



Factores asociados con mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y enterocolitis neutropénica, atendidos en una unidad de cuidados intensivos

Mireya Muñoz-Ramírez¹
Horacio Márquez-González²
Patricia Zárate-Castañón¹
Martha Patricia Márquez-Aguirre¹
Elsy Aideé García-Villegas³

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

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

³ Vigilancia Epidemiológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

RESUMEN

Antecedentes: la enterocolitis neutropénica es una complicación que se manifiesta usualmente en pacientes con cáncer y neutropenia menor a 500 células/mm³; se manifiesta con datos de respuesta inflamatoria sistémica y abdomen agudo. Se encuentra en hasta 40% de los pacientes con leucemia. Existen pocos estudios de factores de riesgo asociados con su mortalidad.

Objetivo: determinar factores de riesgo independientes para mortalidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y enterocolitis neutropénica.

Métodos: estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes con enterocolitis neutropénica que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría con edades entre un mes y 17 años. Se consideraron como casos a los pacientes con leucemia fallecidos por complicaciones por enterocolitis neutropénica y se seleccionaron dos controles pareados por sexo y edad, definidos como pacientes con leucemia y enterocolitis neutropénica que sobrevivieron; así se obtuvieron 22 casos y 44 controles. Se registraron como variables de interés: fase de quimioterapia, tipo de quimioterapia, insuficiencia orgánica, presencia y gravedad de sepsis y manejo quirúrgico.

Para el análisis se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables cualitativas se compararon con prueba exacta de Fisher y las cuantitativas con U de Mann Whitney. Se calcularon riesgos relativos y se corrió un análisis de riesgos proporcionales de Cox. Las diferencias significativas se representaron mediante curvas de Kaplan-Meier. El programa estadístico empleado fue el SPSS versión 16 para Windows.

Resultados: las variables más independientes fueron choque séptico con riesgo relativo de 15 (IC 95%: 2-56; $p = 0.008$), disfunción multiorgánica con riesgo relativo de 57 (IC 95%: 6.6-75; $p < 0.0001$), sangrado de tubo digestivo con riesgo relativo de 2.3 (IC 95%: 1.1-5.5; $p = 0.05$), antecedente de uso de etopósido con riesgo relativo de 2.6 (IC 95%: 1-6; $p = 0.01$).

Conclusiones: en una cohorte de pacientes con leucemia complicada con enterocolitis neutropénica las variables más asociadas con mortalidad fueron la disfunción multiorgánica y el sangrado de tubo digestivo.

Palabras clave: leucemia, enterocolitis neutropénica, factores de riesgo, mortalidad.

Recibido: 11 de febrero 2014

Aceptado: 19 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Horacio Márquez González
Cardiopatías Congénitas
Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Cuauhtémoc 330
Ciudad de México
horaciomarquez84@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Muñoz-Ramírez M, Márquez-González H, Zárate-Castañón P, Márquez-Aguirre MP, García-Villegas EA. Factores asociados con mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y enterocolitis neutropénica, atendidos en una unidad de cuidados intensivos. Acta Pediatr Mex 2014;35:280-288.

Factors associated with mortality in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia and neutropenic enterocolitis treated for in the Intensive Care Unit

ABSTRACT

Background: Neutropenic enterocolitis is a complication manifested in cancer patients with neutropenia usually with absolute neutrophils counts of less than 500 cells/mm³. NEC clinically presents as acute abdomen and systemic inflammatory response syndrome. Up to 40 % of cases occur in patients with leukemia. There are few studied risk factors associated with mortality.

Objective: To determine independent risk factors associated with mortality in patients with acute lymphoblastic leukemia and neutropenic enterocolitis.

Methods: A nested case control study in a cohort of patients with neutropenic enterocolitis admitted to the pediatric intensive care unit of "Instituto Nacional de Pediatría" aged between one month and 17 years old. Cases were defined as subjects with acute lymphoblastic leukemia who were admitted to the pediatric intensive care unit and died from complications of neutropenic enterocolitis. Controls consisted in living patients with acute lymphoblastic leukemia who were admitted to the pediatric intensive care unit because of neutropenic enterocolitis and survived, two controls for sex and age were selected; 22 cases and 44 controls were obtained. Considered risk variables were: chemotherapy phase, type of chemotherapy, presence of organ failure, severity of sepsis and surgical management. Our statistical analysis consists in description of demographic variables, Fisher exact test for quantitative data and Mann-Whitney U test for qualitative data. Risk analysis identified significant differences between the groups. Cox proportional risk analysis and Kaplan Meier graphs were done to express relative risk for mortality and survival differences respectively.

Results: Most independent variables were: multiorgan dysfunction with relative risk of 57 (95% CI 6.6-75; $p < 0.001$); septic shock with relative risk of 15 (CI 95% 2-56; $p = 0.008$), etoposide use with relative risk of 2.6 (95% CI 1-6.6; $p = 0.01$) and gastrointestinal bleeding with relative risk of 2.1 (95% CI 1.1-5.5; $p = 0.05$).

Conclusions: In a prospective cohort of patients with leukemia, who developed neutropenic enterocolitis, the variables most associated with mortality were multiorgan dysfunction and gastrointestinal bleeding.

Key words: Leukemia, neutropenic enterocolitis, risk factors, mortality.

ANTECEDENTES

La enterocolitis neutropénica se describió por primera vez en autopsias de pacientes con leucemia linfoblástica aguda¹ y ha sido llamada de muchas maneras:² colon neutropénico, tiflitis, síndrome ileocecal.³ La etiología es multicausal y se considera que la suma de factores como la neutropenia, el efecto citotóxico de la quimioterapia, la translocación bacteriana del intestino al torrente sanguíneo y la infiltración de células neoplásicas en la pared intestinal son responsables de su desarrollo.⁴

No existe una frecuencia totalmente establecida, dado que su incidencia es baja y pocas veces se le identifica. Habitualmente, las series publicadas son reducidas. Por ejemplo, Mullasery y sus colaboradores⁵ realizaron seguimiento de 345 niños que recibieron quimioterapia y de ellos 40 (11%) desarrollaron dicha complicación. Se estima que la mortalidad es mayor en adultos que en niños y más elevada en la leucemia que en el resto de las neoplasias.⁶ La mortalidad en las unidades de terapia intensiva pediátrica puede ascender a más de 50%⁷ y las principales causas reportadas en las autopsias son sepsis y perforación intestinal.⁸

La administración reciente (menor de dos semanas) de quimioterapéuticos ha sido relacionada con la enterocolitis neutropénica,⁷ ocasiona neutropenia grave y lesión de la mucosa intestinal que se manifiestan tempranamente con dolor abdominal persistente, sangrado del tubo digestivo y diarrea.⁹

El manejo quirúrgico es controvertido, su indicación se limita a perforación o necrosis de alguno de los segmentos. De lo contrario, una cirugía injustificada incrementa la mortalidad comparada con el manejo conservador (terapia hídrica y antimicrobianos).^{10,11}

La mayoría de las publicaciones abordan factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis neutropénica pero no para predecir mortalidad¹² y, dado que ésta es elevada, consideramos útil realizar estudios de pronóstico para orientar al clínico acerca posibles factores asociados con muerte.

OBJETIVO

Determinar factores de riesgo independientes para mortalidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda complicada con enterocolitis neutropénica.

MATERIALES Y MÉTODOS

De enero de 2005 a diciembre de 2010, de una cohorte de pacientes con enterocolitis neutropénica que ingresaron a la unidad de terapia intensiva pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, se realizó un estudio de casos y controles anidado en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Los criterios de selección inicial de la cohorte fueron: niños entre un mes y 17 años de edad con diagnóstico de cualquier tipo de neoplasia, con enterocolitis neutropénica definida como neutropenia menor a 1 000 neutrófilos absolutos/ μ L, con aplicación reciente de quimioterapia (menos de dos semanas), cuadro clínico de abdomen agudo, datos ultrasonográficos o tomográficos compatibles con lesión intestinal y que, además, ameritaran atención en la unidad de terapia intensiva pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Se excluyeron los niños en segundo ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica por la misma causa, con antecedente de paro cardíaco o que hubieran sido intervenidos quirúrgicamente antes de su ingreso.

Se llenó una hoja de codificación con los datos generales: nombre, edad, tipo de neoplasia, quimioterapia administrada y síntomas durante las últimas 24 horas (dolor abdominal, vómito, características de las evacuaciones).

Se efectuaron biometría hemática, gasometría arterial y química sanguínea. De acuerdo con el Consenso Internacional de Sepsis en Pediatría¹³ se clasificó la sepsis y sus grados, así como el tipo de insuficiencia orgánica. En los casos que recibieron tratamiento quirúrgico se registró el tipo de procedimiento aplicado. El tiempo de seguimiento fue desde el momento del ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica hasta el egreso de dicho servicio.

De la cohorte incipiente se seleccionaron, exclusivamente, los pacientes con leucemia linfoblástica aguda; de ésta, se identificaron aquellos que fallecieron durante su estancia en la unidad de terapia intensiva pediátrica y se definieron como casos. Los pacientes de la cohorte que no fallecieron se definieron como controles, elegidos por género y edad, guardando una relación de dos controles por cada caso. El protocolo fue presentado y aprobado por el comité local de la institución.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva tomando como medida de tendencia central la mediana y de dispersión los rangos intercuartílicos (centiles 25 y 75). Se compararon las variables cualitativas con prueba exacta de Fisher y las variables cuantitativas con U de Mann Whitney. Se calculó el riesgo relativo y las variables estadísticamente significativas, con plausibilidad biológica y que cumplieran los supuestos, se sometieron a un análisis de riesgos proporcionales de Cox. A la variable más independiente se le realizó curva de Kaplan Meier y se estimó su significación estadística con prueba de *log-rank*. El programa estadístico empleado fue el SPSS versión 16 para Windows.

RESULTADOS

La cohorte inicial se conformó con 114 pacientes de los cuales 92 tuvieron diagnóstico de leuce-

mia linfoblástica aguda. Se incluyeron 22 casos: 12 (54%) fueron del género masculino con una mediana de edad de 6.5 (3.5-13) años; 44 controles de los cuales 23 (53%) fueron hombres, con una mediana de edad de 6.5 (4-10) años. La mediana de seguimiento fue de 23 (4-45) días. Se clasificaron con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo 48 (71%) pacientes.

En el Cuadro 1 se comparan las características generales entre los casos y los controles con las siguientes diferencias estadísticamente significativas: 31 de los controles (70%) se encontraban en fase de quimioterapia de inducción, comparados con 8 de los casos (36%) $p = 0.001$; 9 de los casos (41%) se encontraron en la fase de reinducción a la remisión por recaída comparados con los 6 de los controles (13%) $p = 0.01$.

La mediana de la cuenta total de neutrófilos de los casos fue de 209 cel/mm³ (100-500) comparada con 400 cel/mm³ (200-500) de los controles $p = 0.02$.

En el Cuadro 2 se muestra el cálculo del riesgo relativo para las variables propuestas. Se encontraron significaciones estadísticas en las fases de inducción y de reinducción a la remisión por recaída, insuficiencias cardiovascular, pulmonar y renal al ingreso, el antecedente de haber recibido etopósido (VP16) en la quimioterapia, el inicio del cuadro con sangrado de tubo digestivo y sepsis, choque séptico y disfunción multiorgánica al ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica.

Las variables antes mencionadas, la neutropenia menor de 100 cel/mm³ y el manejo quirúrgico (por tener plausibilidad biológica) se introdujeron en el análisis de riesgos proporcionales de Cox; ahí se encontró independencia con un riesgo significativo en las variables de sepsis y sus diferentes estadios, el sangrado de tubo digestivo y la administración de VP16, como se muestra en el Cuadro 3.

Cuadro 1. Diferencias de las características generales entre casos y controles con leucemia linfoblástica aguda que cursan con enterocolitis neutropénica

| Variable | Controles n = 44 | Casos n = 22 | Valor de p |
|--|---------------------|-----------------|--------------|
| Sexo* | | | |
| Masculino | 23 (53%) | 12 (54%) | 0.5 |
| Femenino | 21 (47%) | 10 (46%) | |
| Edad en años** | 6.5(4-10) | 6.5(3.5-13) | 0.5 |
| Etapa* | | | |
| Lactante | 6 (14%) | 2 (9%) | 0.4 |
| Preescolar | 11 (25%) | 4 (18%) | 0.1 |
| Escolar | 21 (47%) | 10 (45%) | 0.5 |
| Adolescente | 6 (14%) | 6 (27%) | 0.09 |
| Fase de tratamiento* | | | |
| Inducción | 31 (70%) | 8 (36%) | 0.001 |
| Consolidación | 1 (2%) | 1 (4%) | 0.7 |
| Mantenimiento | 4 (9%) | 4 (18%) | 0.5 |
| Reinducción por recaída | 6 (13%) | 9 (41%) | 0.01 |
| Cuenta de neutrófilos (cel/ μ L)** | 500 (300-500) | 209 (200-500) | 0.02 |
| Estancia intrahospitalaria (días)** | 15 (5-34) | 12(2-27) | 0.2 |

* Prueba exacta de Fisher.

** Medianas (rangos intercuartílicos centiles 25-75) U de Mann Whitney.

Cuadro 2. Estimación del riesgo entre casos y controles con leucemia linfoblástica aguda y enterocolitis neutropénica (Continúa en la siguiente página)

| Variable | Vivos (n = 44) | Muertos (n = 22) | Riesgo relativo (IC 95%) | Valor de p |
|---|-------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|
| Leucemia de alto riesgo | 31 (70%) | 18 (81%) | 1.5 (0.6-3.5) | 0.7 |
| Neutropenia < 100 cel/mm ³ (al ingreso a terapia intensiva) | 30 (68%) | 16 (72%) | 1.2 (0.2-5) | 0.6 |
| Fase de tratamiento | | | | |
| Inducción | 31 (70%) | 7 (31%) | 0.3 (0.1-0.7) | 0.003 |
| Consolidación | 1 (2%) | 1 (4%) | 1.5 (0.3-6.3) | 0.5 |
| Mantenimiento | 3 (2%) | 1 (4%) | 1.2 (0.5-3) | 0.3 |
| Reinducción | 6 (13%) | 9 (40%) | 2.3 (1.2-4.4) | 0.01 |
| Tipo de insuficiencia | | | | |
| Cardiovascular | 14 (31%) | 15 (68%) | 2.7 (1.2-5.8) | 0.005 |
| Pulmonar | 22 (50%) | 20 (90%) | 5.7 (1.4-22) | 0.001 |
| Renal | 3 (6.8%) | 13 (69%) | 4.5 (2.3-8.5) | < 0.0001 |
| Neurológica | 4 (9%) | 5 (22%) | 1.8 (0.9-3.7) | 0.1 |
| Metabólica | 6 (13%) | 3 (13%) | 1 (0.3-2.7) | 0.6 |
| Quimioterapéuticos | | | | |
| Adriamicina | 13 (29%) | 8 (36%) | 1.2 (0.6-2.4) | 0.3 |
| Vincristina | 28 (63%) | 15 (68%) | 1.1 (0.5-2.4) | 0.4 |
| L-Asparaginasa | 22 (50%) | 11 (50%) | 1 (0.5-1.9) | 0.5 |
| Ciclofosfamida | 5 (11%) | 3 (13%) | 1.1 (0.4-3) | 0.5 |
| Etopósido | 5 (11%) | 7 (31%) | 2.9 (1.1-4) | 0.04 |
| Arabinósido C | 13 (29%) | 10 (45%) | 1.9 (0.6-5) | 0.1 |

Cuadro 2. Estimación del riesgo entre casos y controles con leucemia linfoblástica aguda y enterocolitis neutropénica (Continuación)

| Variable | Vivos (n = 44) | Muertos (n = 22) | Riesgo relativo (IC 95%) | Valor de p |
|------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|
| Daunorrubicina | 6 (13%) | 3 (13%) | 1.5 (0.8-3) | 0.6 |
| 6-Mercaptopurina | 6 (13%) | 3 (13%) | 2 (1.1-3.6) | 0.6 |
| Metotrexato | 11 (25%) | 5 (22%) | 0.9 (0.4-2) | 0.5 |
| Prednisona | 34 (77%) | 14 (63%) | 0.6 (0.3-1.3) | 0.2 |
| Signos y síntomas | | | | |
| Vómito | 24 (54%) | 12 (54%) | 0.8 (0.4-1.6) | 0.5 |
| Distensión abdominal | 37 (84%) | 20 (94%) | 1.8 (0.3-9) | 0.3 |
| Dolor abdominal | 40 (90%) | 22 (100%) | 1.5 (0.9-1.8) | 0.1 |
| Hemorragia de tubo digestivo | 11 (25%) | 12 (54%) | 2.2 (1.1-4) | 0.01 |
| Tratamiento quirúrgico | | | | |
| Resección intestinal | 2(4.5%) | 2(9%) | 1.5(0.5-4.4) | 0.4 |
| Plastía de perforación | 4(2%) | 3(13%) | 1.8(0.8-4) | 0.2 |
| Lavado peritoneal | 2(4.5%) | 5(23%) | 2.5(1.3-4.8) | 0.03 |
| Sepsis y sus fases | | | | |
| Sepsis | 22 (50%) | 1 (5%) | 0.09 (0.01-0.6) | < 0.0001 |
| Sepsis grave | 10 (22%) | 2 (9%) | 0.4 (0.1-1.6) | 0.1 |
| Choque séptico | 11 (25%) | 13 (59%) | 2.5 (1.2-5) | 0.008 |
| Disfunción multiorgánica | 1 (2%) | 6 (27%) | 3.1 (1.8-5.3) | 0.004 |

Prueba exacta de Fisher.

Cuadro 3. Modelo de regresión de Cox para predecir muerte en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y enterocolitis neutropénica

| Variable | Cociente de riesgos instantáneos (HR) | IC-95% | Valor de p |
|----------------------------|---------------------------------------|---------|--------------------|
| Estadios sepsis | | | |
| Sepsis grave | 4.3 | 0.3-47 | 0.2 |
| Choque séptico | 15 | 2-56 | 0.008 |
| Disfunción multiorgánica | 57 | 6.6-75 | < 0.0001 |
| Etopósido | 2.6 | 1-6 | 0.01 |
| Sangrado de tubo digestivo | 2.3 | 1.1-5.5 | 0.05 |

La curva de supervivencia de la Figura 1 demuestra que la probabilidad de supervivencia de los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva pediátrica con leucemia linfoblástica aguda y enterocolitis neutropénica, fue de 95% para quienes presentaran sepsis, 83% para sepsis

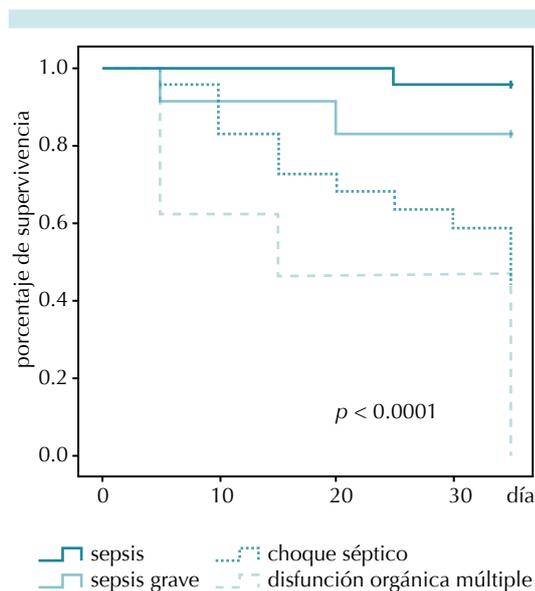


Figura 1. Curva de supervivencia de niños con leucemia linfoblástica aguda, enterocolitis neutropénica y sepsis en sus diferentes estadios.

grave, 44% para choque séptico y 0% para la disfunción multiorgánica, con valor de $p < 0.0001$.

DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia más susceptible al desarrollo de enterocolitis neutropénica. Como se ha mencionado previamente, los estudios prospectivos son habitualmente conformados por grupos reducidos de pacientes, en los que se encuentran frecuencias entre 10 y 40%.^{13,14} Si bien el diseño metodológico que proponemos no es de utilidad para establecer su incidencia, podemos sugerir que de la cohorte inicial, la leucemia linfoblástica aguda fue la que representó el mayor número de pacientes.

A pesar de que el diseño metodológico no permite el cálculo de incidencia, encontramos que existe una equidad en la presentación del sexo en niños con leucemia linfoblástica aguda, que coincide con lo reportado por el registro nacional del cáncer en México coordinado por el Instituto Mexicano del Seguro Social.¹⁵

Se ha descrito que el tratamiento quimioterapéutico es el factor de riesgo más asociado con enterocolitis neutropénica, pero no con muerte.⁷ Dado que el número de protocolos de tratamiento es variable de un centro de atención a otro, decidimos abordar este tópico de dos maneras: analizando las fases de tratamiento y los fármacos por separado.

En el análisis de las fases de tratamiento encontramos significación en el modelo univariado en la fase de inducción a la remisión con un riesgo relativo de protección; en la de riesgo, en la reinducción a la remisión por recaída. Consideramos necesario interpretar estos resultados con cautela dado que el mayor número de casos se presentaron en la fase de reinducción a la remisión por recaída, fenómeno que resta el número de defunciones a la variable de fase de

inducción, reportando un riesgo relativo en valor de protección en esta etapa del tratamiento (no por ello entonces debe interpretarse que la fase de inducción previene la muerte, sino más bien como una limitación del estudio, por el tamaño de muestra).

En relación a su aplicación clínica, justificamos este fenómeno dado que la leucemia en los niños es habitualmente más frecuente y la clonación celular es de estadios más inmaduros comparados con los adultos, por lo que al momento del tratamiento de inducción la destrucción celular es más florida.¹⁶ Suponemos que la significación estadística de nuestros resultados se debe a que ambas fases se dan en una etapa activa de la leucemia, en la que existe un incremento de blastos circulantes, pero que la reinducción por recaída ofreció riesgo para muerte, probablemente, porque el estado general de estos pacientes se encuentre más mermado, comparado con aquellos que inician el tratamiento de la enfermedad.

El análisis por separado de los fármacos administrados se decidió para evitar un sesgo de tratamiento y de esta manera establecer, de manera independiente, el riesgo que ofrece cada una de las drogas. Debido a que los fármacos empleados ocasionan lesión directa en la mucosa intestinal, favoreciendo la translocación bacteriana, los previamente identificados son:¹⁷ el arabinósido de citosina, vincristina, doxorubicina, metotrexato, ciclofosfamida, etopósido, daunorrubicina y prednisona. Nosotros encontramos significación estadística e independencia en el modelo de Cox con el VP16, que representa un resultado novedoso y que no estaba previamente reportado.

Dado que el criterio de diagnóstico de la enterocolitis neutropénica incluye el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por invasión bacteriana, se decidió tomar los criterios que establece el Consenso de Sepsis en Niños¹³ para

la identificación de las insuficiencias orgánicas, encontrando que las de mayor riesgo significativo para muerte son: cardiovascular, pulmonar y renal. Sobre lo anterior, consideramos que éstas se deben a que son las que mayormente se acompañan en los estados de hipoperfusión en los pacientes críticamente enfermos. Consideramos que no mantuvieron independencia en el análisis de regresión, porque puede existir un traslape con la definición de disfunción multiorgánica, la cual sí demostró independencia.

Se han definido como signos y síntomas cardinales:¹⁸ fiebre, diarrea y dolor abdominal. En nuestro caso, únicamente se encontró significación estadística en el sangrado de tubo digestivo, que mantuvo independencia contra el resto de las variables. Suponemos que esto se debe principalmente a que en las neoplasias hematopoyéticas contra las sólidas, que causan enterocolitis neutropénica, las primeras ocasionan mayor lesión de la mucosa intestinal al momento del tratamiento citotóxico¹⁹ que se acompaña, usualmente, de sangrado. Además de que existe menor sesgo de mala clasificación en la identificación de sangre en las evacuaciones comparado con otras que fueron registradas como el dolor y la distensión abdominal, que son más subjetivas.

El tópico de la intervención quirúrgica en la enterocolitis neutropénica es difícil, sobre todo porque no existe una clara evidencia del momento más oportuno para su realización, debido a que el cuadro clínico es difuso y el estado general del paciente grave.²⁰ No todos los pacientes con enterocolitis neutropénica ameritan manejo quirúrgico y la frecuencia de la intervención varía de 12.5% a 33%.²¹ En nuestra serie la frecuencia de alguna intervención quirúrgica fue de 23% de los pacientes; encontramos un riesgo relativo significativo en aquellos a los que se les practicó el lavado peritoneal. Respecto a lo anterior, no lo consi-

deramos como causa directa de la muerte sino como un reflejo indirecto de que la gravedad de estos sujetos era probablemente mayor. Sin embargo, Schlatter²² y sus colaboradores sugieren que el estado de inmunocompromiso y la hipoperfusión generalizada, así como el incremento de la translocación bacteriana, confieren mayor riesgo al retardo en la cicatrización, empeorando el pronóstico.²³

Como ya se había mencionado previamente, la sepsis va acompañada de la evolución de la enterocolitis neutropénica y, conforme el estadio es más avanzado, la mortalidad es mayor. Por este motivo, consideramos que la disfunción multiorgánica es la que confiere mayor riesgo. El resultado del modelo de Cox es concluyente en demostrar que, a medida que incrementa la gravedad de presentación de la sepsis, el riesgo de muerte es mayor, específicamente en el choque séptico y la disfunción multiorgánica que mostraron riesgo significativo en el modelo de proporciones de Cox.

Finalmente, las variables significativas en el modelo para predecir muerte al ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica fueron: la sepsis y sus estadios, la administración de etopósido y el sangrado de tubo digestivo. Lo anterior es novedoso tan sólo por el número de pacientes en el que se realizó el estudio y la rareza de la enfermedad, así como porque los resultados encontrados no han sido previamente publicados.

Las debilidades de este estudio radican en que, dado a que es una enfermedad de baja incidencia y multifactorial, es complicado el control de las variables que se analizan. Puede existir sesgo de mala clasificación de algunas de las variables; hace falta complementar con otro tipo de factores de confusión como el tipo de manejo médico otorgado en la unidad de terapia intensiva pediátrica y la afección de los segmentos involucrados del tubo digestivo.

Las variables se midieron exclusivamente al ingreso de a la unidad de terapia intensiva pediátrica, por lo que no se consideraron otros posibles factores de interés como cuenta mínima de neutrófilos, tiempo de neutropenia y duración de la fiebre.

CONCLUSIONES

La sepsis, específicamente el choque séptico con un cociente de riesgos instantáneos (HR) 15 (IC 95%: 2-56) y la disfunción multiorgánica con HR 57 (IC 95%: 6.6-75), son factores de riesgo para muerte en pacientes con leucemia linfoblástica aguda complicada con enterocolitis neutropénica; su detección temprana y su tratamiento oportuno pueden ayudar al médico que trabaja directamente con este tipo de niños a que disminuyan las probabilidades de muerte.

Se justifica un estudio multicéntrico para corroborar la validez externa de nuestros resultados y plantear otros factores de confusión que pudieran estar asociados con muerte.

REFERENCIAS

1. Prolla JC, Kirsner JB. The gastrointestinal lesions and complications of leukemias. *Ann Int Med* 1964;61(6):1084-1103.
2. Wade DS, Nava HR, Douglas HO. Neutropenic enterocolitis: clinical diagnosis and treatments. *Cancer* 1992;69:19-23.
3. Katz, JA, Wagner, ML, Gresik, MV, Mahoney DH, Fernbach DJ. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990;65:1041.
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. Mullasery D, Bader A, Battersby AJ, Mohammad Z, Jones E, Parmar C. Diagnosis, incidence, and outcomes of typhlitis in oncology patients- experience in a tertiary surgical center of United Kingdom. *Journal of Pediatric Surgery* 2009;44:381-5.
6. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Trat Options Gastroenterol* 2006;9(3):249-55.
7. Sundell Nicklas, Boström Håkan, Edenhalm Mats, Abrahamsson Jonas. Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. *Acta Pædiatrica* 2012;11: 308–312.
8. Cardona ZAF, Reveiz HL, Casasbuenas A, Aponte DM, Ramos PL. Systematic review of case reports concerning adults suffering from neutropenic enterocolitis. *Clin Transl Oncol* 2006;8:31-8.
9. Bremer TC, Monahan PB. Necrotizing enterocolitis in neutropenia and chemotherapy: a clinical update and old lessons relearned. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:333–41.
10. Hsu TF, Huang HH, Yen DH, Kao WF, Chen JD, Wang LM, et al. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. *Am J Emerg Med* 2004;22:276–79.
11. Cardona AF, Combariza JF, Reveiz L, Ospia 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 Bogota D. C. (Colombia). *Enferm Infec Microbiol Clin* 2004;22:462-66.
12. Bavaro M. Neutropenic enterocolitis. *Current Gastroenterology Reports* 2002;4:297-301.
13. 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.
14. Gomez LG, Martino R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and posible cases. *Clin Infect Dis* 1998;27:695–699.
15. 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.
16. Charúa-Gundic L, Colorado-Lara YC, Avedaño-Espinosa O. Colitis Neutropénica. *Anales Médicos* 2005;11(1):19-22.
17. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CC. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993;17:484–490.
18. Aksoy DY, Tanriover O, Uzun O, Zarakolu P, Ercis S, Erguven SA, et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Annals of Oncology* 2007;18:183-89.
19. Calderón-Elvir C, Cardoso-Hernandez G, Ruano-Aguilar JM. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. *Acta Pediatr Mex* 2003;24(2):108-16.
20. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schimdt-Wolf IG, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: Systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005;75:1.
21. McCarville MB, Adelman CS, Li C, Xiong X, Furman WL, Razzouk BL, et al. Typhlitis in childhood cancer. *Cancer* 2005;104:380.
22. Schlatter M, Snyder K, Freyer D. Successful nonoperative management of typhlitis in pediatric oncology patients. *J Pediatr Surg* 2002;37:1151.
23. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR, Barie PS. Neutropenic enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:307.