

Necrosis esofágica aguda secundaria a quimioterapia por cáncer de colon

PACHECO LÓPEZ P¹, TITOS-ARCOS JC¹, RICOTE SÁNCHEZ G², LEÓN VILLAR J¹

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Hematología y Oncología Médica

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia (España)

Fecha de recepción: 02/06/2019 - Fecha de aceptación: 01/07/2019

RESUMEN

La necrosis esofágica aguda es un trastorno clínico raro de etiología desconocida, incidencia baja y pronóstico generalmente malo. Presentamos un caso de esófago negro en paciente con vómitos copiosos, disfagia y mucositis, que estaba siendo tratado con quimioterapia con intención paliativa en el contexto de un adenocarcinoma de sigma metastásico. El diagnóstico se determinó mediante gastroscopia a consecuencia de hematemesis de sangre coagulada y heces me-

lénicas durante el ingreso hospitalario. La esofagitis necrosante se ha relacionado clásicamente con algunos agentes infecciosos oportunistas y con el uso prolongado de determinados fármacos pero hasta ahora no existe bibliografía abundante que relacione este síndrome con la quimioterapia. El objetivo de este trabajo es analizar la evolución del paciente para poder determinar si el agente desencadenante de esta reacción adversa fue el tratamiento antineoplásico intravenoso.

Palabras clave: **Esofagitis, necrosis, quimioterapia, cáncer, colon.**

Acute esophageal necrosis secondary to chemotherapy for colon cancer

SUMMARY

Acute esophageal necrosis is a rare clinical disorder of unknown etiology, low incidence and poor prognosis. We present a case of black esophagus in patient with copious vomiting, dysphagia and mucositis, who was being treated

with palliative chemotherapy for metastatic sigmoid adenocarcinoma. The diagnosis was determined by gastroscopy as a result of hematemesis of coagulated blood and melanic stools during the patient's hospital admission. Necrotizing esophagitis has been classi-

cally related to some opportunistic infectious agents and to the prolonged use of certain drugs, but until now there is no abundant bibliography that attributes this syndrome to chemotherapy. The objective of this work is to analyze the evolution of the patient in order to determine if the black esophagus was caused for the intravenous antineoplastic treatment.

Key Words: **Esophagitis, necrosis, chemotherapy, cancer, colon.**

INTRODUCCIÓN

La necrosis esofágica aguda (NEA) o síndrome de esófago negro es un trastorno clínico raro de etiología desconocida, incidencia baja y pronóstico generalmente malo¹. Es más frecuente en hombres que en mujeres y se asocia con edades avanzadas².

Muchos autores sostienen que su causa es un fallo isquémico, puesto que la estabilización hemodinámica consigue resolver la lesión en la mayoría de los casos². Situaciones de bajo flujo sanguíneo mantenido como ocurre en el contexto de una insuficiencia cardíaca o en la sepsis, podrían favorecer la aparición de este proceso. Otros autores proponen como mecanismo responsable, el reflujo gastroesofágico prolongado a consecuencia de una obstrucción intestinal, quedando acumulado en el estómago y distendiendo el esófago hasta dañar su mucosa³.

Presentamos un caso de NEA en paciente con vómitos copiosos, disfagia y mucositis, que estaba siendo tratado con quimioterapia con intención paliativa, en el contexto de un adenocarcinoma de sigma metastásico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 68 años que consulta en el Servicio de Urgencias por sintomatología digestiva compatible con un síndrome emético grado 3 con náuseas persistentes, vómitos de aspecto bilioso, disfagia a dieta blanda y estreñimiento de una semana de evolución tras la administración de su tercer ciclo de quimioterapia una semana antes. También presenta enteritis grado 3 y trombocitopenia grado 4 según CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)⁴. Estos hechos motivaron el ingreso del paciente para control sintomático y de soporte.

Entre sus antecedentes personales destaca una esquizofrenia controlada sin tratamiento activo, aneurisma de aorta abdominal y hematoma cerebeloso espontáneo hace un año. Fumador y en tratamiento en ese momento con enoxaparina 40 mg y acetato de megestrol diario. Fue diagnosticado en junio de 2018 de adenocarcinoma de sigma estadio IV (metástasis hepáticas múltiples irresecables) KRAS y BRAF *wild type* en tratamiento con quimioterapia según esquema FOLFOX-CETUXIMAB (ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino y cetuximab).

Figura 1. Necrosis esofágica. Tercio proximal del esófago donde se aprecia la presencia de zonas necróticas que se distribuyen por la mucosa de manera radial



Durante su estancia hospitalaria, las medidas adoptadas fueron: restricción de dieta oral, nutrición parenteral, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, corticoides y antibioterapia (inicialmente cobertura antimicrobiana empírica con amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino, fluconazol y aciclovir) y, posteriormente tratamiento específico con piperacilina-tazobactam y teicoplanina tras aislamiento en urocultivo de *E. coli* y *E. faecalis* responsables de un pico febril en el contexto de una infección del tracto urinario. Precisó vitamina K por disminución de la actividad de protrombina, transfusión de varios *pools* de plaquetas y hemáties ante anemia y trombopenia grave post quimioterapia.

Tras una semana de ingreso el paciente presentó hematemesis de sangre coagulada y heces melénicas que suscitaron una gastroscopia urgente en la cual se reveló la presencia de úlceras en el tercio proximal del esófago, que iban confluyendo en sentido distal con aparición de esófago negro a partir de los 20 cm desde arcada central de naturaleza isquémica (Figura 1). Píloro con abundantes ulceraciones de distribución radial sin sangrado activo que sugerían mucositis extensa. Resto sin alteraciones.

En una segunda gastroscopia realizada un mes después, se observaron hallazgos probablemente debidos a cambios evolutivos de la necrosis esofágica. Cardias abierto. Mucosa de cuerpo, antro, incisura y fundus normal. Píloro centrado y permeable. Bulbo con mucosa eritematosa y congestiva, sin úlceras, hallazgos compatibles con una mucosa regenerativa, en el contexto del paciente. Segunda porción duodenal normal.

Finalmente, el paciente recibe el alta tras estabilización clínica, hemodinámica, normalización del hemograma y tolerancia a líquidos. De igual manera se objetivó mejoría en-

doscópica de las lesiones isquémicas y mucositis hasta restitución parcial del epitelio esofágico.

DISCUSIÓN

El esófago negro se diagnostica mediante endoscopia y se caracteriza por la presencia de zonas necróticas en forma de anillo, generalmente acompañadas de exudado, que se extienden preferentemente por los dos tercios distales del esófago. Clínicamente suele cursar con hematemesis y melenas. Las complicaciones incluyen perforación, estenosis, sobreinfección microbiana y muerte².

En la actualidad no existe un tratamiento para este síndrome por lo que el enfoque terapéutico va destinado a tratar sus complicaciones derivadas, basándose en el aumento del flujo sanguíneo hacia la zona afectada, reduciendo las secreciones ácidas y las infecciones presentes, dada su alta probabilidad⁵.

En nuestra revisión bibliográfica encontramos algunos casos de esófago negro debido a agentes infecciosos tales como *Lactobacillus acidophilus*⁶ y *Penicillium crysogenum*⁷, ambos con desenlace fatal.

La esofagitis inducida por fármacos es poco frecuente, sin embargo, existen casos que la relacionan con medicamentos, en su mayoría antibióticos como doxiciclina, clindamicina, y quinidinas. Otras drogas como AINEs o bifosfonatos se mencionan en casos aislados. La mayoría de los pacientes tienen un curso benigno, respondiendo bien a IBPs o sucralfato y suspendiendo la medicación responsable del evento adverso⁸.

Un caso similar al nuestro ha sido descrito recientemente por Benitez *et al.*⁹. En él, un paciente tratado con quimioterapia para el cáncer de colon desarrolló una eso-

fagitis necrosante acompañada de una infección esofágica oportunista por *Actinomyces*, de modo que no se demostró una imputabilidad directa de la necrosis a la quimioterapia, al menos como factor único.

Asimismo, se han descrito casos aislados de NEA asociada a infección por herpes virus. Aunque dicha causalidad no fue confirmada, se postuló la posibilidad de que el tratamiento antiviral aplicado en este paciente tuviese un papel importante en la mejoría de la lesión esofágica⁹.

Otros factores clásicamente relacionados con esofagitis infecciosa, que podrían derivar en NEA son la infección por citomegalovirus y por *Candida*, que aparecen fundamentalmente en pacientes inmunodeficientes, especialmente con VIH, aunque en la actualidad se están detectando también en personas inmunocompetentes¹⁰. En los casos de esofagitis por citomegalovirus en pacientes VIH positivos, es frecuente encontrar colonias de *Actinomyces*, por lo que este microorganismo también podría estar implicado en la evolución de esofagitis infecciosa hasta necrosis⁹.

Según datos obtenidos y cedidos por el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia han sido notificados en España hasta el momento dos casos similares de esofagitis necrotizante por fármacos intravenosos; uno por terlipresina y otro por paclitaxel.

Este caso se ha notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia mediante el sistema de "tarjeta amarilla".

Se han seguido los protocolos establecidos por nuestro centro sanitario para acceder a la historia clínica y no existen conflictos de intereses.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lahbabi M, Ibrahim A, Aqodad N. Acute esophageal necrosis: a case report and review. *Pan Afr Med J*. [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 10];14:109. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23717723>.
2. Gurvits GE. Black esophagus: acute esophageal necrosis syndrome. *World J Gastroenterol*. [Internet]. 2010 Jul 14 [cited 2018 Nov 10];16(26):3219-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20614476>.
3. Lacy BE, Toor A, Bensen SP, Rothstein RI, Maheshwari Y. Acute esophageal necrosis: report of two cases and a review of the literature. *Gastrointest Endosc*. [Internet]. 1999 Apr [cited 2018 Nov 10];49(4):527-32. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510799700581>.
4. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 11]. Available from: <https://www.meddra.org/>.
5. Grudell ABM, Mueller PS, Viggiano TR. Black esophagus: Report of six cases and review of the literature, 1963-2003. *Diseases of the Esophagus*. 2006.
6. McManus JP, Webb JN. A yeast-like infection of the esophagus caused by *Lactobacillus acidophilus*. *Gastroenterology* [Internet]. 1975 Mar [cited 2018 Dec 8];68(3):583-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/803465>.
7. Hoffman M, Bash E, Berger SA, Burke M, Yust I. Fatal necrotizing esophagitis due to *Penicillium chrysogenum* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. [Internet]. 1992 Dec [cited 2018 Dec 8];11(12):1158-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1291312>.
8. Kim SH, Jeong JB, Kim JW, Koh S-J, Kim BG, Lee KL, et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World J Gastroenterol*. [Internet]. 2014 Aug 21 [cited 2018 Dec 8];20(31):10994. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25152603>.
9. Benítez Roldán A, López-Cepero Andrada J, Amaya Vidal A, Castro Aguilar-Tablada T, Ruiz Campos J. *Gastroenterología y hepatología*. [Internet]. Vol. 23, *Gastroenterología y Hepatología*. Ediciones Doyma; 2000 [cited 2018 Nov 10]. 79-81 p. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-esofagitis-necrosante-aguda-9790>.
10. Hoversten P, Kamboj AK, Katzka DA. Infections of the esophagus: an update on risk factors, diagnosis, and management. *Dis Esophagus*. [Internet]. 2018 Oct 8 [cited 2018 Dec 8];31(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30295751>.