REVISTA CASTELLANA DE GASTROENTEROLOGÍA

VOLUMEN **36** NÚMERO **4** DICIEMBRE **2021**

Editorial

204 **50 años de pancreatitis post-CPRE**
50 years of post-ERCP pancreatitis

Originales

210 **Hallazgos en las colonoscopias tras ingreso por plastrón apendicular: estudio observacional en un hospital de tercer nivel**
Colonoscopic findings after appendicular plastron: an observational study in a third level hospital

Revisión

215 **Profilaxis de la pancreatitis aguda post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: actualización del tema**
Prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: an update on the topic

225 **Síndromes asociados a insuficiencia pancreática exocrina en niños**
Syndromes associated with exocrine pancreatic insufficiency in children

235 **¿Cómo diagnosticamos y tratamos la insuficiencia pancreática exocrina?**
How can we diagnose and treat exocrine pancreatic insufficiency?

242 **¿Está indicada la monitorización reactiva de los fármacos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal?**
Is reactive monitoring of biological drugs indicated in inflammatory intestinal disease?

248 **¿Qué sabemos del intestino neurógeno?**
What do we know about neurogenic bowel dysfunction?

254 **Qué hacer si no hay respuesta a azatioprina en hepatitis autoinmune?**
What to do if there is no response to azathioprine in autoimmune hepatitis?

259 **¿Cómo diagnosticamos la encefalopatía hepática mínima?**
How to diagnose minimal hepatic encephalopathy?

Caso Clínico

265 **Enfermedad por reflujo refractaria a los inhibidores de la bomba de protones: Manejo clínico terapéutico. A propósito de un caso.**
Refractory reflux disease to proton pump inhibitors: Clinical therapeutic management. Case report and literature review.

271 **Colestasis en un lactante con sífilis congénita: reporte de caso**
Cholestasis in a baby with congenital syphilis: case report

274 **Adenocarcinoma de células en anillo de sello sobre enfermedad de Crohn ileal**
Signet ring cell adenocarcinoma over Crohn ileal's Disease

277 **Linfoma del manto de localización gastrointestinal: revisión de un caso**
Gastrointestinal mantle linfoma: a case review

281 **Proctitis actínica sobre hemorroides tratada mediante ligadura endoscópica con bandas Presentación de un caso clínico**
Radiation proctitis and concomitant hemorrhoids treated with endoscopic band ligation. Case report

284 **Resolución endoscópica de perforación rectal iatrogénica**
Endoscopic resolution of iatrogenic rectal perforation

Gastroenterología en imágenes

288 **Tratamiento endoscópico de la perforación colónica con sistema ovesco: a propósito de un caso**
Endoscopic closure of iatrogenic colon perforation using the over-the-scope clip (OVESCO) system: case report

Agradecimientos

291 **Nota de agradecimiento a los Revisores**

ASOCIACIÓN CASTELLANA DE APARATO DIGESTIVO

www.acad.es

REVISTA CASTELLANA DE

GASTROENTEROLOGÍA

REVISTA CASTELLANA
DE GASTROENTEROLOGÍA

Junta Directiva de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo

Presidente
Jesús Legido Gil

Vicepresidente
Oreste Lo Iacono

Secretario
Alberto Álvarez Delgado

Tesorera
Almudena García Vela

Vocales
María Montealegre Barrejón (Albacete)
José Manuel Blanco Esteban (Ávila)
Manuel Jiménez Moreno (Burgos)
Javier Crespo García (Cantabria)
Joaquín Rodríguez Sánchez-Migallón (Ciudad Real)
José Ignacio Pérez García (Cuenca)
Carmen Corella (Guadalajara)
María Calvo Íñiguez (La Rioja)
Marcos Jiménez Palacios (León)
María Teresa Pérez Fernández (Madrid)

Vocales
José Díaz-Tasende (Madrid)
Sergio Maestro Antolín (Palencia)
Alberto Álvarez Delgado (Salamanca)
Jesús Legido Gil (Segovia)
Vicente Hernández González (Soria)
Almudena García Vela (Toledo)
Cármen Alonso Martín (Valladolid)
Gabriela Rascarachi (Zamora)
Michel Colmenares Bulgheroni (Residentes)

Presidente Comité Científico
Concepción Muñoz Rosas

Responsable Página Web
Carmen Alonso Martín

Miembros de Honor de la ACAD
J. M. Pajares García (Presidente de Honor)

E. Alonso del Campo
J. Hebrero San Martín
J. R. Armengol Miró
P. Malfertheiner
F. Carballo Álvarez
E. Castillo Begines
M. Díaz Rubio
J. M. de Diego Gómez
J. de Castro Lorenzo
F. Fernández Marqués
J. García Cabezas
Mª. J. García Molinero
S. Grisolía
P. Menchén Fernández-Pacheco
J. M. Montero Vázquez
V. Moreno de Vega
S. Peña Ramírez
J. Pérez de la Serna Bueno
J. L. Olcoz Goñi
E. Rodríguez Sánchez
A. Ruiz de León San Juan
J. L. Santamaría García
F. Vilardell Viñas
J. Yangüela Terroba

Secretaría Técnica de la ACAD
Calle Colón, 9 · Bajo
(24195) Villaobispo de las Regueras - León
Tel. 607 912 122
Email. secretario@acad.es
Web. www.acad.es

REVISTA CASTELLANA
DE **GASTROENTEROLOGÍA**

Coordinación Editorial

Edita:

MENYCEP

Menycep, S.L.
Calle Colón, 9 · Bajo
(24195) Villaobispo de las
Regueras - León
Tel. 987 307 568
Mov. 607 912 122
www.menycep.com
eventos@menycep.com

Maqueta:

elehache

www.elehache.com

Datos de la publicación:
La **Revista Castellana de Gastroenterología** publica 3-4 nºs al año.
Se distribuye entre los socios de la **ACAD**,
Servicios de Digestivo y Bibliotecas
de Hospitales a nivel nacional.

Cambio de domicilio:
Debe comunicar los cambios a la
Secretaría de la **ACAD**
C/ Sancho Dávila, 6 • 28028 MADRID
Tel. 91 402 13 53
e-mail: secretario@acad.es

Publicación autorizada por el
Ministerio de Sanidad y Consumo
S.V.R. 421
Depósito legal: M-13818-1985
ISSN: 0213-1463
REV. ACAD © 2021

ÓRGANO DE GOBIERNO DE LA REVISTA

Editor Jefe
Dr. Oreste Lo Iacono

Editor Honorífico
Dr. José Miguel Diego Gómez

Editores Adjuntos
Dra. Michel Colmenares Bulgheroni
Dr. Óscar Moralejo Lozano

COMITÉ EDITORIAL

CONSEJO DE REDACCIÓN

Área de Endoscopia Digestiva / Páncreas / Vía biliar
Dr. Bartolomé López Viedma

Área de Enfermedad Inflamatoria Intestinal / ID / Colon
Dr. Jesús Legido

Área de Tracto Digestivo Superior / Motilidad
Dr. Joaquín Rodríguez Sánchez-Migallón

Área de Hepatología / Ecografía abdominal
Dr. Javier Crespo

EDITORES ASOCIADOS

Área de Endoscopia Digestiva / Páncreas / Vía biliar
Dr. Bartolomé López Viedma · Dr. Pedro González Carro
Dr. Benito Velayos · Dr. Jesús García Cano · Dr. Carlos de la Serna
Dr. Alberto Álvarez Delgado · Dr. Antonio José Velasco Guardado

Área de Enfermedad Inflamatoria Intestinal / ID / Colon
Dra. Concepción Muñoz · Dr. Luis Menchén · Dr. Luis Fernández
Dr. Fernando Muñoz

Área de Hepatología
Dr. Rafael Gómez · Dr. Fernando Gil Ares

Área de Tracto Digestivo Superior / Motilidad
Dr. Julio Pérez de la Serna · Dr. Cecilio Santander · Dr. Álvaro
Terán · Dr. Fernando Geijo Martínez · Dr. Antonio Ruiz de León

REVISTA CASTELLANA
DE **GASTROENTEROLOGÍA**

SUMARIO Vol. 36 - nº 4

Editorial

204 **50 años de pancreatitis post-CPRE**
50 years of post-ERCP pancreatitis
Jesús García-Cano, Miriam Viñuelas Chicacano, Laura Valiente González

Originales

210 **Hallazgos en las colonoscopias tras ingreso por plastrón apendicular: estudio observacional en un hospital de tercer nivel**
Colonoscopic findings after appendicular plastron: an observational study in a third level hospital
Irene Latras Cortés, Sandra Diez Ruiz, Rita González Núñez, Laura Alcoba Vega, Luis Manuel Vaquero Ayala, Laura Rodríguez Martín, Francisco Jorquera Plaza

Revisión

215 **Profilaxis de la pancreatitis aguda post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: actualización del tema**
Prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: an update on the topic
Sara Navajas Serena, Irene Gala Moreno, Andrés Santos Rodríguez, Laura García García, Elvira Poves Martínez

225 **Síndromes asociados a insuficiencia pancreática exocrina en niños**
Syndromes associated with exocrine pancreatic insufficiency in children
Ana Gabriela Ayala-German, Lucia Casas-Guzik, Alejandra Sabillon-Mendoza, Flora Zarate-Mondragon, Erick Toro-Monjaraz, Jose Cadena-Leon, Karen Ignorosa-Arellano, Alejandro Loredo-Mayer, Ericka Montijo-Barrios, Roberto Cervantes-Bustamante, Jaime Ramirez-Mayans

235 **¿Cómo diagnosticamos y tratamos la insuficiencia pancreática exocrina?**
How can we diagnose and treat exocrine pancreatic insufficiency?
Marta Roldan Fernández, Alberto Álvarez Delgado

242 **¿Está indicada la monitorización reactiva de los fármacos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal?**
Is reactive monitoring of biological drugs indicated in inflammatory intestinal disease?
Rosa María Sáiz Chumillas, Maria Lara Arias García, Beatriz Sicilia Aladrén

REVISTA CASTELLANA
DE **GASTROENTEROLOGÍA**

SUMARIO Vol. 36 - nº 4

248 **¿Qué sabemos del intestino neurógeno?**
What do we know about neurogenic bowel dysfunction
Micaela Riat Castro Zocchi, Teresa Pérez Fernández, Cecilio Santander

254 **Qué hacer si no hay respuesta a azatioprina en hepatitis autoinmune?**
What to do if there is no response to azathioprine in autoimmune hepatitis?
Antonio Mancebo Martínez

259 **¿Cómo diagnosticamos la encefalopatía hepática mínima?**
How to diagnose minimal hepatic encephalopathy
María Reyes Busta Nistal

Caso Clínico

265 **Enfermedad por reflujo refractaria a los inhibidores de la bomba de protones: Manejo clínico terapéutico. A propósito de un caso.**
Refractory reflux disease to proton pump inhibitors: Clinical therapeutic management. Case report and literature review.
Pablo Machado, Federico De Simone, Rodrigo Dorelo, Mariana Caballero

271 **Colestasis en un lactante con sífilis congénita: reporte de caso**
Cholestasis in a baby with congenital syphilis: case report
Lucía Casas-Guzik, Fernanda Monge-Urrea, Karen Ignorosa-Arellano, Alejandro Loredo-Mayer, José Cadena-León, Flora Zárate-Mondragón, Erick Toro-Monjaráz, Ericka Montijo-Barrios, Roberto Cervantes-Bustamante, Jaime Ramírez-Mayans

274 **Adenocarcinoma de células en anillo de sello sobre enfermedad de Crohn ileal**
Signet ring cell adenocarcinoma over Crohn ileal's Disease
María Rodríguez González, María de los Ángeles Mejías Manzano, Esther Domínguez Ferreras, Fernando Ramírez Esteso, José Ángel García Valverde, Francisco Domper Bardají, José Olmedo Camacho

277 **Linfoma del manto de localización gastrointestinal: revisión de un caso**
Gastrointestinal mantle linfoma: a case review
Ángela Martina Montero Moretón, Fernando Santos Santamarta, José Ignacio Martín serradilla, Elena González de Castro, Luis Fernando Aguilar argeñal, Daniel Robles de la Osa, Luis Cabezudo Molleda, Sergio Maestro Antolín, Antonio Germán Pérez Millán

REVISTA CASTELLANA
DE **GASTROENTEROLOGÍA**

SUMARIO Vol. 36 - nº 4

281 **Proctitis actínica sobre hemorroides tratada mediante ligadura endoscópica con bandas Presentación de un caso clínico**
Radiation proctitis and concomitant hemorrhoids treated with endoscopic band ligation. Case report
Isabel Maestro Prada, Elvira María Quintanilla Lázaro, Luis Ramón Rábago Torre, José Luis Castro Urda

284 **Resolución endoscópica de perforación rectal iatrogénica**
Endoscopic resolution of iatrogenic rectal perforation
María Isabel Ramón Ruiz, Javier Sola Sánchez, Teresa Rodríguez López-Salazar, Mª Carmen Rodríguez Grau, Argeme Sánchez Gómez, Bartolomé López Viedma

Gastroenterología en imágenes

288 **Tratamiento endoscópico de la perforación colónica con sistema ovesco: a propósito de un caso**
Endoscopic closure of iatrogenic colon perforation using the over-the-scope clip (OVESCO) system: case report
Federico De Simone, Rodrigo Dorelo, Mariana Caballero, Pablo Machado

Agradecimientos

291 **Nota de agradecimiento a los Revisores**

REVISTA CASTELLANA
DE **GASTROENTEROLOGÍA**

NORMAS DE PUBLICACIÓN

NORMAS PARA EL ENVÍO DE MANUSCRITOS A LA REVISTA DE LA ACAD

Se tendrán en cuenta para su publicación trabajos relacionados con cualquier aspecto del Aparato Digestivo.

Los originales no publicados anteriormente ni enviados simultáneamente a otra revista, deberán enviarse únicamente a través del centro de manuscritos de ACAD. El registro y acceso al centro de manuscritos se puede realizar a través de este portal. En la primera parte del formulario de envío de manuscritos se incluirán los datos relativos al título del trabajo, autores y filiación completa de los mismos, y dirección de contacto (incluyendo correo electrónico). Se solicitará también una dirección de correspondencia, que será pública. La revista está habitualmente dividida en varias secciones, y las normas para publicar en cada una de ellas presentan variaciones, especialmente en cuanto a la estructura o requisitos de cada sección. En la primera parte del formulario de envío se solicitará que se indique el tipo de manuscrito a remitir. A partir de esa selección, el centro de manuscritos ofrecerá formularios e información adaptada a cada tipo de manuscrito.

Las normas específicas para cada tipo de manuscrito son las siguientes:

Trabajos Originales y Revisión y Puesta al Día. Tendrán calidad de originales los artículos basados en trabajos, preferentemente prospectivos, que aporten o apoyen contribuciones en cualquier materia relacionada con el Aparato Digestivo. Así como revisiones de temas relevantes en la práctica clínica diaria. El trabajo original constará de las partes habituales: Resumen, Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Bibliografía. Todos los trabajos deberán incluir: resumen y bibliografía, además de las gráficas, figuras y tablas, que serán cuidadosamente seleccionadas, reservándose la redacción de la revista previa consulta al autor, la posible limitación de aquellas que no aporten comprensión o apoyo al texto. Deberán incluirse de 3 a 6 palabras clave.

El resumen no superará las 250 palabras, con una estructura similar a la del trabajo completo, y deberá dar una idea exacta del mismo sin necesidad de su lectura. El cuerpo del manuscrito para trabajos originales deberá tener un máximo de 5.400 palabras. El cuerpo del manuscrito para Revisión y Puesta al día deberá tener un máximo de 6.750 palabras. Será obligatorio remitir el título, resumen y palabras clave traducidos al inglés.

Casos Clínicos. Trabajos con la descripción de uno o más casos clínicos que por su originalidad en cualquier sentido supongan una aportación al conocimiento del proceso correspondiente. Constarán de los siguientes apartados: Resumen, Introducción, Caso Clínico, Discusión y Bibliografía. Deberán incluirse de 3 a 6 palabras clave. El resumen no superará las 250 palabras. El cuerpo del manuscrito para casos clínicos deberá tener un máximo de 2.200 palabras. Será obligatorio remitir el título, resumen y palabras clave traducidos al inglés.

Gastroenterología en Imágenes. La publicación de las imágenes en esta sección requiere que la foto o imagen, ya sea en color o en blanco y negro, sea muy nítida y clara, preferentemente en formato jpg, tif o eps (en alta resolución, mínimo 300 pixel/pulgada, caso de ser tif o eps). El cuerpo del manuscrito para Gastroenterología en Imágenes deberá tener un máximo de 450 palabras.

Cartas al Director. En las que se publicarán comentarios a artículos aparecidos en la revista y casos clínicos o experiencias que por su brevedad puedan incluirse en dicha sección. A ser posible no se incluirán más de dos figuras y un máximo de seis citas bibliográficas. El cuerpo del manuscrito para Cartas al Director deberá tener un máximo de 900 palabras.

Otras secciones. La revista contará también con secciones como terapéutica, puestas al día, editoriales, comentario de revistas y noticias (actividades de la ACAD, congresos, cursos, etc.), cuya elaboración serealizará a petición de la redacción.

NORMAS DE PUBLICACIÓN

Las normas comunes para todos los tipos de manuscritos son las siguientes:

Los gráficos, figuras y tablas se remitirán como ficheros adjuntos a través del centro de manuscritos. Los gráficos y/o figuras deberán enviarse preferentemente en formato jpg, tif o eps (en alta resolución, mínimo 300 pixel/pulgada, caso de ser tif o eps). En el formulario de envío deberán identificarse con números árabes correlativos, tal y como aparecen referenciadas en el cuerpo del manuscrito; Las tablas deberán remitirse en formato editable, preferentemente en formato Word, y se enumerarán de igual forma que las figuras. En el formulario de envío de figuras o tablas deberá incluirse el nombre y pie.

Conflicto de intereses. Los autores deben describir cualquier relación financiera o personal que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado. Al margen de la conveniencia de la inclusión de esta información en el cuerpo del manuscrito, en el formulario de envío existe un apartado específico para destacar cualquier posible conflicto de intereses que el autor deberá cumplimentar.

Derechos de autor. Los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de la ACAD y su reproducción total o parcial será convenientemente autorizada. Todos los autores deberán autorizar a través del Centro de Manuscritos la cesión de estos derechos una vez que el artículo haya sido aceptado para la publicación en la Revista de la ACAD.

Responsabilidades éticas. Cuando se describen experimentos que se han realizado en seres humanos se debe indicar si los procedimientos seguidos se conformaron con las normas éticas del comité de ética responsable (institucional o regional) y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. No se deben utilizar nombres, iniciales o números de hospital, sobre todo en las figuras.

Consentimiento informado. Los autores deben mencionar en la sección de Métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras la obtención del consentimiento informado.

Bibliografía. La bibliografía, será referida según el orden de aparición en el texto, entre paréntesis, en números árabes correlativos. El orden de cada cita bibliográfica será el siguiente. Apellido (o apellidos) e iniciales del nombre (o nombres) de cada uno de los autores según las normas de Vancouver (para citas con más de 6 autores, se citarán sólo los 6 primeros, seguidos de et al. Para citas con 6 ó menos se citarán todos los autores), título del trabajo, revista en que fue publicado (utilizando las abreviaturas de Index Medicus), año, volumen, número, primera y última página (ejemplo: Esmatjes E, Bruguera M, y Rodés J. La Cirrosis hepática en el anciano. Gastroenterología y Hepatología, 1981; 4: 291-5). En el caso de libros o monografías se citará, tras el autor y el título, las páginas, número de edición, nombre de la editorial, ciudad de la misma y año de la publicación (ejemplo: Bockus HL. Gastroenterología. 451-63, II, 3ªEd, Salvat Edit, Barcelona, 1980). En el caso de un capítulo de un libro, se citará igualmente al autor o autores, título del capítulo, páginas y volumen, nombre del autor, editor o director del libro, título del libro, número de la edición, editorial, ciudad y año (ejemplo: Vilardell F: “Citología exfoliativa en las enfermedades gástricas”. 499-506, I, en Bockus HL, Gastroenterología, 3ªed, Salvat Edit, Barcelona, 1980).

Revisión de manuscritos

Los procesos de revisión de manuscritos se gestionarán a través del centro de manuscritos. Cuando, a criterio de los revisores, un manuscrito requiera de correcciones, el remitente recibirá una notificación por correo electrónico y deberá acceder de nuevo al centro de manuscritos para realizar las correcciones oportunas. La Redacción acusará recibo de los trabajos recibidos, juzgará anónimamente la aceptación, corrección o rechazo de los trabajos, y comunicará las decisiones del Consejo Editorial a través del centro de manuscritos.

REVISTA CASTELLANA
DE **GASTROENTEROLOGÍA**

SOLICITUD DE ADMISIÓN

Nombre y apellidos .....

Dirección ..... n.º ..... piso .....

Teléf. ..... E-mail .....

Población ..... C.P. ..... Provincia .....

Centro de trabajo .....

Dirección ..... n.º ..... piso .....

Teléf. ..... E-mail .....

Población ..... C.P. ..... Provincia .....

DATOS BANCARIOS

BANCO CAJA DE AHORROS .....

DOMICILIO (de la Sucursal)

Calle ..... n.º .....

Población .....

C.P. ..... Provincia .....

NOMBRE TITULAR DE LA CUENTA .....

IBAN	ENTIDAD	OFICINA	D.C.	Nº CUENTA

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

CUOTA ANUAL: 30,00 euros

BANCO CAJA DE AHORROS .....

DOMICILIO (de la Sucursal)

Calle ..... n.º .....

Población .....

C.P. ..... Provincia .....

NOMBRE TITULAR DE LA CUENTA .....

IBAN	ENTIDAD	OFICINA	D.C.	Nº CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberá adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre curse la **ASOCIACIÓN CASTELLANA DE APARATO DIGESTIVO**:

Apellidos y Nombre .....

Atentamente

(firma del titular)

..... de ..... de 2021.

Remitir este impreso debidamente cumplimentado a la ***Menycep SL - Secretaría de la ACAD***
Calle Colón, 9 · Bajo | 24195 – Villaobispo de las Regueras (León) • Tel. 987 30 75 68
e-mail: secretario@acad.es

REVISTA CASTELLANA DE

GASTROENTEROLOGÍA

50 AÑOS DE PANCREATITIS POST-CPRE

50 years of post-ERCP pancreatitis

Jesús García-Cano
Miriam Viñuelas Chicano
Laura Valiente González

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Virgen de la Luz de Cuenca

EDITORIAL

En 2023 se cumplirán cincuenta años de las primeras esfinterotomías biliares endoscópicas, realizadas en Alemania y Japón en 1973. El 19 de agosto de 1974, el Profesor Kawai, uno de los iniciadores de la técnica, presentó su experiencia inicial en el Centro Médico Nacional de México, durante la celebración del III Congreso Internacional de Endoscopia Gastrointestinal. La innovación fue recibida como un extraordinario logro y todos los asistentes aplaudieron lo que se preveía como uno de los mayores hitos en la endoscopia digestiva terapéutica [1]. Junto a la historia de éxitos de la Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la pancreatitis aguda post-CPRE (PPC) ha supuesto y sigue suponiendo una enorme carga.

La reacción del páncreas a la manipulación de la Papila de Vater, tan violenta en ocasiones, convierte a la PPC en una de las complicaciones más frecuentes y a veces graves de la endoscopia digestiva terapéutica.

El problema es primero para el paciente que sufre las molestias derivadas del dolor, prolongación de la estancia hospitalaria, días de sueroterapia y otros tratamientos y procedimientos a medida que la PPC persiste o se complica. Junto a las molestias físicas, los pacientes y sus familiares pueden experimentar enfado, ansiedad y la incertidumbre de una posible evolución desfavorable.

La PPC supone también una carga psicológica importante para el endoscopista. La mayoría de las PPC suelen ser leves, pero muchas veces, al inicio, es difícil predecir cuál será su curso. Además, en ocasiones los pacientes llevan casi de por vida entre sus antecedentes personales la “pancreatitis post-CPRE”, aunque no haya revestido ninguna gravedad. Es curiosa la repetición una y otra vez de esta complicación, a veces anodina, en las historias de los pacientes, facilitada por el “copia-pego” de los programas informáticos.

Uno de los factores más limitantes para el aprendizaje de la CPRE es precisamente el riesgo de pancreatitis, que aumenta con los intentos prolongados de canulación [2].

En estos casi cincuenta años de CPRE terapéutica se han realizado infinidad de estudios para intentar reducir la tasa de PPC, o al menos su gravedad. En este número de la Revista Castellana de Gastroenterología, Navajas Serena y cols. [3] presentan una actualización sobre la profilaxis de la PPC. Es una interesante revisión narrativa para la que se han utilizado las guías de consenso europeas, americanas y japonesas, además de una búsqueda dirigida en Pubmed.

Los factores relacionados con la profilaxis de la PPC se encuadraban tradicionalmente en las tres "p", o sea: paciente, procedimiento y prótesis pancreáticas. Podía añadirse una cuarta "p" para indicar que la adecuada perfusión intravenosa se ha relacionado también con una disminución de la PPC. Navajas Serena y cols. [3] simplifican esta clasificación, reduciendo los factores a los relacionados con el paciente y la técnica.

Con respecto a los pacientes, lo primero debe ser una indicación correcta. La ictericia (o colestasis) obstructiva y las fístulas son los dos motivos principales para realizar una CPRE [4]. Es muy conveniente, siempre que sea posible, disponer de una colangiorresonancia previa al procedimiento para así delinear el mapa biliar. El objetivo de la endoscopia no será obtener buenas imágenes con la inyección de gran cantidad de contraste, sino drenar la obstrucción. De hecho, aquellos pacientes con el colédoco sin dilatar o con bilirrubina normal parecen tener más posibilidades de desarrollar una PPC.

La disquinesia o disfunción del esfínter de Oddi (DEO) es una entidad en ocasiones confusa. El cuadro típico es una paciente con dolor tras la colecistectomía. Probablemente solo habría que hacer una CPRE si hay también dilatación coledociana y colestasis. Es lo que se conoce como DEO tipo I y puede corresponder a una estenosis papilar. Estas pacientes, no obstante, tienen una probabilidad elevada de desarrollar PPC. El sexo femenino y quizás una edad menor de 60 años son también factores de riesgo. Finalmente, hay páncreas que parecen preparados para desarrollar fácilmente PPC. Son aquellos que han sufrido pancreatitis previas con o sin CPRE y los pacientes con enfermedad renal. Por el contrario, la pancreatitis crónica parece ser un factor protector.

A pesar de una adecuada selección, la PPC sigue siendo una complicación frecuente. Por este motivo se han ensayado gran cantidad de fármacos que puedan prevenirla. Actualmente se encuentran en posición destacada la indometacina o el diclofenaco en supositorios. Muchos de nuestros pacientes no salen de su asombro ante esta forma tan antigua y "poco elegante" de administración. Pero los estudios no avalan, por ejemplo, que la vía intravenosa ofrezca protección. En principio, si no hay contraindicaciones como la insuficiencia renal, es muy conveniente administrarlos antes de la CPRE, por que, al menos, daño no hacen [5].

La hidratación forzada con suero Ringer lactato también parece tener un papel protector en la PPC, pero no todos los pacientes pueden tolerar esta sobrecarga hídrica. Por último, los nitratos, utilizados ya desde hace tiempo [6], podrían emplearse por vía sublingual antes del procedimiento, en las ocasiones en que haya contraindicación para los AINES o la hidratación forzada.

Con respecto a la técnica de la CPRE, la mayoría tienen como objetivo drenar la vía biliar. Es de sobra conocido que la canulación profunda del colédoco es el aspecto más vital de la CPRE [7]. De hecho, se considera que el endoscopista comienza a estar suficientemente adiestrado para realizar la técnica cuando, en una Papila de Vater intacta, consigue la canulación del colédoco en, al menos, el 80% de las ocasiones [8]. La canulación biliar es un arte [9] que se perfecciona procedimiento a procedimiento.

En el clásico estudio de Freeman et al. [10] sobre las complicaciones de la esfinterotomía biliar, publicado en 1996 en el New England Journal of Medicine, la PPC se relacionó más con la canulación difícil que con la misma esfinterotomía y fue el factor más importante relacionado con esta complicación.

Actualmente la mayoría de endoscopistas comienzan la canulación con un esfinterotomo con tres canales, a los que también se denomina como "luces". Por una de ellas se introduce una guía con punta hidrofílica que ayuda a la canulación profunda del colédoco. Otro de los canales sirve para la inyección del contraste y el tercero para el hilo de corte. Casi nunca se inyecta contraste antes de que la guía haya avanzado profundamente. Navajas Serena y cols. [3] citan numerosos trabajos que apoyan la canulación con guía en contra de la canulación con contraste. De hecho, la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (ESGE) considera la canulación con guía como la técnica de elección [11].

Es muy recomendable que sea el mismo endoscopista el que manipule la guía. Parece que de este modo la tasa de canulación del colédoco es mayor y el traumatismo sobre el páncreas menor, disminuyendo también la probabilidad de desarrollar PPC [12].

En los intentos de canulación del colédoco, es frecuente que la guía entre en el Wirsung. Las denominadas "técnicas pancreáticas" para canular la vía biliar se fundamentan en el paso de la guía al conducto pancreático. La doble guía [13] **figura 1** la esfinterotomía pancreática y la inserción de una prótesis plástica en el páncreas pueden utilizarse de forma aislada o en combinación para conseguir la canulación biliar **figura 2**. Quizás no deba llamarse "canulación difícil" a la utilización del páncreas como "escalón" para alcanzar el colédoco, cuando la guía está adecuadamente situada a lo largo del Wirsung. La dificultad auténtica es cuando no logra canularse ningún conducto y hay que emplear la técnica del precorte con aguja. En nuestra experiencia, si las técnicas pancreáticas acaban con la inserción de una prótesis plástica en el Wirsung, la probabilidad de PPC es pequeña [14]. Recientemente han aparecido dos estudios que comparan la técnica de la doble guía con la esfinterotomía pancreática [15, 16]. En ambos la tasa de canulación biliar es mayor con la denominada "esfinterotomia biliar transpancreática" y la tasa de pancreatitis menor. Sin embargo, en muchas ocasiones no se colocaron prótesis pancreáticas al final de la CPRE, que pensamos son necesarias siempre que la guía ha pasado al Wirsung.

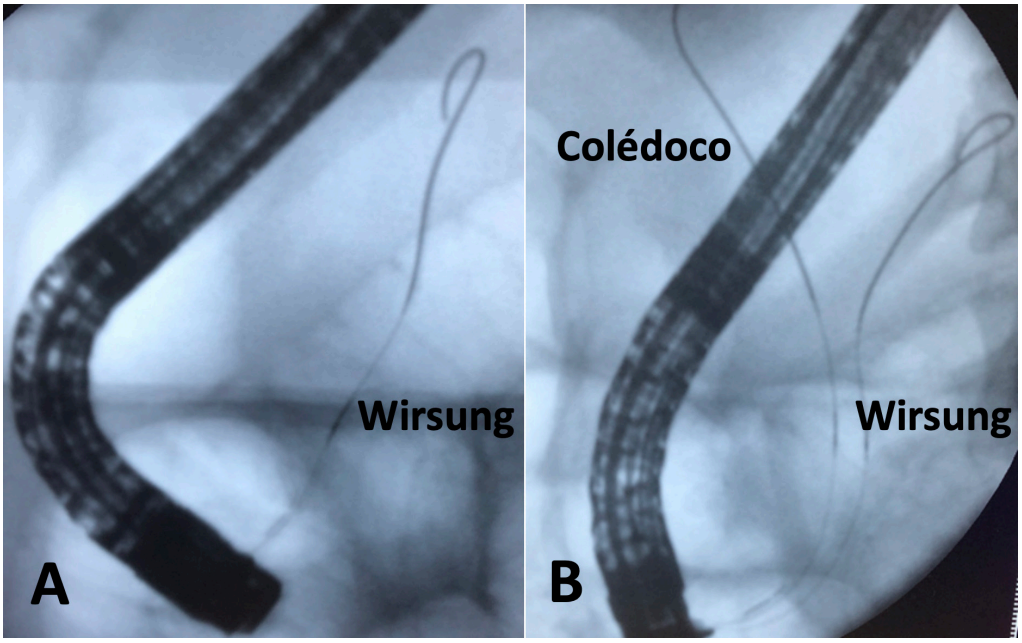

Figura 1.
Las técnicas pancreáticas para canular el colédoco se fundamentan en la inserción de una guía correctamente a lo largo del Wirsung. A) En los intentos de canular la vía biliar, una guía Visiglide® (Olympus) de 0,025 pulgadas y punta angulada ha entrado de forma involuntaria en el conducto pancreático principal. B) El colédoco se ha canulado con otra guía similar por encima de la pancreática. Esta técnica se conoce como "doble guía".

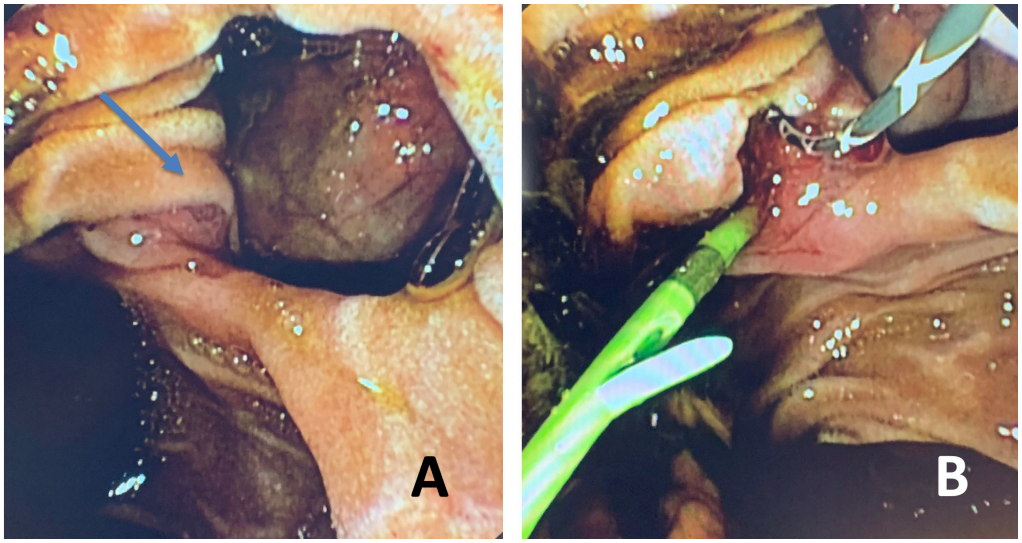

Figura 2.
Técnicas pancreáticas para canular el colédoco en la CPRE.
A) Papila de Vater (flecha) difícil de canular, de pequeño tamaño y en el borde de un divertículo, en un paciente con coledocolitiasis B) Tras pasar una guía al Wirsung se realizó una esfinterotomía pancreática, se colocó una prótesis plástica en el páncreas y sobre ella se canuló el colédoco. En la imagen ya se había realizado también una esfinterotomía biliar

Como conclusión, por muchos años que se lleve haciendo CPRE y mucha literatura leída, la revisión de Navajas Serena y cols. [3] sobre la profilaxis de la PPC merece una lectura detenida. La frase de Cotton: "el paciente que tiene más complicaciones en la CPRE es el que menos la necesita" [17], resume la necesidad de no realizar este procedimiento por indicaciones marginales. Si no hay insuficiencia renal u otra contraindicación debería administrarse un supositorio de 100 mg de indometacina o diclofenaco a todos los pacientes antes de la CPRE. Cuando sea posible, debe emplearse una buena hidratación intravenosa. Si la guía entra correctamente en el Wirsung, debería utilizarse como ayuda para canular el colédoco, dejando al final de la CPRE una prótesis plástica de 5 french. No obstante, a pesar de haber empleado una técnica exquisita, siempre puede producirse una PPC. Por lo tanto, hay que comentar esta posibilidad con el paciente y sus familiares antes de cualquier procedimiento.

1. Vázquez-Iglesias JL. Esfinterotomía endoscópica. En: Vázquez-Iglesias JL, editor. Endoscopia digestiva alta II. Terapéutica. La Coruña: Galicia Editorial S.A.; 1995. p. 165-95.

2. Lee YS, Cho CM, Cho KB, et al. Difficult biliary cannulation from the perspective of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: identifying the optimal timing for the rescue cannulation technique. Gut Liver 2021; 15:459-465. doi: 10.5009/gnl19304.

3. Navajas Serena S, Gala Moreno I, Santos Rodríguez A, et al. Profilaxis de la pancreatitis aguda post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: actualización del tema. Rev ACAD 2021; 36 (4): 215-224

4. Summerfield JA. Biliary obstruction is best managed by endoscopists. Gut 1988; 29:741-5. doi: 10.1136/gut.29.6.741.
5. García-Cano J, Viñuelas Chicano M. Should we administer rectal anti-inflammatory drugs in all ERCPs in order to prevent pancreatitis? At least, it does not harm! Rev Esp Enferm Dig 2020; 112:167-9. DOI: 10.17235/reed.2020.6871/2020.
6. Moretó M, Zaballa M, Casado I, et al. Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis: A randomized double-blind trial. Gastrointest Endosc. 2003; 57: 1-7. doi: 10.1067/mge.2003.29.
7. Adler DG. Top 10 things to remember when cannulating the bile duct in patients with native papillary anatomy during ERCP (with videos). Gastrointest Endosc. 2021; 94: 995-997. doi: 10.1016/j.gie.2021.08.001.
8. García-Cano J. 200 supervised procedures: the minimum threshold number for competency in performing endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Surg Endosc. 2007; 21: 1254-5. doi: 10.1007/s00464-006-9013-y.
9. Hawes RH, Devière J. How I cannulate the bile duct. Gastrointest Endosc 2018; 87 :1-3. DOI: 10.1016/j.gie.2017.09.008.
10. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. N Engl J Med 1996; 335: 909-18. doi: 10.1056/NEJM199609263351301.
11. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2016; 48: 657-83. doi: 10.1055/s-0042-108641.
12. Buxbaum J, Leonor P, Tung J, et al. Randomized trial of endoscopist-controlled vs. assistant-controlled wire-guided cannulation of the bile duct. Am J Gastroenterol 2016; 111:1841-7. DOI: 10.1038/ajg.2016.268.
13. Herreros de Tejada A, Calleja JL, Díaz G, Pertejo V, et al. Double-guidewire technique for difficult bile duct cannulation: a multicenter randomized, controlled trial. Gastrointest Endosc 2009;70: 700-9. doi: 10.1016/j.gie.2009.03.031.
14. García-Cano J, Viñuelas Chicano M, Del Moral Martínez M, et al. Pancreatic stent insertion after an unintentional guidewire cannulation of the pancreatic duct during ERCP. Rev Esp Enferm Dig 2018; 110: 416-20. DOI: 10.17235/reed.2018.5230/2017.
15. Guzmán-Calderón E, Martinez-Moreno B, Casellas JA et al. Transpancreatic precut papillotomy versus double-guidewire technique in difficult biliary cannulation: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open 2021; 09: E1758–E1767.
16. Kylänpää L, Koskensalo V, Saarela A, et al. Transpancreatic biliary sphincterotomy versus double guidewire in difficult biliary cannulation: a randomized controlled trial. Endoscopy 2021; 53:1011-1019. doi: 10.1055/a-1327-2025.
17. Cotton PB. ERCP is most dangerous for people who need it least. Gastrointest Endosc 2001; 54: 535-6. doi: 10.1067/mge.2001.118446. PMID: 11577330.

REVISTA CASTELLANA DE

GASTROENTEROLOGÍA

TRABAJOS
ORIGINALES

Rev ACAD 2021; 36 (4): 210-214

HALLAZGOS EN LAS COLONOSCOPIAS TRAS INGRESO POR PLASTRÓN APENDICULAR: ESTUDIO OBSERVACIONAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

COLONOSCOPIC FINDINGS AFTER APPENDICULAR PLASTRON: AN OBSERVATIONAL STUDY IN A THIRD LEVEL HOSPITAL

I. Latras Cortés, S. Diez Ruiz, R. González Núñez, L. Alcoba Vega, L.M. Vaquero Ayala, L. Rodríguez Martín, F. Jorquera Plaza

Servicio de Aparato Digestivo
Complejo Asistencial Universitario de León

RESUMEN

Una de las causas de la apendicitis aguda es la neoplasia colónica de base apendicular. Para descartar la etiología tumoral, cada vez es más frecuente que se solicite una colonoscopia tras el ingreso por plastrón apendicular. Sin embargo, la utilidad de esta práctica no está clara. Con el fin de evaluar los hallazgos de dichas colonoscopias en nuestro medio, se diseñó un estudio transversal retrospectivo en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años diagnosticados de plastrón apendicular, a los que se les practicó una colonoscopia tras el evento o en los 2 años siguientes al diagnóstico. Se hizo un análisis comparativo según el tratamiento recibido (intervención quirúrgica o antibioterapia) y la edad.

Se incluyeron 52 pacientes, la mayoría varones (53,8%) con una edad media de 59,93 años. Se trataron de forma conservadora el 40,4% y se intervino quirúrgicamente al 59,6%. Como hallazgos endoscópicos relevantes, se detectaron pólipos en el 28,8% y cáncer colorrectal en el 5,8%. Entre los pacientes operados, el 35,5% presentaron pólipos y el 9,7% una neoplasia. En el grupo de manejo conservador, 19% de los sujetos tuvieron pólipos y no hubo ningún caso de neoplasia (p=0,05). Además, los pacientes de mayor edad tuvieron hallazgos endoscópicos más relevantes, ya que todas las neoplasias se encontraron en pacientes mayores de 50 años. Como conclusión, los hallazgos de las colonoscopias tras un episodio de plastrón apendicular son incidentales en su mayor parte. Esta práctica podría ser de mayor utilidad en pacientes a partir de los 50 años.

Palabras clave: plastrón apendicular, colonoscopia, cáncer colorrectal.

TRABAJO ENVIADO: 21/07/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 12/12/2021

CORRESPONDENCIA:

Irene Latras Cortés
Dirección Responsable de la correspondencia:
Complejo Asistencial Universitario de León.
C/ Altos de Nava, S/N. 24071 León
irenelatrascortes@gmail.com

ABSTRACT

One of the causes of acute appendicitis is a colon cancer in the appendicular area. In order to rule out the tumor etiology, requesting a colonoscopy after an appendicular plastron is becoming more frequent. However, the utility is not clear. We designed a retrospective and transversal study with the aim of analyzing the findings of these colonoscopies. Patients older than 18 years diagnosed of appendicular plastron who underwent a colonoscopy after the event or in the following two years after diagnosis were included. We

performed a comparative analysis depending on the treatment (surgery or antibiotics) and on age.

We included 52 patients, the majority of them were male (53.8%), median age 59.93 years. 40.4% of patients were treated with antibiotics and 59.6% underwent surgery. As relevant findings in colonoscopy, polyps were detected in 28.8% of patients and colorectal cancer in 5.8%. Among the patients who had an operation, 35.5% had polyps and 9.7% colorectal cancer. 19% of the patients who were treated with antibiotics had polyps and there was no colorectal cancer (p=0,05). The older patients had more relevant endoscopic findings, since all the neoplasms were found in patients older than 50 years. In conclusion, the findings of the colonoscopies after an appendicular plastron are generally incidental. The colonoscopy could be more useful in patients over 50 years.

Keywords: appendicular plastron, colonoscopy, colorectal cancer.

INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda es una patología que puede tener múltiples etiologías. Entre ellas se encuentran la obstrucción por apendicolitos, la hiperplasia linfoide, los parásitos o la neoplasia colónica de base apendicular. Fisiopatológicamente, la etiología neoplásica se explica por infiltración tumoral del apéndice, cambios inflamatorios post tumorales o por incremento de la presión intraluminal en el ciego por una neoplasia localizada en la vecindad.

Tras un episodio de apendicitis aguda, ya sea tratada de forma conservadora con antibioterapia o quirúrgicamente, cada vez es más frecuente la solicitud de una colonoscopia para descartar la patología tumoral en ciego. Sin embargo, en la literatura publicada no hay acuerdo acerca de la utilidad y coste-efectividad de esta práctica. Por tanto, los hallazgos de las colonoscopias tras una apendicitis aguda con plastrón apendicular, pueden ser incidentales, sin relación con la patología inicial [1,2,3,4].

Presentamos un estudio observacional que tiene como objetivo analizar los hallazgos de las colonoscopias realizadas tras un ingreso por plastrón apendicular en un hospital de tercer nivel y valorar la idoneidad de la solicitud de dichas pruebas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal retrospectivo en el que se incluyeron a los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de plastrón apendicular entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2019, seleccionando aquellos a los que se les realizó una colonoscopia tras el evento o durante los 2 años siguientes al diagnóstico.

Se analizaron variables demográficas, analíticas (hemoglobina y de proteína C reactiva), las pruebas de imagen realizadas al diagnóstico, número de ingresos y los hallazgos endoscópicos. Realizamos un análisis comparativo en función del tratamiento recibido (cirugía frente a antibioterapia) y de la edad. Marcamos los 50 años como edad límite ya que el cribado de cáncer de colon en nuestro área se realiza a partir de dicha edad.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics Base, versión 20. La comparación de variables cuantitativas se realizó con la t de Student y se expresan en media y desviación estándar. Las variables cualitativas se analizaron mediante el test de chi-cuadrado, expresándose en porcentajes y valores absolutos. Se utilizaron pruebas no paramétricas en los casos indicados. Se estableció un nivel de significación de p de 0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron 52 pacientes, la mayoría varones (28 pacientes, 53,8%) con una edad media de 59,93 años. Se trataron de forma conservadora 21 (40,4%), y se llevó a cabo una apendicectomía en 31 (59,6%). Las pruebas de imagen más utilizadas para el diagnóstico, fueron la ecografía abdominal y tomografía computarizada conjuntamente (24 pacientes, 46,2%), independientemente del manejo terapéutico posterior. La **tabla 1** resume las características basales de los pacientes.

El tiempo medio transcurrido entre el ingreso por flemón apendicular y la realización de colonoscopia fue de 3,59 meses. El 57,7% de las endoscopias fue normal. Se detectaron pólipos en el 28,8% y cáncer co-

Rev ACAD 2021; 36 (4): 210-214

lorrectal en el 5,8%. El resto de hallazgos quedan reflejados en la **figura 1**. La anatomía patológica de los pólipos reveló displasia de bajo grado en el 46,7%.

Edad media (DE) (años)	59,93 (15,19)
Sexo	Varones 28 (53,8 %) Mujeres 24 (46,2 %)
Tratamiento recibido	Conservador 21 (40,4%) Cirugía 31 (59,6%)
Prueba de imagen al diagnóstico	Ecografía 23 (44,2%) TC 5 (9,6%) Ecografía + TC 24 (46,2%)

Tabla 1. Características basales de los pacientes: números absolutos y porcentajes (N=52). DE: desviación estándar. TC: tomografía computarizada

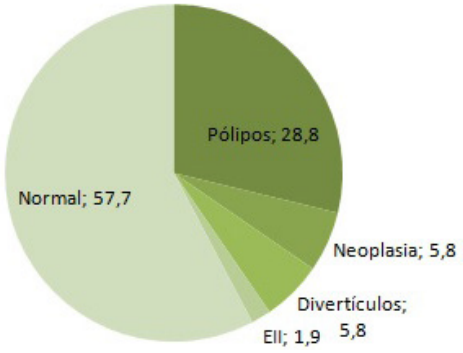

Figura 1.
Hallazgos de la colonoscopia (N=52) tras el episodio de flemón apendicular. EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

En el análisis comparativo que se muestra en la **tabla 2**, objetivamos que los pacientes operados eran más jóvenes (56,96 años frente a 64,32; p=0,05), con predominio del sexo masculino (64,5% frente a 38,1%, p=0,05) y precisaron más ingresos (2,03 ingresos frente a 1,05; p=0,000). En cambio, no existieron diferencias significativas en los valores de Hemoglobina o Proteína C reactiva ni en el tiempo transcurrido entre el ingreso y la colonoscopia.

	Intervención quirúrgica	Tratamiento conservador	p
Edad (años)	56,96	64,32	0,05
Varones (%)	64,50	38,10	0,05
Número de ingresos (media)	2,03	1,05	0,000
Hemoglobina (media, g/dl)	14,07	13,56	0,21
Proteína C reactiva (media, mg/l)	188,80	171,67	0,66

Tabla 2. Análisis comparativo de edad, sexo, número de ingresos, hemoglobina y proteína C reactiva según grupo de manejo de plastrón apendicular

La **figura 2** muestra los hallazgos de la colonoscopia según el grupo de tratamiento. Los pacientes tratados de manera conservadora presentaron pólipos en el 19% de los casos (4 pacientes) frente al 35,5% (11 sujetos) de los individuos operados (p=0,05). Únicamente, dos pólipos se localizaron en ciego (uno de ellos pertenecía al grupo de manejo conservador y el otro al grupo quirúrgico). Del total de 15 pacientes con pólipos, 7 de ellos tenían un cribado con test de sangre oculta negativo en los dos años anteriores o una colonoscopia sin patología en los 10 años previos.

No se halló ningún cáncer colorrectal en el grupo de tratamiento conservador. Por el contrario, 3 pacientes (9,7%) del grupo de cirugía presentaron un cáncer colorrectal aunque sólo uno de ellos estaba ubicado en ciego. Los tres pacientes tenían un TC del ingreso (en uno de ellos se planteaba el diagnóstico diferencial de plastrón vs neoplasia, pero los otros dos no detectaron tumor). Ninguno de los tres tenía realizado un test de sangre oculta en los 2 años previos o una colonoscopia en los 10 años anteriores.

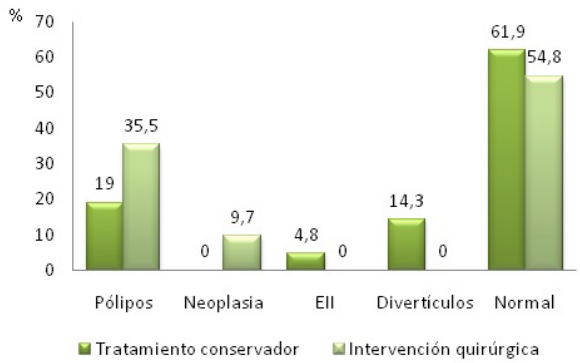

Figura 2.
Hallazgos de la colonoscopia (N=52) tras el episodio de flemón apendicular. EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Entre los pacientes manejados de forma conservadora, cabe destacar que ningún paciente menor a 50

años tuvo hallazgos relevantes (pólipo/neoplasia) en la colonoscopia. Únicamente 4 (22,2%) de los sujetos mayores de 50 años (18 pacientes) presentaron hallazgos relevantes (pólipos en su totalidad, no aparecieron neoplasias) y únicamente uno de ellos (25%) estaba ubicado en ciego **figura 3**.

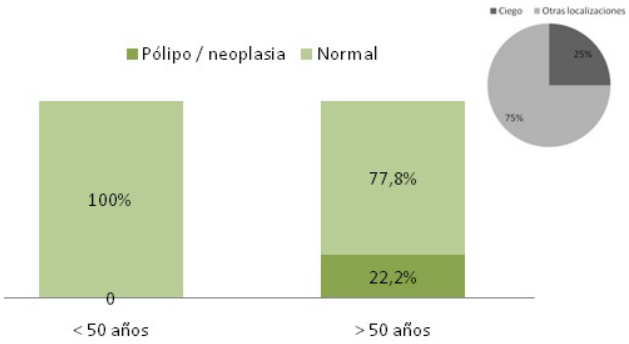

Figura 3.
Grupo de manejo conservador: hallazgos relevantes (pólipos/neoplasia).

En el grupo de pacientes operados **figura 4**, el 20% (2) de los menores de 50 años presentaron pólipos, ninguno en ciego. En contraposición, en el 57,14% (12) de los mayores de 50 se objetivó patología relevante (9 pólipos, uno de ellos situado en ciego, y 3 neoplasias, una de ellas en ciego).

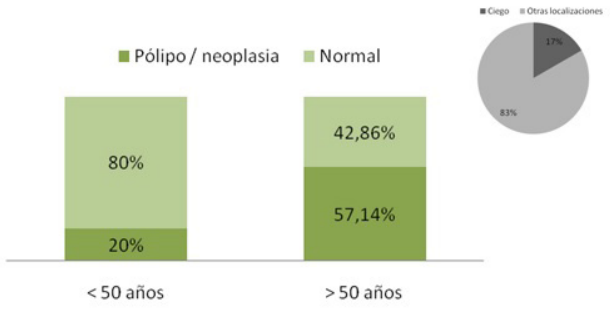

Figura 4.
Grupo de manejo quirúrgico: hallazgos relevantes (pólipos/neoplasia).

De forma global, sin tener en cuenta los grupos de manejo, se incluyeron 13 pacientes menores de 50 años y 39 con 50 años o más. La **figura 5** muestra los hallazgos en función de la edad. Los pacientes de mayor edad presentaron más hallazgos relevantes. En concreto, todas las neoplasias encontradas correspondieron a sujetos mayores de 50 años.

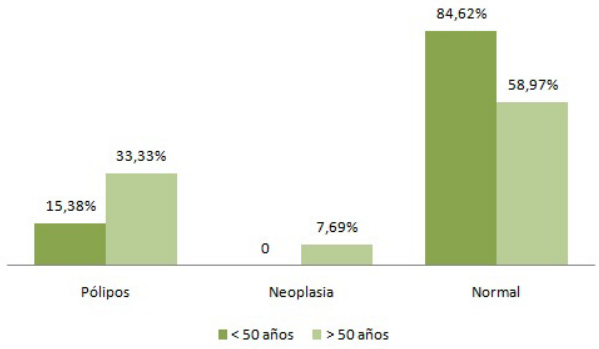

Figura 5.
Hallazgos relevantes (pólipos/neoplasia) según la edad

DISCUSIÓN

La utilidad de la colonoscopia precoz tras un ingreso por flemón apendicular es dudosa, tal y como se refleja en este estudio realizado en nuestro medio. La patología relevante, entendida como pólipos o neoplasia, en el 34,62% de los pacientes y únicamente se ubicó en el ciego en el 16,67 % de los casos. Por tanto, parece que la gran mayoría de los hallazgos son incidentales y sin aparente relación con el episodio de flemón apendicular.

Una revisión sistemática publicada en 2020 analiza 11 trabajos (todos retrospectivos salvo uno) que arrojan datos y resultados contradictorios [1]. En alguno de ellos se publica que puede existir un incremento de la incidencia de cáncer colorrectal en los pacientes tras un episodio de apendicitis aguda. Un ejemplo es el artículo de Lai et al, en el que la odds ratio de cáncer colorrectal en pacientes mayores de 40 años apendicectomizados comparados con población general es de 38,5 [2]. En base a ello, esta revisión recomienda la realización de una colonoscopia temprana tras sufrir una apendicitis aguda, a pesar de ausencia de clara evidencia.

En cuanto al manejo en función de la edad, una guía reciente de apendicitis aguda sugiere tanto colonoscopia como TC de seguimiento a pacientes mayores de 40 años tras apendicitis complicada manejada de forma conservadora [3]. Por otro lado, un estudio de 2019 cons-

tató que en pacientes apendicectomizados, la incidencia de patología cecal (tanto de pólipos como de cáncer) es significativamente superior en mayores de 55 años respecto a sujetos entre 40 y 54 años (odds ratio de 6.8) [4]. Esto está en consonancia con nuestro estudio en el que comprobamos que la presencia de pólipos fue más frecuente en los pacientes mayores de 50 años y que no se diagnosticaron neoplasias en menores de 50 años.

Consideramos que el médico debería valorar factores específicos de cada paciente que incrementaran el riesgo de cáncer colorrectal, por ejemplo clínica sugestiva o anemia ferropénica. La indicación de una colonoscopia tras un episodio de flemón apendicular debería plantearse en el caso de presencia de estos factores específicos del paciente, especialmente si son pacientes mayores de 50 años, con pruebas de imagen dudosas y que no se hayan hecho test de sangre oculta o endoscopias recientemente. Para el resto de pacientes, se podría plantear a partir de los 50 años la realización de un test de sangre oculta en heces.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de las colonoscopias solicitadas tras el diagnóstico de flemón apendicular son incidentales. Por tanto, la indicación de una colonoscopia de rutina en dichos pacientes, salvo que existiera otro motivo (como síntomas o antecedentes familiares de cáncer colorrectal), es dudosa. En el caso de realizarla, los pacientes que más se beneficiarían de ello serían los mayores de 50 años.

Sin embargo, dada la limitación de nuestro estudio por el tamaño muestral y el diseño retrospectivo, estos resultados deberían valorarse con cautela. Son necesarios nuevos estudios prospectivos controlados para evaluar la utilidad y la coste-efectividad de la colonoscopia tras un flemón apendicular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jayarajah U, Basnayake O, Sivaganesh S. The utility of colonoscopy after acute appendicitis in those over 40 years: A systematic review. The Sri Lanka Journal of Surgery 2020; 38(3): 46-52
2. Lai HW, Loong CC, Tai LC, Wu CW, Lui WY. Incidence and odds ratio of appendicitis as first manifestation of colon cancer: a retrospective analysis of 1873 patients. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21(11):1693-1696.
3. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. World Journal of Emergency Surgery 2020, 15(27):1-42.
4. Mohamed I, Chan S, Bhangu A, Karandikar S. Appendicitis as a manifestation of colon cancer: should we image the colon after appendicectomy in patients over the age of 40 years? Int J Colorectal Dis 2019, 34(3):527-531.

REVISIÓN

Rev ACAD 2021; 36 (4): 215-224

PROFILAXIS DE LA PANCREATITIS POST-COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA: ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

PROPHYLAXIS OF POST-ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY PANCREATITIS: AN UPDATE

S. Navajas Serena, I. Gala Moreno, A. Santos Rodríguez, L. García García, E. Poves Martínez

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Príncipe de Asturias

RESUMEN

La pancreatitis post colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) es la complicación más frecuente de la CPRE, con una incidencia variable en torno al 1-10%. La mayoría de los casos son pancreatitis agudas leves o moderadamente severas. El objetivo de este artículo es revisar las estrategias de prevención disponibles en el ámbito epidemiológico, farmacológico y endoscópico para reducir tanto la incidencia como la severidad de la pancreatitis post-CPRE.

PALABRAS CLAVE: pancreatitis aguda, CPRE, profilaxis.

TRABAJO ENVIADO: 29/06/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 15/09/2021

CORRESPONDENCIA:

Sara Navajas Serena
Dirección Responsable de la correspondencia:
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Carr. de Alcalá, s/n, 28805 Meco, Madrid.
saranavajas@hotmail.com

ABSTRACT

Post-endoscopic retrograde cholangiography (ERCP) pancreatitis is the most frequent complication of ERCP, with a variable incidence of 1-10%. Most cases are mild or moderately severe acute pancreatitis. The aim of this article is to review the available epidemiological, pharmacological and endoscopic prevention strategies to reduce the incidence and severity of post-ERCP pancreatitis.

KEYWORDS: pancreatitis, ERCP, prophylaxis.

INTRODUCCIÓN

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una técnica ampliamente utilizada para el abordaje de la patología pancreatobiliar. Con el paso del tiempo la técnica ha adquirido un carácter fundamentalmente terapéutico, relegando sus fines diagnósticos a otras técnicas menos invasivas como la colangio-RM o la ecoendoscopia digestiva alta.

Las principales complicaciones asociadas a la CPRE son la hemorragia, la colangitis, la perforación y la pancreatitis aguda, siendo ésta última la más frecuente de

ellas. Presenta una incidencia global del 5%, llegando al 15% en pacientes de alto riesgo [1,2]. La gran mayoría son pancreatitis leves según la clasificación de Atlanta. El 0,1-0,7% de los pacientes sometidos a CPRE fallecen por una pancreatitis post-CPRE (PPC) [3,4]. De acuerdo a la definición propuesta por Coton et al, la PPC se presenta como un dolor abdominal típico, tanto de nueva aparición como empeoramiento de uno previo, asociado a un incremento de la concentración de amilasa o lipasa de al menos tres veces el límite normal a las 24 horas del procedimiento y que requiere ingreso hospitalario o prolongación de uno previo [5].

La prevención de la PPC ha sido y sigue siendo un tema de estudio, para el cual se han desarrollado estrategias basadas en la adecuada selección de pacientes, la profilaxis farmacológica y la prevención técnica durante el procedimiento.

El objetivo de este estudio es revisar las medidas disponibles para disminuir la incidencia y severidad de la PPC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión narrativa elaborada a partir de las principales guías de consenso europeas, americanas y japonesas de endoscopia digestiva. También se ha realizado una búsqueda bibliográfica de los artículos más recientes publicados en texto completo y en inglés en la base de datos Pubmed. Las estrategias de búsqueda fueron ((pancreatitis) OR (complications)) AND (prophylaxis)) AND (ERCP)) OR (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography).

Factores de riesgo relacionados con el paciente y el procedimiento

Algunos de los factores de riesgo asociados a la PPC son los dependientes del paciente. Es por ello que una minuciosa evaluación del enfermo y de la indicación de la prueba resultan claves en la estrategia de prevención [6]. Múltiples estudios observacionales prospectivos han identificado factores de riesgo relacionados con características intrínsecas del paciente. Otros trabajos han analizado el riesgo que presenta la realización de distintos procedimientos durante la prueba. En la **tabla 1**, extraída de la reciente guía de "Complicaciones asociadas a la CPRE" de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) publicada en 2020, se exponen algunos de los más frecuentes. Esta sociedad considera paciente de alto riesgo aquel que presenta al menos un factor de riesgo definitivo o dos probables [3].

Además, dichos factores de riesgo tienen un efecto sinérgico. Freeman et al demostraron que el mayor riesgo de PPC, de hasta un 42%, lo presentan las mujeres, con niveles de bilirrubina en rango normal, sospecha de disfunción del esfínter de Oddi y dificultad en la canulación de la vía biliar [6].

FR RELACIONADOS CON EL PACIENTE		FR RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO	
DEFINITIVOS			
	OR		**OR**
Sospecha DEO	2.04-4.37	Canulación difícil	1,76-14.9
Sexo femenino	1.40-2.23	Inyección de contraste en el conducto pancreático	1.58-2.72
Pancreatitis aguda previa	2.00-2.9	Introducción de la guía en el conducto pancreático >1 vez	2.1-2.77
PPC previa	3.23-8.7		
PROBABLES			
Menor edad	1.59-2.87	Esfinterotomía con precorte	2.11-3.1
Vía biliar extrahepática no dilatada	3.8	Esfinterotomía pancreática	1.23-3.07
Ausencia de pancreatitis crónica	1.87	Ecografía intraductal	2,41
Bilirrubina sérica en rango normal	1.89	Fracaso en la extracción de litiasis	4,51
Enfermedad renal terminal	1.7	Dilatación con balón del esfínter	4,51

Tabla 1.
Extraído de "Complicaciones asociadas a la CPRE" de la ESGE publicada en 2020 [3].
DEO: disfunción esfínter de Oddi

A destacar que, como se verá posteriormente, durante muchos años la esfinterotomía con precorte se ha considerado un factor de riesgo independiente para el desarrollo de PPC [7,8]. No obstante, los últimos estudios sugieren que la técnica de precorte no es un factor de riesgo en sí misma, sino que los múltiples intentos de canulación fallidos que se llevan a cabo antes de efectuar el precorte serían los que aumentan dicho riesgo [9,10].

Rev ACAD 2021; 36 (4): 215-224

PROFILAXIS FARMACOLÓGICA

Fármacos anti-inflamatorios:

Desde una perspectiva fisiopatológica la instrumentalización sobre la papila y el aumento de la presión hidrostática tras la inyección de medio de contraste en el conducto pancreático producen daño mecánico, químico, hidrostático, térmico o microbiológico. Todo ello conduce a la activación intracelular de enzimas proteolíticas, la autodigestión y la puesta en marcha de una cascada proinflamatoria [11–13].

Es por ello que los fármacos anti-inflamatorios (AINEs) pueden jugar un papel relevante en la prevención de la pancreatitis aguda ya que inhiben algunos de los mediadores proinflamatorios [11,14,15].

La indometacina y el diclofenaco son los AINEs de elección, y pueden utilizarse de forma indistinta. Lo más indicado parece la administración de una única dosis de 100 mg, vía rectal, inmediatamente antes de la CPRE [16–19].

Los primeros estudios que demostraron el efecto beneficioso de los AINEs se publicaron entre el 2003 y el 2008 [20–23]. En 2012 *Etmunzer et al* realizaron un ensayo clínico de mayor calidad: multicéntrico, doble ciego y comparado con placebo con un tamaño muestral de 602 pacientes. El 82% de ellos se consideró de alto riesgo para PPC. Los resultados del estudio mostraron que la administración de 100 mg de indometacina rectal reducía de forma significativa tanto el riesgo de PPC (16,9 % en el grupo placebo vs 9,2% en el grupo tratado con indometacina; P=0.005), como la gravedad (4,4% de pancreatitis grave en el grupo de indometacina vs 8,8% en el grupo placebo, P= 0.03) [24].

Desde entonces se han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos y metaanálisis que muestran resultados favorables en la prevención de PPC con el uso de AINEs [24–29]. Sin embargo, existe cierta controversia en la literatura en lo referente a la diana de población que se beneficiaría de recibir AINES ¿sólo los pacientes de alto riesgo o la población general?

El ensayo clínico, doble ciego y controlado con placebo publicado por Levenick et al en el 2016 no demostró una disminución de la incidencia o gravedad de la PPC al aplicarlo sobre una población de riesgo medio [30]. En esta misma línea podemos encontrar los trabajos de de Döbrönte et al y el de *Feng et al* [31,32] así como algunos estudios realizados en nuestro medio [33].

A excepción de los estudios previamente mencionados, hasta la fecha, la gran mayoría de metaanálisis y revisiones sistemáticas indican una reducción global en la incidencia y gravedad de PPC, tanto en pacientes de alto riesgo como en paciente con riesgo medio; si bien es cierto, que el efecto protector es mayor en este primer grupo [16,18,34–40].

Además, no cabe duda de que la administración universal de AINEs es una estrategia costo-efectiva y que cuenta con un perfil de seguridad muy amplio [41]. Por tanto, parece razonable administrar de forma sistemática y universal diclofenaco/indometacina rectal a todos los pacientes que vayan a someterse a una CPRE. La sociedad europea (ESGE) [3], americana (ASGE) [42] y japonesa [43] de Endoscopia Gastrointestinal así lo recomiendan siempre y cuando no existan contraindicaciones para su uso. En esta misma línea encontramos la editorial publicada recientemente por García-Cano y Viñuelas en la Revista Española de Enfermedades Digestivas [44] .

Hidratación intravenosa agresiva:

La respuesta inflamatoria desencadenada en la pancreatitis aguda provoca un aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación sistémica con la consecuente depleción del volumen intravascular e hipoperfusión tisular. En los últimos años el papel de la hidratación agresiva en el periodo periprocedimiento está adquiriendo protagonismo. Parece que esta estrategia podría inhibir o cuanto menos disminuir la respuesta inflamatoria pancreática al mantener la microperfusión local.

Buxbaum et at realizaron un estudio piloto en el 2014 que incluía 62 pacientes aleatorizados 1:2 al grupo que recibía hidratación intravenosa agresiva con solución de Ringer-lactato (3 ml/kg/h durante la CPRE, un bolo de 20 ml/kg tras la CPRE y 3 mg/kg/h durante las 8 horas posteriores al procedimiento) o hidratación estándar con la misma solución (1,5 ml/kg/h durante y tras las 8 horas siguientes al procedimiento). Llamativamente la PPC se produjo únicamente en el grupo con hidratación estándar (17% vs 0%, p=0.16) sin presentarse ningún caso en el grupo con hidratación agresiva. Aunque este estudio presenta un tamaño muestral escaso, así como un ratio de PPC mayor del esperado en el grupo con hidratación estándar y menor del esperado en el de hidratación agresiva, abrió un camino a la investigación [45].

Desde entonces se han publicado varios ensayos clínicos con resultados prometedores. En el año 2017

en Corea del Sur se publicó un ensayo clínico, doble ciego, en el que se aleatorizaron 510 pacientes entre el grupo manejado con hidratación agresiva (HA) y el grupo manejado con hidratación estándar (HE). El desarrollo de PPC fue de un 4,3% en el grupo con HA y del 9,8% en el grupo de HE (RR=0.41; IC 95%: 0.2-0.86; P=0,016). En cuanto a la gravedad de la PPC, el porcentaje de PPC moderada o grave fue significativamente menor en el grupo con HA (0,2%) frente al grupo con HE (4%, P=0.04) [46].

Park et al se plantearon qué tipo de solución intravenosa es la ideal. Para ello incluyeron 395 pacientes distribuidos uniformemente en tres grupos: hidratación agresiva con solución Ringer Lactato (SRL) (3 mL/kg/h durante la CPRE, bolo de 20-mL/kg y 3 mL/kg/h durante las 8 horas posteriores), hidratación agresiva con solución salina (misma pauta que el grupo previo) o hidratación estándar con SRL (1.5 mL/kg/h durante el procedimiento y las 8 horas posteriores). La PPC fue significativamente menor al utilizar hidratación agresiva con SRL frente a hidratación estándar con SRL (RR=0,26; IC 95%: 0,08-0,76; P=0,008). Sin embargo, no se encontraron diferencias al comparar hidratación agresiva con solución salina frente a hidratación estándar con SRL. Se interpreta por tanto, que la hidratación agresiva es efectiva únicamente cuando se utiliza SRL. Por otro lado, la tasa de eventos adversos por la sobrecarga hídrica fue tan solo del 1% [47].

Por tanto, la hidratación intravenosa agresiva con SRL parece ser una estrategia a valorar cuando existe contraindicación para el uso de AINEs y el paciente no presenta factores de riesgo para dicha sobrecarga hídrica [3].

Nitratos:

Los relajantes del esfínter de Oddi (nitratos, nifedipino, toxina botulínica, lidocaína y epinefrina) pretenden promover el drenaje del jugo pancreático mediante la relajación de la papila. De este grupo de fármacos, la nitroglicerina (NTG) ha demostrado unos resultados más consistentes y por ello es el único recomendado por la ESGE. Se administra una dosis única de 5 mg, sublingual, inmediatamente antes del procedimiento, en situaciones en las que exista contraindicación tanto para el uso de AINEs como para la hidratación agresiva [3] (**figura 1**).

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico que combina el beneficio ya demostrado de los AINEs junto con el de los nitratos. Este estudio aleatoriza a los pacientes en el grupo que recibe profilaxis con diclofenaco (supositorio rectal de 50 mg 15 minutos tras la CPRE; N=442) y los que reciben diclofenaco en combinación con dinitrato de isosorbida (un comprimido sublingual 5 minutos previo a la CPRE; N=444).

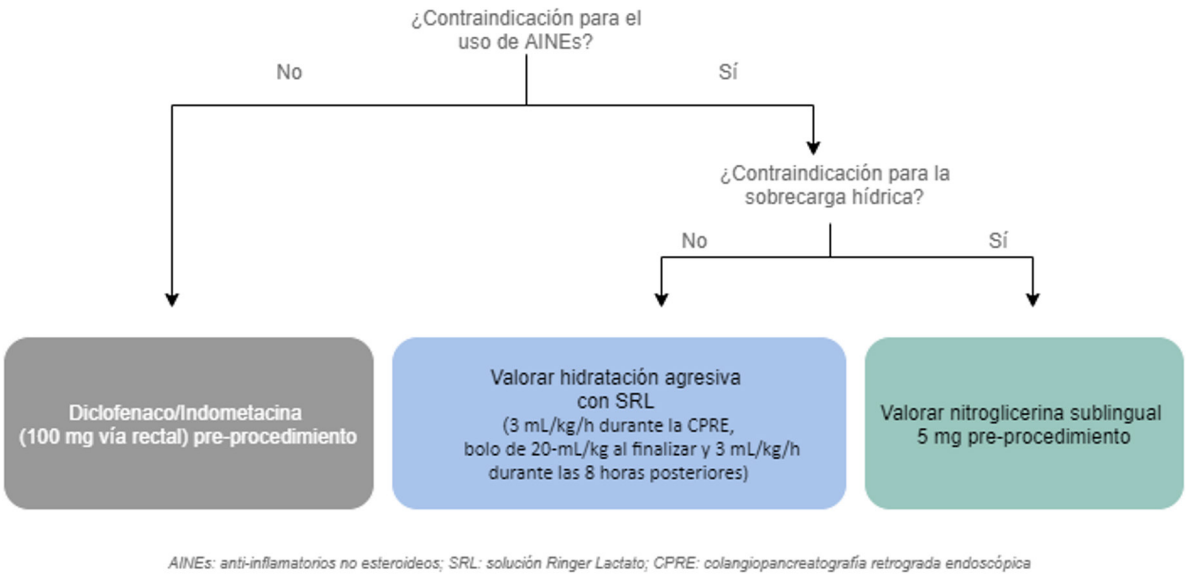

Figura 1.
Algoritmo propuesto de profilaxis medicamentosa de la PPC. A daptado de "Complicaciones asociadas a la CPRE" de la ESGE publicada en 2020 [3].

Rev ACAD 2021; 36 (4): 215-224

Veinticinco pacientes en el grupo de terapia combinada (5,6%) desarrollaron PPC frente a 42 pacientes del grupo tratado con diclofenaco en monoterapia (9,5%); (RR= 0,59; IC 95%: 0,37-0,95; P=0.03). La terapia combinada con NTG fue más eficaz que la monoterapia con AINEs sin presentar efectos adversos adicionales con el uso de NTG [48].

Sin embargo, el estudio presenta una tamaño muestral menor del estimado en el propio artículo (N= 446 por rama) y en ambos grupos se administra de rutina ulininastatin inmediatamente tras la realización de la CPRE. Ulininastatin es un inhibidor de proteasas que ha sido ampliamente estudiado en la profilaxis de la PPC. La evidencia publicada presenta resultados mixtos e inconsistentes. La tendencia en Japón es a su uso habitual en la práctica clínica al contrario que en Occidente. De esta forma, ulininastatin podría actuar como factor de confusión [49].

Somatostatina y octeótrido:

La hormona peptídica somatostatina, al igual que su análogo sintético octeótrido, inhiben la secreción exocrina del páncreas de forma directa o mediante la supresión de la secretina y colecistoquinina [50,51]. Los estudios publicados hasta la fecha muestran resultados inconsistentes y conflictivos y por tanto no son recomendados por las principales sociedades endoscópicas.

Otros agentes farmacológicos:

No existe evidencia de que los glucocorticoides, los relajantes del esfínter de Oddi (a excepción de los nitratos), antioxidantes, heparina, interleuquina-10 u otros AINE que no sean diclofenaco o indometacina disminuyan la incidencia de PPC. La ESGE o la guía Japonesa de profilaxis de PPC no recomiendan su uso.

PERSPECTIVA TÉCNICA (FACTORES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO)

Canulación con guía vs canulación con catéter e inyección de contraste:

La canulación selectiva y profunda de la vía biliar es el punto clave inicial para conseguir una CPRE exitosa, evitando cualquier contacto con el conducto pancreático.

La canulación mediante un esfinterótomo con guía hidrófila consiste en introducir mínimamente una guía precargada en la papila y orientarla (posición de las 11 horas) buscando el eje de la vía biliar. A continuación, bajo control fluoroscópico, se avanza lentamente la guía hasta advertir su entrada en el colédoco [52]. Por el contrario, la canulación estándar mediante esfinterotomo se basa en la introducción bajo visión endoscópica de un catéter a través del orificio papilar al conducto deseado (conducto biliar o pancreático) con posterior inyección de contraste radiológico que permita definir la anatomía del conducto biliar distal y progresar a través de la misma. Si por el contrario se visualiza material de contraste en el conducto pancreático, el catéter o esfinterotomo es redirigido hasta que se acceda al conducto biliar.

Varios estudios han demostrado que mediante la canulación con guía hidrófila se incrementan las tasas de canulación biliar respecto de la canulación convencional, y se reduce tanto la frecuencia como la gravedad de la PPC [53–57]. Con las guías hidrófilas se manipula en menor medida el conducto pancreático y se utiliza una menor cantidad de contraste, por lo que disminuye el daño traumático e hidrostático.

Un metaanálisis publicado por Tse et al, que incluye 12 ensayos clínicos randomizados (3450 pacientes en total), defiende que la técnica de canulación mediante guía reduce de forma significativa las PPC (RR=0,51, IC 95%: 0,32-0,82), aumenta la tasa de éxito de canulación biliar en el primer intento (RR=1,07, IC 95%: 1.00-1.15) y disminuye el número de precortes (RR=0,75, IC 95%: 0,60-0,95). Una importante limitación de este metaaanálisis es la inclusión de estudios donde se comienza con una de las técnicas de canulación y cuando ésta resulta insatisfactoria se prosigue con la otra. Este factor puede haber subestimado los beneficios de la canulación mediante guía. Tanto es así, que solo se objetivaron diferencias significativas en la incidencia de PPC en los estudios en los que no se realizaba dicho cambio (RR=0.22, IC 95%: 0.12–0.42) frente a los que sí (RR=0.85, IC 95%: 0.58–1.23) [55].

Cennamo et al realizaron una segunda revisión que incluía un total de 5 ensayos clínicos controlados [58–61] que confirma los resultados previamente expuestos: incremento en la tasa de canulación biliar en el primer intento (OR=2.05, IC 95 %: 1.27–3.31) y disminución de PPC (OR=0.23, IC 95%: 0.13–0.41). Se eliminaron del meta-análisis los estudios en los que se había progresado de una técnica de canulación a otra [59,60], pretendiendo eliminar así el factor de confusión que ello podía implicar. No obstante, hay que tener en cuenta que el hecho de necesitar complementar una técnica con otra, puede traducir una canulación compleja y al

no incluir estos pacientes se están excluyendo aquellos que presentan mayor riesgo de desarrollar una PPC, con el consecuente sesgo de selección.

A día de hoy la ESGE considera la canulación asistida mediante guía como la técnica de elección [3].

Canulación difícil:

Aunque la canulación selectiva de la vía biliar es un paso imprescindible para proceder a la realización de la CPRE, en un 5-15% de los casos no es posible acceder a la vía biliar [62].

Se define canulación difícil aquella en la que se realizan más de 5 contactos con la papila, se intenta la canulación durante más de 5 minutos o se produce la canulación/opacificación del conducto pancreático de forma inadvertida al menos una vez [53]. Ante esta situación las principales alternativas son la canulación con doble guía y la realización de un precorte papilar.

Canulación con doble guía (CDG):

La técnica de canulación con doble guía fue descrita en 1998 por Dumonceau [63]. Consiste en dejar alojada una guía atraumática e hidrófila en el conducto pancreático para posteriormente insertar un segundo dispositivo de cateterización e intentar acceder con él al conducto biliar [52]. Esta técnica facilita la cateterización por dos motivos. Por un lado, bloquea la entrada al interior del conducto pancreático al estar físicamente ocupado por la guía pancreática y lo redirige hacia el conducto biliar. Por otro, facilita la reorientación del conducto biliar común al estabilizar la papila y reorientar el conducto pancreático para que paralelamente rectifique el conducto biliar, adoptando así una alineación más favorable a la cateterización.

Los resultados obtenidos hasta el momento son dispares, pero en general la CDG y la técnica estándar presentan tasas de canulación similares con una mayor incidencia de PPC tras la CDG [64]. No obstante, varias publicaciones han demostrado que la colocación de una PP tras la realización de la CDG disminuye la incidencia de PPC [65,66].

Técnicas de precorte:

La esfinterotomía de precorte es una técnica de rescate en la que se realiza un pequeño electro-corte en la papila con el objetivo de exponer el conducto biliar. La técnica convencional se realiza con un esfinterotomo de aguja (kneedle-knife). Se inicia la incisión en el orificio papilar, en sentido cefálico hasta visualizar el esfínter biliar subyacente. La inserción previa de una prótesis pancreática puede hacer más segura y fácil dicha técnica [66].

La fistulotomía, es otra técnica disponible. De hecho, es la recomendada por la ESGE. En este caso, el inicio del corte se realiza por encima del orificio papilar, continuándo, bien en sentido ascendente o descendente, evitando en todo momento el orificio papilar. El objetivo de esta técnica es evitar el daño térmico sobre el orificio pancreático y reducir el riesgo de PPC [64,67–69].

Como ya se ha comentado previamente, la técnica de precorte se ha considerado durante mucho tiempo un factor de riesgo independiente para el desarrollo de PPC. No obstante, al ser una técnica que se realiza en situaciones de canulación difícil y tras múltiples intentos fallidos, parece que el posible aumento de riesgo está asociado al trauma producido por los múltiples intentos previos más que a la técnica de precorte en sí misma [70]. Por tanto, la pregunta es ¿ante una canulación compleja cuándo realizar el precorte?

Múltiples ensayos clínicos y metanálisis muestran una tasa de canulación similar pero una incidencia significativamente menor de PPC al utilizar la técnica de precorte temprano (en los primeros 5-10 minutos), en particular, la fistulotomía [62,64,71,72].

Cennamo et al analizaron 6 ensayos clínicos controlados, un total de 966 pacientes, comparando la tasa de canulación y de PPC al aplicar la técnica de precorte temprano vs múltiples intentos de canulación con la técnica estándar añadiendo precorte en última instancia si era preciso. Los datos no mostraron diferencias en la tasa de éxito de canulación, siendo 90,2% y 86,6% respectivamente. Sin embargo, la incidencia de PPC fue estadísticamente menor (OR=0.47; IC 95%: 0.24 - 0.91) en el grupo de precorte temprano (2,48%) frente a la técnica estándar +/- precorte (5,34%) [62].

Prótesis pancreáticas:

Las prótesis pancreáticas (PP) cumplen fundamentalmente dos funciones; por un lado, asisten en la canulación del conducto biliar común (CBC) al redirigir la guía o catéter desde el conducto pancreático al CBC [73]. Por otro lado, facilitan el correcto drenaje de las secreciones pancreáticas tras el trauma producido tras múltiples intentos fallidos de canulación [74].

De forma generalizada, se recomienda la colocación de una PP cuando las características clínicas del paciente o las dificultades técnicas durante la CPRE (inserción inadvertida de la guía en el conducto pancreá-

tico o canulación con doble guía) le confieren mayor riesgo para el desarrollo de PPC [3,75,76]. No obstante, algunos aspectos no han sido claramente definidos, tales como: las indicaciones específicas para la colocación de una PP, el tiempo que debe permanecer la prótesis ni la estandarización del tipo y tamaño de las mismas.

Un metanálisis publicado en el 2019 por Sugimoto et al, incluye 1475 pacientes de los cuales 734 recibieron prótesis pancreática frente a 741 que no lo hicieron. Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron factores clínicos que les conferían alto riesgo (disfunción del esfínter de Oddi, PPC previa o canulación difícil). Cabe destacar que ningún paciente recibió tratamiento combinado con AINEs, no obstante, en algunos estudios se administró profilaxis con inhibidores de la proteasa o antibioterapia. Entre los pacientes a los que se les colocó una PP el 5,3% (N=39) desarrolló PPC vs un 19% (N=141) en el grupo control. La incidencia de PPC fue significativamente menor tras la inserción de la PP (OR =0.32; IC 95%: 0.23-0.45; P < 0.001). Además, las PP conferían un efecto protector sobre la gravedad de la PPC (OR = 0.24; IC 95%: 0.06-0.94; P=0.04) [77].

Mazaki et al llevaron a cabo un metaanálisis que incluía 14 estudios, 760 pacientes recibieron PP frente a 781 que formaron el grupo control. Demostraron una vez más que la colocación de la PP se asocia a una reducción significativa de la PPC (RR, 0.39; IC 95%, 0.29–0.53; P < 0,001). Además, tras realizar un análisis por subgrupos objetivaron que la colocación de la PP es efectiva tanto en pacientes de alto riesgo como en pacientes con riesgo medio (con reducción de PPC en pacientes no seleccionados: RR= 0,23; IC 95%: 0,08-0,66 vs en pacientes de alto riesgo: RR=0,41, IC 95%: 0,3-0,56) [78].

Siendo esto así, ¿por qué las guías clínicas recomiendan su uso únicamente en pacientes de alto riesgo? La colocación de las PP es una técnica compleja. Tanto es así, que cuando Freeman et al realizaron un análisis multivariante de los factores de riesgo asociados al desarrollo de PPC, objetivaron que el mayor riesgo se encuentra en la colocación fallida de la prótesis pancreática (OR=16,1; IC 95%: 1.3-2000), más incluso que la disfunción del esfínter de Oddi (OR=3,2; IC 95%: 1,4-7,5) o el antecedente de PPC previa (OR=3,2; IC 95%: 1,4-7,1) [6].

Cuando Ito et al, en el seno de un estudio en el que valoraban la utilidad de la técnica de doble guía, realizaron un análisis multivariante para estudiar los factores de riesgo de desarrollo de PPC, comprobaron que el único factor asociado fue el fracaso en la colocación de la PP (OR=8,3; IC 95%: 2.3-3.0) [79].

Por tanto, teniendo en cuenta el aumento de PPC tras los intentos fallidos de colocación de PP, parece razonable que esta técnica no sea universal y se limite a los pacientes de alto riesgo [3]. El procedimiento se ve lógicamente favorecido cuando existe inserción repetida involuntaria de la guía en el conducto pancreático.

Por otro lado, el tamaño de las prótesis pancreáticas no ha sido claramente definido. Varios metaanálisis sugieren que las prótesis de 5F son superiores a las de 3F, fundamentalmente porque su colocación es técnicamente más sencilla, más rápida y migran distalmente de forma espontánea con mayor frecuencia, eludiendo la necesidad de extracción endoscópica [80–82]. Además, las prótesis de 5F requieren de la utilización de menor número de guías ya que la colocación de prótesis más estrechas (3F o 4F) generalmente obliga a utilizar una segunda guía más fina (típicamente de 0.018´´) lo cual encarece el procedimiento [83].

No está establecido el tiempo que debe mantenerse la PP, pero se considera que debe ser al menos de 12-24 horas ya que su extracción al finalizar la CPRE no confiere protección. Por otro lado, la retención de las PP más de dos semanas tras el procedimiento se ha asociado en algunos estudios al desarrollo de PPC tardías [81,84]. Es por ello que la ESGE recomienda comprobar la persistencia de la PP a los 5-10 días de su colocación y su extracción endoscópica si así se confirma [3].

CONCLUSIONES

Seleccionar adecuadamente a los pacientes es el pilar fundamental de la profilaxis de la PPC. Para ello es necesario realizar una evaluación clínica minuciosa que permita valorar el riesgo-beneficio de la técnica. En cuanto a la profilaxis farmacológica el único agente recomendado son los AINEs; en concreto, indometacina y diclofenaco vía rectal. Merece especial atención el papel que la hidratación agresiva con solución de Ringer Lactato podría adquirir. En cuanto a la profilaxis endoscópica, se recomienda el uso de prótesis pancreáticas en pacientes de alto riesgo y cada vez es mayor la tendencia a realizar el precorte temprano en situaciones de canulación compleja.

BIBLIOGRAFIA

1. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Al E. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. Am J Gastroenterol. 2007;102:1781–1788.

2. Kochar B, Akshintala SV, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim

JK, Lennon AM, et al. Incidence, Severity, and Mortality of post-ERCP Pancreatitis: A Systematic Review by Using Randomized, Controlled Trials. Gastrointest Endosc. 2015;81(1):143-149.e9.

3. Dumonceau J-M, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscoy. 2020;52:127–49.
4. Banks P, Bollen T, Dervenis C, Al E. Classification of acute pancreatitis– 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62:102–111.
5. Cotton P, Lehman G, Vennes J, Al. E. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc. 1991;37:383–393.
6. Freeman M, DiSario J, Nelson D, Fennerty M, Lee J, Bjorkman D, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. Gastrointest Endosc. 2001;54 (4):425–34.
7. Chen J-J, Wang X-M, Liu X-Q, et al. Risk Factors for post-ERCP Pancreatitis: A Systematic Review of Clinical Trials With a Large Sample Size in the Past 10 Years. Eur J Med Res. 2014;19(1):26.
8. Ding X, Zhang F, Wang Y. Risk Factors for post-ERCP Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Surgeon. 2015;13(4):218–29.
9. Yang C, Zhao Y, Li W, Zhu S, Yang H, Zhang Y, et al. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs administration is effective for the prevention of post-ERCP pancreatitis: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Pancreatology. 2017;17(5).
10. Sundaralingam P, Masson P, Bourke MJ. Early Precut Sphincterotomy Does Not Increase Risk During Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients With Difficult Biliary Access: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(10):1722-1729.e2.
11. Gross V, Leser H, Heinisch A, Scholmerich J. Inflammatory mediators and cytokines—new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? Hepatogastroenterology. 1993;40:522–30.
12. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. J Pathol. 2000;190:117–25.
13. Tryliskyy Y, Bryce GJ. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. Adv Clin Exp Med. 2018;27(1):149–54.
14. Mäkelä A, Kuusi T, Schröder T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. Scand J Clin Lab Invest. 1997;57:401–7.
15. Mäkelä A, Kuusi T, Schröder T. Serum phospholipase A2, amylase, lipase, and urinary amylase activities in relation to the severity of acute pancreatitis. Eur J Surg. 1997;163:915–22.
16. Puig I, Calvet X, Baylina M, Isava Á. How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(3):e9292:e92922.
17. Rustagi T, Jamidar P. Endoscopic retrograde cholangiopancreatographyrelated adverse events: general overview. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2015;25:97–106.
18. Sethi S, Sethi N, Wadhwa V, Al E. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Pancreas. 2014;43:190–7.
19. Patai Á, Solymosi N, Mohácsi L, Patai Á V. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials. Gastrointest Endosc. 2017;85(6):1144–56.
20. Testoni PA. Pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: the facts and the fiction. JOP. 2004;5:171–8.
21. Ino Y, Arita Y, Akashi T, Al E. Continuous regional arterial infusión therapy with gabexate mesilate for severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2008;14:6382–6387.
22. Sotoudehmanesh, R Khatibian M, Kolahdoozan S, et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. Am J Gastroenterol. 2007;102:978–83.
23. Montano Loza, A Rodriguez Lomeli X, Garcia Correa J, et al. Montano Loza A, Rodriguez Lomeli X, Garcia Correa JE, et al. [Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis epi. Rev Esp Enferm Dig. 2007;99:330–336.
24. Elmunzer B, Scheiman J, Lehman G, Chak A. A Randomized Trial of Rectal Indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. N Engl J Med. 2012;366(15):1414–22.
25. Elmunzer B, Waljee A, Elta G, Al E. meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERC pancreatitis. Gut. 2008;57:1262–7.
26. Dai H, Wang X, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2009;8:11–16.
27. Zheng M-H, Xia H, Chen Y-P. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. Gut. 2008;57:1632.
28. Patai Á, Solymosi N. Effect of Rectal Indomethacin for Preventing Post-ERCP Pancreatitis Depends on Difficulties of Cannulation: Results from a Randomized Study with Sequential Biliary Intubation. J Clin Gastroenterol. 2015;49(5):429–37.
29. Andrade-Dávila VF, Chávez-Tostado M, Dávalos-Cobián C, Al E. Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a controlled clinical trial. BMC Gastroenterol. 2015;15(1):85.
30. Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, Levy LC. Rectal Indomethacin Does not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients. Gastroenterology. 2016;150(4):911–917.
31. Döbrönte Z, Szepes Z, Izbéki F, Gervain J. Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? World J Gastroenterol. 2014;20(29):10151–7.
32. Feng Y, Navaneethan U, Zhu X, Al E. Prophylactic rectal indomethacin may be ineffective for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in general patients: A meta-analysis. Dig Endosc. 2017;29:272–80.

33. del Olmo Martínez ML, Benito Velayos J, Álmarez Gómez A. El diclofenaco rectal no previene la pancreatitis post-CPRE en pacientes consecutivos de alto y bajo riesgo. Rev Esp Enferm Dig. 2018;110(8).

34. Yaghoobi M, Alzahrani MA, McNabb-Baltar J, Martel M, Barkun AN. Rectal Indomethacin Prevents Moderate to Severe Post-ERCP Pancreatitis and Death and Should Be Used Before the Procedure: A Meta-Analysis of Aggregate Subgroup Data. J Can Assoc Gastroenterol. 2018;1(2):67–75.

35. Serrano JPR, Hourneaux de Moura DT, Bernardo WM, Al E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus placebo for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open. 2019;7:E477–E486.

36. Yu L-M, Zhao K-J, Lu B. Use of NSAIDs via the Rectal Route for the Prevention of Pancreatitis After ERCP in All-Risk Patients: An Updated Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract. 2018;

37. Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Xu Y, Du W. What Is Impact of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):106.

38. Liu L, Li C, Huang Y, Jin H. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Postoperative Pancreatitis Prevention: A Systematic Review and Meta-analysis. J Gastrointest Surg. 2019;23(10):1991–2001.

39. Hou Y-C, Hu Q, Huang J, Fang J-Y, Xiong H. Efficacy and safety of rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2017;7:46650.

40. He X, Zheng W, Ding Y, Al E. Rectal Indomethacin Is Protective Against Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pr. 2018;9784841.

41. Elmunzer B, Higgins P, Saini S, Al E. Does rectal indomethacin eliminate the need for prophylactic pancreatic stent placement in patients undergoing high-risk ERCP? Post hoc efficacy and cost-benefit analyses using prospective clinical trial data. Am J Gastroenterol. 2013;108(3):410–5.

42. Chandrasekhara, Vinay Khashab MA, Muthusamy VR, Al E. Adverse events associated with ERCP. Gastrointest Endosc. 2017;85(1):32–47.

43. Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, Akashi R, Hanada K, Ito T, et al. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis. J Gastroenterol. 2017;52(9):1013–22.

44. García-Cano J, Viñuelas Chicano M. ¿Debemos administrar antiinflamatorios rectales a todas las CPRE para prevenir una pancreatitis? ¡Por lo menos, daño no hace! Rev Esp Enferm Dig. 2020;112(3):167–9.

45. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Al E. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:303–307.

46. Choi J, Kim H, Lee B, Kim T, Song I. Vigorous periprocedural hydration with lactated ringer's solution reduces the Risk of pancreatitis after retrograde cholangiopancreatography in hospitalized patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(1):86–92 e1.

47. Park C, Paik W, Park E, Shim C, Lee T, Kang C, et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. Endoscopy2. 2018;50(4):378–85.

48. Tomoda T, Kato H, Ueki T, Akimoto Y, Hata H, Fujii M, et al. Combination of Diclofenac and Sublingual Nitrates Is Superior to Diclofenac Alone in Preventing Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. Gastroenterology. 2019;156(6):1753-1760.e1.

49. Zhang H, Jaehoon C, Buxbaum J. Update on the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018;16(4):428–40.

50. Tulassay Z. Somatostatin and the gastrointestinal tract. Scand J Gastroenterol. 1998;Suppl 228:115–21.

51. Omata F, Deshpande G, Tokuda Y, Al E. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post- ERCP pancreatitis. J Gastroenterol. 2010;45:885–895.

52. Espinel Diez J, Pinedo Ramos ME. Las técnicas de rescate en la canulación biliar difícil. Salud(i)Ciencia. 2017;22:640–64.

53. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis, Marianna Bories E, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2016;48(7):657–83.

54. Cheung J, Tsoi K, Quan W, Al E. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post- ERCP pancreatitis: a systematic reviewand meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2009;70:1211–1229.

55. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Al E. Guidewire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic reviewand meta-analysis. Endoscopy. 2013;45:605–618.

56. Shao L, Chen Q, Chen M, Al E. Can wire-guided cannulation reduce the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:1710–1715.

57. Cennamo V, Fuccio L, Zagari R, Al E. Can a wire guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. Gastroenterol. 2009;104:2343–2350.

58. Artifon E, Sakai P, Cunha J, A E. Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation. Am J Gastroenterol. 2007;102:2147–2153.

59. Bailey A, Bourke M, Williams S, Al E. A prospective randomized trial of cannulation technique in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. Endoscopy. 2008;40:296–301.

60. Katsinelos P, Paroutoglou, G Kountouras J, Al E. A comparative study of standard ERCP catheter and hydrophilic guide wire in the selective cannulation of the common bile duct. Endoscopy. 2008;40:302–307.

61. Lee T, Park D, Park J, Al E. Can wire-guided cannulation prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized trial. Gastrointest Endosc. 2009;69:444–449.

62. Cennamo V, Fuccio L, Zagari R, Eusebi L, Ceroni L, Laterza L, et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. Endoscopy. 2010;42:381–8.

63. Dumonceau J, Deviere J, Cremer M. A new method of achieving deep cannulation of the common bile duct during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Endoscopy. 1998;30(7):S80.

64. Choudhary A, Winn J, Siddique S, Al E. Effect of precut sphincterotomy on post-endoscopic retrograde cholangio-pancreatography pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014;20:4093–4101.

65. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis G, Barkun AN. Double-guidewire Technique in Difficult Biliary Cannulation for the Prevention of post-ERCP Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Endoscopy. 2017;49(1):15–26.

66. Cha S, Leung W, Lehman G, et al. Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut biliary sphincterotomy-associated pancreatitis? A randomized, prospective study. Gastrointest Endosc. 2013;77:209–216.

67. Mavrogiannis C, Liatsos C, Romanos, A Petoumenos C, Nakos A, Karvountzis G. Needle-knife fistulotomy versus needle-knife precut papillotomy for the treatment of common bile duct stones. Gastrointest Endosc. 1999;50:334–9.

68. Katsinelos P, Gkagkalis, S Chatzimavroudis G, Al E. Comparison of three types of precut technique to achieve common bile duct cannulation: a retrospective analysis of 274 cases. Dig Dis Sci. 2012;57:3286–92.

69. Sriram P, Rao G, Nageshwar Reddy D. The precut – when, where and how? A review. Endoscopy. 2003;35:S24–S30.

70. Maharshi S, Sunder Sharma S. Early precut versus primary precut sphincterotomy to reduce post-ERCP pancreatitis: randomized controlled trial (with videos). Gastrointest Endosc. 2021;93(3):586–93.

71. Gong B, Hao L, Bie L, Sun B, Wang M. Does precut technique improve selective bile duct cannulation or increase post-ERCP pancreatitis rate? A meta-analysis of randomized controlled trials. Surg Endosc. 2010;24:2670–80.

72. Navaneethan U, Konjeti R, Venkatesh PK, At E. Early precut sphincterotomy and the risk of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography related complications: An updated meta-analysis. World J Gastrointest Endosc. 2014;6:200–208.

73. Tarnasky P, Palesch Y, Cunningham J, Mauldin P, Cotton P, Hawes R. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction. Gastroenterology. 1998;115(6):1518–24.

74. Choudhary A, Bechtold M, Arif M, Szary N, Puli S, Othman M, et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. Gastrointest Endosc. 2011;73(2):275–82.

75. Dolz Abadía C, Pons Beltrán V, Sánchez Hernández E, Sánchez Ocaña R, Gornals J, Foruny JR, et al. Colangiopancreatoscopia. Protocolo de trabajo. Recomendaciones de la SEED. Rev Esp Enferm Dig. 2020;113 (3)(3):207–14.

76. Pérez Roldán F, González Carro P. Prótesis pancreáticas en la CPRE, ¿en qué punto estamos? Rev Esp Enferm Dig. 2018;110(7):413–5.

77. Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, Al E. Pancreatic stents to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A meta-analysis. World J Meta-Anal. 2019;7(5):249–58.

78. Mazaki T, Mado K, Masuda H, Al E. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. J Gastroenterol. 2014;49(2):343–55.

79. Ito K, Horaguchi J, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Al E. Clinical usefulness of double-guidewire technique fordifficult biliary cannulation in endoscopic retrogradecholangiopancreatography. Dig Endosc. 2014;26:442–449.

80. Zolotarevsky E, Fehmi S, Anderson, MA Schoenfeld P, Elmunzer B, Kwon R, Piraka C, et al. Prophylactic 5-Fr pancreatic duct stents are superior to 3-Fr stents: a randomized controlled trial. Endoscopy. 2011;43:325–30.

81. Chahal P, Tarnasky P, Petersen B, Topazian M, Levy M, Gostout C, et al. Short 5Fr vs long 3Fr pancreatic stents in patients at risk for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:834–9.

82. Afghani E, Akshintala V, Khashab M, Law J, Hutfless S, Kim K, et al. 5-Fr vs. 3-Fr pancreatic stents for the prevention of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: a systematic review and network meta-analysis. Endoscopy. 2014;46:573–80.

83. Wang AY, Strand DS, Shami VM. Prevention of Post–Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Medications and Techniques. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:1521–1532.

84. Dultz G, Gerber L, Zeuzem S, et al. Prolonged retention of prophylactic pancreatic stents is not associated with increased complications. Panceratology 2019. 19:39–43.

REVISIÓN

Rev ACAD 2021; 36 (4): 225-234

SÍNDROMES ASOCIADOS A INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA EN NIÑOS

SYNDROMES ASSOCIATED WITH EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN CHILDREN

A. G. Ayala-German, L. Casas-Guzik, A. Sabillon-Mendoza, F. Zarate-Mondragon, E. Toro-Monjaraz, J. Cadena-Leon, K. Ignorosa-Arellano, A. Loredo-Mayer, E. Montijo-Barrios, R. Cervantes-Bustamante, J. Ramirez-Mayans

Departamento de Gastroenterología y Nutrición
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia pancreática exocrina es un síndrome caracterizado clínicamente por esteatorrea como principal manifestación, cuyo abordaje resulta un reto diagnóstico tanto para el pediatra como para el gastroenterólogo pediatra. Su etiología es diversa, incluyendo causas anatómicas y genéticas, como Fibrosis Quística, síndrome de Shwachman Diamond, síndrome de Pearson, síndrome de Johanson Blizzard y síndrome de Jeune.

Objetivos: Presentar aquellos síndromes genéticos que manifiestan, dentro de su cuadro clínico, insuficiencia pancreática exocrina, con la intención de lograr establecer el diagnóstico a edades tempranas y poder ofrecer un tratamiento oportuno, evitando así complicaciones y secuelas que deriven en morbimortalidad elevada y secuelas permanentes.

Metodología: Búsqueda en las bases de datos de PubMed/MEDLINE, Google Scholar, SciELO, Latindex e Imbiomed durante abril y mayo de 2020 incluyendo "Pancreatic exocrine insufficiency", "Shwachman-Diamond syndrome" y términos relacionados con preferencia por artículos originales, de revisión y revisiones sistemáticas publicados en los últimos 10 años. Dado que se trata de síndromes de baja prevalencia, se consideraron además series y reportes de caso.

Conclusiones: Los hallazgos clínicos resultan de suma importancia en la realización de diagnósticos diferenciales ante un paciente con insuficiencia pancreática exocrina, de modo que nos permitan guiar la selección de estudios diagnósticos para esclarecer la etiología de forma oportuna.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia pancreática, síndrome de Shwachman Diamond, síndrome de Pearson, síndrome de Johanson Blizzard, síndrome de Jeune.

TRABAJO ENVIADO: 23/05/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 21/08/2021

CORRESPONDENCIA:

Ana Gabriela Ayala-German
Dirección Responsable de la correspondencia:
Instituto Nacional de Pediatría.
Avenida Insurgentes Sur 3700,
Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, CP 04530.
Ciudad de México, México.
anagabriela.german@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Exocrine pancreatic insufficiency is a syndrome characterized clinically by steatorrhea as the main manifestation, whose approach is a diagnostic challenge for both the pediatrician and the pedia-

tric gastroenterologist. Its etiology is diverse, including anatomical and genetic causes, such as Cystic Fibrosis, Shwachman Diamond syndrome, Pearson's syndrome, Johanson Blizzard syndrome and Jeune syndrome.

Objectives: Present the genetic syndromes that manifest, with exocrine pancreatic insufficiency, with the intention of establishing the diagnosis at an early age and being able to offer timely treatment, thus avoiding complications and sequels that lead to high morbidity and mortality and permanent sequelae.

Methodology: Search in PubMed / MEDLINE, Google Scholar, SciELO, Latindex and Imbiomed databases during April and May 2020, including "Pancreatic exocrine insufficiency", "Shwachman-Diamond syndrome" and terms related giving preference for original articles, reviews and systematic reviews published in the last 10 years. Since the low prevalence of these syndromes, series and case reports were also considered.

Conclusions: The clinical findings are of utmost importance when making differential diagnoses for a patient with exocrine pancreatic insufficiency, so that they allow us to guide the selection of diagnostic studies to clarify the etiology in a timely manner.

KEYWORDS: pancreatic insufficiency, Shwachman Diamond syndrome, Pearson syndrome, Johanson Blizzard syndrome, Jeune syndrome.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia pancreática exocrina es un síndrome caracterizado clínicamente por esteatorrea como principal manifestación, la cual se desarrolla una vez que se han dañado permanentemente más del 90% de los acinos pancreáticos y ocasiona diarrea crónica y falta de medro. En múltiples ocasiones, su abordaje diagnóstico resulta un reto tanto para el pediatra como para el gastroenterólogo pediatra.

La etiología de la insuficiencia pancreática exocrina es diversa; incluyendo causas anatómicas como aplasia o hipoplasia pancreática y causas genéticas, cuyo mayor ejemplo es la Fibrosis Quística, entidad ampliamente conocida, seguida del síndrome de Shwachman Diamond (SSD) y con menor frecuencia síndrome de Pearson (SP), síndrome de Johanson Blizzard (SJB) y síndrome de Jeune (SJ) [1].

El objetivo de esta revisión es presentar aquellos síndromes genéticos que manifiestan, dentro de su cuadro clínico, insuficiencia pancreática exocrina, con la intención de lograr establecer el diagnóstico a edades tempranas y poder ofrecer un tratamiento oportuno, evitando así complicaciones y secuelas que afecten al niño de forma permanente. Dentro de los síndromes expuestos, se excluye la Fibrosis Quística por tratarse de un tema ampliamente conocido y estudiado por la mayoría de la población médica.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed/MEDLINE, Google Scholar, SciELO, Latindex e Imbiomed durante abril y mayo de 2020 incluyendo "Pancreatic exocrine insufficiency", "Shwachman-Diamond syndrome" y términos relacionados. Para secciones específicas se utilizaron operadores booleanos (e.g., Shwachman-Diamond syndrome AND Malnutrition). Se dio preferencia a artículos originales, artículos de revisión y revisiones sistemáticas publicados en los últimos 10 años. Debido a que se trata de síndromes de baja prevalencia, se consideraron además series y reportes de caso. La última búsqueda se realizó la segunda semana de mayo de 2020.

Síndromes asociados a insuficiencia pancreática exocrina

Síndrome de Shwachman Diamond

Es un síndrome poco frecuente, autosómico recesivo, caracterizado por insuficiencia pancreática exocrina, disfunción de médula ósea, talla baja y alteraciones esqueléticas. Comprende la segunda causa hereditaria más común de insuficiencia pancreática exocrina después de la Fibrosis Quística [2] y es la tercera causa hereditaria de anemia, precedida por Anemia de Fanconi y Anemia de Diamond- Blackfan [3].

Su incidencia es de 1 por cada 77.000 nacidos vivos [4] con una relación hombre-mujer de 1.7:1[3] y mediana de edad al diagnóstico de 1.3 años [5], sin predilección étnica o racial [3].

El primer reporte de esta entidad data de 1961, por Nezelof y Watchi, quienes describieron dos niños con hipoplasia lipomatosa congénita del páncreas y leucopenia, [2] sin embargo, no fue hasta 1964 cuando Harry Shwachman, pediatra especialista en Fibrosis Quística y Louis Diamond, hematólogo pediatra, describieron seis pacientes que presentaban diarrea crónica con fallo de medro asociada a ausencia o disminución de la actividad de enzimas pancreáticas y cloros en sudor

Rev ACAD 2021; 36 (4): 225-234

negativos. Todos presentaban alteraciones hematológicas, siendo la neutropenia la más común, y, en algunos casos, se acompañaba de anemia y trombocitopenia [6]. Posteriormente, se describieron más casos por Agget y colaboradores, entre los cuales se destacaron las alteraciones esqueléticas condrodisplásicas y costales [7,8,9].

El SSD es una ribosomopatía, es decir, una mutación en los genes que codifican para proteínas ribosómicas [10], encargadas de la síntesis de proteínas. Aproximadamente el 90% de los casos presenta mutaciones bialélicas en el cromosoma 7, en el gen SBDS (Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome). El resto se encuentran en el cromosoma 20 [10,11,12]. Asímismo, se han descrito dos genes, DNAJC21 y EFL1, en pacientes con características clínicas de SSD que no presentan las alteraciones más frecuentes [11,13]. Esta mutación deriva en afectación del desarrollo cerebral y óseo así como en la proliferación y diferenciación de las células acinares, sanguíneas y apoptosis eritrocitaria [14].

Clínicamente, hay afectación multisistémica, destacando insuficiencia pancreática exocrina de severidad variable, neutropenia cíclica y alteraciones esqueléticas [9]. La esteatorrea, manifestación clínica más característica, secundaria a la insuficiencia pancreática exocrina, se presenta en 86-90% de los casos. En el 50% de los niños afectados, la esteatorrea se produce en los 6 primeros meses, y en el 90% dentro del primer año [2,15]. Dicha afección es resultado de la mutación en SBDS, que provoca un desarrollo anormal de los acinos pancreáticos y su reemplazo por tejido adiposo (lipomatosis pancreática), observable mediante ultrasonografía en la mayoría de los casos. Bioquímicamente puede encontrarse disminución de amilasa (50-75%) y tripsinógeno sérico (70-98%), sin embargo, el estándar de oro para el diagnóstico de insuficiencia pancreática es la elastasa fecal, la cual se confirma con valores menores a 100mcg/g (severa) o 100-200mcg/g (leve a moderada) con una sensibilidad y especificidad de 70 y 100% respectivamente [16]. La esteatorrea mejorará con los años debido al crecimiento pancreático en 40-60% de los casos, sin embargo, se requiere suplementación de vitaminas liposolubles (A,D,E,K) de por vida [2,17,18,19,20]. Un 15% presentan hepatomegalia y de ellos, el 50-75% hipertransaminasemia persistente [9,17,21]. A partir de los 6 meses de edad, suele detectarse disminución en la velocidad de crecimiento, lo cual mejora si se instaura tratamiento oportuno a la malabsorción intestinal con enzimas pancreáticas exógenas. Desde el 2019 contamos con gráficas de crecimiento adaptadas para estos pacientes, realizadas con una cohorte italiana de 0 a 8 años, las cuales están influenciadas por el defecto genético y no por la malabsorción subyacente [22].

La mutación de SDBS también propicia un desarrollo anormal de concavalina A y metaloproteasas de matriz [23]. La concavalina A es una proteína de la familia de las lecitinas, que interactúa con receptores de tipo manosa, promoviendo la aglutinación de los eritrocitos, células musculares, linfocitos, fibroblastos, adipocitos y algunos tipos de células cancerosas. Las metaloproteasas de matriz son enzimas implicadas en la cicatrización de heridas, angiogénesis y metástasis [24]. Esto explica la neutropenia presente en 88-100% de los pacientes que se diagnostican en el periodo neonatal, de las cuales en dos terceras partes será cíclica y el resto crónica [25]. Dicha neutropenia puede acompañarse de alteración en la quimiotaxis [4,19,23] y se trata con factor estimulante de granulocitos en caso de infección [3,20]. Además, 20-88% presentan trombocitopenia, 80% anemia normocítica (o macrocítica) normocrómica [21] y 10-65% pancitopenia. La biopsia de médula ósea puede demostrar hipocelularidad y fibrosis o ser normal si se realiza muy temprano en la historia natural de la enfermedad [25]. Las afecciones en médula ósea se consideran un síndrome mielodisplásico, con propensión a la malignidad una vez que las citopenias se vuelven refractarias [26]. Así mismo, las ribosomopatías conceden mayor riesgo de producir tumores sólidos, por lo que se recomienda seguimiento estrecho [11,27]. En los casos de evolución a aplasia medular severa y leucemia mieloide aguda, el tratamiento de elección será el trasplante de células madres hematopoyéticas [6,17,26,28,29].

El 50% presentan disostosis metafisaria y condrodisplasia metafisaria de huesos largos, sobre todo en cabeza del fémur, caderas y rodillas, las cuales suelen presentarse después de los 6 años. La distrofia torácica es menos común y se caracteriza por engrosamiento costocondral, proyección de las costillas inferiores o una caja torácica estrecha y se manifiesta antes de los 2 años [2,3,9,30]. Otras afecciones óseas incluyen clinodactilia, sindactilia, pie cavo, xifosis, escoliosis, osteopenia y dedos supernumerarios [17]. La dentición tardía, displasia dental, mayor riesgo de caries y la enfermedad periodontal también pueden ocurrir. Un estudio finés propone que la osteoporosis puede ser el resultado de un defecto primario en el metabolismo óseo, y podría estar relacionado con la disfunción de la médula ósea y la neutropenia [19].

En el aspecto neurológico, tienen problemas de aprendizaje y alteraciones de la conducta [3,25,21] así como microcefalia, disminución en el volumen cerebral glo-

bal y una fosa posterior, vermis cerebeloso, cuerpo calloso y tronco encefálico más pequeños [31].

Otras afecciones incluyen niveles subóptimos de hormona de crecimiento [15,17,32,33], nefrocalcinosis, blefaroconjuntivits, queratoconjuntivitis, fibrosis miocárdica, malformaciones gastrointestinales, atrofia testicular, hipospadias, infecciones recurrentes, hematuria microscópica, ictiosis, anormalidades dentarias y de tracto urinario anatómico y funcional [28,34,35].

Los criterios diagnósticos porpuestos por Dror y Freedman incluyen insuficiencia pancreática exocrina documentada con niveles bajos de enzimas pancreáticas, elastasa fecal y tripsinógeno sérico catiónico disminuidos (la normalidad del último no excluye el diagnóstico en mayores de 3 años),9 así como citopenias, siendo la más frecuente neutropenia (<1500 x10^6/L)[36], persistente o cíclica, dcumentada al menos 3 veces por más de 3 meses, anemia con hemoglobina debajo de dos desviaciones estándar para la edad y trombocitopenia menor a 150,000x106/L. Otros estudios que apoyan el diagnóstico incluyen grasas en heces de 72 horas, disminución de niveles de vitaminas liposolubles, aumento de ecogenicidad pancreática por ultrasonido, evidencia de lipomatosis pancreática por tomografía o resonancia magnética y elevación persistente de hemoglobina fetal y macrocitosis en al menos 2 mediciones durante por lo menos 3 meses [1,15,16].

Se puede realizar estudio molecular para detectar la mutación del gen SBDS bialélico tomando en consideración que en el 10% de los pacientes no se identificará, por lo que se debe pensar en nuevas mutaciones o variantes mutacionales de dicho gen [14,11].

El tratamiento es multidisciplinario, incluye suplementación de vitaminas liposolubles y enzimas pancreáticas, cuyas esferas se pueden espolvorear sobre la comida y se administran con inhibidores de bomba de protones para mejorar la eficacia enzimática [1]. Con el crecimiento pancreático, 60% de los pacientes van a presentar mejoría de la función pancreática a los 4 años [18]. En los casos de fiebre y neutropenia se deberá brindar antibioticoterapia y factor estimulante de colonias de granulocitos así como transfusiones en caso necesario. En algunos pacientes, el manejo con esteroides brinda mejoría hematológica, sin embargo, el trasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo. Deberá darse seguimiento habitual de crecimiento y desarrollo, que incluya biometría hemática cada 3-6 semanas y aspirado de médula ósea con estudio de alteraciones citogenéticas al diagnóstico y una vez al año [25]. Así mismo, se recomienda apoyo psicosocial durante toda la infancia [25].

El pronóstico dependerá de la severidad de los procesos infecciosos, con una esperanza de vida de 35 años y riesgo de transformación maligna del 5% en niños y 25% en adultos [2].

Sindrome de Pearson

Fue descrito por primera vez en 1979 por Pearson y colaboradores en cuatro niños, no relacionados, con anemia macrocítica refractaria, dependiente de transfusiones sanguíneas, de inicio neonatal, acompañada de neutropenia y trombocitopenia variable. Se diferenció del SSD porque en la médula ósea presenta vacuolización de precursores eritroides y mieloides, así como sideroblastos en anillo. Todos evolucionaron a insuficiencia pancreática exocrina [37]. Diez años después, se integró a las enfermedades causadas por mitocondriopatías [28] y tras diez años más, se reportó por Rötig y colaboradores, la deleción de 4.977 pb del ADN mitocondrial (*ADNmt*) como la etiología más común [39], la cual produce defectos en la fosforilación oxidativa afectando la cadena respiratoria [2,8]. El *ADNmt* se transcribe y traduce de forma independiente sin seguir reglas de herencia mendeliana y una mutación puntual se transmitirá de la madre a su descendencia y sólo la descendencia femenina va a heredar dicha mutación, cuyo efecto no siempre será evidente clínicamente, debido a la expresión variable en el fenotipo [40]. Todos los desórdenes mitocondriales se manifiestan como un problema mono-orgánico en un inicio, sin embargo, posteriormente se vuelve una enfermedad multisistémica [41].

Su incidencia es de 1 por cada 1.000.000 de recién nacidos [42] sin predilección por sexo y hasta la fecha hay reportados menos de 150 casos, con solo 3 estudios realizados con más de 10 pacientes. Generalmente es fatal durante la infancia.

En el caso de las mitocondriopatías sindrómicas, como es el caso del SP, las manifestaciones serán predominantemente hematológicas. La anemia característica es resultado de defectos en la biosíntesis del grupo heme u otras vías que derivan en la incapacidad para utilizar el hierro por la serie eritroide [41].

El embarazo y el periodo neonatal generalmente son normales, aunque en ocasiones puede haber citopenias graves y acidosis metabólica. Un peso al nacer menor de 2,500 gramos se ha reportado en 27-63% de los casos. Las malformaciones son poco comunes, sin

Rev ACAD 2021; 36 (4): 225-234

embargo, se han reportado casos de labio y paladar hendidos, cardiopatía y polidactilia, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial con la Anemia de Diamond Blackfan (ADB). La exploración neurológica suele ser normal en un inicio, aunque se han reportado casos con hipotonía axial. El retraso en el crecimiento postnatal, con perímetro cefálico conservado se encuentra presente en 50-90% y es secundario a defectos en el metabolismo energético celular, malabsorción intestinal, insuficiencia renal, hepática y disfunción endocrinológica [42].

En el SP, hay afectación del sistema hematopoyético, páncreas, hígado, riñón y sistema nervioso central. La anemia sideroblástica suele empezar en la infancia, aunque se han descrito casos en neonatos, y la principal característica es la insuficiencia medular dependiente de transfusiones. Se caracteriza por sobrecarga patológica de depósitos de hierro en la mitocondria perinuclear de los eritroblastos que forman un anillo parcial o completo alrededor del núcleo (sideroblastos en anillo) visibles en 10-15% [43]. La médula ósea es hipoplásica, con macrocitosis, refractaria al tratamiento con hierro, leucopenia, neutropenia (90%) severa (<0,5x10^9/L) o moderada (0,5–1,0x10^9/L) y trombocitopenia (30-50%) o pancitopenia, con celularidad disminuida en médula ósea y precursores mieloides y eritroides vacuolados (70-90%). Al realizar biometría hemática la mayoría revela un recuento reticulocitario superior a 60,000/µL. El 80% de los casos van a presentar infecciones graves durante el curso de la enfermedad. El 50% fallecen durante la infancia (62% antes de los 3 años), secundario a insuficiencia medular, infecciones, acidosis o fracaso renal [42].

Las alteraciones gastrointestinales consisten en esteatosis hepática, hemosiderosis, cirrosis e insuficiencia hepática. Clínicamente, 70% tienen hepatomegalia y 33% esplenomegalia [42], así como otras afecciones gastrointestinales como dismotilidad, vómito, gastroparesia y pseudo-obstrucción intestinal. Así mismo, se ha asociado con enfermedad celiaca [44]. La afectación gastrointestinal más característica es la insuficiencia pancreática exocrina, la cual se desarrolla entre los 7 y 44 meses en 18-66% de los casos [42,45]. La causa probable es la fibrosis, infiltración de ácidos grasos y dilatación acinar microquística, con conservación ductular, propiciando grados variables de disfunción pancreática. Se maneja con suplementación de enzimas pancreáticas de por vida. También se han reportado casos de pancreatitis aguda y quiste pancreático[45] y pacientes con deleción 4.9kb del *ADNmt* sin insuficiencia pancreática exocrina [46]. La diabetes mellitus tipo 1 es la endocrinopatía más frecuentemente asociada (10-27%), con debut incluso neonatal [47].

Como en todas las mitocondriopatías, las manifestaciones renales suelen presentarse en la infancia [48], siendo el Síndrome de Fanconi su mayor exponente [46]. Se han reportado casos de síndrome nefrótico y enfermedad glomerular intersticial con acidosis tubular renal, con posible progresión a insuficiencia renal (18-45%) [42,46].

La exploración neurológica neonatal puede ser normal o presentar alteraciones leves de la succión y deglución, con una evolución potencial hacia hipotonía, miopatía proximal (50%), convulsiones, ataxia, desórdenes del movimiento y lesiones desmielinizantes en estudios de neuroimagen. Algunos casos evolucionan a Síndrome de Kearns Sayre (SKS) con oftalmoplejia externa progresiva, retinopatía, ataxia, anormalidades en la conducción cardiaca y sordera. Otros lo hacen a Síndrome de Leigh, presentando disfagia, hipotonía, ataxia, neuropatía periférica y oftalmoparesia [39,49].

Otras manifestaciones incluyen las cardiacas (27-50%) con cardiomiopatía en un tercio de los casos [42], por ende, el SP es diagnóstico diferencial en pacientes con disfunción ventricular izquierda de origen incierto con otros hallazgos clínicos sugestivos de enfermedad mitocondrial [39,45,49]. También se ha reportado bloqueo cardiaco completo de aparición temprana [50].

El diagnóstico se confirma mediante la secuenciación del *ADNmt* o PCR cuantitativa en leucocitos, epitelio de la cavidad oral, folículos pilosos, fibroblastos, hígado u orina. La biopsia muscular presenta las características típicas de las mitocondriopatías con fibras rojas rasgadas y aumento de grasa y glucógeno [42]. La disrupción característica del ciclo de Krebs, resulta en un aumento de aminoácidos y ácidos séricos y en orina, con una relación lactato:piruvato mayor de 20. En el 90% habrá excreción urinaria de lactato y ácido fumárico y en 50% de ácido málico. El análisis del líquido cefalorraquídeo arrojará aumento del lactato y en algunos casos de proteínas. La electroencefalografía puede demostrar actividad lenta irregular y se estará francamente alterada en aquellos que han progresado a SKS [42]. Así mismo, rearreglos de *ADNmt* heteroplásmico en gran escala se observan en todos los órganos, afectados o no siendo esencial para el diagnóstico ya que la biopsia de médula ósea en las etapas iniciales de la enfermedad tendrá cambios visibles en sólo un 16.7% de los casos. Después del primer mes de vida,

presentará al menos una anormalidad típica, entre ellas hipocelularidad, vacuolización de mieloblastos y eritroblastos (la más común) y sideroblastos en anillo. En necropsias se ha descrito fibrosis pancreática, vacuolización de los túbulos renales, esteatosis y cirrosis hepática, disminución en los islotes pancreáticos, glomeruloesclerosis y miopatía [51,41]. Sólo el 8% de los pacientes se diagnostican antes del primer año de vida, por lo que es importante considerar esta entidad al realizar diagnóstico de SDB, que generalmente es el principal diagnóstico sospechado [42].

El manejo consiste en soporte nutricional, reemplazo de enzimas pancreáticas, vitaminas liposolubles, transfusiones de hemoderivados y tratamiento de las infecciones, endocrinopatías y alteraciones metabólicas. Existe evidencia limitada sobre el beneficio al brindar coenzima Q, L-carnitina, tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, vitamina B12, ácido fólico, biotina, vitamina C, vitamina E, betacaroteno, zinc, selenio, magnesio y N-acetil cisteína [52]. Generalmente presentarán descompensación del equilibrio ácido-base cuando cursen con enfermedades agudas ya que aumentan los requerimientos metabólicos, acentuando la acidosis metabólica, por lo que deben contar con un esquema de vacunación completo. Se recomienda la alimentación enteral en aquellos casos en los que los requerimientos energéticos consumidos vía oral no sean los apropiados y/o en casos de alteración de la mecánica de deglución secundaria a miopatía. Deberán evitarse dietas altas en carbohidratos y nutrición parenteral que puedan favorecer la resistencia a la insulina e insuficiencia hepática, respectivamente [40]. Algunos autores se pronuncian en favor de la dieta cetogénica [53]. Se han documentado trasplantes de médula ósea con resultados variables, sin embargo, en ausencia de encefalopatía y otras complicaciones severas, podría ser el único tratamiento eficaz [54,55]. Actualmente, la mortalidad se reporta entre los 5 y 11 años y las principales causas incluyen acidosis metabólica intratable, insuficiencia hepática o renal y sepsis. En los sobrevivientes, puede mejorar de forma espontánea con el paso del tiempo.

Síndrome de Jeune

El SJ, también conocido como displasia torácica asfixiante o infantil y displasia toraco-pélvica-falángica, se decribió por primera vez en 1955 por Jeune y colaboradores, en dos hermanos con alteraciones óseas. Su herencia es autosómica recesiva de expresión variable secundaria a afectación en cromosoma 12q y 15q13 [56,57], involucrando múltiples genes (IFT80, TTC21B/IFT139, IFT140, WDR19/IFT1448 Y DYNC2H) [58] y cuya mutación ocasiona una ciliopatía que deriva en polidactilia, osificación endocondral y patrones anormales del tubo neural así como afectación renal, pancreática y ocular [59,60,61].

Se estima una prevalencia de 1 en 100.000-130.000 recién nacidos vivos, sin predilección de raza ni sexo [62].

Clínicamente se caracteriza por displasia ósea predominante en tórax acompañada de afectación pancreática, cardiaca, hepática, renal y ocular [56,62]. Dependiendo de las manifestaciones, se clasifica como latente, severa, moderada y letal. Las manifestaciones esqueléticas son las más representativas, incluyen diámetros anteroposterior y transverso del tórax estrechos y rígidos (tórax en campana), costillas anchas, cortas y horizontales, uniones costo condrales irregulares, esternón corto y clavículas elevadas (en manubrio de bicicleta) [62,63]. Así mismo, pueden presentar talla baja y braquimelia (predominantemente rizomelia) con una aspecto radiografíco de epífisis en forma de cono, así como falanges hipoplásicas, polidactilia, pelvis estrecha horizontal y acetábulo en tridente [62,63,64]. La hipoplasia pulmonar secundaria a la restricción de la caja torácica, puede acompañarse de función pulmonar conservada o de hipertensión arterial pulmonar, la cual puede mejorar con el paso de los años al incrementar la capacidad respiratoria del niño [56]. Aquellos con aumento en la resistencias vasculares pulmonares pueden progresar a insuficiencia cardiaca. También se ha descrito enfermedad miocárdica primaria asociada [56].

En cuanto a la afectación pancreática, se han reportado quistes a nivel de los conductos pancreáticos y fibrosis, lo cual deriva en insuficiencia pancreática exocrina, aunque la mayoría de los casos se han descrito en la edad adulta [57,65,66]. La afección hepática se presenta en el 30% de los casos y se manifiesta con ictericia neonatal prolongada, hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas, hepatomegalia, enfermedad poliquística hepática, hipertensión portal, hiperplasia de los ductos biliares y cirrosis hepática congénita [56,62].

Hay compromiso renal en 30% con desarrollo de insuficiencia renal terminal en 38% secundario a fibrosis difusa con infiltración linfoblástica, esclerosis glomerular, fibrosis periglomerular y alteraciones tubulares (dilatación y atrófica intercaladas). Para el segundo o tercer año de vida, pueden presentar poliuria, polidipsia e hipertensión, mientras que la insuficiencia renal se desarrollará en la infancia o adolescencia [56,62].

Otras alteraciones asociadas son degeneración re-

Rev ACAD 2021; 36 (4): 225-234

tiniana (15-50%), anormalidades dentarias, asplenia, deterioro cognitivo e hidrocefalia [56,62,67].

Puede diagnosticarse prenatalmente en la semana catorce de gestación al observar tórax pequeño, polihidramnios y extremidades cortas en el ultrasonido, así como ausencia de movimientos respiratorios. Una vez que el niño nace, podrán apreciarse las anormalidades en radiografías simples [62,66,67].

El tratamiento es de soporte. Algunos casos pueden someterse a intervenciones quirúrgicas ortopédicas o requerir reemplazo sustitutivo renal. En caso de colestasis, podrá considerarse el uso de fenobarbital y/o ácido ursodesoxicólico y en casos de insuficiencia respiratoria deberá valorarse el uso de dispositivos avanzados de ventilación [2,68,14]. La perspectiva terapéutica a futuro es la implantación de costillas protésicas expandibles de titanio [14].

El pronóstico depende del grado de severidad de las afecciones torácicas y renales, con reportes de sobrevida hasta la cuarta década de la vida, aunque 60-80% de los casos homocigotos fallecen en el periodo neonatal o antes de los seis meses secundario a insuficiencia respiratoria [56,62,67]. La mortalidad secundaria a alteracio-

Tabla 1.

	SHWACHMAN DIAMOND	PEARSON	JEUNE	JOHANSON BLIZZARD
Herencia	AR	Mitocondrial	AR	AR
Epidemiología	Incidencia de 1/77.000 RNV Relación hombre mujer 1.7:1 Sin predilección de raza	Incidencia de 1/1.000.000 RNV Sin predilección de raza ni sexo	Prevalencia 1/100.000-130.000 RNV Sin predilección de raza ni sexo	Muy baja incidencia
Características genéticas	Ribosomopatía en gen SBDS del cromosoma 7	Deleción en *ADNmt*	Mutación poligénica en cromosomas 12q y 15q13	Mutación en URB1 del cromosoma 15q15.2
Características clínicas características	Insuficiencia pancreática exócrina, disfunción de médula ósea, talla baja, alteraciones esqueléticas	Médula ósea hipoplásica, insuficiencia pancreática exocrina, malformaciones cardiacas, óseas y faciales, deterioro neurológico, endocrinopatías	Displasia ósea predominante en tórax, insuficiencia pancreatica exocrina, disfunción cardiaca, hepática, renal y retiniana	Insuficiencia pancreática exocrina, hipoplasia o aplasia de las alas de la nariz, anomalías dentales, aplasia cutis
Diagnóstico	Estudio molecular para detectar la mutación del gen SBDS	Secuenciación de *ADNmt*	En US prenatal, confirmación radiológica al nacer	Estudio molecular para detectar la mutación del gen URB1
Tratamiento	Soporte nutricional, vitaminas liposolubles, enzimas pancreáticas, TMO	Soporte nutricional, vitaminas liposolubles, enzimas pancreáticas, TMO	Soporte nutricional, vitaminas liposolubles, enzimas pancreáticas, intervenciones quirúrgicas, terapia de reemplazo sustitutivo renal	Soporte nutricional, vitaminas liposolubles, enzimas pancreáticas
Pronóstico	Mejoría de la función pancreática a partir de los 4 años, riesgo aumentado de infecciones invasivas y malignidad	Evolución a SKS o SL con mortalidad entre los 5 y 11 años. En los sobrevivientes puede mejorar de forma espóntanea con el paso del tiempo.	Dependiente del grado de severidad	Dependiente del grado de severidad

AR: autosómico recesivo, RNV: recién nacidos vivos, SBDS: Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome, TMO: trasplante de médula ósea, ADNmt: ácido dexosirribonucleico mitocondrial, SKS: Síndrome de Kearns Sayre, SL: Síndrome de Leigh, USG: ultrasonograma, URB1: Ribosome Biogenesis 1 Homolog

nes renales se presenta de los 3 a 10 años [62,67].

Síndrome de Johanson Blizzard

Se describió en 1971[69] como un trastorno autosómico recesivo resultado de mutaciones en el gen URB1 (*Ribosome Biogenesis 1 Homolog*) del cromosoma 15q15.2, el cual codifica para la ubiquitina E3 ligasa, encargada del marcaje y destrucción de proteínas alteradas. El vínculo fisiopatológico preciso entre la degradación alterada de la proteína y las anomalías clínicas observadas en el SJB sigue siendo indeterminado [70,71].Es un síndrome de baja incidencia, con información limitada a reportes de caso.

Las manifestaciones clínicas características consisten en insuficiencia pancreática exocrina, hipoplasia o aplasia de las alas de la nariz, anomalías dentales, aplasia cutis, y menos frecuentemente, pérdida auditiva neurosensorial, retraso del crecimiento, retraso psicomotor, hipotiroidismo, ano imperforado, anomalías genitourinarias, anemia severa y afectación hepática. La insuficiencia pancreática es progresiva, con destrucción tisular y lipomatosis [72], lo cual se manifiesta clínicamente con esteatorrea y fallo del medro. Dicha afección se confirma midiendo elastasa fecal y se trata con suplementación de enzimas pancreáticas [73]. La afectación hepática se caracteriza por hipertransaminasemia [70], esteatosis [74], colestasis, siderosis [72] y en algunos casos, insuficiencia hepática con reporte histológico de hepatitis de células gigantes [75].

El abordaje diagnóstico inicia con la sospecha ante los hallazgos clínicos y se complementa con los estudios de laboratorio e imagen pertinentes, desde perfil de hierro, pruebas de funcionamiento hepático, ultrasonido de hígado y páncreas y en algunos casos biopsia, dando tratamiento específico para cada una de las afecciones encontradas. La prueba genética que demuestra una mutación en el gen *URB1* confirma el diagnóstico [71].

No existe un tratamiento curativo y el pronóstico dependerá de la severidad del cuadro, por lo que la base del tratamiento es el reemplazo de enzimas pancreáticas para mejorar la absorción de macronutrientes y prevenir la desnutrición y falta de medro, así como suplementación con vitaminas liposolubles. Los requerimientos calóricos de acuerdo al paciente en cuestión deberán ser supervisados para garantizar que sean consumidos en su totalidad y como en el resto de los síndromes descritos, el asesoramiento genético familiar deberá realizarse desde el primer momento [76,77,78].

CONCLUSIONES

La insuficiencia pancreática tiene múltiples etiologías, por lo que una exploración física minuciosa es imperativa para tener una sospecha diagnóstica que nos permita guiar la selección de estudios diagnósticos de forma oportuna para esclarecer la etiología.

Debe sospecharse de un síndrome asociado a insuficiencia pancreática exocrina en todo niño con esteatorrea, falta de medro y diarrea crónica en quien se haya descartado Fibrosis Quística.

BIBLIOGRAFIA

1. Uc A, Fishman DS. Pancreatic Disorders. Pediatr Clin North Am. 2017;64(3):685–706.
2. Hall GW, Dale P, Dodge JA. Shwachman – Diamond syndrome. UK perspective. 2006;521–4.
3. García E, Lagrotta P. Síndrome de Schwachman-Diamond: caso clínico. Hematología Infantil. 2017;21(2):219–21.
4. Ruggero D, Shimamura A. Marrow failure: A window into ribosome biology. Blood. 2014;124(18):2784–92.
5. Cesaro S, Pegoraro A, Sainati L, et al. A Prospective Study of Hematologic Complications and Long-Term Survival of Italian Patients Affected by Shwachman-Diamond Syndrome. J Pediatr. 2020;219:196-201.
6. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, et al. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. J Pediatr. 1964;65(5):645–63.
7. Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital Hypoplasia of the Exocrine Pancreas. Acta Paediatr. 1964;53:282–93.
8. Burke V, Colebatch JH, Anderson CM, Simons MJ. Association of pancreatic insufficiency and chronic neutropenia in childhood. Arch Dis Child. 1967;42(222):147–56.
9. Revert-Lázaro F, Pérez-Monjardín E, Pereda-Pérez A. Hipertransaminasemia como manifestación del síndrome de Shwachman-Diamond. An Pediatr. 2006;64(5):481–4.
10. Myers KC, Davies SM, Shimamura A. Clinical and Molecular Pathophysiology of Shwachman-Diamond Syndrome. An Update. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(1):117–28.
11. Valli R, De Paoli E, Nacci L, et. al. Novel recurrent chromosome anomalies in Shwachman–Diamond syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(8):1–8.
12. Boocock GRB, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. Nat Genet. 2003;33(1):97–101.
13. Tummala H, Walne AJ, Williams M, et al. DNAJC21 Mutations Link a Cancer-Prone Bone Marrow Failure Syndrome to Corruption in 60S Ribosome Subunit Maturation. Am J Hum Genet. 2016;99(1):115–24.
14. Warren AJ. Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman-Diamond syndrome. Adv Biol Regul. 2018;67:109–27.

15. Figueroa-Salazar R, Hernández-González RL, Zárate-Mondragón F, et al. Reporte de dos casos Síndrome de Schwachman-Diamond. Rev Enfer Infec Pediatr. 2008;XXII(86):60–5.

16. Tod J, Fine D. Fecal elastase: A useful test for pancreatic insufficiency? Dig Dis Sci. 2010;55(10):2709–11.

17. Arias-Sánchez EA, Aburto GL, Volkow P, Zavala-García C. Síndrome de Shwachman-Diamond: Reporte de caso y revisión de la literatura. EMA. 2005;12(2):129-133.

18. Kumaraguru N, Köglmeier J. Early spontaneous recovery of exocrine pancreatic insufficiency in a 3-year-old child with Shwachman-Diamond syndrome. Indian J Gastroenterol. 2014;33(3):295–6.

19. Toiviainen-Salo S, Mäyränpää MK, Durie PR, et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with low-turnover osteoporosis. Bone. 2007;41(6):965–72.

20. Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond Syndrome: A Review of the Clinical Presentation, Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(2):233–48.

21. Dror Y, Donadieu J, Koglmeier J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2011;1242(1):40–55.

22. Cipolli M, Tridello G, Micheletto A, et al. Normative growth charts for Shwachman-Diamond syndrome from Italian cohort of 0-8 years old. BMJ Open. 2019;9(1):1–9.

23. Dror Y, Ginzberg H, Dalal I, et al. Immune function in patients with Shwachman-Diamond syndrome. Br J Haematol. 2001;114(3):712–7.

24. Hamid R, Masood A, Wani IH, Rafiq S. Lectins: Proteins with diverse applications. J Appl Pharm Sci. 2013;3(4SUPPL.1).

25. Iwafuchi H. The histopathology of bone marrow failure in children. J Clin Exp Hematop. 2018;58(2):68–86.

26. Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2005;45(7):892–901.

27. Dinkova TD, Sánchez E. El ribosoma: lo que nos ha enseñado su estructura. Educ quím. 2010;21(1):93–5.

28. Myers KC, Furutani E, Weller E, et al. Clinical features and outcomes of patients with Shwachman-Diamond syndrome and myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Haematol. 2020;7(3):238–46.

29. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(SUPPL. 2):12–6.

30. Levin TL, Mäkitie O, Berdon WE, Lachman RS. Shwachman–Bodian–Diamond syndrome: metaphyseal chondrodysplasia in children with pancreatic insufficiency and neutropenia. Pediatr Radiol. 2015;45(7):1066–71.

31. Toiviainen-Salo S, Mäkitie O, Mannerkoski M, et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with structural brain alterations on MRI. Am J Med Genet Part A. 2008;146(12):1558–64.

32. Marseglia GL, Bozzola M, Marchi A, et al. Response to long-term hGH therapy in two children with Schwachman-Diamond syndrome associated with GH deficiency. Horm Res. 1998;50(1):42–5.

33. Kornfeld SJ, Kratz J, Diamond F, et al. Shwachman-Diamond syndrome associated with hypogammaglobulinemia and growth hormone deficiency. J Allergy Clin Immunol. 1995;96(2):247–50.

34. Rueda E. Síndrome hemofagocítico asociado con dengue hemorrágico Haemophagocytic syndrome associated to dengue haemorrhagic fever. Biomedica. 2002;22:160–6.

35. Dall'oca C, Bondi M, Merlini M, et. Al. Shwachman-Diamond Syndrome. Musculoskelet surg. 2012;96:81-8

36. Valli R, Frattini A, Minelli A. Shwachman-Diamond syndrome: diagnosis, pathogenesis and prognosis. Expert Opin Orphan Drugs. 2017;5(10):753–67.

37. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. J Pediatr. 1979;95(6):976–84.

38. Goldstein A, Falk MJ. Mitochondrial DNA Deletion Syndromes Summary Genetic counseling Gen Review Scope. 2019;1–21.

39. Stevens M, Frobisher C, Hawkins M, et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(5):1018–25.

40. Gillis LA, Sokol RJ. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disease. Gastroenterol Clin North Am. 2003;32(3):789–817.

41. Finsterer J. Hematological manifestations of primary mitochondrial disorders. Acta Haematol. 2007;118(2):88–98.

42. Farruggia P, Di Marco F, Dufour C. Pearson syndrome. Expert Rev Hematol. 2018;11(3):239–46.P

43. Cazzola M, Invernizzi R. Ring sideroblasts and sideroblastic anemias. Haematologica. 2011;96(6):789–91.

44. Köklü S, Alio□lu B, Akbal E, Koçak E. Celiac disease in siblings with Pearson syndrome. Am J Med Sci. 2010;339(4):392–4.

45. Crippa BL, Leon E, Calhoun A, et al. Biochemical abnormalities in Pearson syndrome. Am J Med Genet Part A. 2015;167(3):621–8.

46. Atale A, Bonneau-Amati P, Rötig A, et al. Tubulopathy and pancytopaenia with normal pancreatic function: A variant of Pearson syndrome. Eur J Med Genet. 2009;52(1):23–6.

47. Williams TB, Daniels M, Puthenveetil G, et al. Pearson syndrome: Unique endocrine manifestations including Neonatal Diabetes and adrenal insufficiency. Mol Genet Metab [Internet]. 2012;106(1):104–7

48. Niaudet P. Mitochondrial disorders and the kidney. Arch Dis Child. 1998;78(4):387–90.

49. Krauch G, Wilichowski E, Schmidt KG, Mayatepek E. Pearson marrow-pancreas syndrome with worsening cardiac function caused by pleiotropic rearrangement of mitochondrial DNA. Am J Med Genet. 2002;110(1):57–61.

50. Liu SK, Moroff S. Case report 753. Skeletal Radiol. 1992;21(6):421–2.

51. Tadiotto E, Maines E, Degani D, et al. Bone marrow features in Pearson syndrome with neonatal onset: A case report and review of the literature. Pediatr Blood Cancer.

2018;65(4):10–3.

52. D'Aco K, Mooney R, Cusmano-Ozog K, et al. What is in the can? The dilemma with dietary supplements. Mol Genet Metab [Internet]. 2014;113(4):239–40.

53. Kang HC, Lee YM, Kim HD, et al. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. Epilepsia. 2007;48(1):82–8.

54. Faraci M, Cuzzubbo D, Micalizzi C, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for Pearson's syndrome. Bone Marrow Transplant. 2007;39(9):563–5.

55. Farruggia P, Di Cataldo A, Pinto RM, et al. Pearson syndrome: A retrospective cohort study from the marrow failure study group of A.I.E.O.P. (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). In: JIMD Reports. Springer; 2016:37–43.

56. Saletti D, Grigio TR, Tonelli D, et al. Relato de caso: anestesia em paciente portador de distrofia torácica asfixiante: Síndrome de Jeune. Rev Bras Anestesiol. 2012;62(3):428–31.

57. Prasad PL, Prasad AN. Jeune syndrome. Postgrad Med J. 2006;84(996):559.

58. Inagas H, Carrera Y, Núñez O, et al. Síndrome de Jeune: presentación de una caso clínico. Arch Venez Puer Ped. 2015;78(1):116–9.

59. Haycraft CJ, Zhang Q, Song B, et al. Intraflagellar transport is essential for endochondral bone formation. Development. 2007;134(2):307–16.

60. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The Ciliopathies: An Emerging Class of Human Genetic Disorders. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2006;7(1):125–48.

61. Beales PL, Bland E, Tobin JL, et al. IFT80, which encodes a conserved intraflagellar transport protein, is mutated in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. Nat Genet. 2007;39(6):727–9.

62. Madrid H R, Jaramillo M YA. Forma letal de distrofia torácica asfixiante (Síndrome de Jeune): a propósito de un caso. Neumol pediátr. 2016;11(4 PG-193–195):193–5.

63. Morgan N V., Bacchelli C, Gissen P, et al. A locus for asphyxiating thoracic dystrophy, ATD, maps to chromosome 15q13. J Med Genet. 2003;40(6):431–5.

64. Cammarata-Scalisi F, López-Gallardo E, Emperador S, et al. Pearson syndrome. Case report. Invest Clin. 2011;52(3):261–7.

65. Pediatr B, Molinero G, Mena NEZ, et al. Distrofia torácica asfixiante o enfermedad de Jeune. Boletín Pediatría; Soc Pediatría Astur Cantab y Castilla y León. 1990;31:135–9.

66. De Vries J, Yntema JL, Van Die CE, et al. Jeune syndrome: Description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. Eur J Pediatr. 2010;169(1):77–88.

67. O'Connor MB, Gallagher DP, Mulloy E. Jeune syndrome. Postgrad Med J. 2008;84(996):559.

68. Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies: Human disorders of ribosome dysfunction. Blood. 2010;115(16):3196–205.

69. Johanson A, Blizzard R. A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption. J Pediatr. 1971;79(6):982–7.

70. Singh A, Chaudhary N, Dhingra D, et al. Johanson-Blizzard syndrome: Hepatic and hematological features with novel genotype. Indian J Gastroenterol. 2014;33(1):82–4.

71. Almashraki N, Abdulnabee MZ, Sukalo M, et al. Johanson-Blizzard syndrome. World J Gastroenterol. 2011;17(37):4247–50.

72. Gould NS, Paton JB, Bennett AR. Johanson-Blizzard syndrome: Clinical and pathological findings in 2 sibs. Am J Med Genet. 1989;33(2):194–9.

73. Tod J, Fine D. Fecal elastase: A useful test for pancreatic insufficiency? Dig Dis Sci. 2010;55(10):2709–11.

74. Daentl DL, Frias JL, Gilbert EF, Opitz JM. The Johanson-Blizzard syndrome: Case report and autopsy findings. Am J Med Genet. 1979;3(2):129–35.

75. Al-Dosari MS, Al-Muhsen S, Al-Jazaeri A, et al. Johanson-Blizzard syndrome: Report of a novel mutation and severe liver involvement. Am J Med Genet Part A. 2008;146(14):1875–9.

76. Nájera-Villagrana SM, Reyes-Cadena A, Léon-Hernández A. Síndrome de Johanson – Blizzard . Informe de un caso y revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex. 2014;35(3):212–7.

77. Almashraki N, Abdulnabee MZ, Sukalo M, et al. Johanson-Blizzard syndrome. World J Gastroenterol. 2011;17(37):4247–50.

78. Vieira MW, Lopes VLGS, Teruya H, et al. Johanson-blizzard syndrome: the importance of differential diagnostic in pediatrics. J Pediatr (Rio J). 2002;78(5):433–6.

REVISIÓN

Rev ACAD 2021; 36 (4): 235-241

¿CÓMO DIAGNOSTICAMOS Y TRATAMOS LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA?

HOW CAN WE DIAGNOSE AND TREAT EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY?

M. Roldán Fernández, A. Álvarez Delgado

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

RESUMEN

La insuficiencia pancreática, definida como la alteración funcional del páncreas para realizar un proceso normal de digestión, supone un riesgo de malnutrición, condicionado por una mala digestión/malabsorción de macronutrientes (carbohidratos, proteínas y lípidos) y micronutrientes (vitaminas liposolubles (A, D, E, K), calcio, magnesio, zinc, cobre). Esta alteración está directamente relacionada con el incremento de la morbimortalidad y con el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, de ahí que se considere capital su diagnóstico precoz. A pesar de su relevancia clínica, las limitaciones de las pruebas diagnósticas existentes en la actualidad dificultan su diagnóstico. Este hecho no debe suponer un obstáculo para el inicio precoz del tratamiento enzimático sustitutivo, el cual resulta efectivo y mejora el estado nutricional y la calidad de vida de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia exocrina, maldigestión, malnutrición, esteatorrea, tratamiento enzimático sustitutivo.

TRABAJO ENVIADO: 20/05/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 22/07/2021

CORRESPONDENCIA:

Marta Roldan Fernandez
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospital Clínico Universitario de Salamanca.
Paseo San Vicente 182. Salamanca.
roldanfernandezmarta@gmail.com

ABSTRACT

Exocrine pancreatic insufficiency is defined as the maldigestion of foods due to inadequate pancreatic secretion. It suposes a risk of malnutrition, conditioned by poor digestion/malabsorption of macronutrients (carbohydrates, proteins and lipids) and micronutrients (fat-soluble vitamins (A, D), E, K), calcium, magnesium, zinc, copper). This alteration is also asociated with and increased risk of morbidity and mortality and the increased risk of cardiovascular events, for that reason, its early diagnosis is considered essential. Despite its relevance, the limitations of current diagnostic tests make its diagnosis difficult. This fact should not be an obstacle to the early start of enzyme replacement therapy, which is effective and improves the nutritional status and quality of life of these patients.

KEYWORDS: exocrine pancreatic insufficiency, maldigestion, malnutrition, pancreatic enzyme replacement therapy.

INTRODUCCIÓN

Fisiopatologia secrecion pancreatica exocrina

El proceso de digestión normal requiere una adecuada estimulación de la secreción pancreática exocrina, con una producción suficiente de enzimas y un sistema ductal no obstruido.

El páncreas produce enzimas digestivas y bicarbonato en el duodeno a través de células acinares (productoras de proteasa, lipasa y amilasa) y células ductales respectivamente (secretoras de bicarbonato para neutralizar el pH gástrico y favorecer la acción de los enzimas). Tras la ingesta, esta secreción está regulada por un sistema neurohormonal donde las células acinares son estimuladas por el nervio vago, la colecistoquinina y la presencia de grasas y proteínas en duodeno y las células ductales por la secretina que a su vez está estimulada por la acidez duodenal [1].

¿Qué entendemos por insuficiencia pancreatica exocrina (ipe)?

La Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE) se define como la pérdida total o parcial de la función exocrina del páncreas (tanto por una disminución de la secreción como la incapacidad para realizar su actividad). Entendemos por secreción la cantidad de enzima y bicarbonato secretado (función acinar y ductal respectivamente) y por actividad, la capacidad de digestión [2,3,4].

Causas

Su mecanismo patogénico primordial lo constituye la pérdida de parénquima pancreático (IPE primaria). La pancreatitis crónica es la principal causa de IPE aunque existen otras etiologías que también producen afectación parenquimatosa: Fibrosis quística, pancreatitis aguda necrotizante, cáncer pancreático y cirugía pancreática.

Otras entidades que pueden desarrollar insuficiencia pancreática exocrina pese a tener un páncreas intacto (IPE secundaria) son la cirugía bariátrica o intestinal (gastrectomía, bypass gástrico, gastroenteroanastomosis), el síndrome de Zollinger-Ellison, la enfermedad celiaca, la vejez. La pérdida del parénquima pancreático o la obstrucción del ducto pancreático no son los únicos mecanismos que ocasionan IPE, los cambios anatómicos, la descoordinación alimento-enzimas (vaciamiento gástrico/secreción bilio-pancreática), la disminución de la estimulación pancreática (estimulación vagal) o la inactivación de enzimas por ácido gástrico, son otros de los mecanismos responsables de la IPE secundaria [5,6,7].

Clinica y consecuencias

Los síntomas clínicos de la IPE están determinados por la mala digestión de alimentos. La cantidad de enzimas segregada por el tejido acinar sano es aproximadamente 10 veces superior a la cantidad necesaria para asegurar una digestión normal. Esta gran capacidad funcional del páncreas exocrino provoca que la función digestiva se mantenga hasta que se ha perdido al menos el 90% de la secreción de enzimas o hasta el momento en el que la secreción pancreática no es suficiente para mantener una función digestiva normal.

Debido a éste factor, estadios previos definen una hipofunción pancreática exocrina que puede detectarse por distintos métodos de exploración funcional del páncreas. La insuficiencia exocrina "leve-moderada" puede compensarse y la esteatorrea (heces voluminosas, malolientes, grasa) no desarrollarse hasta que la secreción de lipasa se reduce a <10% (IPE "grave/descompensada"). No obstante, los pacientes con "compensación" también tiene un mayor riesgo de déficits nutricionales, en particular de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) e iones (calcio, magnesio, zinc, cobre) [6].

Como consecuencia de ello hay que entender la enfermedad como un continuo y prestar especial atención a síntomas no específicos que se producen al inicio de la enfermedad. Entre estos síntomas destacan [6]:

- Flatulencia
- Distensión abdominal, dispepsia
- Déficits de vitaminas (liposolubles)
- Esteatorrea (voluminosa y maloliente, grasa) que contribuye a la diarrea y pérdida de peso.
- Otros: hiperoxaluria, cálculos urinarios de oxalato, insuficiencia renal, deterioro del funcionamiento cognitivo y reducción calidad de vida general

Diagnóstico

A pesar de la relevancia de la IPE nos encontramos con limitaciones que dificultan su diagnóstico. En la práctica clínica habitual disponemos de diversas prue-

Rev ACAD 2021; 36 (4): 235-241

bas para el diagnóstico su diagnóstico y las podemos clasificar en dos categorías: pruebas diagnósticas directas/invasivas o indirectas/no invasivas [2,7,8,9].

1. Las pruebas directas/invasivas. Evalúan directamente la secreción pancreática, su volumen, su concentración, su actividad a través de una muestra de jugo pancreático obtenido por sondaje duodenal/endoscopia tras la estimulación de la función pancreática exocrina con secretagogos intravenosos (secretina, colecistocinina o ceruleina) o mediante la administración de una comida de prueba. Las pruebas directas se consideran el método de referencia, no obstante son pruebas invasivas, laboriosas, de duración prolongada y elevado coste, por lo que su uso está limitado a centros de investigación. Son estas limitaciones las que han favorecido el desarrollo de métodos indirectos para el diagnóstico de IPE.

2. Las pruebas indirectas/no invasivas no requieren de intubación duodenal y miden las consecuencias de la insuficiencia pancreática las cuales no aparecen hasta que la secreción normal enzimática ha declinado más de un 90%. Evalúan la digestión mediada por enzimas, determinan la concentración de enzimas en heces, cuantifican alimentos no digeridos en heces, metabolitos en sangre o aire espirado. La eficacia diagnóstica de estas pruebas es variable y en cualquier caso menor que la de las pruebas de intubación duodenal. Pese a no ser útiles en el diagnóstico de casos leves, son más fácilmente aplicables en la práctica clínica diaria y por tanto, más ampliamente utilizadas. Además, algunos métodos posibilitan monitorizar la respuesta al tratamiento enzimático sustitutivo.

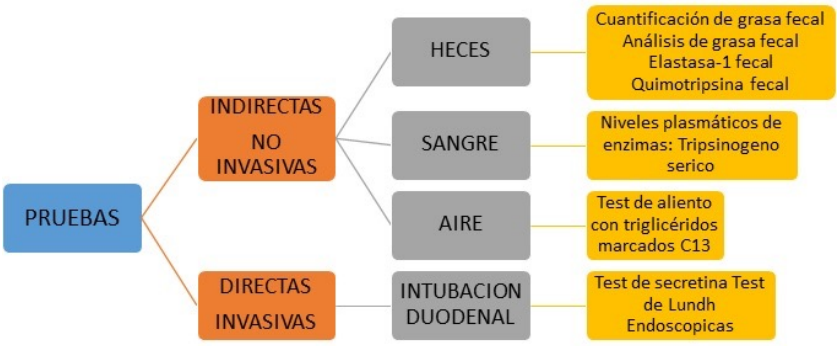

Figura 1.
Conjunto de pruebas de imágen para el diagnóstico de I.P.E.

1. TEST DE FUNCIÓN PANCREÁTICA DIRECTOS O INVASIVOS

Las pruebas directas de la función pancreática invasivas son las pruebas diagnósticas más sensibles para el diagnóstico de IPE implican la estimulación del páncreas mediante comida u hormonas secretagogas para posteriormente recoger el jugo pancreático mediante intubación duodenal y cuantificar el contenido secretado (enzimas y bicarbonato)

1.1. TEST DE SECRETINA-CCK CLASICO

Se utilizan tanto la colecistoquinina (CCK) como la secretina para estimular la secreción pancreática. Guiado por fluoroscopio, se coloca un tubo de doble luz a nivel gastroduodenal (tubo de Dreiling). La luz proximal se sitúa en el antro gástrico para recoger y eliminar la secreción gástrica mientras que la luz distal se sitúa a nivel del ligamento de Treitz para la recoger de forma continua el líquido duodenal. Una vez colocado el tubo, se inyecta secretina intravenosa a dosis de 0.2 µg/kg y se realizan aspirados duodenales a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos tras la administración. Para finalizar, se cuantifica el volumen de fluido, la concentración y la secreción de bicarbonato [10].

Esta técnica presenta una sensibilidad y especificidad elevada, y permite la clasificación del grado de hipofunción pancreática en leve, moderada y grave según el porcentaje de la reducción de secreción. Una concentración de bicarbonato <80 mEq/L en las cuatro muestras es diagnóstico de IPE, y la IPE grave se caracteriza por una concentración <50 mEq/L.

1.2 TEST SECRETINA-CCK ENDOSCÓPICO

Al realizarse bajo sedación presentan mayor tolerancia respecto a las pruebas directas tradicionales. El protocolo para valorar la función pancreática es análogo al clásico. También se realizan aspirados duodenales cada 15 minutos durante 1 hora tras la administración de secretina (0, 15, 30, 45 y 60 minutos), asimismo, es considerado patológico una concentración de bicarbonato <80 mEq/.

La precisión de la prueba endoscópica de secreción pancreática es igual a la tradicional prueba de secretina, no obstante esta prueba es al menos tan invasiva como la prueba clásica de intubación, ya que requiere mantener el endoscopio en segunda porción duodenal durante 60 min.

En complemento a lo anterior podemos

afirmar que la incorporación a esta prueba de la ecoendoscopia, además de realizar una evaluación funcional de la glándula, permite realizar un estudio simultáneo de las alteraciones morfológicas del páncreas (parenquimatosas y ductales).

1.3 TEST DE LUNDH

Consiste en la colocación de una sonda hasta tercera porción duodenal para la recolección continúa de líquido duodenal cada 30 minutos durante dos horas. La secreción exocrina pancreática se estimula mediante una comida prueba consistente en 300 ml de líquido compuesto de leche en polvo, aceite vegetal y dextrosa (67% de grasa, 5% de proteína, 15% de carbohidratos). Por lo general, solo se mide la actividad de la tripsina y una baja actividad implica IPE.

2. TEST DE FUNCIÓN PANCREÁTICA INDIRECTOS O NO INVASIVOS

2.1 ELASTASA EN HECES

La elastasa es un enzima proteolítica producida por las células acinares del páncreas y representa hasta el 6% de las enzimas pancreáticas. A nivel intestinal, se une a las sales biliares y pasa a través del intestino con una ligera degradación permitiendo su cuantificación en muestras fecales mediante enzimoinmunoensayo (ELISA). Es termoestable, no se degrada por la flora intestinal y puede durar hasta 1 semana a temperatura ambiente.

La única precaución es que su medición debe realizarse en heces sólidas; en heces líquidas se asocia con falsos positivos. Se considera una concentración <200 µg/g en heces como patológica (<50-100 IPE grave). Presenta una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de insuficiencia pancreática grave y moderada (sensibilidad del 90%) estando solamente limitada por la dilución de la muestra en casos de diarrea acuosa o por la coexistencia de otras enfermedades como síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (S.I.B.O.), sin embargo la sensibilidad sigue siendo baja en casos de insuficiencia leve (63%). No se ve influenciada por la terapia enzimática sustitutiva, por ese motivo no se emplea en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

Aunque no podemos establecerlo como el gold standard para el diagnóstico de IPE, se trata de un método con múltiples ventajas que junto con su elevado valor predictivo positivo lo hacen de más fácil aplicación en la práctica clínica diaria [9,11,12].

2.2 QUIMOTRIPSINA FECAL

Es otra enzima pancreática que se puede cuantificar en las heces y se utiliza para el diagnóstico de IPE. Presenta menor sensibilidad y especificidad que la elastasa fecal, es menos termoestable, con degradación variable durante el tránsito intestinal y para su cuantificación es necesaria la suspensión del tratamiento enzimático sustitutivo.

La especificidad de la quimotripsina en heces para IPE es menor en comparación con la elastasa fecal (49% y 85% para IPE leve y moderada-grave, respectivamente) [9].

2.3 TEST DE ALIENTO CON TRIGLICÉRIDOS MARCADOS CON C13

Basado en la administración de una comida de prueba “marcada” con C13. Los triglicéridos marcados son digeridos por la lipasa pancreática en la luz intestinal, metabolizado por el hígado y liberado en forma de CO213 que se elimina en el aire espirado. Durante 6 horas se recoge el CO213 espirado en tubos y se cuantifica. La cantidad de CO213 exhalado refleja de forma indirecta la función pancreática exocrina (normal > 29%).

Esta prueba es simple, no invasiva y muy eficaz en el diagnóstico de mala digestión grasa, con alta sensibilidad y especificidad, por lo que puede sustituir a la cuantificación de grasa fecal en la práctica clínica. Sus principales limitaciones se basan en el tiempo de duración, el empleo de instrumental específico y en la baja especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de IPE leve, no es útil en la práctica clínica habitual y su utilización se limita a centros de referencia. Por otro lado, tiene la ventaja de que se modifica con el tratamiento enzimático sustitutivo, lo que permite monitorizar la respuesta al tratamiento [13].

2.4 CUANTIFICACION DE GRASA FECAL

Se trata de una prueba de referencia para determinar si el paciente presenta esteatorrea. Es el considerado patrón oro o gold standard.

La prueba Van de Kamer analiza la cantidad de grasa diaria en heces recogidas los últimos 3 días tras una dieta de 5 días con una cantidad fija de grasa (80-100 g/día).

El resultado se expresa como coeficiente de absorción de grasa (C.A.G), proporción de grasa ingerida por el paciente y requiere conocer la cantidad de grasa consumida y excretada. Es considerado como normal

Rev ACAD 2021; 36 (4): 235-241

cuando este coeficiente es superior a 93%.

[C.A.G. (%) = 100 x (Grasa ingerida/dia – Grasa en heces)/Grasa ingerida día]

Un coeficiente menor de 93% se correlaciona con la excreción de más de 7 gr de grasa fecal, lo que tradicionalmente hemos denominado esteatorrea. A día de hoy, la cuantificación de grasa fecal es el único test aceptado por la F.D.A. (Administración de Alimentos y Medicamentos) y la Agencia Europea del Medicamento para indicar tratamiento en los ensayos clínicos.

Esta prueba se utiliza con poca frecuencia en la rutina diaria debido a sus limitaciones: cumplimiento limitado de la dieta y demasiado tiempo para obtener la muestra de heces. Actualmente, se utiliza una prueba alternativa que analiza la cantidad de grasa en heces a través de infrarrojos.

2.5 NIVELES SERICOS DE ENZIMAS. TRIPSINÓGENO SÉRICO

No se emplea en la práctica clínica habitual. Se basa en la medición sérica de tripsinógeno (o amilasa-lipasa) cuyos niveles se asocia con la cantidad de tejido pancreático viable (valoran insuficiencia pancreática primaria). Al igual que la elastasa aunque en menor porcentaje, presenta sensibilidad alta en IPE grave (tripsinógeno <20 ng/mL) y baja en caso de insuficiencia leve (tripsinógeno entre 20-29 ng / ml).

2.6 TEST DE PANCREOLAURIL Y TEST DE NBT-PABA

En ambas pruebas consiste en administrar una comida prueba marcada con fluoresceína o paraaminobenzoico/PABA que es metabolizada en dos o más metabolitos mediante las enzimas pancreáticas. Al menos uno de los metabolitos (fluoresceína o PABA) es absorbidos en suero y excretados en la orina. Niveles sanguíneos más bajos del metabolito y una mayor excreción urinaria del mismo ocurrirá en pacientes con IPE.

2.7 COLANGIO-RM CON SECRETINA

Estima el grado de función pancreática midiendo la repleción duodenal tras estimulación con secretina. También presenta baja sensibilidad para casos leves [14].

Tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina

El diagnostico precoz de la IPE va a permitir la instauración de un tratamiento enzimático sustitutivo con el objetivo normalizar la digestión y así paliar las consecuencias relacionadas como la malnutrición y el déficit de macro/micronutrientes. También desempeña un papel importante las medidas higiénico-dietéticas

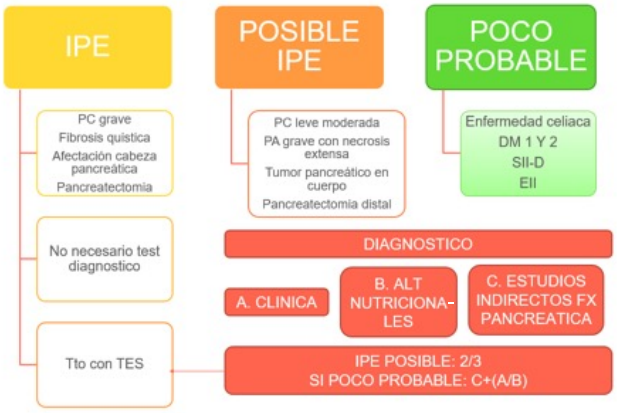

Figura 2.
Algoritmo diagnostico IPE[5]

	SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD	TIEMPO EN SU REALIZACIÓN	DINERO	OTROS
Elastasa	>90% si I.P.E. moderada grave	Rápida	Económico	Falsos positivos en pacientes con diarrea
Test del aliento	> 90%	Regular (>6h)	Elevado consumo	Alteración resultados si enfermedad hepática/respiratoria Disponibilidad limitada
Grasa fecal	> 90%	Lenta (3-5 días)	Regular	Detecta otras causas de mal-digestión/absorción (cirugía, celiaquía, EC...) Prueba compleja. Baja reproducibilidad Disponibilidad limitada

Tabla 1.
Comparativa pruebas indirectas o no invasivas

junto con la abstinencia de tabaco y alcohol. Deben de mantener una dieta sana y equilibrada, sin restricciones específicas. Una dieta pobre en grasa no se recomienda.

El uso de la Terapia Enzimática Sustitutiva (T.E.S) está indicado ante la existencia de síntomas clínicos (esteatorrea/pérdida de peso) o signos de laboratorio sugestivo de malabsorción. Si somos capaces de sustituir adecuadamente los déficits nutricionales producidos por la IPE mediante la terapia enzimática, contribuiremos a variar de forma significativa la evolución de la enfermedad (disminuyendo complicaciones, hospitalización y mortalidad acompañante) y así mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para ello disponemos de preparados enzimáticos derivados del páncreas porcino que contienen una mezcla de amilasas, lipasas y proteasas que se administra como minimicroesferas con cubierta entérica con el fin de evitar la inactivación de la lipasa por el ácido gástrico. Una vez en el duodeno, el pH alto permite la liberación de las enzimas y así su activación [15,16].

Respecto a la dosis, esta se basa en la actividad de la lipasa. Recordemos que para que haya esteatorrea manifiesta tiene que haber una pérdida de al menos el 90% del parénquima pancreático para así reducir a <10% la secreción de lipasa. Por tanto, para asegurar una digestión grasa adecuada se necesita al menos un 10% de la secreción normal posprandial, que equivale a 30.000 Unidades Internacionales (U.I.). Por correspondencia, si una 1 U.I. equivale a 3 Unidades farmacológicas, 30.000U.I. corresponderían a 90.000 Unidades farmacológicas en aquellos pacientes con nula secreción, pero los pacientes suelen mantener cierto grado de secreción enzimática endógena, por lo que se recomienda iniciar tratamiento a dosis más bajas excepto en neoplasias pancreáticas (25.000-50.000 en función de snack/comida principal) [17,18,19].

En caso de respuesta insuficiente, demostrada por test del aliento, por la ausencia de normalización del estado nutricional o por la no desaparición de la clínica, el incremento de dosis y/o la asociación de in inhibidor de la bomba de protones a dosis doble permite normalizar la digestión grasa en la mayoría de los pacientes. Si aun así hay persistencia de la sintomatología pese a un tratamiento adecuado, se deben evaluar la presencia de otras patologías concomitantes causantes de mal digestión (Ej. S.I.B.O) [17,19].

CONCLUSIONES

La insuficiencia pancreática, definida como la alteración funcional del páncreas para la realización de un proceso normal de digestión, supone un riesgo de malnutrición asociado con un incremento de la morbimortalidad y mayor riesgo de eventos cardiovasculares, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz.

A pesar de su relevancia clínica, la IPE se desenvuelve en un entorno de diagnóstico complejo. Su causalidad estará influenciada por la probabilidad pretest y cada prueba presentará una validez y una aplicación en la práctica clínica. En este sentido, la determinación de la elastasa fecal se utiliza como evaluación indirecta de la secreción pancreática y el test del aliento con trigliceriods marcados y el coeficiente de absorción grasa, para la confirmación de IPE, que a su vez, permiten la monitorización del tratamiento, el cual está indicado ante sintomatología y déficits nutricionales.

BILBLIOGRAFÍA

1. Sastre J, Sabater L, Aparisi L. Fisiología de la secreción pancreática. J Gastroenterol Hepatol. 2005; 28(2):3-9
2. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26(2):12–16.
3. Dominguez-Muñoz JE. Pathophysiology, diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2005; 28: 22–28
4. Löhr JM, Domínguez-Muñoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017; 5(2): 153–99
5. Diéguez Castillo C, Jiménez Luna C, Prados J, Martín Ruiz JL, Caba O. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. Medicina 2020; 56:523
6. Othman M, Harb D, Barkin J. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. International Journal of Clinical Practice 2018; 72:e13066.
7. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono P. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. Clinical and Experimental Gastroenterology 2019; 12: 129–139.
8. Perbtani Y, Forsmark CE. How to cite this article:Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. F1000Research 2019, (F1000 Faculty Rev):1991
9. Carnie LE, Lamarca A, McNamara MG, Bibby N, Derek AO, et al. The assessment of pancreatic exocrine function in patients with inoperable pancreatic cancer: In need of a new gold-standard. Pancreatology 2020; 20:668-675
10. Dreiling D.A. Pancreatic secretory testing in 1974. Gut 1975; 16: 653–657.
11. Domínguez-Muñoz JE, Hardt PD, Lerch MM, Löhr MJ, Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test. Digestive Diseases and Sciences 2017; 62(5): 1119-30.

12. Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new non invasive pancreatic function test. American Journal of Gastroenterology 1995; 90: 1834–7.

13. Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-Garcia J. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. Pancreas. 2016; 45(2): 241–7

14. Trikudanathan G, Walker SP, Munigala S, Spilseth B, Malli A, Han Y et al. Diagnostic performance of contrastenhanced MRI with secretin-stimulated mrcp for non-calcific chronic pancreatitis: A comparison with histopathology. American Journal Gastroenterology 2015; 110: 1598–1606.

15. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Current Gastroenterology Reports 2007; 9(2): 116-122.

16. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Layer P, Uhl W, Löhr M et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1- year disease management study on symptom control and quality of life. Pancreas, 2014; 43 (6):834-841

17. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Vilariño-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. Gut 2006; 55: 1056–1057.

18. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld S. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. Alimentary Pharmacology Therapeutics 2010; 31: 57–72.

19. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. Clin Exp Gastroenterol. 2011;4: 55□73.

REVISIÓN

Rev ACAD 2021; 36 (4): 242-247

¿ESTÁ INDICADA LA MONITORIZACIÓN REACTIVA DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

IS REACTIVE MONITORING OF BIOLOGICAL DRUGS INDICATED IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE?

R. M. Sáiz Chumillas, M. L. Arias García, B. Sicilia Aladrén

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario de Burgos

RESUMEN

Introducción. Numerosos estudios han demostrado que la concentración sérica de fármacos biológicos y de anticuerpos antifármaco (AAF) se asocian con la eficacia clínica. Ante una pérdida de respuesta al tratamiento, tanto la intensificación empírica como la monitorización reactiva (MTR) de niveles de antiTNFα son estrategias reconocidas en la práctica clínica habitual.

Evidencia disponible. Se incluyeron un ensayo clínico aleatorizado y 5 estudios observacionales para valorar los beneficios de la MTR en comparación con la optimización empírica de fármaco.

Discusión y conclusiones. La evidencia disponible sugiere que la monitorización reactiva de niveles resulta más coste efectiva que la optimización empírica, permite guiar la toma de decisiones ante la pérdida de respuesta de forma más adecuada y segura (menos costes, efectos adversos, y retrasos en cambios de tratamiento) al identificar el mecanismo implicado en el desarrollo de la misma.

PALABRAS CLAVE: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, biológicos, monitorización terapéutica.

TRABAJO ENVIADO: 20/05/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 6/12/2021

CORRESPONDENCIA:

Rosa María Sáiz Chumillas
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospital Universitario de Burgos
Av Islas Baleares, 3, CP 09006, Burgos
rosasachu@gmail.com

ABSTRACT

Background. Many studies have shown that the serum concentration of biological drugs and anti-drugs antibodies (ADA) are associated with clinical efficacy. Empirical dose intensification and therapeutic drug monitoring (TDM) of antiTNFα are recognized approaches for managing loss of response in routine clinical practice.

Available evidence. One randomized clinical trial and 5 observational studies were included to assess the benefits of TDM compared to empirical drug optimization.

Discussion and conclusions. Current evidence suggests that reactive TDM is more cost-effective than empirical optimization. It allows to guide decision in loss of response in a more adequate and safe way (less costs, less adverse effects, and less delays in treatment changes) by identifying the mechanism farmacology involved in its failure.

KEYWORDS: ulcerative colitis, Crohn's disease, Inflammatory bowel disease, biologics, therapeutic drug monitoring.

INTRODUCCIÓN

Las terapias biológicas son eficaces y seguras, y han cambiado el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) [1]. Cada vez hay más evidencia que demuestra que un aumento de la concentración sérica de fármaco y la ausencia de anticuerpos antifármaco (AAF) se asocian con una mayor eficacia para alcanzar remisión clínica y lograr la curación mucosa. Sin embargo, existe una elevada variabilidad en la respuesta clínica: entre el 15-20% de pacientes no responde a la terapia de inducción (pérdida de respuesta primaria), y hasta el 60% pierde la respuesta con el tiempo (pérdida de respuesta secundaria) [2,3]. La pérdida de respuesta se puede manejar de dos formas: a) empíricamente (optimizando la dosis en función de los síntomas del paciente), mediante la intensificación (aumento de dosis o acortamiento del intervalo), asociando al tratamiento inmunomoduladores o cambiando de clase o diana terapéutica; b) basada en la monitorización terapéutica de los niveles de fármaco (Therapeutic Drug Monitoring [TDM]) [4-6].

La monitorización terapéutica supone medir la concentración mínima sérica del fármaco (en valle) y los AAF presentes, y utilizarlo para la toma de decisiones en la práctica clínica. Esta evaluación puede realizarse tanto en inducción como en mantenimiento, y de manera reactiva (EII activa) o proactiva (en remisión) [3]. La monitorización terapéutica reactiva (MTR) permite guiar el manejo de los pacientes con pérdida de respuesta secundaria y optimizar el tratamiento según el mecanismo responsable. Se han propuesto varios algoritmos para la toma de decisiones en este contexto [3,4], cuyo objetivo es obtener resultados más eficientes (**figura 1**). La pérdida de respuesta con niveles bajos (subterapéuticos) y títulos altos de AAF sugiere un fallo farmacocinético inmunomediado (FCI), secundario a la presencia de anticuerpos neutralizantes (inmunogenicidad), que están presentes de forma variable en los distintos fármacos biológicos (20% antiTNFα, 3.5% vedolizumab y 2.3% ustekinumab) [4-6]. Este fracaso FCI obliga a cambiar a otro fármaco de la misma clase ("switch") o dirigido contra diferente diana terapéutica ("swap"). Los niveles bajos (subterapéuticos) con títulos bajos/indetectables de AAF sugieren un fallo farmacocinético no inmunomediado (FCNI), secundario a un aclaramiento acelerado del fármaco (alta carga inflamatoria y/o características individuales), y se maneja optimizando el fármaco (intensificando el fármaco y/o añadiendo un inmunomodulador) [4-6]. El fallo farmacodinámico (FD) ocurre en pacientes con niveles terapéuticos, donde el fracaso del tratamiento se atribuye a la activación de vías inflamatorias no relacionadas con el agente biológico utilizado [4-6]. Por tanto, se debe suspender el fármaco y cambiar de diana terapéutica. En ocasiones, la intensificación puede valorarse en pacientes que necesitan niveles mayores a los definidos como "umbral mínimo" por ejemplo ante la enfermedad perianal (EPA) [7] o fistulizante, o en el contexto de un brote grave de colitis ulcerosa (alto aclaramiento del fármaco) [1].

Cabe destacar que la concentración de fármaco mínima y los umbrales considerados "terapéuticos" para los distintos agentes biológicos están aún por definir con exactitud y parecen ser variables según la fase de actividad de la enfermedad (leve o grave; luminal o perianal), el escenario clínico (inducción o mantenimiento), el objetivo de tratamiento (remisión clínica, endoscópica o curación mucosa) e incluso variaciones interindividuales (índice de masa corporal, peso, sexo, albúmina) [1]. Según la evidencia disponible, la Asociación Americana de Gastroenterología elaboro en 2017 una guía para la aplicación de la MTR en el mantenimiento con fármacos contra el factor de necrosis tumoral alfa (antiTNFα) estableciendo unos niveles terapéuticos mínimos (niveles de infliximab ≥ 5 µg/ml y de adalimumab ≥ 7.5 µg/ml) [4]. El consenso Australiano recomienda niveles de infliximab entre 3 y 8 µg/ml y de adalimumab entre 5 y 12 µg/ml en pacientes con

Figura 2.
Algoritmo de monitorización terapéutica reactiva (MTR) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con antiTNFα. AAF (anticuerpos antifármaco), IMM (inmunomodulador)

Rev ACAD 2021; 36 (4): 242-247

enfermedad luminal estable [5]. Otros estudios sugieren otro tipo de umbrales mínimos para la respuesta/remisión clínica en el mantenimiento (infliximab ≥3 µg/ml, adalimumab ≥ 5 µg/ml, vedolizumab ≥ 12 µg/ml y ustekinumab ≥ 1 µg/ml) [7-11]. Respecto a los AAF no existe una técnica estandarizada para su medición.

Esta revisión se centra en la evidencia disponible para los agentes antiTNFα, existiendo pocos datos sobre la monitorización en el contexto del tratamiento con vedolizumab y ustekinumab.

Evidencia disponible

Para responder a esta pregunta existe un ensayo clínico aleatorizado (ECA) [8,9] y tres estudios observacionales [10-12] que valoraron la pérdida de respuesta en el escenario de mantenimiento con antiTNFα. Existen otros dos estudios observacionales retrospectivo y prospectivo [13,14] que compararon MTR frente al manejo empírico. Las características de estos estudios se resumen en la **tabla 1**.

El ensayo clínico danés examinó a pacientes con enfermedad de Crohn, EC (N=69) en mantenimiento con infliximab (enfermedad luminal y/o EPA), que fueron randomizados a modificaciones terapéuticas según MTR o manejo empírico con intensificación (5 mg/kg cada 4 semanas). La MTR se realizó de acuerdo con un algoritmo establecido donde el valor de concentración mínima fue de 0.5 µg/ml. El estudio se diseñó como un ensayo de no inferioridad, cuyo objetivo principal era mostrar una reducción de los costes relacionados con la EC al utilizar la MTR sin peores resultados clínicos. No hubo diferencias (semanas 12, 20 y al año) en la tasa de respuesta clínica entre los grupos, pero los costes derivados de la monitorización fueron significativamente menores, tanto a corto como a medio plazo [8,9]. En los estudios observacionales disponibles [10-12], los pacientes fueron sometidos a una intensificación empírica como tratamiento estándar, evaluando la respuesta según los distintos fracasos terapéuticos comentados previamente. En contraste con el ensayo clínico danés [8], los resultados combinados de los estudios observacionales mostraron solo un 30% de fallos FD (frente al 76% en el ECA), probablemente relacionados con concentraciones mínimas más altas (2.0-3.8 µg/mL para infliximab y 4.5-4.9 µg/mL para adalimumab), un 19% de fallos FCI (frente al 20% en el ECA) y un 51% de fallos FCNI (frente al 4% en el ECA). En el análisis agrupado de los datos de los estudios de Paul et al. y Roblin et al., el 45% de los pacientes respondieron a la intensificación empírica, siendo el 82% por fracaso FCNI y el 8% por fallo FCI. Yanai et al observaron resultados similares con una respuesta a la intensificación de un 55% de pacientes con fallo FCNI en comparación al 15% con fallo FCI [11].

Además de la intensificación, otra alternativa ante la pérdida de respuesta (FD o FCI) es cambiar a un segundo agente biológico (dentro de misma clase o con una diana diferente). Roblin et al. observaron que el 31% de los pacientes respondieron al cambio empírico a un segundo anti-TNFα. Entre los pacientes con niveles bajos, el 80% de los pacientes con fallo FCI respondieron al cambio a otro agente anti-TNFα, mientras que solo un 25% de pacientes con fallo FCNI respondieron al cambio. El estudio de Yanai et al., coincide con estos resultados: entre los pacientes con títulos altos de AAF, la probabilidad de respuesta al cambio de un antiTNFα fue mayor comparada con la intensificación de dosis (50% vs 15%); entre los pacientes con títulos bajos AAF, la probabilidad de respuesta a la intensificación

AUTOR Y AÑO	DISEÑO; N	POBLACIÓN Y FÁRMACO	OBJETIVOS
Steenholdt 2014 Steenholdt 2015	ECA no inferioridad, Multicéntrico N= 69	EC luminal y EPA IFX	Eficacia clínica Costes
Paul 2013	Observacional prospectivo N= 52	EC/CU IFX	Eficacia clínica Curación mucosa
Roblin 2014	Observacional prospectivo N= 40	EC/CU ADA	Eficacia clínica Curación mucosa
Yanai 2015	Observacional retrospectivo multicéntrico N= 247	EC/CU IFX y ADA	Eficacia clínica Eficacia de la intensificación
Kelly 2017	Observacional retrospectivo N= 271 pacientes/312 optimizaciones	EC/CU IFX	Remisión endoscópica Eficacia clínica
Guidi 2018	Observacional casos-controles Prospectivo N= 96/52	EC/CU IFX	Eficacia clínica Costes

MTR: monitorización terapéutica reactiva; EC: Enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IFX: infliximab; ADA: adalimumab.

Tabla 1.
Resumen de la evidencia disponible para la monitorización terapéutica reactiva con antiTNF [8-12;14,15]

fue mayor comparada con el cambio a otro antiTNFα (50% vs 40%; p = 0.02); entre los pacientes con niveles terapéuticos en el momento de la pérdida secundaria de respuesta (falla FD), la probabilidad de respuesta al cambio de clase biológica (mecanismo no mediado por anti-TNFα) era más alta en comparación con los intentos de optimización anti-TNF (intensificación o un cambio dentro de la clase) (78% frente a 44%; p = 0,09).

Otro artículo concluye que en caso de fracaso secundario con niveles terapéuticos (FD) del primer antiTNF o niveles indetectables con presencia de AAF (FCI), el cambio a un segundo antiTNF da como resultado un perfil farmacocinético similar al primero y nuevamente una pérdida de respuesta en la mayoría de los pacientes (porcentaje de pérdida de respuesta a la semana 30 y 102: niveles terapéuticos 50% y 78%, sin niveles y con anticuerpos 15% y 69%), a pesar de presentar niveles terapéuticos del segundo antiTNFα (83-85%) [13].

La MTR fue comparada con el manejo empírico de infliximab en otros dos estudios: uno de cohorte retrospectivo (N= 312 eventos de optimización) [15] y otro multicéntrico de cohorte prospectivo con un grupo de control retrospectivo (N=148) [14]. En el estudio de Guidi et al, versión modificada del algoritmo de optimización de Steenholdt, el punto de corte fue de 3 µg/ml. La respuesta clínica a las 12 semanas fue comparada con un grupo de control retrospectivo en el que las decisiones se tomaron independientemente de la monitorización. No hubo diferencias en los resultados clínicos, pero el enfoque MTR fue más rentable (> 10% de disminución de costos). El estudio de Kelly et al. se limitó a pacientes con actividad endoscópica, analizando tras la intensificación la decisión basada en MTR frente a la intensificación empírica (no-MTR). Los pacientes manejados con MTR presentaron niveles más altos y mayores tasas de remisión endoscópica (63% vs 48%). Además, se objetivo un menor desarrollo de anticuerpos con la MTR respecto a la optimización empírica [15,16].

Otros biológicos

Varios estudios demuestran que mayores concentraciones de vedolizumab, tanto en inducción como en mantenimiento, se asocian a mejores resultados (remisión clínica, curación mucosa) tanto en EC como en CU. Un estudio multicéntrico prospectivo identificó un límite de concentración mínima de 18 µg/ml en la semana 6 como variable independiente para lograr la curación mucosa en el primer año [17]. Asimismo, estudios recientes sugieren que determinar los niveles precoces de vedolizumab podría ser útil en la práctica clínica. Se necesitan más estudios que confirmen y analicen estos datos en mayor detalle.

Los datos con ustekinumab son limitados. Sin embargo, parece que igual que el resto de los fármacos biológicos, mayores niveles se asocian con mejores resultados terapéuticos.

Actualmente, no hay estudios que comparen la monitorización proactiva o reactiva con la optimización basada en síntomas para vedolizumab y ustekinumab [18].

Monitorización proactiva

La monitorización proactiva (MTP) consiste en la determinación rutinaria de niveles séricos para lograr una optimización de la dosis de fármaco, que permita alcanzar una concentración “terapéutica” predefinida y evitar la pérdida de respuesta [18]. La evidencia disponible sobre este enfoque es limitada y engloba varios ensayos clínicos.

El ensayo clínico TAXIT [19], en el que pacientes en remisión con infliximab se optimizaron para conseguir determinados niveles de fármaco (3-7 µg/mL), no demostró mayores tasas de remisión, aunque sí mayor tasa de supervivencia libre de recidiva. Otro ECA que apoya este enfoque proactivo es el estudio PAILOT [20], que valora la optimización de los niveles de adalimumab (> 5 µg/mL) en población pediátrica con EC, consiguiendo mayores tasas de remisión biológica que la MTR. El ensayo TAILORIX [21] valoró pacientes con EC activa que recibieron inducción con infliximab y fueron aleatorizados a tres grupos basados en la evaluación clínica, biomarcadores y/o los niveles séricos. Este ensayo no pudo demostrar el beneficio (remisión clínica) del enfoque proactivo respecto a la MTR.

Aunque cada vez existe más evidencia a favor de la MTP, los datos actuales son controvertidos y se necesitan más estudios de calidad para establecer posicionamientos firmes sobre este enfoque [22].

DISCUSIÓN

Aunque la calidad de la evidencia disponible es baja [8-16], la MTR resulta la estrategia más adecuada para la optimización del tratamiento biológico, frente a la intensificación empírica ante la pérdida de respuesta. El perfil de riesgo-beneficio favorece los cambios de tratamiento guiados por la monitorización de niveles. Asimismo, los datos actuales parecen sustentar que es una opción más coste-efectiva [16].

Rev ACAD 2021; 36 (4): 242-247

En el ensayo clínico danés los costes acumulados relacionados con el tratamiento de la EC fueron significativamente más bajos (34%) para los pacientes en el brazo de la MTR en comparación con los que recibieron tratamiento empírico [8,9]. La intensificación empírica de la terapia puede suponer costes adicionales, dar como resultado una terapia potencialmente inútil retrasando una terapia más eficaz, sobre todo si se intentan ciclos repetidos de escalada empírica de la dosis. Además, en pacientes con fallo FCI, la exposición adicional al fármaco puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad inmediatas y retardadas, que generalmente son leves, pero pueden ser potencialmente graves. De manera similar, la exposición excesiva al tratamiento puede suponer un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con los medicamentos, como infecciones graves, aunque esto no se ha observado de manera consistente [23,24].

El único ensayo clínico disponible presenta algunas objeciones: incumplimiento del protocolo (solo 19/33 pacientes asignados al azar se manejaron en consecuencia), presencia de un nivel terapéutico más bajo de lo descrito previamente (0.5 µg/mL frente a 5 µg/mL) y pequeño tamaño de la muestra. El resto de los estudios observacionales también presentan algunas limitaciones: riesgo de sesgo moderado, heterogeneidad del diseño, que dificulta la reproducibilidad posterior, falta de unificación de los umbrales séricos (tanto de niveles como de anticuerpos), que pueden ocasionar una clasificación errónea y pérdida de oportunidades en la optimización del tratamiento, así como un diseño retrospectivo o con cohortes retrospectiva en dos de ellos. Otros puntos limitantes para tener en cuenta son: la falta de un método de detección de anticuerpos estandarizado, la demora en la obtención de los resultados de la prueba (varias semanas) y la existencia de anticuerpos transitorios y reversibles [23,24].

CONCLUSIONES

Para todos los fármacos biológicos disponibles en la EII existe una relación positiva entre los niveles séricos y unos resultados terapéuticos favorables. Actualmente, con la evidencia disponible (fundamentalmente para antiTNFα), la monitorización reactiva de niveles resulta más coste-efectiva que la intensificación empírica y debería guiar la toma de decisiones ante la pérdida de respuesta para la optimización del tratamiento. Por el contrario, el aumento empírico de la dosis puede generar costes adicionales, iatrogenia y retrasar una terapia más eficaz.

Las perspectivas futuras para maximizar la eficacia de MTR incluyen el desarrollo de análisis rápidos (por ej. en el punto de atención [point of care]) y herramientas de soporte de decisiones que incorporen modelos de farmacocinéticos predictivos para permitir una optimización de la dosis de fármaco más precisa. Por otro lado, los datos preliminares sugieren que el manejo proactivo quizás aporte ventajas respecto al manejo estándar (MTR o manejo empírico), pero esto aún no está suficientemente demostrado.

BILBLIOGRAFÍA

1. Carpio D: "Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal":191-210, en Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MA: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 4ª ed, ERGON, Madrid,2019.
2. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. Am J Gastroenterol. 2009;104(3):760-767.
3. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2017;153(3):835–857.
4. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2017;153(3):827–834.
5. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(11-12):1037-1053.
6. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis. 2019;13(2):144–164.
7. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(7):933-940.
8. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen O, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. Gut. 2014;63(6):919–927.
9. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualized therapy is a long-term cost-effective method compared to dose intensification in Crohn's disease patients failing infliximab. Dig Dis Sci. 2015;60(9):2762–2770.
10. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Phelip JM, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(12):2568–2576.
11. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with

outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(3):522–530.

12. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(1):80–84.

13. Roblin X, Vérot C, Paul S, Duru G, Williet N, Boschetti G, et al. Is the Pharmacokinetic Profile of a First Anti-TNF Predictive of the Clinical Outcome and Pharmacokinetics of a Second Anti-TNF? Inflamm Bowel Dis. 2018;24(9):2078-2085.

14. Guidi L, Pugliese D, Panici Tonucci T, Berrino A, Tolusso B, Basile M, et al. Therapeutic drug monitoring is more cost-effective than a clinically-based approach in the management of loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease: an observational multi-centre study. J Crohns Colitis. 2018;12(9):1079-1088.

15. Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, Steinhart AH, Silverberg MS. Therapeutic drug monitoring to guide infliximab dose adjustment is associated with better endoscopic outcomes than clinical decision making alone in active inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(7):1202–1209.

16. Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, Griffiths AM, Church PC. Clinical outcomes with therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. J Crohns Colitis. 2018;12(11):1302–1315.

17. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, Di-Bernado T, De Carvalho Bittencourt M, Nancey S, et al. Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Apr;47(7):906-912.

18. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug;17(9):1655-1668.e3.

19. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2015 Jun;148(7):1320-9.e3.

20. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. Gastroenterology. 2019 Oct;157(4):985-996.e2.

21. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. Gastroenterology. 2018 Apr;154(5):1343-1351.e1.

22. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2020 Jan 1;14(1):4-22.

23. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? Curr Opin Gastroenterol. 2019;35(4):302-310.

24. Lee SD, Shivashankar R, Quirk D, Zhang H, Telliez JB, Andrews J, et al. Therapeutic Drug Monitoring for current and investigational IBD. J Clin Gastroenterol. 2021;55(3):195–206.

REVISIÓN

Rev ACAD 2021; 36 (4): 248-253

¿QUÉ SABEMOS DEL INTESTINO NEURÓGENO?

WHAT DO WE KNOW ABOUT NEUROGENIC BOWEL DYSFUNCTION?

M. Riat Castro Zocchi, T. Pérez Fernández, C. Santander Vaquero

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario de La Princesa

RESUMEN

Las enfermedades del sistema nervioso central como la lesión medular, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson son altamente prevalentes. Dentro de ellas, los síntomas de intestino neurógeno (estreñimiento e incontinencia) son muy frecuentes y altamente incapacitantes, limitando de forma importante la calidad de vida de los pacientes que los padecen. En la lesión medular y la esclerosis múltiple, las manifestaciones clínicas del intestino neurógeno dependen del nivel y la extensión de la lesión, encontrándose habitualmente dos síndromes clínicos distintos: de primera motoneurona o hiperrefléxico en pacientes con lesiones por encima del cono de la médula (supraconales) y de segunda motoneurona o arrefléxico en lesiones del cono medular o cola de caballo. En la enfermedad de Parkinson, se produce una distonía del esfínter anal externo que causa dificultad para la evacuación de las heces del recto y una pérdida de neuronas dopaminérgicas en el sistema nervioso entérico que causa estreñimiento por tránsito lento. Es preciso realizar una adecuada valoración del paciente previo al inicio del tratamiento, que incluya antecedentes de enfermedades gastrointestinales, una adecuada anamnesis, exploración física y una valoración funcional. El tratamiento del intestino neurógeno es escalonado, comenzando por un tratamiento conservador basado en el establecimiento de una rutina intestinal, modificaciones higiénico-dietéticas y laxantes. En pacientes que no responden a tratamiento conservador se pueden utilizar tratamientos progresivamente más invasivos como las irrigaciones transanales, llegando a la realización de un estoma definitivo en pacientes refractarios a todos los tratamientos en casos muy seleccionados.

PALABRAS CLAVE: intestino neurógeno, estreñimiento, incontinencia fecal, lesión medular, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson.

TRABAJO ENVIADO: 20/05/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 13/12/2021

CORRESPONDENCIA:

Micaela Riat Castro Zocchi
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospital Universitario de La Princesa
Calle de Diego de León, 62, 28006 Madrid
micariat4@gmail.com

ABSTRACT

Central neurological diseases such as spinal cord injury, multiple sclerosis and Parkinson's disease are

highly prevalent. Neurogenic bowel dysfunction symptoms (mainly constipation and incontinence) in these patients are very common and have a major negative impact on quality of life. In neurogenic bowel dysfunction patients with spinal cord injury and multiple sclerosis, we can identify two different clinical syndromes depending on the level and extent of the lesion. In supraconal (above the conus medularis) injuries there is an upper motor neuron syndrome with hypertonia and hyperreflexia of the colon and rectum. In injuries involving the conus medularis or the cauda equina a lower motor neuron syndrome occurs, associating hypotonia and areflexia of the colon and rectum. In Parkinson's disease constipation is caused by dystonia of the external anal sphincter and loss of dopaminergic neurons within the enteric nervous system. It is important to perform adequate assessment of the patient prior to treatment, including previous gastrointestinal diseases, proper anamnesis, physical examination and functional evaluation. A step-wise approach of gradually escalating degree of invasiveness is the preferred management strategy for neurogenic bowel disease. Initial management is based on bowel routine, dietary modifications and use of laxatives. In non-responders transanal irrigation may be a suitable approach. Finally, in patients that are refractory to all available treatments, surgical formation of a definitive stoma must be considered.

KEYWORDS: neurogenic bowel dysfunction, constipation, faecal incontinence, spinal cord injury, multiple sclerosis, Parkinson's disease.

INTRODUCCIÓN

El intestino neurógeno se define como la disfunción intestinal que se produce de forma secundaria a enfermedades o lesiones del sistema nervioso central (SNC), entre las que se encuentran las lesiones medulares (LM), la esclerosis múltiple (EM) y la enfermedad de Parkinson (EP), entre otras. Sus síntomas cardinales son el estreñimiento y la incontinencia fecal, si bien puede asociar otros como el dolor abdominal o meteorismo. Esta entidad constituye un problema de salud muy importante, en primer lugar por su frecuencia, ya que tanto la EM, como la LM y la EP son enfermedades altamente prevalentes y estos pacientes presentan síntomas de intestino neurógeno con elevada frecuencia (**tabla 1**) [1,2,3,4,5,6]. En segundo lugar, es una patología relevante porque los síntomas intestinales en estos pacientes son incapacitantes, teniendo un impacto muy negativo en su calidad de vida, integración social e independencia [7,8].

PATOLOGÍA	CASOS GLOBALES	ESTREÑIMIENTO	INCONTINENCIA
EM	2,2 millones	75%	70%
LM	2,5 millones	50-80%	Eficacia clínica Curación mucosa
42-95% Emmanuel 2010	75% Emmanuel 2010	EC/CU IFX y ADA	Eficacia clínica Eficacia de la intensificación
Krogh 1997	Observacional retrospectivo N= 271 pacientes/312 optimizaciones	EC/CU IFX	Remisión endoscópica Eficacia clínica
EP	3 millones	40% (20-81%)	24%

Tabla 1.
Patologías del SNC e intestino neurógeno

Fisiopatologia

La motilidad del colon depende del sistema nervioso (SN) intrínseco o entérico que funciona bajo modulación del SN extrínseco, que está constituido por el SN simpático y parasimpático. El impulso simpático proviene de la columna toraco-lumbar (T9-L2) y favorece la contracción del esfínter anal y una inhibición de la motilidad del colon. El SN parasimpático llega al colon a través del nervio vago (que procede del núcleo solitario del bulbo encefálico e inerva el colon proximal) y de las raíces sacras, que inervan el colon desde el ángulo esplénico hasta el recto (S2-S4). Su estímulo promueve la motilidad del colon y la relajación del esfínter anal [7].

La continencia anal depende de la complianza rectal, la presencia de reflejos recto-anales, la función sensitivo-motora del recto y los esfínteres anales interno (involuntario, cuyo tono depende del SN simpático) y externo, que es voluntario y está inervado por neuronas motoras cuyos cuerpos celulares se encuentran en la médula espinal y cuyos axones circulan en los nervios pudendos [9].

Lo síntomas que aparecen en el intestino neurógeno van a ser el resultado de una serie de alteraciones tanto en la motilidad colónica como en la sensibilidad anorrectal y la función del esfínter anal. El nivel y la extensión de la lesión son los factores más importantes para determinar la clínica que se va a producir tanto en la LM como en la EM. A diferencia de la LM donde el daño en la médula espinal es único y fijo, en la EM las lesiones típicamente ocurren a múltiples niveles del

Rev ACAD 2021; 36 (4): 248-253

SNC y tienden a ser dinámicas, variando con el paso del tiempo [10]. Dependiendo del nivel de la lesión vamos a encontrar dos patrones clínicos distintos (**tabla 2**) [7]:

- Las lesiones por encima del cono medular o supraconales resultarán en un síndrome de primera motoneurona o hiperrefléxico, con un tono aumentado tanto del colon como del esfínter anal externo (EAE), lo que va a resultar en una clínica de estreñimiento y defecación obstructiva con retención de heces por incapacidad de relajar de forma voluntaria el EAE para iniciar la defecación.
- Las lesiones que se encuentran en el cono de la médula o la cola de caballo, a nivel de columna lumbosacra, producirán un síndrome de segunda motoneurona o arrefléxico, con una hipotonía colorrectal y del EAE que cursa con un tránsito colónico enlentecido y episodios de incontinencia.

La fisiopatología de la disfunción intestinal en los pacientes con EP es ligeramente diferente a la de la EM y la LM. Se produce una distonía de la musculatura estriada (EAE y músculos del suelo pélvico) que, junto a una prolongación del tránsito colónico por afectación del SN entérico, provoca estreñimiento en estos pacientes. Dos importantes factores que contribuyen a la afectación del SN entérico son una disminución del número de células productoras de dopamina en la pared del colon y la formación de cuerpos de Lewy típicos de la EP en los ganglios entéricos. La hipótesis Braak establece que los síntomas más precoces y que preceden habitualmente a los síntomas típicos de la EP son los llamados síntomas no motores/premotores. Estos síntomas son el estreñimiento, anosmia y alteraciones del sueño y se ha propuesto que su identificación precoz podría por lo tanto permitir un diagnóstico temprano de la EP [11].

Lesión	Supraconal - hiperrefléctico (Columna cervical y torácica) Síndrome de 1º motoneurona	Cono medular/cauda equina – arrefléctico (Columna lumbosacra) Síndrome de 2º motoneurona
Lesión predominante	Vías inhibitorias	Parasimpática sacra (excitatoria)
Tono muscular colon y recto	Aumentado Complianza rectal disminuida	Disminuido
Tono EAE	Aumentado	Disminuido
Control voluntario EAE	Perdido (si lesión completa)	Perdido (si lesión completa)
Sensibilidad rectal	Disminuida	Disminuida
Actividad refleja rectoanal	Mantenida	Abolida
Síntomas	Estreñimiento e impactación fecal	Estreñimiento e incontinencia fecal

Tabla 2.
Patologías del SNC e intestino neurógeno

Evaluación

Para proporcionar un adecuado tratamiento a los pacientes con intestino neurógeno es importante realizar una adecuada historia clínica que incluya la causa de la lesión nerviosa, los antecedentes de enfermedades gastrointestinales y el ritmo intestinal previo. Es esencial un adecuado registro de los síntomas actuales del paciente, tales como la frecuencia defecatoria, la consistencia de heces, la existencia de episodios de incontinencia y si esta es de urgencia o pasiva, el tiempo empleado en la evacuación de heces o la necesidad de realizar maniobras manuales de extracción de las mismas [12]. Existen escalas validadas como la escala de estreñimiento de Cleveland y el score de incontinencia de St Mark's que se pueden utilizar para la evaluación de síntomas [13,14]. Recientemente se ha desarrollado un score específico para estos pacientes que se llama el Neurogenic Bowel Dysfunction Score, que está validado para LM [15]. Es también importante realizar una evaluación funcional del paciente para adaptar el tratamiento a las limitaciones que presente.

El tacto rectal es un componente esencial de la evaluación inicial, que nos permitirá valorar el tono anal y la capacidad para realizar la contracción voluntaria del esfínter anal externo. Es importante también valorar la sensibilidad perineal y la presencia de complicaciones del estreñimiento como fisuras, prolapso rectal o hemorroides complicadas.

En cuanto a pruebas complementarias, tales como la colonoscopia o la tomografía computerizada (TC) abdominal, deben reservarse para pacientes con síntomas o signos de alarma como sangrado, anemia, pérdida de peso o un empeoramiento no explicado de la disfunción intestinal. La manometría anorrectal podría tener su papel en pacientes potencialmente candidatos a biofeedback.

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento del intestino neurógeno es minimizar el impacto de la disfunción in-

testinal en la calidad de vida del paciente. Para ello, es vital evitar la incontinencia en aquellos que la padezcan e intentar que la evacuación de las heces ocurra de forma predecible y tiempo eficiente [12]. Buscaremos para ello modular la consistencia de las heces, promover su tránsito a través del colon e intentar asegurar su evacuación efectiva del recto en una localización y horario controlados. Para cumplir con los objetivos descritos, ante la ausencia de protocolos terapéuticos basados en la evidencia (que es escasa y metodológicamente pobre), el tratamiento del intestino neurógeno debe ser individualizado siguiendo habitualmente una pauta de tratamiento escalonado, comenzando por un tratamiento conservador y aumentando la invasividad del mismo de forma progresiva según necesidad (**gráfico 1**) [16].

Gráfico 1.
Pirámide de tratamiento del intestino neurógeno

Tratamiento conservador

No hay consenso con respecto a las medidas dietéticas a adoptar, sino que se sugiere adaptar la dieta al síntoma predominante. Aumentar la ingesta de fibra en pacientes con lesiones de segunda motoneurona puede ayudar a reducir los escapes fecales. Sin embargo, en pacientes con lesiones supraconales una ingesta elevada de fibra puede aumentar la hinchazón y la flatulencia [17]. Se recomienda evitar el consumo de cafeína, alcohol y sorbitol en pacientes que sufren incontinencia. Es preciso también realizar una ingesta adecuada de agua y ejercicio físico regular adaptado a la funcionalidad del paciente. Se debe revisar la medicación habitual del paciente en busca de fármacos que puedan empeorar los síntomas de intestino neurógeno tales como opioides o antidepresivos y suspenderlos o reducir la dosis siempre que sea posible.

Establecer una rutina intestinal es de gran importancia. Se intentará establecer una frecuencia defecatoria que sea lo suficientemente alta para evitar el estreñimiento y la incontinencia, pero no más frecuente de lo necesario, ya que aumentar el tiempo que se emplea en el cuidado intestinal tiene un impacto negativo en la calidad de vida [18]. Es preciso establecer un momento del día para la evacuación de heces, que sea conveniente para el paciente y en el que pueda disponer de un ambiente adecuado en términos de privacidad y comodidad. Idealmente este momento se corresponderá con el periodo posprandial (15-30 minutos tras la comida) para aprovechar el reflejo gastrocólico.

Se puede optar por el uso de laxantes para optimizar la consistencia de las heces. Los laxantes formadores de masa como el psilium pueden tener un papel en pacientes con lesiones de segunda motoneurona con escapes fecales de repetición, ayudando a reducirlos al aumentar la consistencia de las heces, tener en cuenta que dosis elevadas en TTC muy enlentecidos hay riesgo de impactactaciones. En pacientes con lesiones de primera motoneurona o supraconales se prefiere en general el uso de laxantes osmóticos con apoyo puntual de laxantes estimulantes, vigilando la incontinencia fecal como principal efecto adverso [10].

Otros fármacos que se pueden emplear son los procinéticos. La prucaloprida es un agonista selectivo y con alta afinidad del receptor serotoninérgico 5-HT4 que, a dosis de 1-2 mg diarios, podría disminuir de forma significativa el estreñimiento y mejorar el ritmo deposicional [19]. También hay estudios (pilotos) que sugieren que la combinación neostigmina-glicopirrolato por vía transcutánea (iontoforesis) produce una mejoría objetiva en la evacuación intestinal sin apenas efectos adversos [20].

A la hora de realizar la evacuación de las heces del recto en pacientes con lesiones supraconales optaremos por la estimulación rectal, cuyo objetivo es desencadenar el reflejo rectocólico y secundariamente la motilidad en el colon izquierdo y zona recto-anal. Puede realizarse mediante la administración de supositorios o micro-enemas por vía rectal o mediante estimulación rectal digital, que consiste en introducir un dedo adecuadamente lubricado en el ano y realizar movimientos circulares durante 20-30 segundos, pudiendo repetirse a los pocos minutos si es necesario hasta que se produzca la evacuación de las heces del recto. Esta medida debe realizarse con precaución en pacientes con LM ante el riesgo de disreflexia autonómica (activación exagerada del SN simpático ante un estímulo nocivo por debajo del nivel de la lesión) [21]. En pacientes con lesión de segunda motoneurona, en los que los reflejos rectocólicos están ausentes, la evacua-

Rev ACAD 2021; 36 (4): 248-253

ción de las heces del recto se realizara de forma mayoritaria mediante evacuación rectal digital [22].

El masaje abdominal es una medida de tratamiento conservador adyuvante a lo previo que consiste en realizar movimientos circulares con la palma de la mano siguiendo el marco cólico de derecha a izquierda, lo que ayuda a mejorar la frecuencia defecatoria. Los tapones ("obturadores") anales pueden ser de utilidad en aquellos pacientes con lesión de segunda motoneurona con escapes fecales frecuentes que lo toleren [10].

El biofeedback, en pacientes seleccionados con EM o LM incompletas, puede mejorar los síntomas tanto de incontinencia como de estreñimiento mediante el trabajo en la musculatura del suelo pélvico, el EAE y la sensibilidad rectal. Sin embargo, actualmente no hay una estrategia estandarizada para estos pacientes [23].

Irrigación transanal

La irrigación transanal (ITA) consiste en la administración de un gran volumen, hasta 1 litro, cuyo objetivo es limpiar el colon de manera retrógada hasta el ángulo esplénico con un catéter que se inserta a través del ano. Posee un balón que se hincha dentro del canal recto inferior para evitar fugas y una bomba manual con la que se infunde el agua (**figura 1**). Un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con LM que comparó el tratamiento con ITA con el manejo conservador clásico mostró una mejoría significativa de los scores tanto de estreñimiento como de incontinencia en el grupo de tratamiento con ITA, además de mejorar el tiempo dedicado al cuidado intestinal y la calidad de vida relacionada con los síntomas [24]. Otro estudio sugiere que es además más coste-efectivo que el manejo conservador [25]. Sus principales eventos adversos son la perforación que es excepcional si se utiliza en pacientes sin contraindicaciones (**tabla 3**), y el desarrollo de disreflexia autonómica [24].

Estenosis anal o rectal
Enfermedad inflamatoria intestinal con actividad
Diverticulitis aguda
Diverticulosis compleja
Polipectomía, RME, DSE < 1 mes
CCR
Colitis isquémica
Intervención reciente

Tabla 3.
Contraindicaciones de irrigación transanal

Figura 1.
Sistema Peristeen para irrigación transanal (Colorplast AB, Sweden, Kungsbacka, Sweden)

Tratamiento invasivo

La irrigación colónica anterógrada se realiza a través de una apendicostomía o una colostomía endoscópica percutánea. Se trata de una modalidad de tratamiento que se ha usado especialmente en niños con espina bífida, con muy buenos resultados a largo plazo. Sin embargo, su uso en adultos es escaso dado que tiene una tasa de éxito menor por aparición de estenosis del estoma [26].

La neuroestimulación se ha propuesto recientemente como un tratamiento potencial para el intestino neurógeno. Existen diversas modalidades (estimulador de raíces anteriores sacras, estimulación de nervios sacros, estimulación del nervio tibial posterior) y su mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque existen hipótesis que sugieren que modula fibras tanto aferentes como eferentes [27]. La mayoría de estudios publicados sobre estas técnicas son centrados en su uso para el tratamiento de la disfunción neurógena de vejiga, si bien en algunos de ellos en pacientes con LM incompletas se ha observado mejoría tanto del estreñimiento como de la incontinencia de forma secundaria. Desafortunadamente la mayoría de las publicaciones que avalan estas técnicas para su uso en intestino neurógeno como objetivo primario son estudios pilotos con un tamaño muestral reducido [28,29]. Dada la escasa evidencia a su favor y la complejidad de su implantación, su uso es escaso actualmente.

La creación de un estoma es una opción de tratamiento en pacientes refractarios a los tratamientos descritos previamente. Se trata de una técnica altamente eficaz y que mejora la calidad de vida, aunque también conlleva una tasa de complicaciones superior a la de otras técnicas conservadoras [7]. Además, es posible que

el paciente siga necesitando irrigaciones del estoma o laxantes salvo que se opte por una ileostomía en asa.

CONCLUSIONES

La disfunción neurógena del intestino es una patología frecuente que van a desarrollar hasta dos de cada tres pacientes con enfermedades del SNC. Se manifiesta habitualmente como estreñimiento crónico e incontinencia fecal y tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que la sufren. Su manejo es difícil por lo complejo de su fisiopatología y por la ausencia de evidencia de calidad acerca de su tratamiento, que obliga a un tratamiento individualizado y dirigido hacia los síntomas que generan más incapacidad basado en la respuesta individual y la experiencia de cada centro. Por lo tanto, son precisos más estudios que ayuden a guiar decisiones terapéuticas en estos pacientes.

BILBLIOGRAFÍA

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019 May;18(5):459-480
2. Saeunders LL, Selassie AW, Hill EG, Nicholas JS. Traumatic Spinal Cord Injury Mortality, 1981–1998. 2009; 66: p. 184 –190.
3. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. N Engl J Med. 1998;: p. 1044-1053.
4. Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. Gastroenterology. 1990; 98(6): p. 1538-42.
5. Glickman S, Kamm MA. Bowel dysfunction in spinal cord injury. Lancet. 1996; 347(9016): p. 1651-3.
6. Sakikibara R, Fowler C, Takamichi H. Parkinson's disease. In Fowler C PJEA, editor. Pelvic Organ Dysfunction in Neurological Disease: Clinical Management and Rehabilitation. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 187-205.
7. Emmanuel A. Managing neurogenic bowel dysfunction. Clinical Rehabilitation. 2010; 24: p. 483–488.
8. Dibley L, Coggrave M, Mcclurg D, Woodward S, Norton C. "It's just horrible": a qualitative study of patients' and carers' experiences of bowel dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol. 2017; 264(7): p. 1354–1361.
9. Krogh K, Christensen P. Neurogenic colorectal and pelvic floor dysfunction. 2009; 23: p. 531-543.
10. Coggrave M, Norton C. Neurogenic Bowel. In Barnes MP, Good DC, editors. Handbook of Clinical Neurology.: Neurological Rehabilitation; 2013.
11. Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. Neurology. 1992; 42: p. 726–732.
12. Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction. F1000 Research Oct 28;8:F1000 Faculty Rev-1800. 2019.
13. Agachan F, Chen T T, Pfeifer J. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. Dis Colon Rectum. 1996; 39(6): p. 681-685.
14. Vaizey CJ, Carapeti E, Cahill JA. Prospective comparison of faecal incontinence grading systems. Gut. 1999; 44(2): p. 77-80.
15. Krogh K, Christensen P, Sabroe S. Neurogenic bowel dysfunction score. Spinal Cord. 2006; 44(10): p. 625-631.
16. Coggrave M, Wiesel P, Norton C. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases (Cochrane review). Cochrane Database Syst Rev. 2006.
17. Bernardi M, Fedullo AL, Bernardi E, Munzi D, Peluso I, Myers J, et al. Diet in neurogenic bowel management: A viewpoint on spinal cord injury. World J Gastroenterol. 2020; 26(20): p. 2479-2497.
18. Coggrave M, Norton C, Wilson-Barnett J. Management of neurogenic bowel dysfunction in the community after spinal cord injury: a postal survey in the United Kingdom. Spinal Cord. 2009; 47: p. 323-330.
19. Medaer R, D'Hooghe B, Guillaume D, et al.. Efficacy and tolerability of prucalopride in patients with constipation due to multiple sclerosis: a double-blind placebo-controlled pilot study. Gut. 1999; 45.
20. Bauman WA, Sabiev A, Shallwani S, Spungen AM, Cirngliaro CM, Korsten MA. The Addition of Transdermal Delivery of Neostigmine and Glycopyrrolate by Iontophoresis to ThriceWeekly Bowel Care in Persons with Spinal Cord Injury: A Pilot Study. J Clin. Med. 2021; 10: p. 1135.
21. Consortium for Spinal Cord Medicine. Neurogenic bowel management in adults with spinal cord injury: clinical practice guidelines. J Spinal Cord Med. 1998;(21): p. 248.
22. Stiens S, Bergman S, Goetz LL. Neurogenic bowel dysfunction after spinal cord injury: clinical evaluation and rehabilitative management. Arch Phys Med Rehabil. 1997; 78: p. 86–102.
23. Wiesel PH, Norton C, Roy AJ, et al.. Gut focused behavioural treatment biofeedback) for constipation and faecal incontinence in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000; 69: p. 240-243.
24. Christensen P, Bazzocchi G, Coggrave M, et al. A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel managment in spinal cord-injured patients. Gastroenterology. 2006; 131: p. 738–747.
25. Christensen P, Andreasen J, Ehlers L. Cost-effectiveness of transanal irrigation versus conservative bowel management for spinal cord injury patients. Spinal Cord. 2009; 47: p. 138–143.
26. Malone PS, Curry JI, Osborne A. The antegrade continence enema procedure why, when and how? World J Urol. 1998; 16: p. 274-278.
27. Worsøe J, Rasmussen M, Christensen P, Krogh K. Neurostimulation for Neurogenic Bowel Dysfunction. Gastroenterology Research and Practice. 2013.
28. Creasey GH, Grill JH, Korsten M, et al. An implantable neuroprosthesis for restoring bladder and bowel control to patients with spinal cord injuries: A multicenter trial. Arch Phys Med Rehabil. 2001; 82(11): p. 1512-9.
29. Minardi D, Muzzonigro G. Lower urinary tract and bowel disorders and multiple sclerosis: Role of sacral neuromodulation: a preliminary report. Neuromodulation. 2005; 8(3): p. 176-81.

REVISIÓN

Rev ACAD 2021; 36 (4): 254-258

¿QUÉ HACER SI NO HAY RESPUESTA A AZATIOPRINA EN HEPATITIS AUTOINMUNE?

WHAT TO DO IF THERE IS NO RESPONSE TO AZATHIOPRINE IN AUTOIMMUNE HEPATITIS?

A. Mancebo Martínez

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital General de Albacete

RESUMEN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica caracterizada por la presencia de hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes, histológicamente con cambios necroinflamatorios hepáticos y respuesta al tratamiento con inmunosupresores. En Europa, el tratamiento estándar es prednisona asociada o no a azatioprina. Si el tratamiento de primera línea no es eficaz existen otras opciones terapéuticas. Los inhibidores de la calcineurina, fundamentalmente tacrolimus, son útiles en pacientes con HAI con refractariedad al tratamiento convencional. Mofetil micofenolato es un fármaco útil como terapia de segunda línea de los pacientes con HAI sobre todo en enfermos con intolerancia a la terapia convencional. Los inhibidores de la m-TOR podrían ser útiles en pacientes con intolerancia o ausencia de respuesta a la terapia convencional y al rescate con MMF o inhibidores de la calcineurina. Los fármacos biológicos infliximab y rituximab podrían ser útiles en pacientes con HAI e intolerancia o ausencia de respuesta a la terapia convencional y al rescate con MMF o inhibidores de la calcineurina. La principal utilidad de la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina son pacientes con HAI e intolerancia al tratamiento convencional con azatioprina.

PALABRAS CLAVE: hepatitis autoinmune, terapia farmacológica, micofenolato, tacrolimus, ciclosporina, inhibidores m-TOR.

TRABAJO ENVIADO: 12/05/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 15/12/2021

CORRESPONDENCIA:

Antonio Mancebo Martínez
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospital General de Albacete
Calle Hermanos Falcó 37, 02008, Albacete
antonio_mm92@hotmail.com

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis (HAI) is a chronic liver disease characterized by the presence of hypergammaglobulinemia, circulating autoantibodies, histologically with hepatic necroinflammatory changes and response to treatment with immunosuppressants. In Europe, the standard treatment is prednisone associated or not with azathioprine. If first-line treatment is not effective, there are other therapeutic options. Calcineurin inhibitors, mainly tacrolimus, are useful in patients with HAI who are refractory to conventional treatment. Mycophenolate mofetil is a useful drug as a second-line therapy in patients with HAI, especially in patients

with intolerance to conventional therapy. Inhibitors of m-TOR could be useful in patients with intolerance or lack of response to conventional therapy and rescue with MMF or calcineurin inhibitors. The biologic drugs infliximab and rituximab could be useful in patients with HAI and intolerance or lack of response to conventional therapy and rescue with MMF or calcineurin inhibitors. The main utility of 6-mercaptopurine and 6-thioguanine are patients with HAI and intolerance to conventional treatment with azathioprine.

KEYWORDS: autoimmune hepatitis, drug therapy, mycophenolate, tacrolimus, cyclosporine, m-TOR inhibitors.

INTRODUCCIÓN

La HAI se define como una enfermedad hepática crónica que suele caracterizarse por la presencia de hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes, asociación con los HLA DR3 o DR4, histológicamente con cambios necroinflamatorios hepáticos y una respuesta favorable al tratamiento con inmunosupresores [1].

El tratamiento de la HAI tiene como objetivo principal la remisión completa de la enfermedad, evitando su progresión. Estudios realizados en los años 70 y 80 permitieron desarrollar unos esquemas de tratamiento y demostraron que los pacientes con HAI moderada-grave tenían un mal pronóstico que mejoraba tras recibir tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, en los casos asintomáticos leves está controvertido el tratamiento debido a los efectos adversos de los inmunosupresores, no habiéndose establecido una clara mejoría de los síntomas, siendo la supervivencia de estos pacientes sin tratamiento del 67-90% en 10 años [1,2]. Actualmente, en Europa la pauta recomendada de tratamiento inicial consiste en 0,5-1 mg/kg/día de prednisona o prednisolona, que suele conseguir una rápida remisión. Tras dos semanas se agrega 1-2 mg/kg/día de azatioprina (AZA), permitiendo el descenso de glucocorticoides y, consiguientemente, sus efectos adversos [1]. Mientras, las guías americanas aprueban iniciar el tratamiento con dosis altas de prednisona en monoterapia (40-60 mg/día, en pauta descendente en las 4 semanas siguientes hasta 20 mg/día) o combinar prednisona (30 mg/día descendiendo a 10 mg en las 4 semanas posteriores) con azatioprina (50 mg diarios o 1-2 mg/kg/día) [3]. Cuanto mayor es la dosis de mantenimiento de los glucocorticoides mayor es el riesgo de aparición de efectos secundarios (osteoporosis, hipertensión, síndrome de Cushing, hiperglucemia, hirsutismo, retraso en la cicatrización de heridas, acné). La budesonida (corticoide con primer paso hepático y, por ello, asociada con un menor número de efectos adversos) es otra opción terapéutica; sin embargo, no se debe administrar en pacientes cirróticos debido a su metabolismo hepático. Además, un 25% de los pacientes retoman el tratamiento con prednisona debido a una respuesta insuficiente a budesonida [4]. A pesar de recibir el tratamiento estándar, en el 40% de los pacientes ocurre una progresión la fibrosis hepática, con un incremento del riesgo de cirrosis hepática. Los pacientes cirróticos presentan una supervivencia del 61,9% a los 10 años. Además, tienen un aumento en la incidencia de carcinoma hepatocelular y riesgo de descompensación de la hepatopatía y trasplante hepático. A pesar de ello, se ha observado una recurrencia de la enfermedad de hasta el 36% en los 5 años posteriores al trasplante [4].

La remisión completa la alcanzan del 65-80% de los pacientes diagnosticados de HAI entre los 18 meses y los 3 años de tratamiento. Dicha remisión se define como la resolución completa de los síntomas, la normalización de los niveles séricos de aminotransferasas, bilirrubina y gamma-globulinas y la mejora histológica del hígado [1]. Una vez alcanzada la remisión completa durante dos años, el tratamiento inmunosupresor se ha de mantener al menos durante otros tres años. Después se puede intentar retirar el tratamiento pero la mayoría sufren una recaída dentro de los 12 primeros meses [3]. La biopsia de seguimiento previa a la interrupción del tratamiento no parece eficaz para predecir una remisión estable sin tratamiento en pacientes que habían mantenido durante 24 meses una remisión bioquímica completa. El fracaso del tratamiento se produce en torno a un 10% de los pacientes tratados con corticoides. Este condiciona un progreso en la actividad bioquímica e histológica que desencadena un empeoramiento en el estado del paciente que puede evolucionar a una cirrosis o insuficiencia hepática. Esta situación es especialmente preocupante en los fallos hepáticos agudos, si durante la primera semana de tratamiento con dosis altas de corticosteroides intravenosos (≥ 1 mg/kg/día) no hay una respuesta adecuada. Los pacientes también pueden presentar una respuesta incompleta determinada por la mejoría de algunos de los parámetros clínicos, histológicos y bioquímicos, sin alcanzar una remisión completa. En estos casos se plantea utilizar dosis elevadas de corticoides o pasar a una segunda línea de tratamiento con otros inmunosupresores (habitualmente mofetil micofenolato (MMF) o inhibidores de la calcineurina) [1].

Rev ACAD 2021; 36 (4): 254-258

Tratamiento de segunda línea

6-Mercaptopurina (6-MP)

Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con azatioprina (AZA) presentan intolerancia al fármaco, siendo la intolerancia digestiva la forma más frecuente de presentación. La AZA es un profármaco que se transforma en 6-MP mediante un mecanismo no enzimático [5]. Por lo tanto, a pesar de compartir ruta metabólica y presentar unas características bioquímicas muy parecidas, la tolerancia difiere entre los dos fármacos [6,7]. Por este motivo, la 6-MP puede ser una alternativa eficaz y segura en el manejo de estos pacientes. A este respecto, datos recientes demuestran que el 75% de los pacientes intolerantes a AZA toleran el tratamiento con 6-MP, siendo además eficaz en aquellos pacientes en los que la indicación es intolerancia a AZA. Sin embargo, aquellos pacientes sin respuesta a AZA parecen no beneficiarse de 6-MP [8].

Micofenolato de Mofetilo (MMF)

Es un fármaco que actúa inhibiendo la proliferación de linfocitos B y T mediante el bloqueo de la síntesis de nucleótidos purínicos a través de la inhibición de la enzima inosina-monofosfato deshidrogenasa [9]. MMF habitualmente se utiliza como fármaco en segunda línea en pacientes que han presentado efectos adversos a AZA o que son intolerantes al fármaco. Asimismo, también se ha utilizado en pacientes que no presentan respuesta adecuada al tratamiento convencional.

La tasa de respuesta terapéutica varía en función de la indicación. En este sentido, aquellos pacientes que reciben el fármaco por toxicidad/intolerancia a AZA tienen una tasa de respuesta sensiblemente superior a aquellos que lo reciben por falta de respuesta al tratamiento en primera línea [10,11].

En términos de seguridad y efectos adversos, es un fármaco bien tolerado, con una tasa de efectos adversos del 14% y de suspensión terapéutica del 8% [11].

Anticalcineurínicos

En este grupo de fármacos inhibidores de calcineurina destacan dos: ciclosporina A y tacrolimus.

La ciclosporina A (CyA) inhibe la activación de las células T mediante la unión intracelular con ciclofilina-1, formando un complejo denominado ciclosporina-ciclofilina. El complejo resultante inhibe la calcineurina, inhibiendo asimismo el NF-AT (Nuclear Factor of Activated T-cells), impidiendo así la producción de diferentes interleucinas (TNFa, IFN-g, etc). Asimismo, producen una inhibición de la activación de linfocitos T reguladores mediante la reducción de IL-2 [12]. Se dispone de poca información de la utilidad de CyA en población adulta con hepatitis autoinmune, siendo la mayor parte de la información referente a población pediátrica, antiguos, con limitado número de pacientes y con seguimientos cortos [13].

El tacrolimus se une a la inmunofilina FKBP12 formando un complejo inhibidor de calcineurina, inhibiendo así la vía NF-AT, con unas consecuencias similares a la ciclosporina. Asimismo, inhiben la activación de Treg mediante la reducción de IL-2, de manera similar a la CyA. El tacrolimus se ha demostrado como una alternativa eficaz en segunda línea para el tratamiento de pacientes con respuesta incompleta -o sin respuesta- a la primera línea. De hecho, estos datos se ven refrendados por dos metanálisis en los que se objetivo una mejoría o normalización de las transaminasas comprendido entre el 75 y 94% [14,15]. En términos de seguridad, si bien es un fármaco seguro, requiere monitorización periódica de niveles plasmáticas y especial vigilancia del perfil de efectos adversos, especialmente desde el punto de vista neurológico y renal.

Otros fármacos

Existen otros fármacos potencialmente eficaces en el contexto de la hepatitis autoinmune, sin embargo, de momento no se dispone de suficiente información como para poder recomendarlos de forma generalizada.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico cuya diana es el CD20 de los linfocitos B. Si bien es notorio que la hepatitis autoinmune está mediada por linfocitos T [16], se ha demostrado en modelo animal la importancia de las células B en la reducción de la proliferación de linfocitos T y en la presentación de autoantígenos a células T CD8 [17].

Si bien existe poca información respecto al uso de anti-CD20 en el contexto de HAI, existen dos trabajos que muestran como este fármaco es potencialmente eficaz en términos de inducción de respuesta y mejoría de transaminasas, con baja tasa de recaída. Además, la incidencia de efectos adversos graves fue reducida [18,19].

Infliximab

Al igual que rituximab, es un anticuerpo monoclonal quimérico, aunque su diana es el TNF-a. Tradicionalmente son fármacos cuyo uso se ha deses-

timado en el contexto de HAI debido a su conocido riesgo de DILI-HAI [20]. Sin embargo, datos recientes muestran que puede ser un fármaco útil induciendo respuesta y manteniendo el control de la enfermedad en pacientes con HAI de difícil manejo [21]. A pesar de estos prometedores resultados, estos se ven limitados por un aumento de incidencia de complicaciones infecciosas identificados en 7 de los 11 pacientes incluidos [22], requiriendo la suspensión del fármaco en 4 de ellos.

Tioguanina

Esta molécula se transforma en 6-tioguanina (6-TGN), el metabolito activo de AZA. La 6-TGN es la molécula responsable del efecto inmunosupresor de AZA, pero también de su toxicidad medular. Sin embargo, el bypass de las etapas metabólicas previas de esta ruta, evitando por lo tanto la formación de metabolitos intermedios, potencialmente disminuye la incidencia de gran parte de los efectos adversos e intolerancia asociados a AZA y 6-MP.

Los resultados de este fármaco son prometedores, induciendo una respuesta sostenida en el 67-85% de los pacientes con fracaso o intolerancia a tratamientos previos [23,24]. Sin embargo, es importante destacar que su uso podría verse limitado por la potencial hepatotoxicidad del fármaco, por lo que se requiere una cuidadosa monitorización a este respecto [16]. Además, se ha documentado la aparición de hiperplasia nodular regenerativa en algunos pacientes [23].

- ***Inhibidores de mTOR***

El mecanismo de acción de estos fármacos se sustenta en su actividad linfocitaria T, impidiendo la diferenciación de las células T e incrementando la proliferación de células T reguladoras [25]. Apenas se dispone de información respecto al uso de estos fármacos, siendo la HAI de novo post-trasplante hepático donde se dispone de más -aunque limitada- información respecto a su utilidad [26].

CONCLUSIONES

Los inhibidores de la calcineurina, fundamentalmente tacrolimus, son útiles en pacientes con HAI con refractariedad al tratamiento convencional. Su eficacia se ve lastrada por los frecuentes efectos adversos relacionados con el empleo crónico de estos fármacos.

Mofetil micofenolato es un fármaco útil como terapia de segunda línea de los pacientes con HAI. Su principal utilidad está en aquellos pacientes con intolerancia a la terapia convencional. Aunque se asocia a efectos secundarios, que incluyen la teratogenia, en general, es bien tolerado.

Aunque la experiencia actual es muy baja, los inhibidores de la m-TOR podrían ser útiles en pacientes con intolerancia o ausencia de respuesta a la terapia convencional y al rescate con MMF o inhibidores de la calcineurina.

Metotrexato no suele emplearse en el manejo de los pacientes con HAI refractaria por su potencial hepatotoxicidad.

Aunque la evidencia científica es muy limitada, los fármacos biológicos infliximab y rituximab podrían ser útiles en pacientes con HAI e intolerancia o ausencia de respuesta a la terapia convencional y al rescate con MMF o inhibidores de la calcineurina.

A falta de estudios comparativos con MMF, la principal utilidad de la 6 mercaptopurina y la 6-tioguanina son aquellos pacientes con HAI e intolerancia al tratamiento convencional con azatioprina.

BILBLIOGRAFÍA

1. Lohse AW, Chazouilleres O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015; 63 (4): 971-1004.
2. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology 2005; 42: 53–62.
3. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2020;72:671–722. doi:10.1002/hep.31065.
4. Liwinski T, Schramm C. Autoimmune hepatitis- update on clinical management in 2017. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017; 41 (6): 617-625.
5. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. Eur J Clin Pharmacol 1992;43:329–39. doi:10.1007/BF02220605.
6. Hindorf U, Johansson M, Eriksson A, Kvifors E, Almer SHC. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:654–61. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03925.x.
7. Lees CW, Maan AK, Hansoti B, Satsangi J, Arnott IDR. Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine-intolerant patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:220–7. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03570.x.
8. Hübener S, Oo YH, Than NN, Hübener P, Weiler-Normann C, Lohse AW, et al. Efficacy of 6-Mercaptopurine as Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis and Azathioprine Intolerance. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:445–

53. doi:10.1016/j.cgh.2015.09.037.

9. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: Prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. J Hepatol 2011;55:636–46. doi:10.1016/j.jhep.2010.12.032.

10. Santiago P, Schwartz I, Tamariz L, Levy C. Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2019;49:830–9. doi:10.1111/apt.15157.

11. Nicoll AJ, Roberts SK, Lim R, Mitchell J, Weltman M, George J, et al. Beneficial response to mycophenolate mofetil by patients with autoimmune hepatitis who have failed standard therapy, is predicted by older age and lower immunoglobulin G and INR levels. Aliment Pharmacol Ther 2019;49:1314–22. doi:10.1111/apt.15248.

12. Furukawa A, Wisel SA, Tang Q. Impact of Immune-Modulatory Drugs on Regulatory T Cell. Transplantation 2016;100:2288–300. doi:10.1097/TP.0000000000001379.

13. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol 1999;94:241–8. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.00807.x.

14. De Lemos-Bonotto M, Valle-Tovo C, Costabeber AM, Mattos AA, Azeredo-Da-Silva ALF. A systematic review and meta-Analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:212–6. doi:10.1097/MEG.0000000000001019.

15. Hanouneh M, Ritchie MM, Ascha M, Ascha MS, Chedid A, Sanguankeo A, et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis. Scand J Gastroenterol 2019;54:76–80. doi:10.1080/00365521.2018.1551498.

16. Doycheva I, Watt KD, Gulamhusein AF. Autoimmune hepatitis: Current and future therapeutic options. Liver Int 2019;39:1002–13. doi:10.1111/liv.14062.

17. Béland K, Marceau G, Labardy A, Bourbonnais S, Alvarez F. Depletion of B cells induces remission of autoimmune hepatitis in mice through reduced antigen presentation and help to T cells. Hepatology 2015;62:1511–23. doi:10.1002/hep.27991.

18. Burak KW, Swain MG, Santodomino-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. Can J Gastroenterol 2013;27:273–80. doi:10.1155/2013/512624.

19. Than NN, Schmidt D, Hodson J, Wawman R, Burak K, Botter M, et al. Rituximab treatment experience in patients with complicated type 1 autoimmune hepatitis in Europe and North America. J Hepatol 2018;68:S217–8. doi:10.1016/s0168-8278(18)30652-4.

20. Averbukh LD, Wu GY. Role of biologics in the development of autoimmune hepatitis: A review. J Clin Transl Hepatol 2018;6:402–9. doi:10.14218/JCTH.2018.00039.

21. Nedelkopoulou N, Vadamalayan B, Vergani D, Mieli-Vergani G. Anti-TNFα treatment in children and adolescents with combined inflammatory bowel disease and autoimmune liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:100–5. doi:10.1097/MPG.0000000000001759.

22. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. J Hepatol 2013;58:529–34. doi:10.1016/j.jhep.2012.11.010.

23. Legué C, Legros L, Kammerer-Jacquet S, Jézequel C, Houssel-Debry P, Uguen T, et al. Safety and Efficacy of 6-thioguanine as a Second-line Treatment for Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:290–1. doi:10.1016/j.cgh.2017.07.032.

24. van den Brand FF, van Nieuwkerk CMJ, Verwer BJ, de Boer YS, de Boer NKH, Mulder CJJ, et al. Biochemical efficacy of tioguanine in autoimmune hepatitis: a retrospective review of practice in the Netherlands. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:761–7. doi:10.1111/apt.14939.

25. Waickman AT, Powell JD. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function. Immunol Rev 2012;249:43–58. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01152.x.

26. Kerkar N, Dugan C, Rumbo C, Morotti RA, Gondolesi G, Shneider BL, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. Am J Transplant 2005;5:1085–9. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00801.x.

REVISIÓN

Rev ACAD 2021; 36 (4): 259-264

¿CÓMO DIAGNOSTICAMOS LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA?

HOW TO DIAGNOSE MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY?

M. Reyes Busta Nistal

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

RESUMEN

La encefalopatía hepática mínima hace referencia a las alteraciones cognitivas en pacientes con enfermedad hepática crónica que sólo se manifiestan mediante test neuropsicológicos y neurofisiológicos. Se han descrito test ampliamente validados para su diagnóstico, no existiendo una única prueba "gold standard". Es la forma más infradiagnosticada de encefalopatía, afectando aproximadamente al 50% de los cirróticos. La importancia de su diagnóstico precoz radica en su impacto en la calidad de vida de los pacientes y en su relación con la progresión de la cirrosis y disminución de la supervivencia. Se exponen a continuación los métodos diagnósticos más comunes disponibles en la actualidad.

PALABRAS CLAVE: cirrosis hepática, encefalopatía hepática, diagnóstico.

TRABAJO ENVIADO: 21/05/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 6/12/2021

CORRESPONDENCIA:

María Reyes Busta Nistal
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospital Clínico Universitario
Av. Ramón y Cajal, 3, 47003 Valladolid
reyesbn@gmail.com

ABSTRACT

Signs of brain dysfunction detected only by neurosychometric and neurophysiological tests in patients with cirrhosis are commonly known as minimal hepatic encephalopathy. While plenty of tests have been widely used and validated through different studies, there is actually not a unique "gold standard" method for its diagnose. It is the most infradiagnosticated type of encephalopathy, the occurrence seems to be as high as 50% of cirrhotic patients. Despite its subtle nature, minimal hepatic encephalopathy can have a significant effect on a patient's daily living and it is also related to cirrhosis progression and decreased survival. We expose below some of the most common diagnostic strategies.

KEYWORDS: liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, diagnosis

MANUSCRITO

La encefalopatía hepática mínima (EHM), según la clasificación de West Haven, hace referencia a las alteraciones cognitivas en pacientes con hepatopatía crónica que sólo se manifiestan mediante test neuropsicológicos y neurofisiológicos. Se encuentra dentro de la encefalopatía hepática encubierta de la clasificación de la ISHEN (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism) [1,2].

Para su diagnóstico, debido a que la enfermedad altera un amplio espectro de funciones cognitivas, es necesario el empleo de al menos dos herramientas diferentes, siendo una de ellas preferiblemente una de las pruebas ampliamente validadas. Para ello se recomienda el test de lápiz y papel PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score o Prueba de Puntuación Psicométrica de Encefalopatía Hepática) y bien una prueba computerizada: CRT (test de tiempo de reacción continuo), ICT (Inhibitory Control Test o test de control de inhibición), SCAN test o Stroop test; o bien una prueba neurofisiológica: CFF (test Critical Flicker Frequency o test de frecuencia crítica del parpadeo) o el electroencefalograma (EEG) [1,2].

La prevalencia de la EHM entre la población cirrótica alcanza el 50%, siendo la forma de encefalopatía más infradiagnosticada. Dado que no existe una clara estrategia de screening, se recomienda el despistaje de la enfermedad entre aquellos pacientes que más se beneficien: mala calidad de vida, quejas repetidas por parte del paciente o familiares, problemas laborales o que presenten un riesgo para la seguridad pública. Antes de realizar las pruebas sería recomendable tener en cuenta determinados factores de confusión tales como: trastornos neuropsiquiátricos, consumo de psicofármacos y consumo activo de alcohol que pudiesen afectar al resultado. Si los resultados de estos test fuesen normales, se recomienda su repetición en el plazo aproximado de 6 meses [1,2].

A continuación, se describen algunos de las pruebas más empleadas para su diagnóstico:

PHES: consiste en un conjunto de cinco pruebas o subtest que evalúan la velocidad de procesamiento cognitivo y psicomotor así como la coordinación motora y visual. El diagnóstico de encefalopatía se realiza con una puntuación menor de -4. Entre sus ventajas encontramos que es un test sencillo, con buena validez externa y alta sensibilidad y especificidad. En cuando a los puntos negativos destacan el tiempo empleado en realizarlo (10-20 minutos) y la influencia de la edad o nivel educativo del paciente, por lo cual se han propuesto puntos de corte ajustados en función de estas variantes, siendo sin embargo necesario validar estos resultados con futuros estudios. Se ha descrito su utilidad como factor predictor de encefalopatía hepática manifiesta sintomática (EHMS) [1,3].

ICT: es un test computerizado que evalúa la capacidad de atención, inhibición de la respuesta y memoria de trabajo. La prueba consiste en la aparición de una serie continua de letras a intervalos de 500 milisegundos, en donde el paciente ha de identificar parejas de objetivos o “targets” X seguida de Y o viceversa, y abstenerse de reaccionar ante los señuelos o “lures” parejas de XX o YY [3,4]. En el estudio realizado por Bajaj et al [5], presentaba una sensibilidad y especificidad del 90% para el diagnóstico de EHM, con un área bajo la curva de 0.92 tomando como referencia el test PHES. Presenta buena validez externa, pero se puede ver influenciado por la edad y el nivel educativo del paciente [3,4]. Además, se ha visto que existen dudas acerca del número de respuestas no inhibidas necesarias para el diagnóstico, pues parece que el número de “lures” depende de la precisión de aciertos de “targets”, por ello podría ser necesario un ajuste según la tasa de estos últimos [6]. Por otro lado, el test ICT se ha comprobado que es útil para predecir el desarrollo de encefalopatía manifiesta y en la monitorización de la respuesta al tratamiento [3,4]. Además, se relaciona con un mayor riesgo de accidentes de tráfico [5].

CFF: es un test neurofisiológico que evalúa la habilidad de la corteza cerebral para identificar luces parpadeantes. Se emiten pulsos de luz a una frecuencia de 60 hercios (Hz) simulando una luz continua y se procede a disminuir la frecuencia de manera progresiva. El paciente ha de reaccionar en el punto en que comience a percibir la luz como parpadeante. El punto de corte para el diagnóstico de encefalopatía mínima se ha establecido por debajo de 39Hz. Resulta una prueba sencilla y fácil de comprender. No requiere personal especializado y el resultado es independiente del lenguaje o nivel educativo del paciente, sin embargo, son imprescindibles una respuesta binocular intacta, la ausencia de ceguera rojo-verde, así como disposición de material especializado. Existen diferencias de sensibilidad y especificidad entre los diferentes estudios, que pueden ser fruto de variaciones por edad (cada década disminuye 0.6-0.7 Hz) y consumo activo de alcohol (empeora los resultados) [1,3,4,7]. Se ha empleado como método para monitorizar la respuesta al tratamiento y en el estudio de *Romero Gómez et al* [8] se observó que aquellos pacientes diagnosticados de EHM mediante el CFF (<38Hz) presentaban un riesgo elevado de encefalopatía manifiesta durante el primer año de seguimiento. En otro estudio se calculó su valor pre colocación de TIPS, objetivándose que puntuaciones bajas predecían mal pronóstico en estos pacientes [9].

Stroop Test (Encephalapp): Esta prueba evalúa la velocidad psicomotora, el control inhibitorio, la coordinación visual-motora y el tiempo de reacción. Consta

Rev ACAD 2021; 36 (4): 259-264

de dos fases OFFTIME: signos y ONTIME: palabras de colores, de los cuales el paciente ha de identificar el color en el que aparecen escritos. Se ha desarrollado una aplicación para dispositivos electrónicos (encephalapp) que fomenta su empleo en el screening de esta enfermedad dado su fácil uso e interpretación. Presenta buena validación externa y elevadas sensibilidad y especificidad, por lo que constituye una buena herramienta en el diagnóstico inicial de la EHM. Quedarían excluidos de utilizarla aquellos pacientes con ceguera rojo-verde y los consumidores de alcohol que no se encuentren en abstinencia. Se ha visto que se relaciona con mayor riesgo de sufrir accidentes de tráfico y predice progresión hacia encefalopatía manifiesta [1,3,4,10,11].

CRT: mide la capacidad y el tiempo de respuesta a estímulos auditivos. A destacar el índice de CRT que mide la estabilidad de los tiempos de reacción [1].

SCAN test: es una prueba computerizada que evalúa la velocidad para realizar una tarea de memoria de reconocimiento de dígitos de complejidad creciente [1].

Otros test, el cuestionario SIP (Sickeness impact profile) y el Animal Testing, no se encuentran recogidos en la guía de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) [1], pero son fáciles de utilizar por su simplicidad y fácil interpretación, por lo que podrían ser de utilidad para fomentar el screening en aquellos pacientes de riesgo, necesitando posteriormente la confirmación con otros de los test ampliamente validados descritos anteriormente. El SIP consiste en un cuestionario de 136 preguntas clasificadas en 12 categorías, donde se ha estudiado que la combinación en un algoritmo de 4 de ellas resulta de utilidad para realizar el diagnóstico de EHM [12,13]. Por su lado el animal testing, consiste en nombrar en el número máximo de animales que sea capaz el paciente en un minuto de tiempo. Evalúa la capacidad de memoria y atención. Se ha visto que se relaciona con mayor riesgo de desarrollar encefalopatía manifiesta y con la probabilidad de supervivencia al año [14,15].

En cuanto a los test neurofisiológicos disponemos del EEG, los potenciales evocados y la onda P300. El electroencefalograma clásicamente utilizado en el diagnóstico de la EH al detectar cambios mínimos en la actividad cortical, presenta la ventaja de que no precisa colaboración por parte del paciente, sin embargo, es operador dependiente y no es específico, pudiéndose ver influido por trastornos metabólicos y fármacos.

WHC incluyendo EHM	ISHEN	Descripción	Criterios operativos sugeridos	Comentarios
No afectado		Sin encefalopatía en absoluto, ni antecedentes de EH	Resultados diagnósticos normales	
Mínimo	**Encubierta**	Alteraciones psicométricas o neuropsicológicos de pruebas que exploran las funciones psicomotoras de velocidad/ejecutivas o alteraciones neurofisiológicas y sin evidencia clínica de cambio mental.	Resultados anormales de las pruebas psicométricas o neuropsicológicas establecidas sin manifestaciones clínicas	No hay criterios universales para el diagnóstico. Se necesitan estándares locales y especialización
Grado I		• Falta de conciencia trivial. • Euforia o ansiedad. • Capacidad de atención disminuida. • Deterioro de la capacidad de sumar o restar • Ritmo de sueño alterado	A pesar de estar orientado en tiempo y espacio (ver más abajo), el paciente parece tener algún deterioro conductual/cognitivo con respecto a su estándar en el examen clínico, o para los cuidadores	Hallazgos clínicos por lo general no reproducibles
Grado II	**Manifiesta**	• Letargo o apatía. • Desorientación en el tiempo. • Cambio de personalidad obvio. • Comportamiento inadecuado . • Dispraxia • Asterixis	Desorientado por el tiempo (por lo menos tres de los siguientes están equivocados: día del mes, día de la semana, mes, temporada o año) ± los otros síntomas mencionados	Hallazgos clínicos variables pero reproducibles hasta cierto punto
Grado III		• Somnolencia o semi-estupor. • Respuesta a los estímulos • Confusión • Gran desorientación • Comportamiento extraño	Desorientado también para el espacio (por lo menos tres de los siguientes erróneamente reportado: país, estado [o región], ciudad o lugar) ± los otros síntomas mencionados	Hallazgos clínicos reproducibles hasta cierto punto
Grado IV		Coma	No responde ni a los estímulos de dolor	Estado comatoso generalmente reproducible

Figura 1.
Clasificación de la encefalopatía hepática,
escala West Haven (WH) e ISHEN y descripción clínica

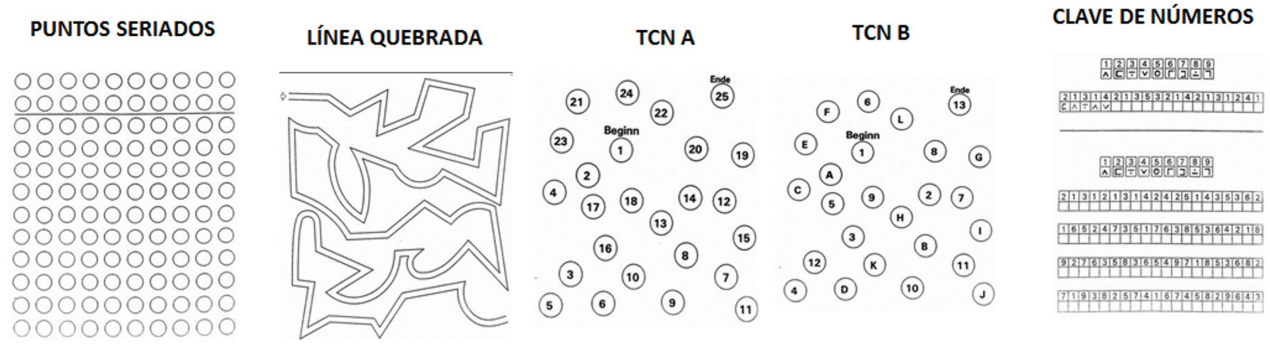

Figura 2.
Representación de las cinco pruebas que componen el test PHES

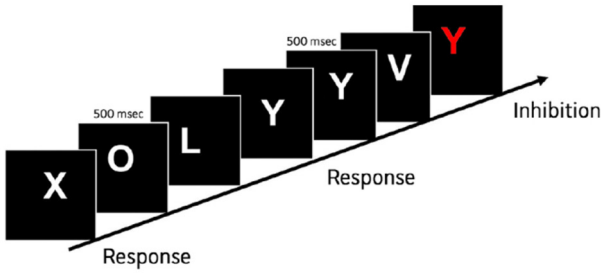

Figura 3.
Inhibitory control test. Sucesión de letras a intervalos de 500 milisegundos, donde el paciente ha de identificar objetivos o "targets" y abstenerse de reaccionar ante los "lures" o señuelos

Estos test neurofisiológicos presentan menor sensibilidad que los psicométricos y requieren de personal y material especializado [1,4].

En cuanto a las pruebas de imagen, en la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) podemos observar alteraciones en la sustancia blanca, como edema de bajo grado y destacar que la hiperintensidad del globo pálido, parece ocurrir como consecuencia de la acumulación de manganeso en los ganglios de la base secundario a la existencia de shunts portosistémicos, sin relacionarse directamente con la encefalopatía.

Mediante espectrocopia en casos concretos se puede observar un aumento de los niveles de glutamina/glutamato y un descenso de mioinositol y colina que nos orientan al diagnóstico de encefalopatía hepática [16]

Otra de las pruebas disponibles es el test de sobrecarga oral de glutamina, que consiste en el aumento de los niveles de amonio en sangre a la hora tras la administración de glutamina. Su elevación es factor pronóstico para el desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta en aquellos pacientes con EHM [17].

Desde el punto de vista genético, se ha identificado un microsatélite en la región promotor del gen de la glutaminasa, cuya mayor longitud se correlaciona con una mayor actividad de este enzima. Esta mutación produce mayor hiperamonemia en sangre y aumenta en consecuencia el riesgo de encefalopatía hepática manifiesta de un 20% al 40% [6,18].

Finalmente, respecto al amonio, los niveles en sangre no parecen correlacionarse de manera consistente con la EHM [19].

Una vez habiendo descrito los diferentes métodos diagnósticos disponibles actualmente, cabe destacar la importancia del diagnóstico de la EHM, puesto que afecta de manera importante a la calidad de vida de los pacientes. Es conocida la alteración del sueño (insomnio o excesiva somnolencia diurna), así como un mayor riesgo de infracciones y accidentes de tráfico en estos pacientes. Además, presentan mayor riesgo de caídas con mayor probabilidad de asistencia sanitaria y fracturas, con las consiguientes complicaciones y mortalidad que éstas suponen en caso de precisar asistencia quirúrgica [1]. En el estudio de Soriano et al se confirma la probabilidad aumentada de presentar caídas a lo largo de un año de seguimiento en pacientes con EHM, diagnosticada mediante el test PHES [20].

Por otro lado es importante tener presente la asociación entre EHM y progresión hacia manifiesta, puesto que un primer episodio de encefalopatía se asocia con una disminución de la supervivencia del 23% a los 3 años [21]. En el estudio de Ampuero et al [22] se observó

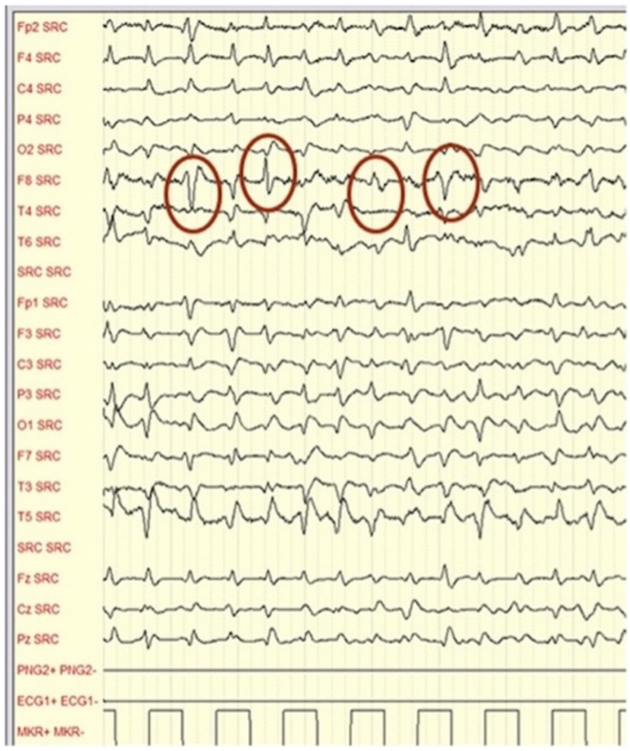

Figura 4.
Electroencefalograma de paciente con cirrosis y encefalopatía grado 3. Se detecta la aparición de ondas trifásicas típicas (señaladas en círculo)

que la probabilidad de progresión de la cirrosis a los 5 años de seguimiento fue marcadamente diferente dependiendo de la presencia o no de EHM al diagnóstico tanto en el grupo de cirróticos compensados como no compensados. La incidencia anual de progresión fue de 3 veces mayor en el grupo de EHM.

Como conclusión, no existe un único test que sea "gold standard" para el diagnóstico de esta enfermedad. Sin embargo, hay una gran variedad de test psicométricos y neurofisiológicos ampliamente validados que se deben emplear en el diagnóstico, corroborando siempre el resultado utilizando el test PHES como prueba de referencia. El diagnóstico precoz de esta enfermedad es importante puesto que afecta a la calidad de vida del paciente, se relaciona con progresión hacia encefalopatía hepática manifiesta y disminuye la supervivencia. La precisión diagnóstica de los test, se puede ver influenciada por diversas variables como edad o nivel educativo, por lo que son necesarios más estudios para ajustar los valores empleados como referencia en función de dichas variables. Finalmente, la EHM es la forma de encefalopatía más infradiagnosticada, por su papel tanto en la calidad de vida del paciente como predictor de progresión de la cirrosis, es necesario fomentar su diagnóstico en la práctica clínica habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042.
2. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014 Aug;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25042402.
3. Luo M, Mu R, Liu JF, Bai FH. Novel computerized psychometric tests as primary screening tools for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. World J Clin Cases. 2020 Aug 26;8(16):3377-3389. doi: 10.12998/wjcc.v8.i16.3377. PMID: 32913845; PMCID: PMC7457114.
4. Karanfilian BV, Park T, Senatore F, Rustgi VK. Minimal Hepatic Encephalopathy. Clin Liver Dis. 2020 May;24(2):209-218. doi: 10.1016/j.cld.2020.01.012. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32245528.
5. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. Gastroenterology. 2008 Nov;135(5):1591-1600.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.021. Epub 2008 Jul 22. PMID: 18723018.
6. Romero-Gómez M, Ampuero J. Deciphering the spectrum of low-grade hepatic encephalopathy in clinical practice. Gastroenterology. 2014 Apr;146(4):887-90. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.019. Epub 2014 Feb 22. PMID: 24566102.
7. Ampuero J, Simón M, Montoliú C, Jover R, Serra MÁ, Córdoba J, Romero-Gómez M. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. Gastroenterology. 2015 Nov;149(6):1483-9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.067. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26299413.
8. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, et al Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. Hepatology. 2007 Apr;45(4):879-85. doi: 10.1002/hep.21586. PMID: 17393525.
9. Kircheis G, Hilger N, Häussinger D. Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy. Gastroenterology. 2014 Apr;146(4):961-9. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.026. Epub 2013 Dec 21. PMID: 24365582.
10. Allampati S, Duarte-Rojo A, Thacker LR, Patidar KR, White MB, Klair JS, et al. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using Stroop EncephalApp: A Multicenter US-Based, Norm-Based Study. Am J Gastroenterol. 2016 Jan;111(1):78-86. doi: 10.1038/ajg.2015.377. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26644276.
11. Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. Hepatology. 2013 Sep;58(3):1122-32. doi: 10.1002/hep.26309. Epub 2013 May 23. PMID: 23389962; PMCID: PMC3657327.
12. Nabi E, Thacker LR, Wade JB, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy without specialized tests. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;12(8):1384-1389.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.020. Epub 2013 Dec 19. PMID:

24362049; PMCID: PMC4063880.

13. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. J Hepatol. 2000 May;32(5):748-53. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80243-3. PMID: 10845661.

14. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, et al. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. Hepatology. 2017 Jul;66(1):198-208. doi: 10.1002/hep.29146.

15. Soriano G, Bajaj JS. Grading the range of hepatic encephalopathy from overt to covert: Animals to the rescue! Hepatology. 2017 Jul;66(1):10-12. doi: 10.1002/hep.29186. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28370089.

16. Córdoba J, Sanpedro F, Alonso J, Rovira A. 1H magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. Metab Brain Dis. 2002 Dec;17(4):415-29. doi: 10.1023/a:1021926405944. PMID: 12602517.

17. Ampuero J, Gil A, Viloria MDM, Rico MC, Millán R, Camacho I, et al. Oral glutamine challenge is a marker of altered ammonia metabolism and predicts the risk of hepatic encephalopathy. Liver Int. 2020 Apr;40(4):921-930. doi: 10.1111/liv.14297. Epub 2019 Dec 1. PMID: 31729816.

18. Romero-Gómez M, Jover M, Del Campo JA, Royo JL, Hoyas E, Galán JJ, et al. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. Ann Intern Med. 2010 Sep 7;153(5):281-8. doi: 10.7326/0003-4819-153-5-201009070-00002. PMID: 20820037.

19. Moratalla A, Ampuero J, Bellot P, Gallego-Durán R, Zapater P, Roger M, et al. Lactulose reduces bacterial DNA translocation, which worsens neurocognitive shape in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. Liver Int. 2017 Feb;37(2):212-223. doi: 10.1111/liv.13200. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27388776.

20. Soriano G, Román E, Córdoba J, Torrens M, Poca M, Torras X, et al. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: a prospective study. Hepatology. 2012 Jun;55(6):1922-30. doi: 10.1002/hep.25554. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22213000.

21. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2001 Sep;96(9):2718-23. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04130.x. PMID: 11569701.

22. Ampuero J, Montoliú C, Simón-Talero M, Aguilera V, Millán R, Márquez C, et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Mar;33(3):718-725. doi: 10.1111/jgh.13917. PMID: 28768371.

CASO
CLÍNICO

Rev ACAD 2021; 36 (4): 265-270

ENFERMEDAD POR REFLUJO REFRACTARIA A LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: MANEJO CLÍNICO TERAPÉUTICO A PROPÓSITO DE UN CASO

REFRACTORY REFLUX DISEASE TO PROTON PUMP INHIBITORS: CLINICAL THERAPEUTIC MANAGEMENT CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

P. Machado, F. de Simone, R. Dorelo, M. Caballe

Servicio de Endoscopia Digestiva
Centro de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades del Aparato Digestivo, MUCAM,
Montevideo, Uruguay

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una patología crónica y recurrente, si bien se trata de una entidad benigna puede generar un importante deterioro en la calidad de vida de los pacientes pudiendo desarrollar en su evolución complicaciones severas como esofagitis, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico. Los inhibidores de la bomba de protones son la primera opción terapéutica ya que presentan alta eficacia y escasos efectos adversos, sin embargo, 30% - 40% de pacientes no responden a dichos fármacos, entidad denominada enfermedad por reflujo refractaria. Las causas mas frecuentemente involucradas son la falta de adherencia al tratamiento, secreción ácida nocturna, error diagnóstico, comorbilidades, diferencias genotípicas y la presencia de un reflujo no ácido o débilmente ácido. Aumentar la dosis de inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos H2, moduladores del dolor, agonistas GABA-B, alginatos y la cirugía antirreflujo son las opciones terapéuticas a considerar en estos pacientes. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 58 años, con ERGE refractaria al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones que requirió funduplicatura quirúrgica para lograr resolución sintomática satisfactoria.

PALABRAS CLAVE: enfermedad por reflujo refractaria, funduplicatura quirúrgica, inhibidores de la bomba de protones

TRABAJO ENVIADO: 29/03/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 05/06/2021

CORRESPONDENCIA:

Pablo Machado
Dirección Responsable de la correspondencia:
Centro de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades del Aparato Digestivo
8 de octubre 2492, CP 11600 Montevideo, Uruguay
machadopablo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo (ERGE) es una patología crónica, recurrente, relacionada con el flujo retrógrado del contenido gástrico (con o sin contenido duodenal) al esófago u órganos adyacentes y que puede ocurrir con o sin daño tisular [1,2]. Si bien se trata de una enfermedad benigna, puede generar gran deterioro en la calidad de vida de los pacientes e incluso desarrollar

en su evolución complicaciones importantes como la esofagitis, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico [3]. Su prevalencia viene aumentando en las últimas dos décadas con una amplia variación geográfica, mayor en Estados Unidos y Europa donde oscila entre 10%-20% y menor en países asiáticos donde la prevalencia es 5%-6% [1,3]. En Latinoamérica las cifras de prevalencia presentan amplia variabilidad, en México es de 35%, Argentina 23% y en Brasil 11,9%. En Uruguay, la prevalencia de ERGE basada en la presencia de síntomas típicos (pirosis y regurgitaciones) es 14,14% en la población general y 20,25% en la población hospitalaria [4,5]. La introducción de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) generó un gran impacto en el tratamiento de estos pacientes transformándose rápidamente en la primera opción terapéutica con alta eficacia y escasos efectos adversos. Por lo tanto, uno de los principales retos para el gastroenterólogo clínico es la falta de respuesta a los IBP, lo que ocurre en 30%-40% de los casos y se conoce con el nombre de ERGE refractaria [6]. La misma se define como la incapacidad para obtener la total cicatrización de la esofagitis o la no resolución de los síntomas luego de un tratamiento completo con dosis doble de un IBP. Definimos la no resolución sintomática a la persistencia de síntomas al menos 1 o 2 veces a la semana en el último mes o la presencia de síntomas que ocasionan molestias al paciente independientemente de la intensidad y frecuencia [7,8]. Consideramos tratamiento completo el realizado por ocho semanas en esofagitis erosiva (EE) y de cuatro semanas en ERGE no erosiva (ERNE). El mayor porcentaje de falla terapéutica ocurre en la variante no erosiva donde puede observarse en 40%-50% de los casos mientras que en la erosiva desciende a 20% [9]. La dosis estándar de IBP es la toma una vez al día de 20 mg de omeprazol, 30 mg de lansoprazol, 20 mg de esomeprazol, 40 mg de pantoprazol y 20 mg de rabeprazol.

CASO CLÍNICO

Paciente de 58 años, sexo masculino, hipertenso, fumador de 20 cigarrillos/día. Niega antecedentes quirúrgicos o familiares a destacar. Consulta por pirosis y regurgitaciones 3-4 episodios por semana de 3 años de evolución, sin síntomas atípicos, nocturnos ni de alarma. Refiere automedicarse con IBP a dosis simple de forma intermitente, a diferentes horarios, con escasa mejoría sintomática. Del examen físico se destaca una obesidad centro abdominal con IMC de 31 kg/m2. Se inicia tratamiento con medidas higiénico-dietéticas (cese del tabaquismo, descenso de peso, comidas fraccionadas), IBP (omeprazol) a dosis simple, 30 minutos pre-desayuno y se solicita una videogastrocopia (VGC). La VGC evidencia una esofagitis erosiva grado B de la clasificación de Los Ángeles, sin otras lesiones (**figura. 1**). A las 4 semanas, el paciente persiste con la sintomatología por lo que se aumenta a doble dosis de IBP y se solicita una pH-metría con impedanciometria de 24 h. suspendiendo los IBP 1 semana previo al estudio. La manometría realizada previo a la pH-metría informa un esfínter esofágico inferior hipotónico con relajación normal tras la deglución y una peristalsis esofágica normal. La pH-metría informa un tiempo de exposición ácida de 6.3 %, score de DeMeester de 22 y un índice sintomático positivo para regurgitación de un 100% y para pirosis de 67%. El paciente cumple tratamiento con IBP a doble dosis con buena adherencia,

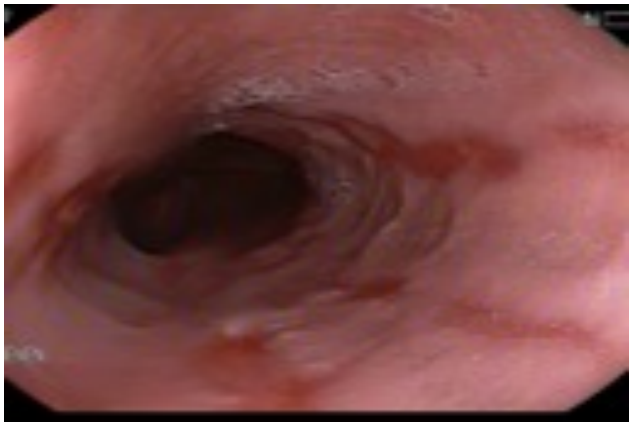

Figura 1.
VGC. Esofagitis erosiva grado B de la Clasificación de los Ángeles

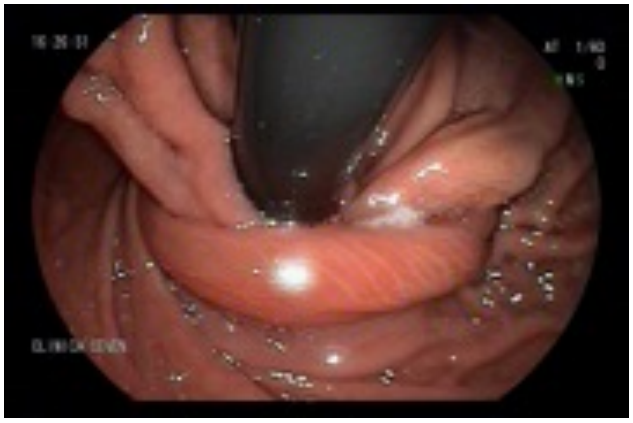

Figura 2.
Funduplicatura de Nissen continente

Rev ACAD 2021; 36 (4): 265-270

logra dejar de fumar. Persiste con pirosis y regurgitaciones luego de 11 meses de tratamiento por lo que se plantea una ERGE refractaria al tratamiento con IBP. Se solicita una pH-metría más impedanciometria de 24 h. con IBP a doble dosis que informa una correcta supresión ácida con IBP y persistencia de reflujo no ácido patológico, lo que traduce una falla de barrera de la unión esófago gástrica.

Se decide derivar al paciente a valoración por cirujano para resolución quirúrgica de su esfínter hipotónico (funduplicatura) presentando una franca mejoría sintomática posterior a la cirugía. Se observa una funduplicatura continente en la VGC de control post cirugía (**figura 2**).

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Las causas en el fallo del tratamiento de la ERGE con los IBP son múltiples (**tabla 1**). Como en toda enfermedad crónica y recurrente la falta de adherencia al tratamiento es la principal causa de no respuesta al mismo [10]. La sintomatología suele determinar la ingesta o suspensión del fármaco, solo 55% de los pacientes toman el IBP una vez al día por las 4 semanas indicadas y 37% lo toman 12 días o menos ya que la resolución parcial de los síntomas lleva a interrumpir el tratamiento generando por tanto altas tasas de recidivas [10,11]. En el caso clínico que comentamos el paciente tomaba el IBP en forma discontinua y en cualquier horario. En Estados Unidos, 70% de los médicos de atención primaria y 20% de los gastroenterólogos indican los IBP luego de la cena inmediatamente antes de dormir, esto lleva a otro aspecto importante, el desconocimiento acerca de la hora óptima para ingerir el IBP [12]. Éste debe tomarse 30 minutos antes del desayuno para optimizar el control del ácido gástrico. Es adecuado entonces asegurar la correcta adherencia al tratamiento y la ingesta a la hora adecuada. La no modificación de los estilos de vida como el descenso de peso en los casos que amerite puede colaborar también con el fracaso terapéutico. De continuar sintomáticos los pacientes pueden aumentar a doble dosis de IBP (antes del desayuno y antes de la cena) con lo que se logra controlar los síntomas en 25% de pacientes que no habían respondido a dosis simple [13].

Otro aspecto a tener en cuenta es la secreción ácida nocturna. Algunos pacientes con ERGE aumentan su sintomatología en el período nocturno. La fuga de ácido nocturna se ha definido como una disminución del pH gástrico por debajo de 4, que se prolonga al menos 1 hora durante la noche en aquellos individuos que están recibiendo doble dosis de IBP [14]. Una opción terapéutica para mejorar la sintomatología predominantemente nocturna es agregar un antagonista H2 por la noche. El inconveniente se presenta por el conocido efecto de tolerancia que producen los antagonistas H2 lo que disminuye su eficacia luego de 1-2 semanas (por lo que es recomendable realizar tratamientos alternativos y no continuos) [15]. Los nuevos IBP que logran mayor tiempo de inhibición de la secreción ácida (como el dexlansoprazol) pueden ser otra alternativa en estos pacientes aunque su rol en la ERGE refractaria no ha sido estudiado.

Se ha demostrado que los pacientes con ERNE son los que presentan menor porcentaje de respuesta al uso de IBP y dentro de este grupo aquellos con pirosis funcional (exposición ácida normal + índice sintomático negativo) y aquellos con esófago hipersensible (exposición ácida normal + índice sintomático positivo) son los que menos responden [16,17]. Por lo tanto, en pacientes con ERGE refractario y, especialmente en aquellos con ERNE, debe ser investigados estos trastornos como causa de fallo terapéutico mediante el uso de impedancio-pH metría de 24 h. [17]. El uso de moduladores del dolor como antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina a bajas dosis son una opción recomendada para este grupo de pacientes [18].

La utilización de la impedanciometría asociada a la pH-metría permite el estudio del movimiento de líquido y gases dentro del esófago además de la medición habitual del pH. Esto permitió establecer que 20%-40% de pacientes con ERGE que reciben IBP dos veces al día tienen un reflujo no ácido o débilmente ácido lo que lleva a la persistencia de los síntomas [19]. El manejo de este grupo de pacientes es complejo y se está avanzando en el tratamiento con agonistas de los receptores del ácido gamma-amino-butírico (GABA-B) como el baclofeno. Se inicia con dosis de 5 mg/día aumentando progresivamente hasta 20 mg tres veces/día lo que ha demostrado disminuir las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, acelerar el vaciamiento gástrico provocando una franca mejoría sintomática [20]. También se ha mostrado útil en la reducción de los episodios de reflujo no ácido. Su uso se encuentra limitado dado los frecuentes efectos adversos (confusión, mareos, somnolencia, temblor). Los nuevos agonistas GABA-B como el lesogaberan y el arbaclofen tienen menor efecto sobre el sistema nervioso y pueden convertirse en el futuro en el tratamiento de elección en estos pacientes [21].

Falta de adherencia al tratamiento
Secreción nocturna de ácido
Pirosis funcional – hipersensibilidad esofágica
Reflujo no ácido o débilmente ácido
Diferencias genotípicas
Comorbilidades
Esofagitis eosinofílica, esofagitis por medicamentos, esofagitis infecciosa

Tabla 1.
Causas de fallo en el tratamiento con IBP

Las diferencias genotípcas a nivel individual que llevan a diferentes velocidades de metabolización de los IBP es otro aspecto a ser considerado, aunque su búsqueda al día de hoy está restringido a estudios de investigación y no se realiza en la práctica diaria. Los IBP son metabolizados a nivel hepático por las enzimas del citocromo P2C19. Se han descrito al menos 2 modificaciones o polimorfismos del gen que codifica al citocromo P2C19 lo que da lugar a enzimas con diferente grado de actividad [22]. En función de estos polimorfismos pueden clasificarse a los individuos en metabolizadores rápidos y metabolizadores lentos. Aunque las diferencias genotípicas parecen ser poco frecuentes pueden ser un factor clave en la no respuesta al tratamiento. Los pacientes que metabolizan rápidamente los IBP presentan menor eficacia en la supresión ácida por lo tanto menos resolución de los síntomas y menos cicatrización de la esofagitis. En cambio, los metabolizadores lentos presentan un efecto más prolongado de la supresión ácida debido a mayor biodisponibilidad del IBP. El fenotipo de metabolizador lento es más frecuente en los países asiáticos (20% de la población de Japón), sin embargo, es raro este polimorfismo en caucásicos (2%-6%) [23].

La presencia de comorbilidades en pacientes con ERGE refractario debere ser un factor ha considerar. Un estudio realizado en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Sao Paulo mostró que 87% de las personas con ERGE de 55 años o más presentaban otras patologías asociadas [24]. Las más frecuentes fueron hipertensión, obesidad, dislipemia, depresión, diabetes y artrosis. Los múltiples fármacos utilizados por estos pacientes junto con alteraciones en la sensibilidad visceral pueden ser factores que contribuyan a la falta de respuesta terapéutica. Los fármacos comúnmente utilizados en estas patologías como los AINE, metformina, enalapril, sibutramina, fluoxetina y estatinas pueden causar diversos efectos adversos en la esfera digestiva como náuseas, vómitos y dolor abdominal lo que puede llevar al fracaso terapéutico de los IBP. Otro elemento para tener en cuenta es la posibilidad de una esofagitis secundaria a medicamentos (fundamentalmente en adultos mayores) que puede verse en el consumo habitual de alendronato, potasio, naproxeno, tetraciclina, hierro entre otros y que lleven a la persistencia de síntomas a pesar de un correcto uso de los IBP [25].

La esofagitis eosinofílica, trastorno cuya prevalencia viene en aumento, puede manifestarse con los síntomas clásicos de la ERGE no obteniendo respuesta al uso de IBP. Suele ser más frecuente en pacientes jóvenes de sexo masculino con terreno atópico (asma, dermatitis, alergias alimentarias) [26,27]. Ante la sospecha de esta patología debe realizarse VGC que puede mostrar dentro de los hallazgos más frecuentes, exudados algodonosos blanquecinos, múltiples anillos concéntricos, surcos longitudinales, aunque en un alto porcentaje no se observan alteraciones [28]. Por lo tanto, el diagnóstico definitivo se realiza mediante la toma de múltiples biopsias de los tres tercios esofágicos y la presencia de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento en la histología. La exclusión de alérgenos de la dieta, el uso de corticoides inhalados (fluticasona) y la budesonida vía oral son los tratamientos de base de esta enfermedad [26].

Manejo del paciente refractario a IBP

Debe iniciarse el manejo de estos pacientes asegurando mediante la anamnesis un apego adecuado al tratamiento instituido, ya sea en cuanto a la dosis, la hora de administración así como el tiempo necesario del tratamiento. Una vez excluida la falta de adherencia debe aumentarse la dosis de IBP a dos veces al día (30 minutos antes del desayuno y 30 minutos antes de la cena). En caso de no respuesta puede optarse por cambiar a otro IBP. Cuando sean los síntomas nocturnos los que predominan puede utilizarse un antagonista H2 por la noche recordando que producen taquifilaxia por lo que su uso intermitente o a demanda es recomendado. En caso de que el paciente permanezca sintomático se recomienda la realización de una VGC, de este modo se podrá descartar patologías como la úlcera péptica, cáncer, esofagitis por medicamentos, esofagitis eosinofílica y más raramente estados hipersecretores como el síndrome de Zollinger Ellison. Si los hallazgos endoscópicos son normales se debe proseguir el estudio según la disponibilidad de recursos de cada centro. En caso de ser posible se realizará una impedancio-pH-metría esofágica que podrá determi-

Rev ACAD 2021; 36 (4): 265-270

nar las características físicas del reflujo (gas, líquido, mixto) que junto con la medición del pH establecerán si se trata de un reflujo ácido o débilmente ácido.

Algoritmo de manejo del ERGE refractario

Si la impedanciometría es normal (pirosis funcional) se utilizarán moduladores del dolor (antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), si muestra un reflujo débilmente ácido se usarán agonistas GABA-B (baclofeno, lesogaberan, arbaclofen) o alginatos. El alginato desplaza caudalmente el bolsillo ácido dentro del estómago evitando de esta forma el reflujo del contenido gástrico. Se produce dicha acción debido a que una vez ingerido y gracias al bicarbonato que contiene se desplaza hacia la zona del fundus por encima del bolsillo gástrico produciendo un efecto protector puramente mecánico que dura aproximadamente 4 horas [29,30]. El papel de la cirugía antirreflujo y otros métodos invasivos en la ERGE refractaria es controvertido. Esto se debe, a que tanto la tradicional funduplicatura laparoscópica [31], como métodos más nuevos como la aplicación de energía de radiofrecuencia al esfínter esofágico inferior (Stretta), [32] muestran sus mejores resultados con pacientes que responden efectivamente al uso de IBP, y no presentan la misma eficacia en aquellos con respuestas parciales al mismo, por lo tanto, por el momento su uso debe ser restringido en pacientes sintomáticos y correctamente seleccionados [33]. Un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente [34] comparó la terapia médica convencional versus la cirugía en más de 366 pacientes con diagnóstico de pirosis refractaria. De todos los pacientes incluidos en el estudio, solo 78 presentaban una verdadera pirosis refractaria relacionada con el reflujo. Para ese subgrupo altamente seleccionado, la cirugía fue superior al tratamiento médico para el alívio sintomático (67% para la cirugía versus 28% para el tratamiento médico), lo que demuestra que la cirugia es una alternativa válida cuando el diagnóstico de pirosis refractaria es realizado correctamente.

Por último, la aparición de fármacos como el vonoprazan, que es un potente antisecretor que actúa inhibiendo la unión del potasio a la bomba de protones en la célula parietal gástrica ha mostrado mayor potencia, tiempo de acción más prolongado y la capacidad para bloquear tanto bombas de protones activas como inactivas por lo que pueden transformarse en el futuro cercano en el fármaco de primera línea para los pacientes refractarios al IBP [35].

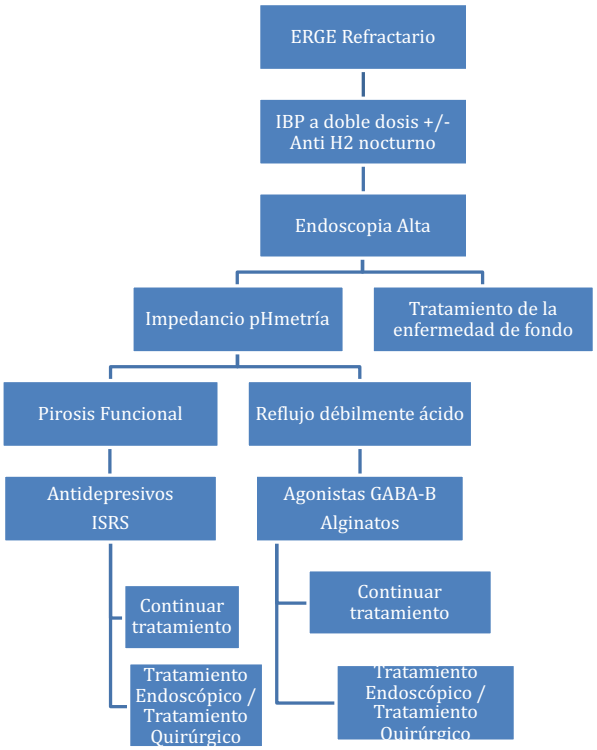

Figura 1.
Algoritmo de manejo del ERGE refractario

BIBLIOGRAFÍA

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal reflux disease: A Global Evidence Based Consensus. Am J Gastroenterol. 2006; 101:1900-20.
2. Holtmann G, Maldonado-López E, Haag S. Heartburn in primary care: problems below the surface. J Gastroenterol. 2004;39:1027-34.
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; 54: 710-17.
4. Salis G. Revisión sistemática: epidemiología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Latinoamérica. Acta Gastroenterol Latinoam 2011; 41: 60-69.
5. Dacoll C, Umpierre V, Tomasso G, et al. Prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Uruguay. Gastroenterol Hepatol. 2012;35(7):460-67.
6. Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton pump inhibitor failure in gastroesophageal reflux disease where next? Alimen Pharmacol Ther 2005;22:79-94.
7. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework?. Am J Gastroenterol. 2002;97(8):1901-09.
8. Hatlebakk JG, Katz PO, Castell DO. Medical therapy. Management of the refractory patient. Gastroenterol Clin North

Am. 1999;28(4):847-60.

9. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in non erosive reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:656-64.

10. Hungin AP, Rubin G, O´Flanagan H. Factors influencing compliance in long term proton pump inhibitor therapy in general practice. BR J, Gen Pract 1999;49:463-4.

11. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108(3):308-29.

12. The Gallup Organization. Gallup Study of Consumers´ Use of Stomach Relief Products. Princeton, NJ: The Gallup Organization, 2000.

13. Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD003244.

14. Wang Y, Pan T, Wang Q, Guo Z. Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD004275. Published 2009 Oct 7.

15. Hammer J, Schmidt B. Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:1105-10.

16. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of non-acid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. Am J Gastroenterol 2008;103:2685–93.

17. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastro esophageal reflux. Gastroenterology 1981;80:285-91.

18. Nguyen TM, Eslick GD. Systematic review: The treatment of noncardiac chest pain with antidepressants. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:493-500.

19. Boeckxstaens GE. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(2):149-160.

20. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, et al. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Gut 2002;50:19-24.

21. Cossentino MJ, Mann K, Armbruster SP, et al. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux--a randomised prospective study. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(9):1036-44.

22. Dammann HG, Fuchs W, Richter G, et al. Lansoprazole versus omeprazole: influence on meal-stimulated gastric acid secretion. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:359-64.

23. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N. Individualized therapy for gastroesophageal reflux disease: Potential impact of pharmacogenetic testing based on CYP2C19. Mol Diagn Ther 2012;16:223-34.

24. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, et al. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital. Clinics. 2009;64:785-90.

25. Abid S, Mumtaz K, Jafri W, et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. Endoscopy. 2005 Aug;37(8):740-4.

26. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United Euro¬pean Gastroenterol J 2017; 5: 335-358.

27. Arias A, Pérez-Martínez I, Tenías JM, et al. Systematic review with meta-analysis: The incidence and prevalence of eosi¬nophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 3-15.

28. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, et al. Idio¬pathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. Schweiz Med Wochenschr 1994; 124: 1419-29.

29. Williams DL, Haigh GG, Redfern JN. The symptomatic treatment of heartburn and dyspepsia with Liquid Gaviscon: a multicentre general practitioner study. J Int Med Res. 1979;7(6):551-5.

30. W.O. Rohof, R.J. Bennink, A.J. Smout, et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013 Dec;11(12): 1585-91.

31. Hatlebakk JG, Zerbib F, Bruley des Varannes S, et al. R; LOTUS Study Group. Gastroesophageal Acid Reflux Control 5 Years After Antireflux Surgery, Compared With Long-term Esomeprazole Therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(5):678-85.e3.

32. Fass R, Cahn F, Scotti DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. Surg Endosc. 2017;31(12):4865-82.

33. Pérez de la Serna J, Ruiz de León A, Sevilla Mantilla C. Resistencia al tratamiento en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Revista Asociación Castellana de Aparato Digestivo. 2007; 1:17-26.

34. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. N Engl J Med. 2019;381(16):1513-23.

35. Yang X, Li Y, Sun Y, et al. Vonoprazan: A Novel and Potent Alternative in the Treatment of Acid-Related Diseases. Dig Dis Sci. 2018;63(2):302-311.

CASO
CLÍNICO

Rev ACAD 2021; 36 (4): 271-273

COLESTASIS EN UN LACTANTE CON SÍFILIS CONGÉNITA: REPORTE DE CASO

CHOLESTASIS IN A BABY WITH CONGENITAL SYPHILIS: CASE REPORT

L. Casas-Guzik, F. Monge-Urrea, K. Ignorosa-Arellano, A. Loredo-Mayer, J. Cadena-León, F. Zárate-Mondragón, E. Toro-Monjaráz, E. Montijo-Barrios, R. Cervantes-Bustamante, J. Ramírez-Mayans

Instituto Nacional de Pediatría de México

RESUMEN

El síndrome colestásico debe sospecharse en todo lactante mayor de 2 semanas de vida que presente acolia, coluria y/o hepatomegalia. Dentro de su etiología, la principal a descartar es la atresia de vías biliares debido a que el pronóstico depende en gran medida de la rapidez de su diagnóstico. Sin embargo, existen otras causas no tan comunes como la sífilis congénita, infección por Treponema pallidum adquirida vía trasplacentaria cuyas afecciones más destacadas incluyen lesiones mucocutáneas, rinitis, linfadenopatía, periostitis, anemia, leucopenia o leucocitosis, trombocitopenia, síndrome nefrótico, hepatoesplenomegalia y colestasis con elevación de enzimas hepáticas en el 10% de los casos [7,8].

PALABRAS CLAVE: colestasis, síndrome colestásico, sífilis congénita, Treponema pallidum

TRABAJO ENVIADO: 9/05/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 19/09/2021

CORRESPONDENCIA:

Lucía Casas-Guzik
Dirección Responsable de la correspondencia:
Instituto Nacional de Pediatría
Av. Insurgentes Sur 3700, Colonia Insurgentes Cuicuilco, Alcaldía Coyoacán
CP 04530, Ciudad de México, México
dra.luciacasasguzik@gmail.com

ABSTRACT

Cholestatic syndrome should be suspected in any infant older than 2 weeks of age with acholia, choluria, and/or hepatomegaly. Within its etiology, the main one to rule out is bile duct atresia because the prognosis mainly depends on the speed of its diagnosis. However, there are other causes that are not as common as congenital syphilis, infection caused by Treponema pallidum, acquired through the placenta, whose clinical features include mucocutaneous lesions, rhinitis, lymphadenopathy, periostitis, anemia, leukopenia or leukocytosis, thrombocytopenia, nephrotic syndrome, hepatosplenomegaly and cholestasis; with elevated liver enzymes in 10% of cases [7,8].

KEYWORDS: cholestasis, cholestatic syndrome, congenital syphilis, Treponema pallidum

INTRODUCCIÓN

Colestasis se refiere a la disminución en la formación y/o excreción de bilis, definida bioquímicamente por una elevación superior a 1 mg/dL de bilirrubina directa (BD) [1,2]. Debe sospecharse en todo lactante con ictericia después de la segunda semana de vida o si hay acolia, coluria o hepatomegalia [2,3]. Conduce a una agregación de sales biliares, bilirrubina y lípidos en el tejido hepático y la sangre, deficiencia de vitaminas liposolubles, insuficiencia hepática y alteraciones

metabólicas [1]. Afecta a 1 de cada 2,500 lactantes [2,3,4] y es la causa más común de trasplante de hígado en la infancia [3]. La atresia de vías biliares (26%) y la hepatitis neonatal idiopática (26%) son las etiologías más frecuentes, seguidas causas infecciosas (12%), nutrición parenteral (6,5%), enfermedades metabólicas (4,4%), deficiencia de α-1 antitripsina (4,1%), hipoxia perinatal (4%), entre otras [4,5].

CASO CLÍNICO

Varón de 1 mes de edad, producto del primer embarazo de padres sanos, no consanguíneos ni endogámicos. Madre de 22 años de edad con ELISA para virus de inmunodeficiencia humana, serología para virus hepatitis B y sífilis negativa a las 5 semanas de gestación. Nació vía vaginal a las 36 semanas, pesó 2.500 g, longitud 42 cm, APGAR 7/9 y presentó ictericia, acolia, coluria y xerosis desde el primer día de vida. Dos semanas después comenzó con rinorrea mucopurulenta. A su llegada a valoración médica, la somatometría reveló 2.600 g (ZS -3.81), 47 cm (ZS -4.66), circunferencia de la cabeza de 33 cm (ZS -3.66), peso para la longitud ZS -0.73. El examen físico reveló ictericia, rinorrea mucopurulenta, hepatomegalia blanda y dermatosis generalizada que afectaba predominantemente palmas y plantas caracterizadas por escamas finas blanquecinas.

Se confirmó síndrome colestásico con BD de 4,47 mg/dL, así como reacción leucemoide y trombocitopenia. El resto del perfil hepático informó ALT 193 U/L, AST 218 U/L, FA 158 U/L, GGT 171 U/L, LDH 642 U/L, TP 11,9 segundos, albúmina 1,8 g/dL y proteínas totales 4,3 g/dL. Se descartaron etiologías no infecciosas. Se solicitó perfil del acrónimo TORCH por compatibilidad clínica con sífilis congénita, confirmada con VDRL y FTA-ABS positivos. El tratamiento incluyó penicilina G durante 14 días, vitaminas liposolubles, triglicéridos de cadena media y fenobarbital con ácido ursodexosicólico por escresión lenta en la gammagrafía de escisión hepática. Durante la evolución presentó lesiones purpúricas y síndrome nefrótico congénito. El perfil hepático y las lesiones dermatológicas mejoraron con el tratamiento.

DISCUSIÓN

A pesar de que en la actualidad la sífilis congénita se considera una enfermedad rara, 1 millón de mujeres embarazadas padecen sífilis en todo el mundo y 460,000 productos gestacionales resultarán en mortinatos, 270,000 en prematuros o de bajo peso al nacer y 270,000 serán asintomáticos [6,7,8].

Figura 1.
Xerosis y periostitis característica de la sífilis congénita

Rev ACAD 2021; 36 (4): 271-273

Las manifestaciones más comunes incluyen lesiones mucocutáneas, rinitis, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, colestasis, periostitis, anemia, leucopenia o leucocitosis, trombocitopenia y síndrome nefrótico [7,8]. El diez por ciento tiene enzimas hepáticas elevadas [8]. Las secuelas más frecuentes son sordera neurosensorial, parálisis cerebral e hidrocefalia [9]. Histológicamente, el treponema promueve una reacción inflamatoria estromal y perivascular que altera la arquitectura lobular y conduce a la escasez de conductos biliares, provocando colestasis desde las primeras semanas de vida [6]. El diagnóstico se confirma con positividad de las pruebas no treponémicas y treponémicas. Todos los niños con evidencia clínica o serológica deben ser tratados con penicilina G [9]. La detección durante el embarazo es importante para reducir los casos de sífilis congénita.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pandita A, Gupta V, Gupta G. Neonatal Cholestasis: A Pandora's Box. Clinical Medicine Insights: Pediatrics. 2018;12:1-6.
2. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. JPGN. 2017;64(1):154-68.
3. Girard M, Lacaille F. Diagnosis of Neonatal Cholestasis. Ann Nestlé. 2008;66:109-20.
4. Ghoshal B, Das A, Mondal T. A Rare Case of Neonatal Cholestasis. J Clin Neonatol 2017;6:34-6.
5. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. BMC Pediatr. 2015;15:192.
6. Franceschini E, Morganti A, Romagnoli V, Albano V, Carnielli V, Catassi C. Neonatal cholestasis in congenital syphilis. Digestive and Liver Disease. 2013;45(4):E308.
7. Deall H, Faust SN, Pelosi E, Fairhurst J, Elliot K, Patel Sl. Congenital syphilis presenting with liver lesions. International Journal of STD & AIDS. 2019;30(1):82-5.
8. Zhang L, Yu M, Zhao X, Gao Y. A case of congenital syphilis hepatitis treated effectively with hyperbaric oxygenation. Int J Clin Exp Med 2018;11(12):13949-51.
9. Arnold SR, Ford-Jones EL. Congenital syphilis: A guide to diagnosis and management. Paediatr Child Health. 2000;5(8):463-69.

CASO
CLÍNICO

Rev ACAD 2021; 36 (4): 274-276

ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO SOBRE ENFERMEDAD DE CROHN ILEAL

SIGNET RING CELL ADENOCARCINOMA OVER CROHN ILEAL'S DISEASE

M. Rodríguez González[1], MA. Mejías Manzano[1], E. Domínguez Ferreras[2], F. Ramírez Esteso[1], JA. García Valverde[1], F. Domper Bardají[1], J. Olmedo Camacho[1]

[1] Servicio de Aparato Digestivo [2] Servicio de Radiodiagnóstico
Hospital General Universitario de Ciudad Real

RESUMEN

El carcinoma de células en anillo de sello es un subtipo raro de adenocarcinoma poco diferenciado y de comportamiento agresivo que se origina en la mucosa gástrica en la mayoría de los casos. No obstante, existen otras localizaciones menos frecuentes como por ejemplo el ileon, donde hasta la fecha se han notificado diez casos a nivel mundial desarrollándose en seis de ellos en el contexto de una enfermedad de Crohn. Presentamos un caso de adenocarcinoma de células en anillo de sello desarrollado sobre una enfermedad de Crohn ileal.

PALABRAS CLAVE: adenocarcinoma de células en anillo de sello, enfermedad de Crohn, íleon, suboclusión intestinal

TRABAJO ENVIADO: 24/06/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 28/11/2021

CORRESPONDENCIA:

María Rodríguez González
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospital General Universitario de Ciudad Real
Calle Obispo Rafael Torija, s/n
13005 Ciudad Real
soymariarg@hotmail.com

ABSTRACT

Signet-ring cell carcinoma is a rare subtype of poorly differentiated adenocarcinoma with aggressive behavior originated in the gastric mucosa in most cases. However, there are other less frequent locations such as the ileum where ten cases have been reported worldwide to this date, six of them developing in the context of Crohn's disease. We present a case of signet ring cell adenocarcinoma developing in ileal Crohn's disease.

KEYWORDS: signet ring cell adenocarcinoma, Crohn disease, ileum, intestinal subocclusion

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias del intestino delgado son poco frecuentes, representando menos del 5% de todos los tumores gastrointestinales. La localización en íleon es inusual (7-17%), siendo el adenocarcinoma (40%) y el tumor neuroendocrino (40%) los tipos histológicos más comunes [1]. Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen un riesgo relativo de hasta 30 veces el de población general de desarrollar tumores malignos en intestino delgado.

El carcinoma de células en anillo de sello es un subtipo raro de adenocarcinoma poco diferenciado muy agresivo que en el 90% de los casos se origina en la mucosa gástrica. Otras localizaciones menos frecuentes son el colon, ovario, próstata o intestino delgado [1,2,3]. Hasta la fecha, se han notificado diez casos con localización en íleon. En seis de ellos, esta neoplasia se desarrollaba en el contexto de una enfermedad de Crohn [3]. Los otros cuatro casos se trataban de adenocarcinomas primarios [2,4,5].

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 73 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia, que consulta en urgencias por cuadro de dolor abdominal, náuseas y vómitos. Al interrogatorio refería molestias gastrointestinales de años de evolución, destacando distensión abdominal y diarrea con empeoramiento en los últimos meses. La radiografía abdominal mostró dilatación de asas de intestino delgado, decidiendo ingreso para estudio de cuadro compatible con suboclusión intestinal. Se realizó un TAC de abdomen en el que se apreció estenosis de un segmento largo de íleon terminal de aspecto fibroso con dilatación pre-estenótica sugiriendo enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn. Se realizó gastroscopia con hallazgo de gastritis crónica con metaplasia intestinal e ileocolonoscopia que identificó una estenosis ulcerada en íleon terminal infranqueable, con mucosa colónica normal. Ante la sospecha clínica, radiológica y endoscópica de enfermedad de Crohn estenosante (A3L1B2), se inician corticoides intravenosos y nutrición parenteral con respuesta parcial. Tras desestimarse intervención en ese momento por el servicio de Cirugía General, se inicia, después de descartar infecciones subyacentes, terapia biológica con anti-TNF (Infliximab). No obstante, se recibe resultado de biopsia de íleon que informa de adenocarcinoma de células en anillo de sello, suspendiéndose corticoides y siguiente dosis de Infliximab. Se realiza enteroRM (**figura 1**) en la que se apreciaron múltiples estenosis cortas proximales a la estenosis larga en íleon terminal propias de la Enfermedad de Crohn, presentando la de mayor longitud focos sugestivos de neoplasia. Tras estudio de extensión negativo salvo adenopatías locorregionales (TC de tórax, PET-TC y gammagrafía ósea), la paciente es intervenida realizándose resección de 50 cm íleon terminal y hemicolectomía derecha con anastomosis primaria. La pieza quirúrgica confirmó la presencia de adenocarcinoma de células en anillo de sello con infiltración de grasa y peritoneo visceral (pT4) y metástasis ganglionares regionales además de cambios inflamatorios mucosos. Finalmente, la paciente fallece a los 5 meses del diagnóstico debido a la evolución tórpida postquirúrgica y progresión oncológica.

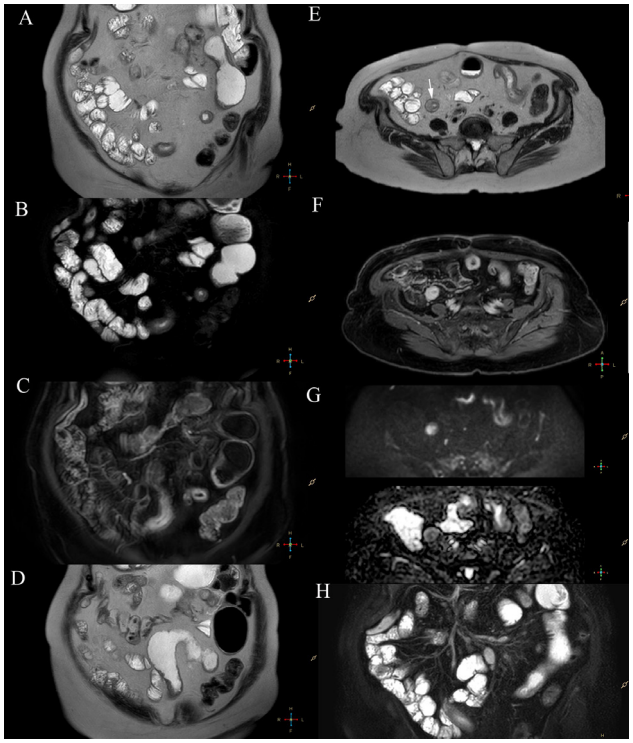

Figura 1.
Imágenes de enteroRM T2 coronal (A y D) y axial (E), SPAIR coronal (B y H), THRIVE postGd coronal (C) y axial (F), y DWI (G; B1000 arriba y mapa de ADC abajo). En las imágenes de la columna de la izquierda se identifican dos segmentos de intestino delgado con paredes engrosadas que captan contraste de forma estratificada (imagen C) y causan estenosis con un segmento de asa normal ectásico interpuesto (imagen D). En la imagen B podemos comprobar la existencia de edema intramural en uno de los segmentos (lateral izquierdo del paciente) que en el segmento más distal (central en la imagen) presenta depósito graso en el espesor de la pared, indicativo de cronicidad. En la columna de la derecha podemos ver dos asas intestinales de paredes engrosadas de comportamiento diferenciado; la localizada en fosa iliaca izquierda presenta engrosamiento simétrico (E), restricción de la difusión lineal (G) y capta de forma transmural (F). El asa visible en corte trasversal en la fosa iliaca derecha (flecha blanca en E) presenta un engrosamiento muy asimétrico, mayor hacia el lateral, con captación preferente hacia el lado más engrosado y restricción de la difusión nodular sobre la zona de engrosamiento asimétrico que se asocia a la presencia de adenopatías perivasculares en el meso (H). El foco de engrosamiento anómalo señalado con la flecha correspondió a adenocarcinoma de células en anillo de sello sobre EII tipo Crohn de larga evolución con signos de actividad.

Rev ACAD 2021; 36 (4): 274-276

DISCUSIÓN

El adenocarcinoma en intestino delgado es más frecuente en pacientes con enfermedad de Crohn de larga evolución (>10 años), con un riesgo acumulado del 0,2%. La inflamación crónica, el uso de inmunosupresores y biológicos y la alteración de la microbiota se han señalado como posibles responsables. Igualmente, el subtipo de células en anillo de sello de localización ileal es más frecuente en estos pacientes, existiendo 6 casos descritos. Como en nuestro caso, uno de ellos presenta diagnóstico simultaneo de enfermedad inflamatoria intestinal y de esta neoplasia. Sin embargo, existen cuatro casos descritos de este tumor como primario sin patología intestinal [2,4,5].

La manifestación clínica más usual es la obstrucción intestinal y puede simular una enfermedad de Crohn de debut o una recurrencia en pruebas de imagen y en estudios endoscópicos.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del segmento intestinal que alberga el tumor, así como linfadenectomía. El valor de la quimioterapia adyuvante aún no se ha dilucidado. Desafortunadamente, el tratamiento es poco exitoso al tratarse de una neoplasia agresiva que se diagnostica en estadio avanzado, presentando metástasis en ganglios linfáticos locorregionales en todos los casos publicados. La supervivencia global es inferior a 15 meses [2,3,4,5].

Por tanto, aunque se trata de una neoplasia infrecuente, debe tenerse presente por sus implicaciones pronosticas, tanto en pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn de debut como en aquellos con recurrencia de la enfermedad y mala respuesta al tratamiento médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barsouk A, Rawla P, Barsouk A, Thandra KC. Epidemiology of Cancers of the Small Intestine: Trends, Risk Factors, and Prevention. Med Sci [Internet]. 17 de marzo de 2019 [citado 18 de enero de 2021];7(3). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473503/. https://doi.org/10.3390/medsci7030046.
2. Dogan S, Celikbilek M, Eroglu E, Yagbasan A, Sezgin GC, Gursoy S, et al. Signet ring cell carcinoma mimicking ileal Crohn's disease. Gastroenterol Insights. 28 de junio de 2013;5(1): e2-e2. https://doi.org/10.4081/gi.2013.e2.
3. Hammami MB, Aboushaar R, Musmar A, Azhar M. Ileal Signet Ring Cell Carcinoma Masked by Crohn Disease. Ochsner J. 2020;20(3):323-5. https://doi.org/10.31486/toj.19.0066.
4. Díaz-Sánchez A, Riesco JM, Moya E, González MR, Rivero M, Manzano R, et al. Carcinoma primario de células en anillo de sello de íleon terminal. Gastroenterol Hepatol. 1 de agosto de 2015;38(7):472-3. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.10.001
5. Deuskar J, Joshi P, Adbe U, Railkar A. Signet Ring Cell Carcinoma Of The Ileum – A Case Report And Review Of Literature. Internet J Surg [Internet]. 31 de diciembre de 2009 [citado 18 de enero de 2021];25(1). Disponible en: https://ispub.com/IJS/25/1/316

CASO
CLÍNICO

Rev ACAD 2021; 36 (4): 277-280

LINFOMA DEL MANTO DE LOCALIZACIÓN GASTROINTESTINAL: REVISIÓN DE UN CASO

GASTROINTESTINAL MANTLE LINFOMA: A CASE REVIEW

AM. Montero Moretón[1], F. Santos Santamarta[1], Jl. Martín Serradilla[2], E. González de Castro[1], LF. Aguilar Argeñal[1], D. Robles de la Osa[1], L. Cabezudo Molleda[2], S. Maestro Antolín[1], AG. Pérez Millán[1]

[1] Servicio de Aparato Digestivo [2] Servicio de Medicina Interna
Complejo Asistencial Universitario de Palencia

RESUMEN

La localización extraganglionar digestiva del linfoma del manto (o poliposis linfomatosa múltiple) no es excepcional, presentándose como localización primaria hasta en un 9% de los casos de dicho linfoma. Se caracteriza por afectación principalmente del colon seguido de íleon, describiéndose endoscópicamente lesiones polipoides distribuidas a lo largo de uno o más segmentos del tracto gastrointestinal. Clínicamente destacan síntomas generales (astenia y pérdida ponderal) y dolor abdominal. El tratamiento actual consiste en inmunoquimioterapia, siendo el pronóstico desfavorable en la mayor parte de los pacientes. Presentamos el caso de un paciente de 54 años cuyo diagnóstico se realizó mediante estudios endoscópicos a pesar de tener ya un estadio evolucionado con afectación multinivel.

PALABRAS CLAVE: linfoma del manto, endoscopia, poliposis

ABSTRACT

The extranodal digestive location of mantle lymphoma (or multiple lymphomatous polyposis) is not exceptional, presenting as a primary location in up to 9% of cases of said lymphoma. It is characterized by the main involvement of the colon followed by the ileum, endoscopically describing polypoid lesions distributed along one or more segments of the gastrointestinal tract. Clinically, general symptoms (asthenia and weight loss) and abdominal pain stand out. Current treatment consists of immunochemotherapy, with an unfavorable prognosis in most patients. We present the case of a 54-year-old patient whose diagnosis was made through endoscopic studies despite already having an evolved stage with multilevel involvement.

KEYWORDS: mantle lymphoma, endoscopy, polyposis

TRABAJO ENVIADO: 25/07/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 24/11/2021

CORRESPONDENCIA:

Ángela Martina Montero Moretón
Dirección Responsable de la correspondencia:
Av. Donantes de Sangre, 0 S N
34005 Palencia
angela.monteromoreton@gmail.com

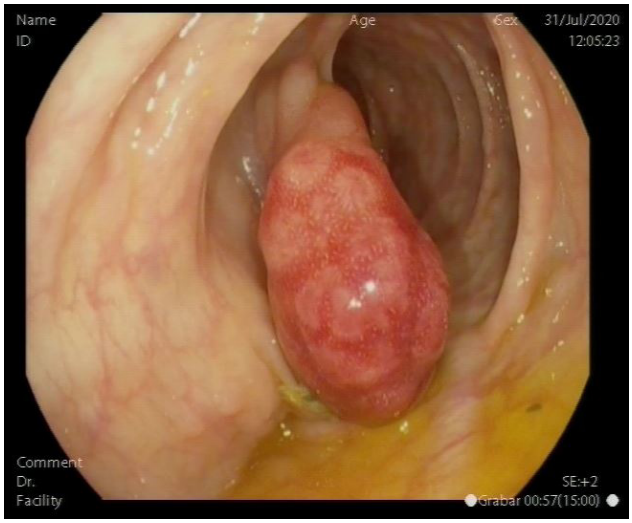

Figura 1.

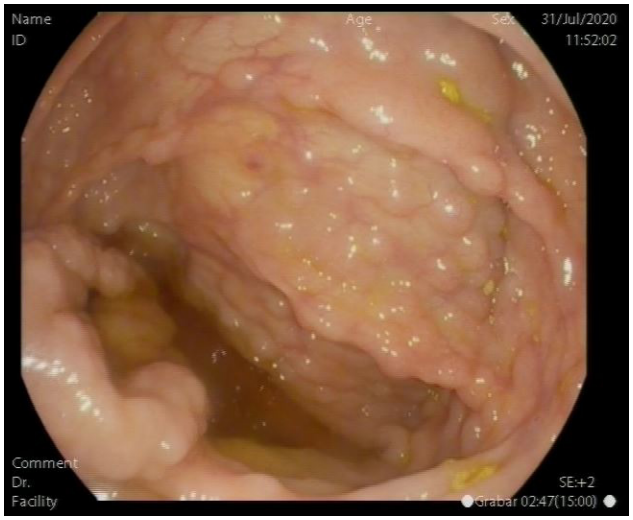

Figura 2.

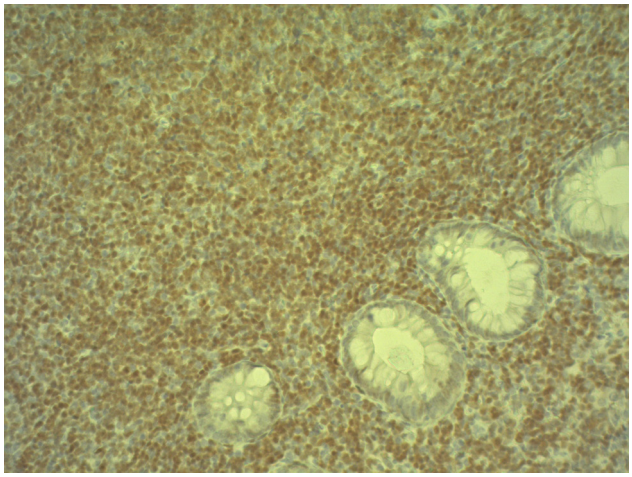

Figura 3.

Figura 4.

INTRODUCCIÓN

La localización extraganglionar digestiva del linfoma del manto (o poliposis linfomatosa múltiple) no es excepcional, presentándose como localización primaria hasta en un 9% de los casos de dicho linfoma. Presentamos un caso de paciente de 54 años en seguimiento por la Unidad de Diagnóstico Rápido de Medicina Interna con diagnóstico final de linfoma de células del manto cuyo diagnóstico se realizó mediante estudios endoscópicos a pesar de tener ya un estadio evolucionado con afectación multinivel.

CASO CLÍNICO

Varón de 54 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes médicos relevantes, derivado a la Unidad de Diagnóstico Rápido (UDR) de Medicina Interna por clínica de 3-4 meses de evolución de sudoración nocturna, pérdida ponderal de 5-6 kg a expensas de dieta y ferropenia por lo que se encuentra en tratamiento con hierro oral, no habiéndose objetivado sangrado macroscópico digestivo.

En analítica de sangre se evidencia únicamente anemia ferropénica (Hb 9.8 g/dl), con resto de parámetros dentro de la normalidad y ausencia de alteración de marcadores tumorales; la prueba de sangre oculta resulta positiva.

Rev ACAD 2021; 36 (4): 277-280

Se realiza gastroscopia visualizándose pliegues eritematosos de aspecto y eritematosos, pólipo antral de 15 mm con área central ulcerada que se biopsia y duodenitis erosiva; se toma muestra para detección de H.Pylori que resulta positiva, administrándose posteriormente tratamiento erradicador sin complicaciones. En la colonoscopia se objetiva pólipo en colon izquierdo pediculado de 40mm de aspecto congestivo (**Figura 1**) que se biopsia y en colon derecho destacan innumerables lesiones polipoides milimétricas sugestivas endoscópicamente de poliposis serrada, tapizando la totalidad de la mucosa hasta ciego (**Figura 2**).

El análisis de las muestras gástricas y colónicas mostró hallazgos fenotípicos e inmunohistoquímicos de linfoma B (CD20 y CD79a positivos) con pequeños linfocitos atípicos y tinción nuclear para ciclina D1 (**Figura 3**) compatible con el diagnóstico de linfoma del manto gastrointestinal. Tras el resultado histológico se realizó estudio de extensión, tratándose de un linfoma de células del manto multicéntrico estadio IVB con afectación ganglionar supra e infradiafragmática, tubo digestivo, médula ósea y partes blandas con masa bulky mesentérica de más de 15 cm en TAC abdominopélvico (**Figura 4)**.

Se inició tratamiento por parte de Hematología con esquema R-CHOP/R-DHAP con remisión completa y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPSE). El paciente presenta en la actualidad buena evolución clínica, permaneciendo en seguimiento estrecho por el Servicio de Hematología.

DISCUSIÓN

El linfoma del manto constituye aproximadamente un 7% de los linfomas no-Hodgkin en Estados Unidos y Europa, presentando una incidencia de 4 a 8 casos por millón de personas anualmente [1]. Afecta principalmente a varones mayores de 50 años, con una edad media en torno a los 60 años [2].

Desde el punto de vista inmunohistoquímico se define por la aparición de una población monoclonal de la línea B que expresa los marcadores CD19, CD20, CD5, expresión de inmunoglobulina M y FMC7 y sobreexpresión de ciclina D1 asociada a la presencia de la translocación t (11;14), siendo CD3, CD10 y CD23 negativos [3].

El tracto gastrointestinal es una localización extraganglionar frecuente del linfoma del manto. Constituye el 9% de las localizaciones primarias de dicho linfoma, con afectación principal del colon seguido del íleon y con menor frecuencia del estómago y del duodeno. La poliposis linfomatosa es la forma de presentación más común, por lo que esta entidad debe considerarse como diagnóstico diferencial en pacientes con poliposis colónica, siendo las biopsias la clave en el diagnóstico de dicha patología.

Endoscópicamente, se caracteriza por lesiones polipoides que pueden ser milimétricas o de hasta varios centímetros, distribuidas a lo largo de uno o más segmentos del tracto gastrointestinal, con mucosa circundante de características normales. Debe realizarse valoración de íleon terminal, pudiendo objetivarse tumor o masa polipoide que puede ser el foco inicial y principal de la enfermedad en torno a un 40% de los casos; la presencia de masa a nivel rectal es infrecuente (6%). La afectación gástrica se caracteriza por grandes pliegues cerebroides con o sin presencia de pólipos [4].

El intervalo entre la aparición de síntomas y el diagnóstico es de 5 meses de media aproximadamente; tan solo un 10% de los pacientes con poliposis linfomatosa permanencen asintomáticos. La clínica más frecuente es el dolor abdominal (65%), seguido de diarrea y hematoquecia. Síntomas generales como pérdida ponderal y astenia se objetivan hasta en un 80% de los casos, siendo la clínica obstructiva muy infrecuente [5].

El tratamiento actual consiste en inmunoquimioterapia de dosis intensificada, seguida de un autotrasplante de células madre [6].

El linfoma de células del manto tiene uno de los pronósticos más desfavorables de todos los subtipos de linfoma no Hodgkin, con una mediana de supervivencia menor de 3 años. Los factores de mal pronóstico incluyen deterioro del estado general basal y comorbilidades, afectación de múltiples localizaciones extraganglionares, edad mayor de 70 años, niveles elevados de lactato deshidrogenasa e infiltración de la médula ósea [7].

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnold S Freeman, Jon C Aster. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of mantle cell lymphoma - UpToDate [Internet], last update Aug 2019.
2. Li M, Zhang S, Gu F, Xiao W, Yao J, Chao K, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of primary gastrointestinal lymphoma: a 22-year experience from South China. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7:2718–28.
3. Poves Francés C, Baki W, Loscos Valerio JM, et al. Afectación de tracto digestivo por linfoma de células del manto: aspecto endoscópico. Rev Esp Enfermedades Dig. 2010;102:393-5.

4. Ruskone-Fourmestraux A, Delmer A, Lavergne A, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. Groupe D'etude des Lymphomes Digestifs. Gastroenterology 1997;112:7–16.

5. Ruskone-Fourmestraux A, Audouin J: Primary gastrointestinal tract mantle cell lymphoma as multiple lymphomatous polyposis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010. 24:35-42

6. Hoster E, Metzner B, Forstpointner R, Pfreundschuh M, Trümper L, Hallek M, et al. Autologous stem cell transplantation and addition of rituximab independently prolong response duration in advanced stage mantle cell lymphoma. (ASH Annual Meeting Abstracts) Blood. 2009;114(22):880.

7. Waisberg, J., Anderi, A.d.V., Cardoso, P.A.S. et al. Extensive colorectal lymphomatous polyposis complicated by acute intestinal obstruction: a case report. J Med Case Reports 2017: 11, 190.

CASO
CLÍNICO

Rev ACAD 2021; 36 (4): 281-283

PROCTITIS ACTÍNICA SOBRE HEMORROIDES TRATADA MEDIANTE LIGADURA ENDOSCÓPICA CON BANDAS. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

RADIATION PROCTITIS AND CONCOMITANT HEMORRHOIDS TREATED WITH ENDOSCOPIC BAND LIGATION. CASE REPORT

I. Maestro Prada, EM. Quintanilla Lázaro,
L. Ramón Rábago Torre, JL. Castro Urda

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Severo Ochoa

RESUMEN

La proctitis actínica es una complicación frecuente en pacientes que han recibido radioterapia como tratamiento de neoplasias pélvicas. El tratamiento endoscópico de la proctitis actínica crónica más frecuentemente utilizado como primera línea es la coagulación con argón, siendo una opción segura y efectiva. Existe poca evidencia científica acerca del manejo de la proctitis actínica sobre hemorroides. Presentamos el caso de un paciente tratado con radioterapia por un adenocarcinoma de próstata.

Posteriormente comienza con rectorragia abundante que condiciona anemia secundaria. En la colonoscopia se objetiva proctitis actínica sobre pedículo hemorroidal (hemorroides internas grado II). Se realizó tratamiento endoscópico con argón plasma, sin respuesta, por lo que se decidió realizar ligadura de pedículos hemorroidales afectados. Tras tres sesiones los episodios de rectorragia disminuyeron y por consiguiente la anemia se corrigió. Presentamos por tanto la ligadura endoscópica con bandas como un tratamiento eficaz de la proctitis actínica refractaria sobre un pedículo hemorroidal.

PALABRAS CLAVE: proctitis actínica, refractaria, ligadura endoscópica con bandas.

TRABAJO ENVIADO: 10/08/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 06/12/2021

CORRESPONDENCIA:

Isabel Maestro Prada
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospital Universitario Severo Ochoa
Av. de Orellana, s/n
28911 Leganés, Madrid
isabelmaestroprada@gmail.com

ABSTRACT

Radiation proctitis is a known complication following radiotherapy for pelvic malignancy. Endoscopic management of chronic proctitis with argon plasma coagulation (APC) is a safe, well-tolerated and effective treatment option.

Our case report is a man with a medical history of prostate adenocarcinoma and chronic radiation proctitis. He maintained rectal bleeding daily and secondary anemia. In the endoscopy we observed radiation proctitis over the hemorrhoids (grade II). He was initially treated with APC with no response, so we perform en-

doscopic band ligation.

After three sesions rectal bleeding and anaemia improved.

In our case, endoscopic band ligation was an effective treatment of chronic radiation proctitis and concomitant hemorrhoids refractory to APC.

KEYWORDS: radiation proctitis, refractory, endoscopic band ligation.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia pélvica es utilizada de manera frecuente para el tratamiento de las neoplasias; especialmente próstata, recto y cervix. La proctitis actínica es una complicación conocida de la radioterapia pélvica. Cabe distinguir entre proctitis actínica aguda, aquella que aparece inmediatamente tras el comienzo de la radioterapia con resolución en un periodo de tres meses; y la proctitis actínica crónica, que puede presentarse como una prolongación de la forma aguda o bien aparecer en pacientes que no han presentado la forma aguda, unos tres meses tras finalizar la radioterapia (media 8-12 meses tras fin de la radioterapia) [1]. La proctitis actínica crónica se presenta con una frecuencia estimada en torno al 5% en las series actuales [2]. Las herramientas terapéuticas de las que disponemos para su manejo incluyen tratamiento médico mediante la aplicación de formalina y enemas de sucralfato [2,3]. Desde el punto de vista endoscópico la electrocoagulación con argón-plasma es una opción segura y eficaz y por tanto de elección. Además, cabe destacar la utilidad de la cámara hiperbárica para el manejo de estos pacientes [3].

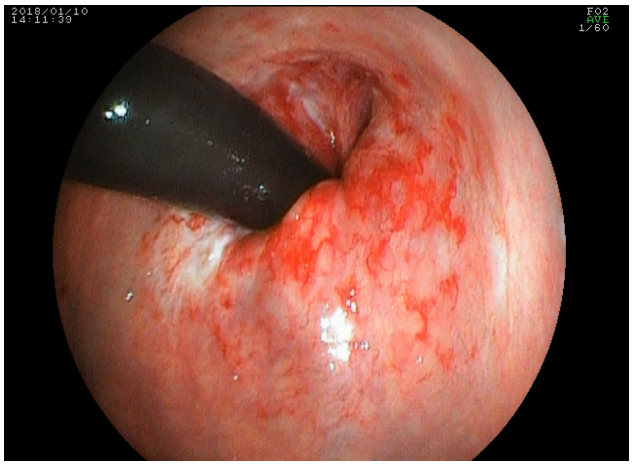

Figura 1.

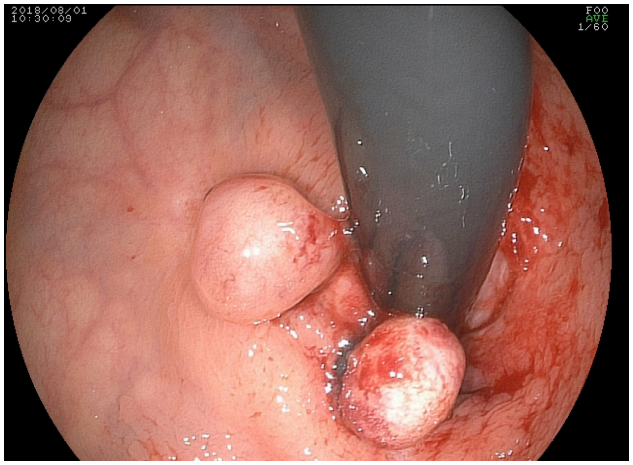

Figura 2.

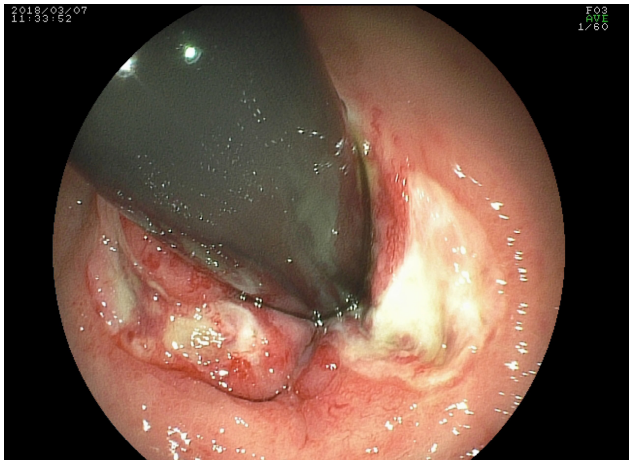

Figura 3.

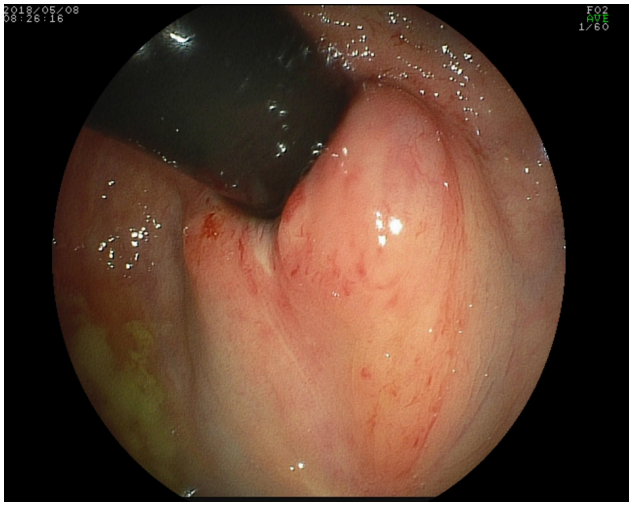

Figura 4.

Rev ACAD 2021; 36 (4): 281-283

El tratamiento de la proctitis actínica concomitante con hemorroides supone un resto dado que existe poca evidencia comparando las distintas opciones terapéuticas. Además, el prolapso de la mucosa afectada sobre los plexos hemorroidales parece incrementar el sangrado [4].

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente de 67 años con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, sin otros antecedentes de interés. Tras recibir tratamiento radioterápico, comienza con rectorragia mantenida con anemización secundaria.

Se realiza colonoscopia en la cual se objetiva proctitis actínica sobre los pedículos hemorroidales proximales a línea pectínea, grado II (**figura 1**). Se realizan varias sesiones de coagulación con argón plasma, persistiendo rectorragia a diario y anemia con requerimientos de hierro endovenoso. Decidimos por tanto realizar ligadura endoscópica sobre las hemorroides afectadas (**figura 2**). Tras la primera sesión, la clínica mejoró durante una semana, reapareciendo la rectorragia después y persistiendo anemia. A los dos meses se realiza una sigmoidoscopia de control, objetivándose úlceras post-banding por lo que no se realiza ninguna terapéutica (**figura 3**). A los cuatro meses tras la endoscopia inicial se repite nuevamente objetivándose área cicaricial junto a la que se identifica mucosa eritematosa petequial sobre pedículo hemorroidal, por lo que se procede de nuevo a realizar ligadura con bandas. A partir de esta sesión los episodios de rectorragia aperecen de manera aislada, corrigiéndose cifras de hemoglobina sin necesidad de aportes. Se realizan un total de cinco sesiones, con colocación de bandas en pedículos hemorroidales con áreas de proctitis residual (**figura 4**).

Dado que la clínica del paciente desaparece y las cifras de hemoglobina permanecen estables se decide no realizar más sesiones. Se realiza seguimiento clínico y analítico por si precisase reanudar tratamiento endoscópico. La tolerancia al tratamiento fue buena, sin complicaciones inmediatas ni a largo plazo.

DISCUSIÓN

La proctitis actínica crónica es una complicación que aparece con relativa frecuencia tras la radioterapia pélvica. El manejo habitual incluye tratamiento médico (formalina, sucralfato) y endoscópico principalmente con coagulación con argón-plasma. El caso presentado tiene la dificultad añadida de presentar proctitis actínica sobre hemorroides, con refractariedad a la coagulación, dado que no existe evidencia acerca de una terapéutica eficaz en estos casos. En nuestro caso, la ligadura con bandas de los pedículos hemorroidales fue una medida eficaz y segura para el tratamiento de la proctitis actínica refractaria a coagulación con argón. Yendo un paso más allá, de acuerdo con otros autores [3], parece razonable llevar a cabo el tratamiento endoscópico de las hemorroides en todos los casos de proctitis actínica con sangrado cuantioso y hemorroides concomitantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nhue L. Do, Deborah Nagle, y Vitaliy Y. Poylin. Radiation Proctitis: Current Strategies in Management. Gastroenterol Res Pract. 2011;2011:917941.
2. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, Feingold DL, Steele SR; Clinical Practice Guidelines Committee of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis. Dis Colon Rectum. 2018 Oct;61(10):1135-1140.
3. Denton AS, Andreyev HJ, Forbes A, Maher EJ. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. Br J Cancer. 2002;87(2):134-143.
4. De Robles MS, Young CJ. Rubber Band Ligation of Hemorrhoids is often a Necessary Complement in the Management of Hemorrhagic Radiation Proctitis. Scand J Surg. 2020 Jun;109(2):108-114.

CASO
CLÍNICO

Rev ACAD 2021; 36 (4): 284-287

RESOLUCIÓN ENDOSCÓPICA DE PERFORACIÓN RECTAL IATROGÉNICA

ENDOSCOPIC RESOLUTION OF IATROGENIC RECTAL PERFORATION

MI. Ramón Ruiz, J. Sola Sánchez, T. Rodríguez López-Salazar, MC. Rodríguez Grau, A. Sánchez Gómez, B. López Viedma

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital del Henares

RESUMEN

Introducción: la perforación iatrogénica del tracto gastrointestinal relacionada con la endoscopia diagnóstica o terapéutica es un evento adverso raro pero grave, que asocia una morbimortalidad significativa. El reconocimiento de los factores de riesgo asociados, el diagnóstico precoz de la perforación y su tratamiento adecuado pueden contribuir a la disminución de la morbimortalidad en estos pacientes.

Caso clínico: mujer de 73 años, sin antecedentes personales relevantes salvo hipertensión arterial e insuficiencia renal leve. Se realiza una colonoscopia diagnóstica por anemia y sangre oculta en heces (SOH) positiva. La colonoscopia mostró como único hallazgo una angiodisplasia milimétrica en ciego con leve sangrado que se trató exitosamente con aplicación de argón plasma (APC). Se intentó sin éxito la retroflexión rectal una sola vez, tras la que se objetivó una perforación de 18 mm a 5 cm del margen anal. Se procedió al cierre inmediato del defecto con 6 clips endoscópicos. Ingresó para vigilancia y tratamiento antibiótico intravenoso y fue dada de alta a las 48 horas sin incidencias.

Conclusión: el cierre endoscópico de una perforación iatrogénica es posible y eficaz. Determinados factores como el tipo y tamaño de la perforación, grado de limpieza colónica, el uso de dióxido de carbono para la insuflación, así como la experiencia del endoscopista y un diagnóstico precoz, pueden contribuir al éxito del tratamiento endoscópico. La cirugía quedaría relegada a casos de fallo endoscópico o deterioro clínico del paciente.

PALABRAS CLAVE: colonoscopia, perforación, clips.

TRABAJO ENVIADO: 20/09/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 07/12/2021

CORRESPONDENCIA:

María Isabel Ramón Ruiz
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospital del Henares. Av. de Marie Curie, 0
28822 Coslada, Madrid
isabelramonruiz@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Iatrogenic perforation of the gastrointestinal tract during diagnostic or therapeutic

endoscopies is a rare but serious adverse event that associated with significant morbidity and mortality. Recognition of associated risk factors, early diagnosis of perforation, and proper treatment can contribute to a reduction in morbidity and mortality in these patients.

Clinical case: 73-year-old woman, with no relevant personal history except hypertension and mild kidney failure. A diagnostic colonoscopy is performed for anemia and positive fecal occult blood test. Colonoscopy showed as the only find a millimeter angiodysplasia in the cecum with slight bleeding that was successfully treated with the application of argon plasma coagulation (APC). Rectal retroflexion was attempted without success, after which a perforation of 18 mm was observed 5 cm from the anal margin. The defect was immediately closed with 6 endoscopic clips. She was admitted for surveillance and intravenous antibiotic treatment and was discharged 48 hours later without incident.

Conclusion: endoscopic closure of an iatrogenic perforation is possible and effective. Certain factors such as the type of perforation, its size, degree of colonic cleaning, the use of carbon dioxide for insufflation, as well as the experience of the endoscopist and an early diagnosis, can contribute to the success of endoscopic treatment. Surgery would be relegated to cases of endoscopic failure or clinical deterioration of the patient.

KEYWORDS: colonoscopy, perforation, clips.

INTRODUCCIÓN

La perforación iatrogénica del tracto gastrointestinal relacionada con la endoscopia diagnóstica o terapéutica es un evento adverso raro pero grave, que asocia una morbimortalidad significativa. La tasa de perforación como complicación de la endoscopia digestiva baja se ha calculado entre el 0.03%-0.8%. Este porcentaje puede alcanzar el 5 % cuando se realizan endoscopias con fines terapéuticos [1].

Determinados factores como sexo femenino, edad avanzada, comorbilidad, antecedentes de cirugía, la presencia de divertículos o la inexperiencia del endoscopista, pueden aumentar el riesgo de perforación [2,3].

Las localizaciones más comunes de perforación en una colonoscopia diagnóstica son el colon sigmoide y la unión rectosigmoidea debido a lesión mecánica directa durante la inserción del endoscopio [4]. Los desgarros mucosos también pueden ocurrir, aunque son menos frecuentes, en el ciego debido a un barotrauma y en recto durante la retroflexión [5,6].

El reconocimiento de los factores de riesgo asociados, el diagnóstico precoz de la perforación y su tratamiento adecuado pueden contribuir a la disminución de la morbimortalidad en estos pacientes [7].

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 73 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 10mg cada 12 horas e insuficiencia renal crónica leve

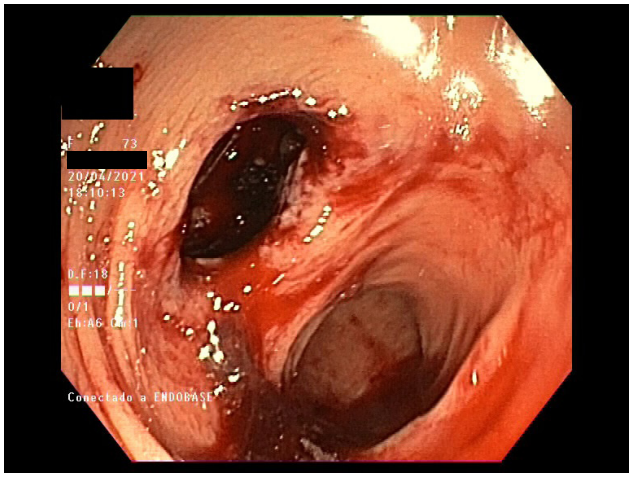

Figura 1.
Perforación rectal tras retroflexión

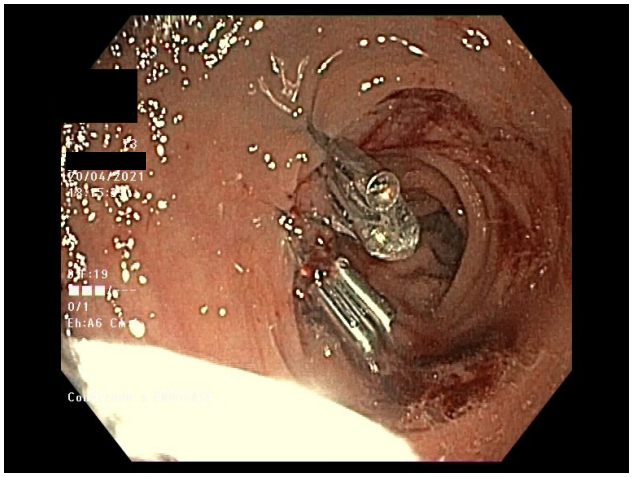

Figura 2.
Sellado endoluminal con clips

Rev ACAD 2021; 36 (4): 284-287

de etiología no filiada. Sin antecedentes de cirugías abdominales. Nunca se había realizado estudios endoscópicos, ni refería antecedentes familiares de interés.

Es derivada a consultas de Digestivo por anemia ferropénica y SOH positiva, por lo que se solicitó una colonoscopia diagnóstica.

Se realizó colonoscopia bajo sedación con propofol, a cargo de endoscopista, progresando sin dificultad por un colon con adecuada preparación colónica (Boston 3+3+3) hasta alcanzar los últimos centímetros del íleon terminal. Como único hallazgo patológico se identificó en el fondo de ciego una angiodisplasia de 3-4 mm con sangrado babeante, que cedió tras coagulación con argón plasma. Se intentó la retroflexión rectal sin éxito una sola vez y al volver a visión directa se detectó sangre fresca y una perforación de 18 mm de diámetro a 5 cm del margen anal (**figura 1**).

Tras detectar la perforación rectal, valorar el estado clínico de la paciente, sin signos de inestabilidad hemodinámica, y la excelente preparación colónica se procedió al cierre inmediato del defecto utilizando un total de 6 clips logrando un adecuado sellado endoluminal (**figura 2**).

La paciente ingresó en el hospital para vigilancia estrecha con dieta absoluta y cobertura antibiótica de amplio espectro intravenosa. Dada la ausencia de clínica no se realización estudios radiográficos. En la analítica de control no se objetivó anemización ni elevación de reactantes de fase aguda.

La paciente permaneció asintomática y hemodinámicamente estable, por lo que se reanudó dieta oral a las 24 horas y fue dada de alta tras 48 horas de ingreso sin incidencias.

DISCUSIÓN

Las perforaciones causadas por colonoscopia son complicaciones poco frecuentes, aunque graves. Los mecanismos básicos descritos por los que se producen las perforaciones son por lesión mecánica directa sobre la pared colónica con la punta del endoscopio; barotrauma por la excesiva insuflación y procedimientos terapéuticos como polipectomia o coagulación con argón plasma. La retroflexión rectal es considerada un parte esencial de la colonoscopia por su capacidad de detectar lesiones que no se verían en visión directa. Asocia una baja tasa de perforación, incluso en manos de endoscopistas experimentados. Determinadas circunstancias como antecedente de radioterapia, enfermedad inflamatoria intestinal o reservorio ileoanal, podrían aumentar el riesgo de perforación, por lo que esta maniobra estaría relativamente contraindicada en dichas situaciones [6,8].

El tratamiento de las perforaciones iatrogénicas del colon es controvertido y no hay evidencia científica de la mejor opción terapéutica debido a la escasez de estudios de alta calidad [1,7,9].

La Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) recomienda que se considere el cierre endoscópico según el tipo de perforación, su tamaño, experiencia del endoscopista y de los accesorios disponibles en ese momento. La tasa de éxito técnico y clínico utilizando clips u over the scope clip (OTSC) es del 93%-89%, respectivamente, y son más efectivos cuando el cierre de la perforación se realiza de forma inmediata. Se ha descrito que el cierre con clips es más efectivo para el cierre de perforaciones menores de 10 mm. [1,10].

Después del cierre de una perforación iatrogénica mediante un método endoscópico, la ESGE recomienda que el tratamiento adicional se base en el estado clínico del paciente. Se recomienda ingreso hospitalario, reposo intestinal, antibióticos intravenosos de amplio espectro y seguimiento clínico multidisciplinario (endoscopistas, cirujanos y médicos de cuidados intensivos) estrecho con especial atención a los signos de sepsis y peritonitis que podrían conducir a un manejo quirúrgico urgente [1].

En nuestro caso, la causa del traumatismo rectal no fue del todo evidente. La paciente no presentaba factores que aumentaran el riesgo de perforación ni se describió un procedimiento técnicamente complejo, salvo por cierta resistencia en la maniobra de retroflexión, lo que en base a otros autores, [6] ésta podría ser un indicador de perforación.

Con este caso queremos resaltar la importancia de detectar la perforación de forma precoz durante el procedimiento y el cierre endoscópico inmediato, que de acuerdo con la literatura, [1,10,11] minimizaría el riesgo de contaminación fecal y la necesidad de cirugía.

Se optó por utilizar clips hemostáticos, pese al tamaño de la perforación (18 mm), en lugar de OSTC, por ser el método con el que el endoscopista tenía más experiencia. Creemos importante que ante una complicación como perforación o sangrado, el endoscopista utilice la técnica o método endoscópico con el que tenga mayor experiencia y/o seguridad con su uso.

La adecuada preparación del colon y el uso de dió-

xido de carbono para la insuflación fue decisiva para intentar el tratamiento endoscópico y lograr un buen resultado sin necesidad de cirugía.

En el caso de perforación iatrogénica casi siempre se requiere hospitalización. Sin embargo, en pacientes seleccionados con perforación iatrogénica tratados endoscópicamente que permanecen asintomáticos podría ser dados de alta manteniendo un seguimiento estrecho [1]. En nuestro caso, se decidió vigilancia estrecha hospitalaria, antibioterapia y dieta absoluta aunque en base al éxito del cierre endoscópico y el estado clínico de la paciente, el alta podría haber sido valorada.

Tras lo expuesto, y de acuerdo con otros autores [6,10], queremos señalar que la resolución endoscópica de una perforación rectal iatrogénica es posible y eficaz. El cierre con clips u OTSC debería intentarse después una perforación iatrogénica tras valorar determinados factores que podrían contribuir al éxito clínico y técnico, como el tipo y tamaño de la perforación y grado de limpieza colónica. Se recomienda vigilancia estrecha posterior y plantear un tratamiento quirúrgico en el caso de fallo endoscópico o deterioro clínico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. GA, Dumonceau JM, Barthet M, Meisner S, Repici A, Saunders BP, et al. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy. 2014; 46:693-711.
2. Korman LY, Overholt BF, Box T et al. Perforation during colonoscopy in endoscopic ambulatory surgical centers. Gastrointest Endosc 2003;58: 554–557.
3. Anderson ML, Pasha TM, Leighton JA. Endoscopic perforation of the colon: lessons from a 10-year study. AmJ Gastroenterol 2000; 95: 3418–3422.
4. Luning TH, Keemers-Gels ME, Barendregt WB et al. Colonoscopic perforations: a review of 30,366 patients. Surg Endosc 2007; 21: 994–997
5. Loffeld RJ, Engel A, Dekkers PE. Incidence and causes of colonoscopic perforations: a single-center case series. Endoscopy 2011; 43: 240–242.
6. Quallick MR, Brown WR. (2009). Rectal perforation during colonoscopic retroflexion, a large, prospective experience in an academic center. Gastrointest Endosc, 69, 960–3.
7. Alonso S, Dorcaratto D, Pera M et al. Incidencia de la perforación iatrogénica por colonoscopia y resultados del tratamiento en un hospital univertitario. Cir Esp 2010;88 (1): 41-45.
8. Varadarajulu S, Ramsey WH. Utility of retroflexión in lower gastrointestinal endoscopy. J Clin Gatroenterol 2001; 32:235-237.
9. Avgerinos DV, Llaguna Oh, Lo AY, Leitman IM. Evolving management of colonoscopic perforations. J Gastrointest Surg. 2008:1783-9
10. Taku K, Sano Y, Fu KI, Saito Y. Iatrogenic perforation at therapeutic colonoscopy: should the endoscopist attempt closure using endoclips or transfer immediately to surgery? Endos-copy. 2006;38(4):428
11. Sileri P; Del Vecchio Blanco G, Benavoli D, et al. Iatrogenic rectal perforation during operative colonoscopy: closure with endoluminal clips. Journal of the Society of Lapraoendoscopic Surgeons. 2009;13:69-72

GASTROENTEROLOGÍA
EN IMÁGENES

Rev ACAD 2021; 36 (4): 288-290

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LA PERFORACIÓN COLÓNICA CON SISTEMA OVESCO: A PROPÓSITO DE UN CASO

ENDOSCOPIC CLOSURE OF IATROGENIC COLON PERFORATION USING THE OVER-THE-SCOPE CLIP (OVESCO) SYSTEM: CASE REPORT

F. De Simone, R. Dorelo,
M. Caballero, P. Machado

Servicio de Endoscopia Digestiva
Centro de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades del Aparato Digestivo , MUCAM, Montevideo, Uruguay

RESUMEN

La perforación colonoscópica iatrogénica durante una colonoscopia es una complicación grave aunque poco frecuente.

Actualmente disponemos de algunas herramientas para la resolución endoscópica de las complicaciones iatrogénicas como el sistema Ovesco® (over-the-scope clip, OTSC).

Presentamos el caso de una perforación a nivel de la unión rectosigmoidea durante una colonoscopia que se resolvió de forma satisfactoria, evitando la cirugía, mediante cierre endoscópico con un clip Ovesco®.

PALABRAS CLAVE: colonoscopia, iatrogenia, OVESCO, over-the-scope clip

ABSTRACT

Iatrogenic colonoscopic perforation during a colonoscopy is a serious but rare complication.

Currently we have some tools for the endoscopic resolution of iatrogenic complications such as the Ovesco® system (over-the-scope clip, OTSC).

We present the case of a perforation at the level of the rectosigmoid junction during a colonoscopy that was resolved satisfactorily, avoiding surgery, by endoscopic closure with an Ovesco® clip.

KEYWORDS: colonoscopy, iatrogenic, OVESCO, over-the-scope clip

TRABAJO ENVIADO: 05/06/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 23/09/2021

CORRESPONDENCIA:

Rodrigo Dorelo
Dirección Responsable de la correspondencia:
Centro de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades del Aparato Digestivo, 8 de octubre 2492, CP 11600 Montevideo, Uruguay
digo.castaldelli@gmail.com

Figura 1.
A) Perforación en unión rectosigmoidea. B) Colocación de clip OVESCO® en la perforación
C) Introducción de la perforación dentro del cap. D) Cierre de la perforación.

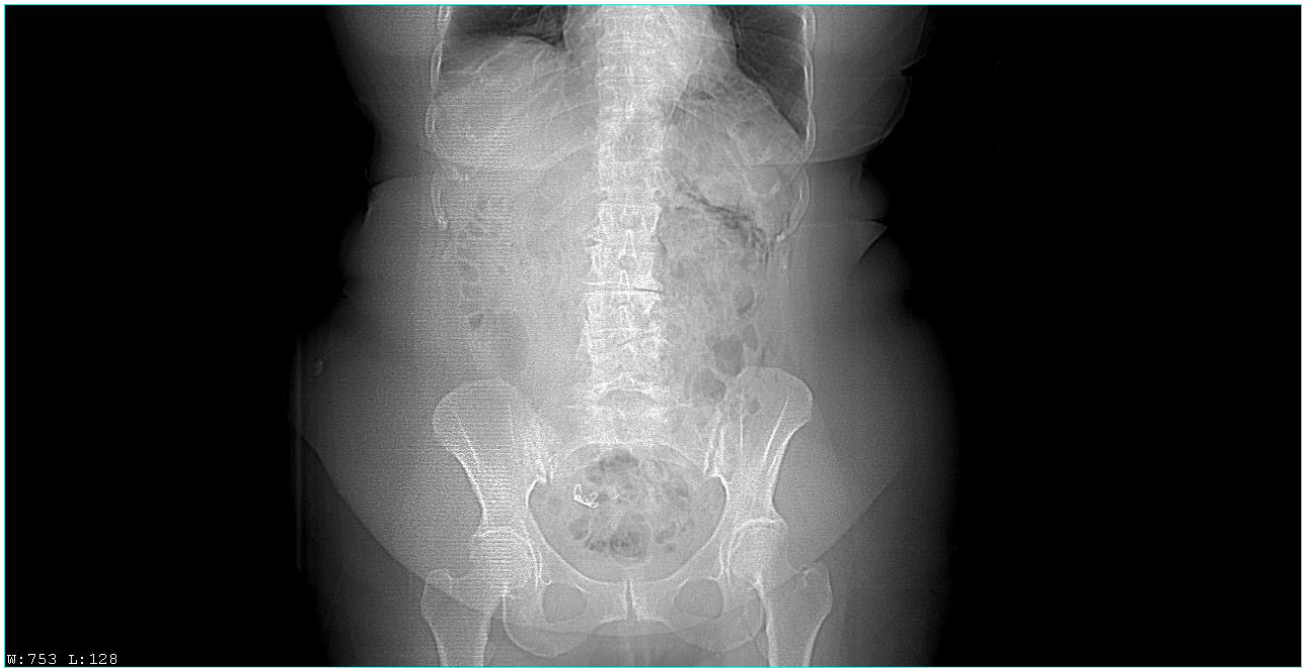

Figura 2.
Tomografía de control donde se visualiza Clip OVESCO en sigmoides

Rev ACAD 2021; 36 (4): 288-290

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de una mujer de 70 años, de raza blanca, hipertensa, histerectomizada por patología benigna, que concurre a realizarse videocolonoscopia (VCC) por fecatest positivo. Durante el procedimiento endoscópico se produce una perforación a nivel de la unión rectosigmoidea, dado el tamaño de esta se procede a realizar tratamiento con sistema OVESCO® (over-the-scope clip, OTSC) (**figura 1**).

Luego del tratamiento endoscópico se ingresa a la paciente, se suspende la vía oral, iniciando antibioticoterapia con ampicilina sulbactam 1,5 gramo i/v cada 6 horas y metronidazol 500mg i/v cada 8 horas, presentando buena evolución clínica.

La paciente persiste asintomática, se reinstala la vía oral a las 48hrs con dieta liquida y se realiza tomografía de abdomen de control (**figura 2**), evidenciando el clip en el colon sigmoides sin fugas ni colecciones, por lo que se otorga el alta al tercer día del ingreso con antibioticoterapia vía oral.

El sistema OVESCO® consiste en la utilización de clips redondeados pre montados sobre un capuchón de plástico en el extremo distal del endoscopio que tras introducir el tejido en el capuchón del endoscopio se liberan y aproximan, comprimen y cierran los bordes de la perforación [1].

El clip OVESCO® es una alternativa al tratamiento quirúrgico de las perforaciones gastrointestinales iatrogénicas. Es importante considerar el tratamiento quirúrgico cuando existe una falla de esta terapia, la perforación se reconoce de manera tardía (>24h), o el paciente muestra signos de respuesta inflamatoria sistémica [2].

BIBLIOGRAFÍA

1. Parodi A, Repici A, Pedroni A, Blanchi S, Conio M. Endoscopic management of GI perforations with a new over-the-scope clip device. Gastrointest Endosc. 2010;72(4):881-886.
2. Yilmaz B, Unlu O, Roach EC, Can G, Efe C, Korkmaz U, et al. Endoscopic clips for the closure of acute iatrogenic perforations: Where do we stand? Dig Endosc. 2015;27(6):641-648.

Asociación Castellana de Aparato Digestivo

Desde la Revista Castellana de Gastroenterología (ACAD) queremos reconocer la labor de todos aquellos que de forma altruista, durante 2021, han contribuido con su esfuerzo como REVISORES con nuestra publicación. La suya. La vuestra.

Los siguientes son sólo aquellos que han aceptado ser mencionados, pero este agradecimiento público es extensible a TODOS nuestros REVISORES. Gracias.

Alberto Álvarez Delgado.

Ángel Álvarez Sánchez.

Antonio Ruíz de León.

Benito Velayos Jiménez.

Carmen Alonso Martín.

Concepción González de Frutos.

Constanza Ciriza de los Ríos.

Felipe de la Morena López.

Gabriela Rascarachi.

Julio Valle Muñoz.

Julio Pérez de la Serna.

Jesús Legido Gil.

Laura Márquez Pérez.

Luis Fernández Salazar.

Manuel Jiménez Moreno.

María José Pérez-Grueso Macías.

María Montealegre Barrejón.

Marta Aparicio Cabezudo.

Olga Neva López García.

Rafael Gómez Rodríguez.

Sergio Maestro Antolín.