología al ingreso</i>	
Vómito	64 (55)
Distensión abdominal	101 (87)
Dolor abdominal	112 (96)
Hemorragia en tubo digestivo	46 (39)
<i>Defunción</i>	39 (33)

*Mediana (cuartil 25-75).

Al momento del ingreso 51 pacientes (44%) se clasificaron como sepsis, seguida por el choque séptico en 42 (36%) (Cuadro 3).

Al final 39 pacientes (33%) fallecieron por alguna causa directa asociada con la enterocolitis neutropénica; la leucemia linfoblástica aguda se presentó con mayor frecuencia en las defunciones (Figura 2).

Cuadro 2. Características del tratamiento de pacientes con enterocolitis neutropénica que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

Tratamientos	Pacientes (%)
<i>Manejo de choque</i>	
Cristaloides	110 (95)
Coloides	106 (91)
Uso de aminas	72 (62)
<i>Tratamiento quirúrgico</i>	20 (17)
Resección intestinal	7 (6)
Plastía de perforación	9 (8)
Lavado peritoneal	13 (11)
Derivación intestinal	7 (6)

En la tabla se expone el manejo que fue administrado durante la evolución en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica: en la primera parte se exponen el tipo de soluciones administradas y el uso de aminas en cualquier momento. En la segunda parte, se muestra el manejo quirúrgico que, en general, se otorgó a 20 de los 116 pacientes.

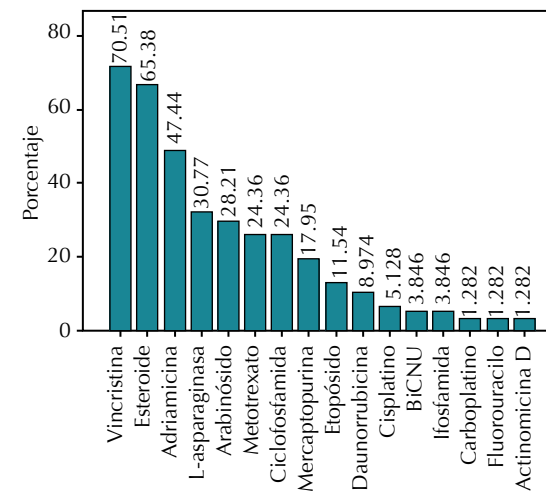


Figura 1. Frecuencia de administración de quimioterapéuticos, en pacientes con enterocolitis neutropénica, atendidos en la unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Pediatría. Se expone la frecuencia del quimioterapéutico (expresada en porcentaje) administrado en la última sesión antes del ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

Cuadro 3. Presentación de sepsis y sus grados por tumor

	Leucemia linfoblástica aguda n = 66	Leucemia mieloide aguda n = 24	Linfoma n = 4	Sarcoma n = 10	Otros* n = 10
Sepsis	23 (35%)	5 (21%)	0 (0%)	3 (30%)	4 (40%)
Sepsis grave	12 (18%)	7 (29%)	0 (0%)	2 (20%)	3 (30%)
Choque séptico	23 (35%)	9 (38%)	3 (75%)	4 (40%)	3 (30%)
Disfunción multiorgánica	8 (12%)	3 (12%)	1 (25%)	1 (10%)	0 (0%)

*Tumor de Wilms (4 casos), retinoblastomas (3 casos), hepatoblastoma (1 caso), histiocitosis (2 casos).

Al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica se clasificó la sepsis y sus diferentes estadios de gravedad; se expone la frecuencia en la que se presentó de acuerdo con las neoplasias.

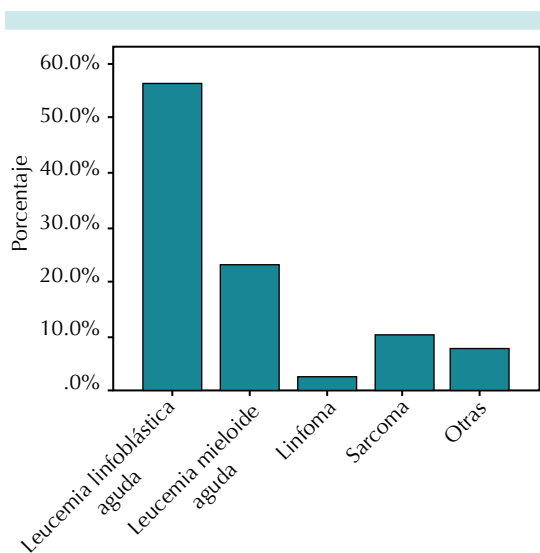


Figura 2. Porcentaje de muertes en pacientes con enterocolitis neutropénica por tipo de tumor; porcentaje de neoplasias en los 39 pacientes que fallecieron.

DISCUSIÓN

Desde el siglo pasado se reconoce la asociación entre enteropatía y leucemia.⁸ En 1933 la Doctora Cooke⁹ observó que algunos niños que morían de leucemia aguda presentaban diversas alteraciones como perforación intestinal, úlceras y hemorragia en la mucosa del ciego. En 1964 Prolla y Kisner¹⁰ también mencionaron la alta frecuencia de dichas lesiones en el intestino. Actualmente, la asociación de estas anomalías es bien descrita y el estado de presentación de

estos pacientes es la sepsis, originada por la translocación bacteriana secundaria a la lesión de la mucosa intestinal y al estado de inmunodepresión.

En general, la frecuencia de la enterocolitis neutropénica es incierta; sin embargo se ha reportado una incidencia aproximada de 1.9 por 1 000 niños con cáncer.¹¹ En un periodo de 10 años, nosotros reportamos una población de 116 pacientes en condiciones críticas que ameritaron hospitalización en un área de atención crítica.

Encontramos que el sexo masculino es el más prevalente y la etapa escolar la más susceptible; probablemente esto se deba a que es precisamente en esta edad en la que se presenta el grueso de pacientes con neoplasias en la infancia, según el reporte epidemiológico del cáncer en México del Instituto Mexicano del Seguro Social.¹²

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia con mayor presentación según nuestra serie, lo que es congruente con lo reportado en otras referencias bibliográficas.¹³ La neutropenia es una condición que aumenta el riesgo de contraer un proceso infeccioso e inevitablemente es severo cuando la cuenta de neutrófilos total es menor de 500 células/mm³. La complicación más frecuente de la enterocolitis neutropénica es la sepsis, ya que es consecuencia de la invasión de bacterias entéricas de la mucosa y pared intestinal dañadas.

Starnes y Dosik¹³ reportaron sepsis en entre 41 y 96% de los pacientes con enterocolitis neutropénica, con una mortalidad elevada atribuida a sepsis; sin embargo, Baerg¹⁴ refiere 12% menos de mortalidad que nosotros, para pacientes que en su mayoría ingresaron en estado de choque séptico a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. La frecuencia de defunción fue de 39%, la cual es muy semejante a la reportada en otras series con un menor número de pacientes.

La presentación clínica se caracteriza por fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal; nosotros encontramos que los dos síntomas principales fueron el dolor y la distensión abdominales; sobre esto también se ha encontrado otras manifestaciones: evacuaciones diarreicas y sangrado de tubo digestivo en diversos grados.¹⁵ En cuanto a la exploración física los pacientes tienen distensión abdominal, rigidez voluntaria, rebote positivo, ruidos intestinales disminuidos o ausentes¹⁶ y, en algunas ocasiones, masa palpable en el cuadrante inferior derecho, mismas que identificamos.

Del tratamiento específico contra el cáncer se sabe que agentes citotóxicos como arabinósido de citosina, vincristina y prednisona afectan la mucosa al inhibir la replicación celular impidiendo el reemplazo de las pérdidas naturales;¹⁷ nosotros encontramos que los tres quimioterapéuticos más indicados fueron: vincristina, prednisona y adriamicina.

En cuanto al manejo intensivo se espera que los cristaloides sean los más empleados como parte inicial del manejo de resucitación en el choque séptico de los niños con enterocolitis neutropénica.

La opción quirúrgica se otorgó en casi 20% de los casos y la laparotomía exploradora fue el procedimiento más empleado;¹⁸ la mejor terapia y también la más frecuente es el lavado.

Considerando que nuestro estudio tuvo un carácter exploratorio las aportaciones son que contamos con una serie de pacientes con una enfermedad poco frecuente. Encontramos que la presentación clínica y el abordaje son muy semejantes a lo reportado en otras partes del mundo.

Podrá realizarse la asociación de algunas de las variables con la mortalidad en estudios posteriores y realizar una nueva hoja de codificación en la que puedan controlarse el sesgo de memoria y la mala clasificación.

De todo lo anterior puede concluirse que:

- El género masculino fue el más frecuente en una serie de pacientes con enterocolitis neutropénica atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.
- La leucemia linfoblástica aguda fue la neoplasia más frecuente (55%).
- De los pacientes 35% estaba en la etapa escolar.
- El dolor abdominal es el síntoma más frecuentemente encontrado.
- Falleció por esta causa 33%.
- El choque séptico fue la presentación más frecuente. Por lo que consideramos que por estado de choque, inestabilidad hemodinámica y alta mortalidad la enterocolitis neutropénica debe ser considerada como una enfermedad grave y un reto para el intensivista pediatra.

REFERENCIAS

1. Shamberger R, Weinstein HJ, Delorey MJ. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute non lymphocytic leukemia. *Cancer* 1986;57:603-9.
2. Calderón EC, Cardoso HG, Ruano JM. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. *Acta Pediatr Mex* 2003;24(2):108-16.



3. Sundell Nicklas, Boström Håkan, Edenhalm Mats, Abrahamsson Jonas. Management of neutropenic enterocolitis in children with cáncer. *Acta Pædiatrica* 2012;11:308–312.
4. Durán-Pérez EG, Lujano-Nicolás LA, Ornelas-Escobedo E, Abdo-Francis JM. Enterocolitis neutropénica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010;73(3):202-8.
5. Baniel J, Lombrozo R, Zib Y, Wolloch J. Neutropenic enterocolitis: cas report. *Act Chir Scand* 1988;154:71-3.
6. Wade DS, Nava HR, Douglas HO. Neutropenic enterocolitis: clinical diagnosis and treatment. *Cancer* 1992;69:17-23.
7. Goldstein Brahm, Giroir Brett, Randolph Adrienne. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):3-8.
8. Sloas M, Flum P, Kaste S, Patrick C. Typhlitis in children with cancer: 30 year experience. *Clin Infect Dis* 1993;17:484-90.
9. Cook JV. Acute leukemia in children. *JAMA* 1933;101:432-5.
10. Prolla JC, Kirsner JB. The gastrointestinal lesions and complications of leukemias. *Ann Int Med* 1964;61(6):1084-1103.
11. DosiK GM, Luna M, Valdivieso M, McCredle KB, Gehan EA, Gil-Extremera B. Necrotizing colitis in patients with cancer. *Am J Med* 1979;67:646-55.
12. Fajardo-Gutierrez A, Rendon-Macías ME, Mejía-Aranguré JM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49(1):s43-s70.
13. Soriano RJ, González CE, Vicuña GR, Jastrow BL, Guevara B, Mondragón GA. Enterocolitis neutropénica estudio de 16 casos en pacientes con leucemia en un periodo de 12 años. *Rev Med Hosp Gen* 1996;59:15-18.
14. Baerg J, Murphy J, Anderson R, Fergall MJ. Neutropenic enteropathy: a 10 year review. *J Pediatr Surg*. 1999;34(7):1068-1071.
15. Starnes HF, Moore FD, Mentzer S. Abdominal pain in neutropenic cancer patients. *Cancer* 1986;57:616-621.
16. Wade DS, Nava HR, Douglas HO. Neutropenic enterocolitis, clinical diagnosis and treatment. *Cancer* 1992;69:17-23.
17. Slavin RE, Dias MA, Saral R. Cytosine arabinoside induced gastrointestinal toxic alterations in sequential chemotherapeutic protocols: a clinical pathologic study of 33 patients. *Cancer* 1978;42:1747-59.
18. Kuffer F, Fortner J, Murphy L. Surgical complications in children undergoing cancer therapy. *Ann Surgery* 1968;167:215-219.

SUSCRIPCIÓN

ACTA PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Suscripción anual (6 números): \$350.00 (trescientos cincuenta pesos)

Nombre: _____

Dirección: _____

Colonia: _____ Estado: _____

Código postal: _____ País: _____

Teléfono: _____

Depósito en la cuenta 4030985774 del Banco HSBC.

Enviar ficha de depósito, en un plazo no mayor de 20 días, a: Publicaciones Médicas. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C, Col. Insurgentes Cuicuilco, México, DF 04530. Tels: 9150-6229, 1084-0900 ext. 1112.

Correo electrónico: editor@actapediatricademexico.org