



Colitis neutropénica

Neutropenic colitis.

María José Ortega-Chavarría,¹ Diana Camila Jiménez-Arrieta,² Areli Denisse Hinojos-Armendáriz,¹ Enrique Díaz-Greene,³ Federico Rodríguez-Weber⁴

Resumen

La colitis neutropénica es una afección severa de manifestación poco frecuente en pacientes con algún tipo de inmunodepresión, principalmente en sujetos con neoplasias hematológicas. Se desconoce la fisiopatogenia por la que ocurre, pero se manifiesta como complicación de varias enfermedades. El daño a la mucosa intestinal asociado con disminución de las cifras de neutrófilos son las principales particularidades, como lesión inicial sobreviene edema intestinal, congestión vascular y lesión de la superficie de la mucosa intestinal, que se vuelve vulnerable a la invasión bacteriana intramural. Durante el tratamiento con agentes quimioterapéuticos éstos lesionan directamente la mucosa intestinal y predisponen a distensión y necrosis, afectando la motilidad intestinal. Entre los quimioterapéuticos los más reconocidos son arabinósido de citosina, daunorrubicina y vincristina. El tratamiento inicial es de mantenimiento con hidratación agresiva y administración de antibióticos de amplio espectro; de haber complicaciones agudas, como torsión o perforación intestinal, debe plantearse el tratamiento quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Colitis neutropénica; neoplasias hematológicas.

Abstract

Neutropenic colitis is a severe condition that has an infrequent presentation in patients with some type of immunocompromise, mainly those with hematological neoplasm. The physiopathology by which it develops remains unknown. The damage of the intestinal mucosa associated with the reduction of the neutrophil numbers are the main peculiarities, presenting as initial lesion intestinal edema, vascular congestion and lesion of the surface of the intestinal mucosa, which becomes vulnerable to intramural bacterial invasion. During the treatment with chemotherapeutic agents, the intestinal mucosa is affected, and predisposed to distention and necrosis, affecting intestinal motility. Within the chemotherapeutic agents the most recognized are cytosine arabinoside, daunorubicin and vincristine. The initial treatment consists of aggressive hydration and broad-spectrum antibiotics; in case of acute complications, such as intestinal torsion or perforation, surgical treatment should be considered.

KEYWORDS: Neutropenic colitis; Hematological neoplasm.

¹ Residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Médico interno de pregrado. Universidad Anáhuac del Norte. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

³ Profesor titular del curso de Medicina Interna.

⁴ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2017

Aceptado: marzo 2018

Correspondencia

Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Ortega-Chavarría MJ, Jiménez-Arrieta DC, Hinojos-Armendáriz AD, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F. Colitis neutropénica. Med Int Méx. 2018 mayo-junio;34(3):412-417.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1909>



ANTECEDENTES

A la colitis neutropénica también se le conoce como enterocolitis neutropénica, síndrome ileocecal y enterocolitis necrotizante, aunque este último término está mal utilizado para referirse a esta afección nosológica porque se refiere a una forma inflamatoria diferente y clásicamente afecta a neonatos.¹

La colitis neutropénica es un síndrome que se manifiesta en pacientes con cifras menores de 1500 neutrófilos por mm^3 y quienes reciben tratamiento contra neoplasias hematológicas, como leucemia, linfoma, mieloma múltiple, anemia aplásica; también puede manifestarse en casos de VIH/SIDA, talasemia menor, lupus eritematoso sistémico, quimioterapia contra tumores sólidos y en pacientes postrasplantados.^{2,3} Sus primeras descripciones se realizaron en autopsias de enfermos en etapas terminales de leucemia aguda.⁴ Se desconoce la incidencia específica de esta enfermedad, aunque se sugiere que es de alrededor de 5% de los pacientes en tratamiento contra neoplasias hematológicas; la incidencia es menor en los pacientes que reciben tratamiento contra tumores sólidos.⁵ Las cifras de mortalidad también se desconocen; se sospecha llegan hasta 50%, es mayor cuando los pacientes reciben tratamiento quirúrgico sin indicación en comparación con los que reciben tratamiento conservador. Las principales causas de muerte reportadas son secundarias a perforación intestinal y sepsis.²⁻⁵

Las características principales de la enfermedad son dolor abdominal y fiebre, así como engrosamiento de la pared intestinal mayor a 4 mm medido por ultrasonido o tomografía computada.⁶ El ciego es la porción del intestino grueso que se ve mayormente afectada, seguido del colon ascendente y descendente.⁷

Se reconoce que la administración de agentes quimioterapéuticos predispone a la lesión de

la mucosa intestinal, el arabinósido de citosina, daunorrubicina y vincristina son los más reconocidos; también implicados, pero con menor incidencia, son la ciclofosfamida, prednisona, metotrexato, ectopósido, taxanos, carboplatino, cisplatino, gemcitabina y 5-fluorouracilo. El tratamiento inmunosupresor en casos de trasplantes, antibióticos y sulfalazina también se han considerado causas de colitis neutropénica.⁸⁻¹²

Patogenia

La asociación de colitis neutropénica con enfermedad oncológica, principalmente la hematológica en tratamiento y que es tratada con terapia inductora de neutropenia, desencadena múltiples mecanismos que incluyen daño directo de la mucosa ileocecal e infección por gérmenes oportunistas que conllevan complicaciones locales y sistémicas.¹³

La fisiopatogenia exacta se desconoce, pero se reconocen características específicas, como la neutropenia grado III (< 1000 neutrófilos/ mm^3) concomitante con distensión cecal primaria o secundaria que afecta el aporte sanguíneo; estas condiciones favorecen el edema intestinal, congestión vascular y lesión de la superficie de la mucosa intestinal, que la hace vulnerable a la invasión bacteriana intramural. La administración conjunta de antibiótico y esteroides contribuye a la modificación de la flora bacteriana, predisponiendo a translocación bacteriana y el sobrecrecimiento de organismos entéricos normales y de oportunistas; la invasión bacteriana permite la penetración transmural llevando a casos de hemorragia intramural, necrosis y perforación. Entre los patógenos están bacilos gramnegativos, cocos grampositivos, enterococos, hongos y en ocasiones virus. El citomegalovirus puede causar ulceraciones cecales en el contexto de enfermedad hematológica, postrasplantados de órganos y médula ósea, produciendo un síndrome similar a la colitis neutropénica.¹⁴⁻¹⁸

En términos histológicos, se encuentran infiltrados leucocitarios, úlceras, hemorragia intramural frecuentemente relacionada con trombocitopenia y en casos graves necrosis.¹⁹ La afectación obligada del ciego puede explicarse por la poca distensibilidad y limitada irrigación sanguínea, frecuentemente la lesión se extiende al íleon; el colon transverso y ascendente también se ven afectados.⁷

Se ha demostrado que los agentes quimioterapéuticos tienen relación estrecha con la lesión directa de la mucosa (mucositis) y predisposición a la distensión y necrosis, lo que lleva a alteración de la motilidad intestinal. El arabinósido de citosina (citarabina), prescrito para el tratamiento de leucemia y de linfoma, se reconoce como uno de los principales predisponentes a lesión tóxica de la mucosa intestinal y alteración de la motilidad (íleo).^{20,21} La infiltración de la mucosa por células leucémicas y linfomatosas precipita la formación de úlceras en el epitelio, a diferencia de los tumores sólidos que infiltran la serosa, las enfermedades hematológicas tienen invasión directa de la mucosa.^{22,23}

Manifestación clínica

Los casos suelen manifestarse en las dos primeras semanas del inicio del tratamiento quimioterapéutico, que coincide con el pico más bajo de leucocitos, aunque se han descrito casos con cifras séricas > 1500 neutrófilos/mm³, el riesgo aumenta en los pacientes con cifras de neutropenia grado III (< 1000 neutrófilos/mm³), el mayor riesgo lo tienen los pacientes con cifras menores a 500 neutrófilos/mm³. Los pacientes generalmente cursan con dolor abdominal, diarrea y fiebre, también puede haber náusea, vómito y distensión abdominal.^{20,21}

El dolor abdominal es reproducible a la palpación; se localiza más frecuentemente cerca del cuadrante inferior derecho o puede estar

presente en todo el marco colónico; el cuadro de dolor abdominal puede recurrir a pesar de la recuperación completa de un primer cuadro. La existencia de melena o hematoquecia son poco comunes, aunque de evolucionar pueden llevar al paciente a hemorragia severa con datos de inestabilidad hemodinámica, lo que requeriría inmediata intervención quirúrgica, radiológica o ambas. Existe una manifestación atípica como síndrome compartimental abdominal concomitante con distensión abdominal y ascitis, lo que aumenta exponencialmente la mortalidad. De haber signos de irritación peritoneal o de choque, debe sospecharse necrosis y perforación intestinal, para lo que se requeriría tratamiento quirúrgico inmediato.^{24,25}

Diagnóstico

El diagnóstico debe sospecharse en todo paciente con síntomas característicos y que se encuentren recibiendo quimioterapia.²⁶ Al ser un cuadro generalmente inespecífico puede confundirse con otros padecimientos. La fiebre y el dolor abdominal concomitantes con neutropenia son indicadores de la patogenia, el dolor frecuentemente es reproducible a la palpación del cuadrante inferior derecho (ciego y colon ascendente).²⁷ La duración de los síntomas tiene intervalo de 5 a 25 días, con frecuencia vinculados con sangre oculta en heces. El resto de los estudios de laboratorio son inespecíficos.^{17,27,28}

En los estudios de laboratorio es frecuente encontrar neutropenia y trombocitopenia, que son parte de la patogenia del síndrome; la alteración electrolítica y concentraciones séricas de albúmina bajas son frecuentes en pacientes que reciben tratamiento con arabinósido de citosina. El resto de los estudios suelen ser inespecíficos.²⁹

Los estudios de gabinete permiten confirmar el diagnóstico o excluir otras causas de abdomen agudo; las características de los mismos son:



la radiografía simple de abdomen tiene escasa sensibilidad y especificidad, pero puede evidenciar dilatación de ciego y colon ascendente a expensas de líquido o gas intraluminal, niveles hidroaéreos en el cuadrante inferior derecho, dilatación de asas del intestino delgado y borramiento del músculo psoas derecho. La existencia de aire libre en la cavidad abdominal se observa en casos de perforación intestinal. Excepcionalmente puede observarse neumatosis intestinal.³⁰

El ultrasonido de abdomen es una herramienta útil, de bajo costo y disponible en la mayor parte de los centros hospitalarios. Es visible la disminución o ausencia de peristalsis, de manifestarse es más frecuente en el cuadrante inferior derecho, así como aumento en la hipocogenicidad de la pared intestinal con aumento de la ecogenicidad de la mucosa. La modalidad Doppler revela la hipervascularidad de la mucosa y de la pared intestinal.^{18,30}

La tomografía axial computada puede identificar la circunferencia de la pared colónica, se observa adelgazada con un ciego dilatado, la inflamación pericolónica es común, pero sin haber afectación de la grasa mesentérica, también permite la visualización de otros órganos, lo que hace posible realizar diagnósticos diferenciales. Este estudio es capaz de identificar las complicaciones, que incluyen neumoperitoneo, colecciones líquidas pericolónicas, abscesos y neumatosis. La existencia de cualquiera de las anteriores requiere tratamiento quirúrgico inmediato y agrava el pronóstico del paciente.^{18,30,31}

La rectosigmoidoscopia permite diferenciar otras causas de colitis aguda; la colonoscopia y el enema baritado no están indicados debido al alto riesgo de hemorragia, perforación y sepsis; en casos especiales el uso de enema baritado permite revelar torsión intestinal, así como edema de la mucosa en el ciego.¹⁸

Diagnóstico diferencial

Entre las enfermedades que deben descartarse están:³² apendicitis aguda, colecistitis litiásica aguda, enfermedad de Crohn, gastroenteritis bacteriana, gastroenteritis viral, enfermedad inflamatoria del colon, megacolon, colitis ulcerativa, colitis isquémica, intususcepción, obstrucción del intestino delgado, adenitis mesentérica, pielonefritis, cálculo ureteral, enfermedad pélvica inflamatoria, tumor pélvico y torsión ovárica.

Tratamiento

No se dispone de un tratamiento específico, el manejo consiste en medidas de mantenimiento. El plan quirúrgico está reservado para quienes tienen falla al tratamiento conservador o complicaciones agudas, como perforación o torsión intestinal. El manejo de mantenimiento debe incluir ayuno, descompresión abdominal con colocación de sonda nasogástrica, hidratación parenteral agresiva y reposición de electrolitos, transfusión de hemoderivados y administración de antibióticos de amplio espectro. La nutrición parenteral puede darse a pacientes con riesgo elevado de desnutrición. Está contraindicada la administración de anticolinérgicos, antidiarreicos y narcóticos.^{30,33}

La administración de antibióticos de amplio espectro con acción contra grampositivos, gramnegativos y anaerobios debe iniciarse de manera temprana, los pacientes gravemente enfermos requieren agentes antienterococo. Se recomienda iniciar el tratamiento con beta-lactámicos en monoterapia o en combinación con aminoglucósidos, tomando en cuenta las resistencias y epidemiologías locales. También pueden administrarse en monoterapia imipenem, meropenem, piperacilina, tazobactam o cefepime o tratamiento combinado con ceftazidime o cefepime con metronidazol. En pacientes con

Clostridium difficile está indicado agregar al tratamiento metronidazol, vancomicina o ambos.³² La cobertura contra hongos no se recomienda de manera rutinaria, se considera en los casos que no exista respuesta al tratamiento después de las primeras 72 horas de inicio del mismo.¹

La administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos y leucocitos se ha prescrito en esta enfermedad, aunque actualmente no cuentan con recomendación en las guías de práctica clínica, existe un grupo de pacientes en los que se ha demostrado utilidad que incluye pacientes con neutropenia profunda (< 100/mL de neutrófilos absolutos), neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica e infección fúngica, aunque se ha demostrado que el aumento de las cifras de leucocitos mejora el pronóstico.³²

La intervención quirúrgica está reservada a los casos de perforación intestinal o inestabilidad hemodinámica secundaria a hemorragia de tubo digestivo, con previo control de la pancitopenia o coagulopatía mediante administración de hemoderivados.³⁴ El requerimiento de cirugía es más frecuente en pacientes con curso corto, de gran severidad o que se encuentran en tratamiento actualmente con quimioterapia, dolor abdominal en ciclos previos y con recurrencia de la enfermedad en forma más severa.¹⁸ La anastomosis primaria no se recomienda porque la mayoría de los pacientes se encuentra con algún grado de inmunosupresión, la resección de la zona necrótica parece ser insuficiente y requiere drenaje quirúrgico.^{35,36}

CONCLUSIONES

La enterocolitis neutropénica es una complicación que ha ido en incremento en los últimos años debido a la mayor administración de quimioterapéuticos, esta enfermedad se asocia con alta mortalidad. Debe sospecharse en todo paciente con dolor abdominal y fiebre y que

course con neutropenia o en tratamiento con quimioterapia y tenga un diagnóstico previo que favorezca el riesgo; debe confirmarse por estudios de gabinete (medición de la pared intestinal). El tratamiento de mantenimiento agresivo debe iniciarse con prontitud porque esto mejora el pronóstico. El alivio del cuadro depende de la recuperación de las cifras de leucocitos y del control del punto de partida infeccioso. Debe mantenerse al paciente en vigilancia estrecha y con las medidas de aislamiento según el número total de neutrófilos; de haber complicaciones agudas, debe plantearse el requerimiento de tratamiento quirúrgico.

REFERENCIAS

1. Neshler L, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2013;56:711-717.
2. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:44-47.
3. Gorchluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systemic analysis of evidence quality. *Eur J Hematol* 2005;75:1-13.
4. Ettinghausen SE. Collagenous colitis, eosinophilic colitis and neutropenic colitis. *Surg Clin North Am* 1993;73:1003-16.
5. Salazar R, Sola C, Maroto P, et al. Infections complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:27-33.
6. Peña RY, García GR, Salgado MA, Parraguire S y col. Enterocolitis neutropénica, una serie de casos de autopsias. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001;58:153-62.
7. Soriano Rojas J, Carrera González E, Vicuña González RM, Jaszrow Becerra L y col. Enterocolitis neutropénica. Estudio de 16 casos en pacientes con leucemia en un periodo de 12 años. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1996;59:15-18.
8. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR, Barie PS. Neutropenic enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:307-314.
9. Hogan WJ, Letendre L, Litzow MR, Tefferi A, et al. Neutropenic colitis after treatment of acute myelogenous leukemia with idarubicin and cytosine arabinoside. *Mayo Clin Proc* 2002;77:760-2.
10. 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.
11. Bibbo C, Barbieri RA, Deitch EA, Brolin RE. Neutropenic enterocolitis in a trauma patient during antibiotic therapy for osteomyelitis. *J Trauma* 2000;49:760-763.



12. Chavakravarty K, Scott DG, McCann BG. Fatal neutropenic enterocolitis associated with sulphasalazine therapy for rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31:351-352.
13. Mulholland MW, Delaney JP. Neutropenic colitis and aplastic anemia. A new association. *Ann Surg* 1983;197:84-90.
14. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990;65:1041-1047.
15. Buchheidt D, Böhme A, Cornely OA, Fätkenheuer G, et al. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82 Suppl 2:S127-S132.
16. Yuen KY, Woo PC, Liang RH, Chiu EK, et al. Clinical significance of alimentary tract microbes in bone marrow transplant recipients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:75-81.
17. Vlasveld LT, Zwaan FE, Fibbe WE, et al. Neutropenic enterocolitis following treatment with cytosine arabinoside-containing regimens for hematological malignancies: A potentiating role for amsacrine. *Ann Hematol* 1991;62:129-34.
18. Vasudeva R, Leong K. Neutropenic enterocolitis. *Med J* 2001;2:96. 11.
19. Stentoft J. The toxicity of cytarabine. *Drug Saf* 1990;5:7-27.
20. Bavaro MF. Neutropenic enterocolitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:297-301.
21. Ahsan N, Sun CC, Di John D. Acute ileotyphlitis as presenting manifestation of acute myelogenous leukemia. *Am J Clin Pathol* 1988;89:407-409.
22. Cutrona AF, Blinkhorne RJ, Crass J. Probable neutropenic enterocolitis in patients with AIDS. *Infect Dis* 1991;13:823-31.
23. Schulze K, Mitros FA. Eosinophilic gastroenteritis involving the ileocecal area. *Dis Colon Rectum* 1979;1:47-50.
24. Hsu TF, Huang HH, Yen DH, Kao WF, et al. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. *Am J Emerg Med* 2004;22:276-279.
25. McCarville MB, Adelman CS, Li C, Xiong X, et al. Typhlitis in childhood cancer. *Cancer* 2005;104:380-387.
26. Kawai K, Imada S, Lida K. Neutropenic colitis as a complication of high 12 chemotherapy for refractory testicular cancer. *Japan J Clin Oncol* 1998;571-73.
27. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 2001;19:756-761.
28. Kronawitter U, Kemeny NE, Blumgart L. Neutropenic enterocolitis in a patient with colorectal carcinoma. *Cancer* 1997;80:656-60.
29. 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;42:1747-1759.
30. De Lijster MS, Smets AM, van den Berg H, Reekers JA. Embolisation for caecal bleeding in a child with typhlitis. *Pediatr Radiol* 2015;45:283-285.
31. Vohra S, Prescott RJ, Banerjee et al. Management of neutropenic colitis. *Surg Oncol* 1992;1:11-5.
32. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2017;23:42-47.
33. Sauter ER, Vauthey JN, Bolton JS, et al. Selective Management of Patients with Neutropenic Enterocolitis Using Peritoneal Lavage. *J Surg Oncol* 1990;45:63-67.
34. Wade DS, Nava HR, Douglas HO. Neutropenic enterocolitis: Clinical diagnosis and treatment. *Cancer* 1992;69:17-23.
35. Smith M. Neutropenic colitis (typhlitis) mimicking appendicitis. *Rad Diag Im Int* 1998;1:6-7.
36. Gandy W, Greenberg BR. Successful medical management of neutropenic enterocolitis. *Cancer* 1983;51:1551-1555.