

# Prevalencia de enterocolitis neutropénica en adultos con neutropenia grave y mortalidad asociada

Dorantes-Díaz D,<sup>1</sup> Garza-Sánchez J,<sup>1</sup> Cancino-López JA,<sup>1</sup> Rocha-Ramírez JL,<sup>1</sup> Rojas-Illanes FM,<sup>1</sup> Parrado-Montaño JW,<sup>1</sup> Hernández-Escalante VM.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía de Colon y Recto. UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G", Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, México, DF.

<sup>2</sup>Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán.

<sup>3</sup>Fundación Mexicana para la Salud, Capítulo Peninsular, AC.

**Correspondencia:** Dr. Daniel Ernesto Dorantes Díaz. Calle 92, número 567, Col. Residencial Pensiones VII etapa, Mérida, Yuc. CP: 97217, Teléfono: (01999) 1 763-466, Celular: (999) 2 667-434. Correo electrónico: dr.danieldorantes@gmail.com

Fecha recibido: 11 febrero 2008 • Fecha aprobado: 20 julio 2009

## Resumen

**Antecedentes:** La enterocolitis neutropénica (ECN) se caracteriza por daño inflamatorio y necrosis de la mucosa intestinal, principalmente del íleon terminal y el ciego. Se presenta más frecuentemente en pacientes con leucemia y/o quimioterapia antineoplásica, y el principal factor de riesgo es la neutropenia  $<1000/\text{mm}^3$ .

**Objetivo:** Conocer la prevalencia y mortalidad de ECN en adultos con enfermedades hematológicas y neutropenia menor a  $1000/\text{mm}^3$ .

**Material y métodos:** todos los pacientes adultos que fueron hospitalizados por padecimientos hematológicos malignos con neutropenia  $< 1000/\text{mm}^3$  fueron considerados en el estudio. Se excluyeron aquellos con neutropenia  $> 1000/\text{mm}^3$ . La presencia de ECN se estableció con base en los datos clínicos y en los estudios de gabinete (radiografía simple de abdomen y tomografía computada). En todos los casos se recabaron los datos demográficos, así como los relacionados con la evolución y tratamiento de la enfermedad hematológica de base y la ECN.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 117 pacientes. El 75.2% de ellos tenía algún tipo de leucemia aguda, de los cuales se diagnosticó ECN en ocho pacientes (6.8%). La ECN se presentó en el

## Abstract

**Background:** Neutropenic enterocolitis (NEC) is characterized by inflammatory damage and necrosis of the intestinal mucosa, mainly of the terminal ileum and the cecum. It is more frequent in patients with leukemia and/or undergoing antineoplastic chemotherapy, and the main risk factor is neutropenia  $<1000/\text{mm}^3$ .

**Objective:** To know the prevalence of NEC and the mortality associated with it in adults with hematologic conditions and neutropenia  $<1000/\text{mm}^3$ .

**Material and methods:** All adult patients who were hospitalized for malignant hematologic conditions with neutropenia  $<1000/\text{mm}^3$  were enrolled in the study; those with neutropenia  $>1000/\text{mm}^3$  were excluded. The diagnosis of NEC was based on the clinical data and imaging tests (abdominal plain X-rays and CT scan). Demographics of all patients were collected, as well as the data related with the course and treatment of the underlying hematologic condition and the NEC.

**Results:** 117 patients were enrolled in the study; 75.2% of them with some type of acute leukemia. The diagnosis of NEC was made

10.5% de los pacientes con leucemia mieloide aguda y en el 8.0% con leucemia linfocítica aguda. Tres pacientes fallecieron, lo que representa una mortalidad del 37.5%. No se encontró asociación entre la gravedad de la neutropenia y la aparición de ECN o su mortalidad.

**Conclusiones:** la prevalencia de ECN en pacientes con enfermedades hematológicas internados por neutropenia grave es de 6.8% y la mortalidad asociada a esta complicación es del 37.5%.

**Palabras clave:** enterocolitis neutropénica, neutropenia, leucemia, prevalencia, México.

*in 8 patients (6.8%). NEC occurred in 10.5% of the patients with acute myeloid leukemia and in 8.0% of those with acute lymphocytic leukemia. Three patients died, which resulted in a 37.5% mortality rate. No association was found between the severity of neutropenia and the onset of NEC or NEC-related mortality.*

**Conclusions:** *The prevalence of NEC in patients with hematologic conditions admitted for severe neutropenia is 6.8% and the mortality rate associated with this complication is 37.5%.*

**Key words:** *neutropenic enterocolitis, neutropenia, leukemia, prevalence, Mexico.*

## Introducción

La enterocolitis neutropénica (ECN) es considerada una entidad clínica potencialmente mortal y poco frecuente, aunque es probable que sea subdiagnosticada. Se ha descrito en 4.6% a 7.2% de los pacientes hospitalizados con enfermedades hematológicas malignas.<sup>1-5</sup> Ha sido denominada por algunos autores como síndrome ileocecal, enteropatía neutropénica, tiflitis, lesión agranulocítica y colitis neutropénica.<sup>6</sup> En niños existe conocimiento del padecimiento desde 1933.<sup>7</sup> En 1970, Wagner describió la ECN en niños con leucemia bajo el término de "tiflitis".<sup>8</sup> Se manifiesta clínicamente con fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal, presentándose más frecuentemente en pacientes con leucemia y neutropenia. Se presenta más frecuentemente en niños pero puede presentarse en cualquier edad. La necrosis de las células epiteliales de la mucosa inducida por agentes citotóxicos y la presencia de infiltrados neoplásicos en la mucosa juegan también un papel importante. La etiopatogenia se encuentra relacionada con la presencia de neutropenia  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ , daño a la mucosa intestinal y diseminación de microorganismos entéricos con respuesta inflamatoria sistémica mediada por citoquinas. El diagnóstico generalmente es clínico, pero la radiografía simple, la tomografía axial computada y la ultrasonografía abdominal son útiles.<sup>9-13</sup> Sin embargo, el diagnóstico definitivo reside en los hallazgos histopatológicos. Se han informado prevalencias *postmortem* del 24%

en pacientes con leucemia aguda,<sup>14</sup> con mortalidad del 21 al 100%.<sup>2,5-18</sup> El tratamiento de elección es médico, sin embargo, sigue siendo recomendada la intervención quirúrgica en aquellos pacientes con datos de irritación peritoneal, sospecha de perforación o con deterioro clínico,<sup>19-20</sup> siendo un factor de riesgo la presencia de divertículos para el desarrollo de perforación.<sup>20</sup>

El objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia de ECN en adultos con enfermedades hematológicas que cursaban con neutropenia  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  así como la mortalidad asociada en este padecimiento.

## Material y métodos

En el estudio se incluyeron a todos los pacientes adultos con alguna enfermedad hematológica tratados en el Departamento de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo del 1º de junio de 2006 al 10 agosto de 2007. Se incluyeron en forma prospectiva todos aquellos que cursaban con neutropenia grave ( $< 1\ 000$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$ ) y se investigó la presencia de ECN que para fines del estudio se definió como la patología intraabdominal caracterizada por fiebre, dolor abdominal, malestar general durante la quimioterapia así como neutropenia asociada a los hallazgos radiológicos, tomográficos o ultrasonográficos que indicaran compromiso intestinal caracterizado por distensión de asas intestinales, engrosamiento de

**Tabla 1.**Distribución por diagnóstico ( $n = 117$ )

Grupo	Núm. de pacientes	%	Promedio de neutrófilos/mm <sup>3</sup>
LLA	50	43.50	299
LMA	38	32.4	323
SMD	7	5.8	461
Pancitopenia	4	3.4	575
LGC	3	2.5	266
Síndrome de falla medular	3	2.5	133
Anemia aplásica	2	1.7	800
VIH	2	1.7	200
LLC	1	0.8	400
LNH	1	0.8	800
Mielofibrosis	1	0.8	500
Bicitopenia	1	0.8	800
LBT	1	0.8	140
Mielotoxicidad por metotrexate	1	0.8	0
Esclerosis múltiple	1	0.8	100
Aplasia de serie roja	1	0.8	900

Abreviaturas: LLA, leucemia linfocítica aguda; SMD, síndrome mielodisplásico; LGC, leucemia granulocítica crónica aguda; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; LLC, leucemia linfocítica crónica; LMA, leucemia mielocítica aguda; LNH, linfoma no hodgkin; LBT, linfoma B rico en células T

la pared principalmente a nivel ileocecal. El diagnóstico de ECN fue realizado en forma conjunta por médicos del Servicio de Colon y Recto y del Departamento de Hematología, basándose en los datos clínicos y en los estudios de gabinete. Se excluyeron todos aquellos pacientes con neutrófilos  $> 1000 \text{ mm}^3$  al momento del ingreso. Se eliminaron los enfermos que fallecieron por padecimientos no digestivos, como enfermedades pulmonares, cardíacas, renales o neurológicas.

En todos los casos de ECN se recabaron los datos demográficos, la enfermedad hematológica de base, el tratamiento médico empleado, los resultados de estudios de diagnóstico para ECN, los niveles de neutrófilos al momento del diagnóstico, la evolución, el tratamiento y el desenlace de esta complicación durante todo el internamiento y los 6 meses de seguimiento.

Los datos descriptivos fueron expresados mediante porcentajes, promedios y rangos.

## Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 117 pacientes con enfermedades hematológicas que fueron internados por cursar con neutropenia grave. El grupo estuvo conformado por 69 hombres (59%) y 48 mujeres (41%). Las enfermedades hematológicas más frecuentes fueron la leucemia linfocítica aguda (LLA) en 50 pacientes (43.5%), seguida de leucemia mieloblástica aguda (LMA) en 38 pacientes (32.4%) y siete (5.8%) con síndrome mielodisplásico (SMD). Los padecimientos hematológicos y la proporción de cada uno en el grupo general de enfermos se muestran en detalle en la **Tabla 1**. El nivel promedio de neutrófilos al momento del ingreso fue de  $127 \text{ células/mm}^3$  (rango de 0 a  $900 \text{ mm}^3$ ). El nivel promedio en cada padecimiento hematológico se muestra en la **Tabla 1**.

Ocho pacientes presentaron ECN (6.8%). La mitad de los casos fueron del sexo masculino con edad promedio de 25.8 años (rango 16 a 51 años).

**Tabla 2.**

Características generales y promedio de neutrófilos de los pacientes con enterocolitis neutropénica

Paciente	Sexo	Edad	IMC	Diagnóstico (Dx)	Meses de Dx	Neutrófilos /mm <sup>3</sup>
1	Fem	33	28.6	LMA	7	0
2	Fem	18	23.9	LMA	1	100
3	Masc	19	26.8	LMA	3	600
4	Fem	26	30.6	LLA	12	500
5	Masc	22	25.8	LMA	6	0
6	Fem	16	20.2	LLA	2	200
7	Masc	22	25.9	LLA	0	100
8	Masc	51	30.4	LLA	0	0

Las características generales se muestran en la **Tabla 2**. Se realizó radiografía simple del abdomen en 6 de los 8 pacientes que mostró distensión de asas intestinales en 2 pacientes y datos inespecífi-

cos en el resto. Se realizó TC abdómino-pélvica a 7 de los 8 pacientes con presencia de engrosamiento de la pared en 6 pacientes y líquido pericólico en 2 (**Figuras 1 y 2**). El ultrasonido abdominal no se utilizó como estudio diagnóstico en esta serie de casos.

**Figura 1.**

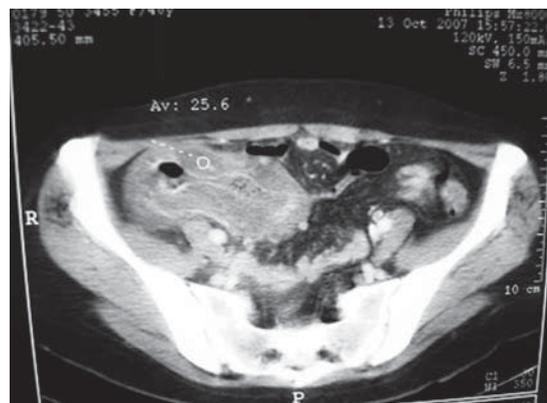
Radiografía simple de abdomen que muestra dilatación de colon y asas del intestino delgado



Todos los pacientes con ECN tenían leucemia aguda, que representó 9.1% (8/88) de los pacientes con esa patología: cuatro presentaron LLA (8.0%) y cuatro presentaron LMA (10.5%), con promedio de 3.8 meses desde la fecha del diagnóstico. El promedio de la concentración de neutrófilos en los pacientes con ECN fue 187.5/mm<sup>3</sup> (rango

**Figura 2.**

Tomografía axial computarizada de abdomen mostrando ciego y colon ascendente con engrosamiento importante de la pared y disminución de la luz



**Tabla 3.**

Esquemas terapéuticos de los pacientes con enterocolitis neutropénica

Paciente	Tratamiento quimioterapéutico			Tratamiento para ECN			Defunción
1	Citarabina	Dexametasona		Metronidazol	Cefalosporina	Amikacina	No
2	Citarabina	Daunorubicina		Metronidazol	Cefalosporina		No
3	Citarabina	Daunorubicina	Anfotericina B	Metronidazol	Imipenem		Sí
4	Citarabina	Metotrexate		Metronidazol			No
5	Citarabina	Mitoxantrona		Metronidazol	Cefalosporina		No
6	Citarabina	Daunorubicina	Fludarabina	Metronidazol	Cefalosporina		No
7	Citarabina	Metotrexate		Metronidazol	Cefalosporina		Sí
8	Citarabina	Metotrexate	Vincristina	Metronidazol	Cefalosporina	Imipenem	Sí

Nota: Todos los pacientes recibieron citarabina, metronidazol y ayuno

0 a 600 mm<sup>3</sup>). Todos los pacientes con ECN fueron tratados con citarabina y recibieron metronidazol en combinación con otros antimicrobianos para el manejo de la ECN. Los esquemas terapéuticos empleados para la enfermedad hematológica y para el tratamiento de la complicación intestinal se presentan detalladamente en la **Tabla 3**. Tres de los ocho pacientes con ECN fallecieron (37.5%). Todos los pacientes fallecidos fueron del sexo masculino, dos de ellos con un tiempo de diagnóstico menor de un mes. Ningún paciente fue sometido a intervención quirúrgica.

## Discusión

El estudio demuestra que la prevalencia de ECN en pacientes con enfermedades hematológicas internados en este Hospital por neutropenia grave, es de 6.8% y que la mortalidad asociada a esta complicación es de 37.5%.

La frecuencia de ECN que encontramos en nuestra serie es similar a lo informado en la mayoría de otros estudios.<sup>1-3</sup> Sin embargo, la frecuencia de ECN en pacientes con LMA fue mayor a lo informado por Buyukasik y colaboradores<sup>2</sup> quienes

encontraron esta complicación en 6.5% de sus pacientes en contraste con 10.5% encontrado en nuestra serie.

Los informes publicados previamente en la literatura establecen que la detección de menos de 1000 mm<sup>3</sup> neutrófilos es factor de riesgo para presentar ECN. En nuestro estudio, el promedio de la concentración de neutrófilos en los enfermos estudiados fue muy bajo (187.5/mm<sup>3</sup> en promedio). Todos los pacientes de nuestra serie tuvieron cifras menores a 500 mm<sup>3</sup> excepto un solo enfermo que tenía 600 neutrófilos mm<sup>3</sup> al momento del ingreso. Sin embargo, no fue posible establecer una asociación entre los niveles de neutrófilos detectados al momento del ingreso y la evolución final de la enfermedad.

La mortalidad por ECN en nuestro estudio fue menor que lo informado en la mayor parte de los trabajos previamente publicados.<sup>3-6</sup> Por ejemplo, Durán-Pérez informó una mortalidad de 62.5% de un total de ocho pacientes con ECN tratados con antineoplásicos y con menos de 1500 neutrófilos /mm<sup>3</sup>. Los tres pacientes fallecidos fueron varones, similar a lo encontrado en otro estudio en

población mexicana,<sup>3</sup> aunque también se ha informado mayor mortalidad en mujeres.<sup>8-15</sup> El valor real del sexo como factor de riesgo para el desarrollo de ECN se desconoce.

En nuestra serie, el tratamiento fue similar al recomendado por diferentes autores, como el uso de antibióticos como ceftazidima, amikacina y metronidazol, así como de antimicóticos, el cual es recomendado principalmente en pacientes con candidiasis oral u otro dato que indique probabilidad de infecciones por hongos.<sup>21</sup> La presencia de la leucemia y la terapia antineoplásica en todos los pacientes con ECN nos lleva a reflexionar sobre la importancia que tienen ambos como factores relacionados con la aparición de ECN, situación similar que han informado en otros estudios.<sup>1,2</sup> Debido al pequeño número de casos detectado no fue posible establecer la presencia de otros factores de riesgo. Es recomendable determinar la concentración de neutrófilos de manera rutinaria y frecuente en los pacientes para la detección oportuna de neutropenia grave, así como un seguimiento clínico dirigido para el diagnóstico oportuno de ECN. En aquellos pacientes con enfermedad hematológica, sometidos a quimioterapia y recuento de neutrófilos menores a 500 (según nuestros hallazgos) se deben iniciar medidas como reposo intestinal, manejo antibiótico y posiblemente suspensión de la quimioterapia ante la más mínima sintomatología abdominal, apoyados en estudios de imagenología. Lo anterior con la finalidad de evitar la progresión de la enfermedad, que pone en peligro la vida.

Aunque se ha informado una menor mortalidad en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico<sup>2</sup> la recomendación general sigue siendo el manejo médico no quirúrgico<sup>21</sup> ya que, aunque la neutropenia no es una contraindicación para realizar una cirugía urgente, si se trata de pacientes generalmente deteriorados, con mal estado inmunológico, el tratamiento quirúrgico representa un riesgo elevado.

Hace falta una evaluación más detallada acerca de los factores de riesgo para desarrollar esta grave complicación, no solo de los pacientes con diagnóstico de ECN sino de todos aquellos con factores de riesgo para presentarla. Es necesario realizar a futuro estudios controlados, prospectivos con un mayor número de pacientes. Debido a la morbimortalidad elevada que se presenta, se deberán evaluar diferentes variables en grupos de

pacientes con factores asociados sin la enfermedad y con la enfermedad, para identificar factores de riesgo así como para evaluar las ventajas del manejo médico comparado con el tratamiento quirúrgico.

Concluimos que la prevalencia de ECN en pacientes con enfermedades hematológicas internados por neutropenia grave es de 6.8% y que la mortalidad asociada a esta complicación es de 37.5%, en nuestra institución.

Agradecemos de manera sincera la colaboración y apoyo del Dr. Ramón García G., del Dr. José Luis Rocha Ramírez, del Dr. Moisés Rojas Ilanes y al Dr. Walter Parrado Montaña del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## Referencias

- Cardona AF, Combariza JF, Reveiz L *et al.* Características clínicas y microbiológicas de la colitis neutropénica en adultos con neoplasias hematológicas del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:462-6.
- Buyukasik Y, Ozcebe OI, Haznedaroglu IC. Neutropenic enterocolitis in adult leukemias. *Int J Hematol* 1997; 66:47-55.
- Durán-Pérez EG, Rivera-Benítez C, Banda-Lara MI, Collazo-Jaloma J, Lujano-Nicolás LA, Casasola-Vargas JC. Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica. *Med Int Mex* 2008;24:89-97.
- Gorschlüter, M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH, Sauerbruch T, Glasmacher A. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eu J Haematol* 2005; 75:1-13.
- Cardona AF, Reveiz L, Ospina EG, Casasbuenas A, Aponte DM, Ramos P. Enterocolitis neutropénica: revisión sistemática de casos publicados. *Rev Colomb Cancerol* 2005;9:82-92.
- Urbach DR, Rotstein OD. Typhlitis. *Can J Surg* 1999; 42:415-419.
- Cooke JV. Acute leukemia in children. *JAMA* 1933; 101:432-5.
- Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, Singleton EB. Typhlitis. A complication of leukemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcifications. *Radium Ther Nucl Med* 1970; 109:341-350.
- Calderon EC, Cardoso HG, Ruano AJ. Enterocolitis neutropénica en niños con cáncer. *Acta Pediat Méx* 2003; 24:108-16.
- Song HK, Kreisel D, Canter R, Krupnick AS, Stadtmauer EA, Buzby G. Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. *Arch Surg* 1998; 133: 979-982.
- Battle M, Vall-Llovera F, Bechini J, Camps I, Marcos P, Vives S, Oriol A, Ribera JM. Neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia or stem cell transplant recipients: study of 7 cases. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:660-3.
- Dietrich CF, Hermann S, Braden B. Sonographic signs of neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1397-1402.
- Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A *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.
- Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH Jr, Fernbach DJI. Typhlitis: an 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990;65:1041-7.
- Cardona Zorrilla AF, Reveiz Herault L, Casasbuenas A, Aponte DM, Ramos PL. Systematic review of case reports concerning adults suffering from neutropenic enterocolitis. *Rev Col Cancerol* 2006;8:31-8.
- Gorschlüter M, Marklein G, Hofling K. Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br J Haematol* 2002; 117:351-358.
- Charua-Guindic L, Colorado-Lara YC, Avendaño-Espinosa OA. Colitis neutropénica. *Rev Mex Coloproct* 2005;11:19-22.
- Ettinghausen SE. Collagenous colitis, eosinophilic colitis and neutropenic colitis. *Surg Clin North Am* 1993;73:993-1016.
- Wade DS, Nava HR, Douglass HO. Neutropenic enterocolitis. clinical diagnosis and treatment. *Cancer* 1992;69:17-23.
- Cardona AF, Combariza JF. Características clínicas y microbiológicas de la colitis neutropénica en adultos con neoplasias hematológicas del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá D.C. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:462-6.
- Kouroussis C, Samonis G, Androulakis N, *et al.* Successful conservative treatment of neutropenic enterocolitis complicating taxane-based chemotherapy: A report of five cases. *Am J Clin Oncol* 2000; 23:309-313.