REVISTA CASTELLANA DE GASTROENTEROLOGÍA

VOLUMEN 36

NÚMERO 1

MARZO 2021

Editorial

10 El ácido obeticólico en la colangitis biliar primaria Francisco Jorquera Plaza

Originales

15 Experiencia inicial en nuestro centro de tratamiento con ácido obeticólico en pacientes con colangitis biliar primaria refractarios o intolerantes a ácido ursodesoxicólico

Initial experience with obeticholic acid in primary biliary cholangitis in patients with inadequate response or unable to tolerate ursodeoxycholic acid Isabel Maestro Prada, Paola Chaudarcas Castiñeira, Marta Álvarez Sánchez, Javier Parra Villanueva, Alberto Ángel Aguirre Losada, José Luis Castro Urda

Caso Clínico

18 Enfermedad diafragmática intestinal: Diagnóstico por cápsula endoscópica

Intestinal diaphragm disease: Diagnosis by endoscopic capsule Icíar Fernández Visier, Zaida Malik Javed, David Rodríguez-Bobada Caraballo, José Antonio Aguirre Sánchez-Cambronero, Natividad Sánchez Manjavacas, María Luisa Legaz Hubuidobro, Pedro Santiago González Carro

No todo fue COVID-19

COVID-19 was not everything Irene Latras Cortés, Sandra Diez Ruiz, Raisa Quiñones Castro, Laura Rodríguez Martín, Francisco Jorquera Plaza, Mónica Sierra Ausín

42ª y 43ª Reunión ACAD Mesa de Residentes: Ponencias

- **25** ¿Es útil la calprotectina fecal en la colitis microscópica? Carmen Villar Lucas
- 28 ¿Qué previsiones en incidencia tenemos en la hepatopatía alcohólica? Marta Muñiz Muñoz
- ¿Conocemos, diagnosticamos y tratamos el síndrome de resección anterior baja? Alejandro Ventero Borges



REVISTA CASTELLANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Junta Directiva de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo

Presidente

Joaquín Rodríguez Sánchez-Migallón

Vicepresidente Jesús Legido Gil

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)
Cármen 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 (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. <u>secretario@acad.es</u>
Web. <u>www.acad.es</u>

Coordinación Editorial

Edita:



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:



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**

Editorial

10 El ácido obeticólico en la colangitis biliar primaria Francisco Jorquera Plaza

Originales

15 Experiencia inicial en nuestro centro de tratamiento con ácido obeticólico en pacientes con colangitis biliar primaria refractarios o intolerantes a ácido ursodesoxicólico

Initial experience with obeticholic acid in primary biliary cholangitis in patients with inadequate response or unable to tolerate UDCA Isabel Maestro Prada, Paola Chaudarcas Castiñeira, Marta Álvarez Sánchez, Javier Parra Villanueva, Alberto Ángel Aguirre Losada, José Luis Castro Urda

Caso Clínico

18 Enfermedad diafragmática intestinal: diagnostico por cápsula endoscópica

> Intestinal diaphragm disease: diagnosis by endoscopic capsule Icíar Fernández Visier, Zaida Malik Javed, David Rodríguez-Bobada Caraballo, José Antonio Aguirre Sánchez-Cambronero, Natividad Sánchez Manjavacas, María Luisa Legaz Hubuidobro, Pedro Santiago González Carro

22 No todo fue COVID-19

COVID-19 wasn't everything Irene Latras Cortés, Sandra Diez Ruiz, Raisa Quiñones Castro, Laura Rodríguez Martín, Francisco Jorquera Plaza, Mónica Sierra Ausín

42ª Reunión ACAD, Valladolid. Mesa de Residentes: Ponencias

- 25 ¿Es útil la calprotectina fecal en la colitis microscópica? Carmen Villar Lucas
- 28 ¿Qué previsiones en incidencia tenemos en la hepatopatía alcohólica?

 Marta Muñiz Muñoz
- ¿Conocemos, diagnosticamos y tratamos el síndrome de resección anterior baja?

 Alejandro Ventero Borges



REVISTA CASTELLANA DE **GASTROENTEROLOGÍA**

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**

Población	C.P	. Provincia	
Centro de trabajo			
Dirección		n.º pisc)
Teléf E-m	ail		
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. N° CUENTA	A
ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCA	ARIA		
CUOTA ANUAL: 30,00 euros			
BANCO CAJA DE AHORROS			
DOMICILIO (de la Sucursal)			
Calle			
Población			
C.P. Provincia			
NOMBRE TITULAR DE LA CUENTA			
IBAN ENTIDAD	OFICINA	D.C. N° CUENTA	A
Duego a ustados se simon temas nota de se	ua hasta nuava	avice deberá adeudar en	mi suonta
Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que con esa entidad el recibo o letra que anualment			
APARATO DIGESTIVO:	ic y a mi nombre		
Apellidos y Nombre			
Atentamente			
(firma del titular)			
	de	de 2021.	

SOLICITUD DE ADMISIÓN

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



EL ÁCIDO OBETICÓLICO EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Dr. Francisco Jorquera Plaza

Jefe de Servicio Aparato Digestivo Complejo Asistencial Universitario de León

La colangitis biliar primara (CBP) es una colestasis crónica de etiopatogenia autoinmune. Tiene como diana al sistema epitelial biliar y provoca sin tratamiento fibrosis y enfermedad hepática terminal en un tiempo variable según cada caso. Es poco prevalente y se mantuvo sin ningún cambio durante muchos años, con una única posibilidad de tratamiento, el ácido ursodesoxicólico (UDCA). En 2015 sucedió el primer cambio relevante que afectó a su denominación que hasta entonces era de cirrosis biliar primaria. Con el cambio se desestigmatizaba a los pacientes y se desligaba el nombre del destino final al que solo llegan algunos de ellos¹. El segundo cambio importante ocurrió en 2016 con la publicación de los resultados positivos del estudio POISE². Así, tras muchos años sin alternativa al fracaso o intolerancia al UDCA, los pacientes con CBP que no respondían a él o no lo toleraban tenían en el ácido obeticólico (OCA) una posibilidad real de cambiar su inexorable destino hacia la cirrosis y sus consecuencias sobradamente conocidas. Por último, la Asociación Europea para Estudio del Hígado publico en 2017 una excelente guía de práctica clínica que ponía orden y claridad en la enfermedad y su manejo además de recoger las novedades descritas que siguen vigente en la actualidad³.

La historia natural de la CBP se empezó a vislumbrar tras un gran estudio comunitario de 770 pacientes del noreste de Inglaterra⁴; el 15% de ellos desarrollaron signos de insuficiencia hepática durante un periodo de seguimiento de 5 años. La tasa de progresión histológica, evaluada en tres grandes grupos de pacientes en ausencia de un agente terapéutico eficaz, ha demostrado que la mediana de tiempo para desarrollar una fibrosis extensa fue de 2 años y la probabilidad de permanecer en la fase inicial de la enfermedad fue del 29% tras 4 años de seguimiento . La tasa de desarrollo de varices esofágicas, en un estudio prospectivo de 256 pacientes durante una mediana de seguimiento de 5,6 años, se estimó en un 31%⁵.

Los pacientes que reciben el tratamiento con UDCA presentan una tasa de progresión histológica hacia la cirrosis más tardía. En un primer estudio⁵, la tasa de progresión a cirrosis tras un periodo de seguimiento de 6 años fue del 13% en los pacientes que recibieron UDCA y del 49% en el grupo de pacientes control. En un ensayo francés⁶, el tratamiento con UDCA se asoció a una tasa de progresión de la enfermedad en fase inicial a fibrosis extensa o cirrosis 5 veces menor (7% al año con UDCA frente al 34% al año sin el). A los 4

años, la probabilidad de que los pacientes tratados con UDCA permanecieran en la fase inicial de la enfermedad era del 76% en comparación con el 29% en los pacientes tratados con placebo. El efecto del tratamiento sobre el desarrollo de várices esofágicas se abordó en un estudio prospectivo de 180 pacientes con un seguimiento de 4 años. El riesgo de desarrollar varices fue del 16% para los pacientes tratados con UDCA y del 58% para los que recibieron placebo⁵.

Se han utilizado estudios observacionales a largo plazo y modelos matemáticos de Markov para estudiar el efecto del UDCA en la supervivencia. En 262 pacientes que habían recibido 13-15 mg/kg del fármaco diariamente durante una media de 8 años, las tasas de supervivencia global sin trasplante hepático fueron del 84% y el 66% a los 10 y 20 años, respectivamente. En los pacientes en fase inicial se preveía que el 6% evolucionaría hacia el trasplante hepático o la muerte a los 10 años y el 22% a los 20 años. Sin embargo, la supervivencia de estos pacientes al ser tratados fue similar a la de la población control. En cambio, la probabilidad de muerte o de trasplante de hígado aumentó significativamente en los pacientes tratados en las fases tardías de la enfermedad (riesgo relativo: 2,2)⁵. El grado de la respuesta bioquímica al UDCA identifica a los pacientes con un buen pronóstico. Los pacientes que mostraron ALP <3 del límite superior de la normalidad, AST <2 del límite superior de la normalidad, y bilirrubina 61 mg/dl después de 1 año de UDCA, tuvieron una tasa de supervivencia libre de trasplante a 10 años del 90% en comparación con el 51% de los que no lo hicieron⁷.

Con las evidencias comentadas, los pacientes con CBP deben ser considerados para una terapia específica. El UDCA, en dosis de 13-15 mg/kg/día, se considera actualmente el pilar del tratamiento de la CBP y así lo recoge nuestra guía clínica vigente³. El UDCA se incorpora a la reserva de ácidos biliares, sustituyendo a otros ácidos biliares más tóxicos y reduciendo la inflamación, la colestasis y la lisis celular8. Los ensayos clínicos controlados con placebo han demostrado que este fármaco mejora parámetros como la bioquímica hepática y la bilirrubina sérica, el principal marcador pronóstico de la CBP. El UDCA retrasa la progresión de la fibrosis y el estadio histológico. Un análisis combinado de tres ensayos aleatorios controlados, que incluían a 548 pacientes con CBP, demostró una mayor supervivencia sin trasplante de hígado en pacientes con enfermedad moderada o grave tratados con UDCA en dosis de 13-15 mg/kg/día durante un máximo de 4 años⁵. Los estudios observacionales a largo plazo han demostrado que este tratamiento proporciona una tasa de supervivencia mejor que la predicha por el modelo de Mayo⁵. La tasa de supervivencia de los pacientes tratados en las primeras fases de la enfermedad es similar a la de la población control⁵. Tanto en Europa como en Norteamérica, el número de trasplantes de hígado por la CBP ha disminuido en paralelo al aumento del uso del tratamiento con UDCA5.

Las guías clínicas vigentes recomiendan el tratamiento de por vida para todos los pacientes con CBP^{3,8}. Aunque el UDCA ha cambiado la historia natural de la CBP, alrededor del 40% de los pacientes con CBP no logran una mejora adecuada de la bioquímica hepática mientras reciben el tratamiento con el fármaco⁹. Una vez que los pacientes reciben una dosis adecuada de UDCA, la respuesta al tratamiento debe evaluarse tras un año del inicio del mismo. Esta respuesta se define mediante biomarcadores como la ALP y la bilirrubina total, basados en cualquiera de los criterios binarios o dinámicos disponibles: Rochester I, Barcelona, París I, Rotterdam, Toronto, París II, Rochester II, aunque quizá los scores GLOBE y UK-PBC pueden predecir mejor, además de la respuesta a UDCA, las complicaciones relacionadas con la cirrosis⁸.

El ácido obeticólico (OCA), aprobado por la FDA y la EMA para la CBP en los pacientes con fracaso o intolerancia al UDCA, es un nuevo análogo de los ácidos biliares. Ha mostrado efectos positivos en los marcadores bioquímicos de la función hepática en el ensayo de fase 3 doble ciego de eficacia del OCA para la CBP (POISE), de un año de duración². El OCA es un agonista modificado del receptor X farnesoide (FXR) de los ácidos biliares que, cuando se activa, modula varios pasos de la homeostasis de los ácidos biliares, lo que culmina



FOTORIAL

en una disminución de la síntesis de ácidos biliares y un aumento de su aclaramiento. El agonista del FXR también desempeña un papel importante en la regulación a la baja de la señalización inflamatoria, lo que reduce la inflamación y la colestasis en el hígado^{8,9}. Este fármaco representa un avance significativo en el tratamiento de los pacientes con CBP que no han respondido adecuadamente al UDCA. El perfil de seguridad del OCA es bueno aunque su efecto adverso más importante, el prurito, resulta incómodo en una enfermedad que tiene al prurito como uno de sus síntomas habituales en su progresión. El ensayo POISE sólo proporciona 12 meses de estudio pero disponemos de datos de 4 años de tratamiento con OCA en un estudio abierto de prolongación del estudio POISE¹⁰. Podemos ver como tras cuatro años de tratamiento, los resultados analíticos se mantienen e incluso, en algunos aspectos se profundiza la mejoría. Es necesario subrayar que ya hay varios estudios publicados en vida real y todos reproducen de manera escrupulosa los resultados del estudio POISE; en uno de ellos, el realizado por el IBER-PBC leading Cooperative Group participaron un número importante de hospitales de nuestro país^{11,12,13}. Dos apuntes más acerca de los beneficios de OCA en la CBP. El primero es que disponemos de datos acerca de su beneficio en pacientes con CBP que presentan una respuesta incompleta a OCA si se mantiene el tratamiento en el tiempo (Hirschfield G, et al. DILC 2020; Poster 146). El Segundo es que disponemos del análisis de biopsias en un pequeño grupo de pacientes (17) al inicio del tratamiento y 3 años después de inicio del mismo. En ellas se aprecia un beneficio histológico tanto en fibrosis hepática como en la destrucción biliar.

En España se estima que puede haber unos 10.000 pacientes con CBP. Si nos guiamos de los estudios publicados con sus tasas de falta de respuesta, podemos pensar que en nuestro país el seguimiento de la guía es incompleto. Hay seguramente muchos pacientes sin respuesta a UDCA aún no tratados en segunda línea. El estudio publicado por Maestro et al¹⁴, en este número de la revista, tiene mucho interés porque es importante que el tratamiento con OCA se abra a todos los gastroenterólogos que puedan atender a pacientes con CBP y que todos adquieran experiencia con esta posibilidad de tratamiento. No hay que olvidar que la CBP con tratamiento ineficaz o sin tratamiento es una enfermedad crónica y progresiva que provoca fallo hepático y que ahora tiene una posibilidad de tratamiento con OCA cuando hay intolerancia o fracaso a UDCA.

^{1.} Beuers U,Gershwin ME, Gish RG et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j 1285–12 http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.013.

^{2.} Nevens F, Andreone P, Mazzella G et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2016 Aug 18;375(7):631-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509840. PMID: 27532829.

^{3.} European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliar cholangitis. J Hepatol (2017), http://dx.doi. org/10.1016/j.jhep.2017.03.022

^{4.} Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. Gastroenterology 2002;123:1044–1051.

^{5.} Poupon R. Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. Journal of Hepatology 2010 vol. 52 j 745-758.

Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2000;32:1196–1199.

Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2008;48:871–877.

FOTORIAL

- 8. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J et al. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. Journal of Clinical and Translational Hepatology 2020 vol. 8 | 49–60.
- 9. Santiago P, Scheinberg AR, Levy C. Cholestatic liver diseases: new targets,new therapies. Therap Adv Gastroenterol 2018;11:1756284818787400. doi: 10.1177/1756284818787400.
- 10. Trauner M, Nevens F, Shiffman ML et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun;4(6):445-453. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30094-9. Epub 2019 Mar 26.
- 11. D'Amato D, De Vincentis A, Malinverno F et al. Real-world experience with obeticholic acid in patients with primary biliary colangitis. JHEP Reports 2021. https://doi.org/10.1016/j.jhe-pr.2021.100248.
- 12. Roberts SB, Ismail M, Kanagalingam G et al. Real-World Effectiveness of Obeticholic Acid in Patients with Primary Biliary Cholangitis. HEPATOLOGY COMMUNICATIONS, VOL. 4, NO. 9, 2020.
- 13. Gomez E, Garcia Buey L, Molina E, et al. Effectiveness and safety of obeticholic acid in a Southern European multicentre cohort of patients with primary biliary cholangitis and suboptimal response to ursodeoxycholic acid. Aliment Pharmacol Ther. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Feb;53(4):519-530. doi: 10.1111/apt.16181.Epub 2020 Dec 12.
- 14. Maestro I, Chaudarcasb P, Álvarez M, et al. Experiencia inicial en nuestro centro de tratamiento con ácido obeticólico en pacientes con colangitis biliar primaria refractarios o intolerantes a ácido ursodesoxicólico. (Rev ACAD 2021; 36 (1): 10-13).

REVISTA CASTELLANA DE GASTROENTEROLOGÍA



EXPERIENCIA INICIAL EN NUESTRO CENTRO DE TRATAMIENTO CON ÁCIDO OBETICÓLICO EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA REFRACTARIOS O INTOLERANTES A ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

INITIAL EXPERIENCE WITH OBETICHOLIC ACID IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS IN PATIENTS WITH INADEQUATE RESPONSE OR UNABLE TO TOLERATE URSODEOXICHOLIC ACID

I. Maestro Prada, P. Chaudarcas Castiñeira, M. Álvarez Sánchez, J. Parra Villanueva, A. Á. Aguirre Losada, J. L. Castro Urda

Servicio de Aparato Digestivo Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid

RESUMEN

Introducción: El ácido ursodesoxicólico (AUDC) es la primera línea en el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP), siendo el ácido obeticólico (OCA) aprobado en 2018 como tratamiento asociado a AUDC en los no respondedores a éste y en monoterapia en los intolerantes. OCA ha demostrado una mejora de los parámetros bioquímicos en pacientes no respondedores a AUDC.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo con una n de 7 pacientes, analizando la respuesta bioquímica y de fibrosis medida por Fibroscan antes y 8 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluó además la presencia de efectos secundarios asociados a OCA.

TRABAJO ENVIADO: 18/08/2020

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 01/02/2021 CORRESPONDENCIA:

Isabel Maestro Prada Dirección Responsable de la correspondencia: Avenida de Orellana, s/n, 28914 Leganés, Madrid isabelmaestroprada@gmail.com Resultados: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medidas de fibrosis hepática establecida por Fibroscan antes y después del inicio del tratamiento. En cuanto a la respuesta analítica, se observó tendencia a su normalización tras el inicio del tratamiento, si bien no fue estadísticamente significativo. Globalmente el fármaco fue bien tolerado.

Conclusiones: En nuestra experiencia OCA en combinación con AUDC es una alternativa a AUDC en monoterapia, con buen perfil de seguridad. Es necesario analizar mayor número de pacientes y a más largo plazo para valorar correctamente la respuesta.

Palabras clave: ácido ursodesoxicólico, colangitis biliar primaria, ácido obeticólico.

ABSTRACT

Background: Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the first-line treatment of primary biliary cholangitis (PBC). Obeticholic acid (OCA) was recently approved for the treatment in combination with ursodeoxycholic acid with an inadequate response to UDCA, or as monotherapy in adults unable to tolerate UDCA. OCA has demonstrated improvement in liver biochemistries.

Material and methods: In this retrospective descriptive observational study we analyzed the response to OCA in 7 patients in terms of liver biochemistry and liver stiffness. We also analyzed the secondary effects of OCA.

Results: No statistically significant difference was found comparing liver stiffness before and after the treatment with OCA. Liver biochemistry improved with the treatment but it was no statistically significant. OCA was well tolerated.

Conclusions: In our experience, OCA in combination with UDCA is a safe and well tolerated alternative to UDCA in no responders. Further studies are needed with more patients and longer interval of surveillance.

Keywords: ursodeoxycholic acid , primary biliary cholangitis , obeticholic acid.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de elección en la colangitis biliar primaria (CBP) es el ácido ursodesoxicólico (AUDC). En pacientes no respondedores a AUDC el ácido obeticólico (OCA) está indicado en combinación con AUDC. También en pacientes intolerantes a AUDC está indicado el cambio de tratamiento a OCA1. OCA es agonista selectivo del receptor X farnesoide (FXR), un receptor nuclear expresado en hígado e intestino^{1,2}. La eficacia de OCA se estableció en el estudio POISE3, mostrando mejoría bioquímica con descenso en cifras de fosfatasa alcalina (FA) en comparación con placebo. La FA es un parámetro validado para el seguimiento de la CBP. El estudio POISE no demostró mejoría de la fibrosis hepática establecida mediante técnicas no invasivas. Las reacciones adversas de OCA más frecuentes son prurito y astenia, siendo registrados casos excepcionales de hepatitis aguda tóxica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo y descriptivo, que incluyó a todos los pacientes que iniciaron tratamiento con OCA en nuestro centro en el año 2019 (7 pacientes). En todos los casos el tratamiento fue en combinación con AUDC, salvo en un caso en el que la indicación de OCA fue intolerancia a AUDC. La dosis que recibieron fue en todos los casos OCA 5 mg diarios.

El objetivo principal del estudio fue describir las variables demográficas de estos pacientes, analizar la respuesta analítica al tratamiento y el grado de fibrosis medido por elastografía antes y 8 semanas después del inicio del tratamiento con OCA. Se realizó una analítica con AST, ALT, FA, GGT y bilirrubina antes del comienzo del tratamiento y un control 8 semanas después del inicio de tratamiento con OCA.

Los cálculos estadísticos han sido realizados con el paquete estadístico SPSS versión 21. Para realizar la comparación se ha utilizado el test de Wilcoxon.

RESULTADOS

Todas las pacientes fueron mujeres, con una edad mediana de 59 años (42, 68). Los grados de fibrosis medida de manera indirecta por elastografía se muestran en **figura 1**. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la fibrosis hepática en las mediciones previa y tras el inicio del tratamiento.

En relación a la respuesta analítica, los valores medianos de ALT, AST, FA y GGT previos y tras 4 meses de tratamiento con OCA se muestran en la **tabla 1**, sin diferencias estadísticamente significativas (p=0.068).

Respecto a los efectos secundarios presentados fueron: un 28% prurito, 14% astenia y 14% artralgias. En ninguno de los casos se retiró el tratamiento a conse-

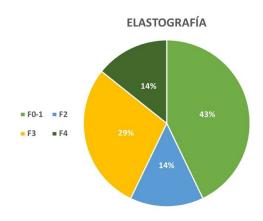


Figura 1. Grados de fibrosis medida de manera indirecta por elastografía.

	PRE-TRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO
FA	205 (160,436)	196 (105,303)
GGT	85 (31,206)	44 (23,135)
AST	44 (26,46)	33 (26,49)
ALT	44 (27,47)	28 (19,53)

Tabla 1. En la tabla se muestran las medianas y los percentiles 25 y 75.

cuencia de un efecto secundario. No se registraron casos de hepatitis aguda.

valorar la respuesta de la fibrosis y la historia natural de la enfermedad.

CONCLUSIONES

En nuestra experiencia el tratamiento con OCA en combinación con AUDC es una alternativa respecto a AUDC en monoterapia en pacientes no respondedores a AUDC. Presenta un perfil de seguridad adecuado y efectos secundarios menores.

Los datos obtenidos orientan a una respuesta bioquímica, a pesar de no alcanzar la significación estadística probablemente debido al pequeño tamaño muestral y a la poca evolución temporal desde el inicio del tratamiento, precisando estudios a largo plazo para

BIBLIOGRAFÍA

- 1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul; 67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18.
- Manne V, Kowdley KV. Obeticholic acid in primary biliary cholangitis: where we stand. Curr Opin Gastroenterol. 2019 May; 35(3):191-196. doi: 10.1097/MOG.0000000000000525.
- 3. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al.; POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2016 Aug 18;375(7):631-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509840.



ENFERMEDAD DIAFRAGMÁTICA INTESTINAL: DIAGNÓSTICO POR CÁPSULA ENDOSCÓPICA

INTESTINAL DIAPHRAGM DISEASE: DIAGNOSIS BY ENDOSCOPIC CAPSULE

I. Fernández Visier, Z Malik Javed, D. Rodríguez-Bobada Caraballo, J. A. Aguirre Sánchez-Cambronero, N. Sánchez Manjavacas, M. L. Legaz Hubuidobro, P. S. González Carro

> Servicio de Aparato Digestivo Hospital La Mancha Centro

RESUMEN

La enteropatía de intestino delgado por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es una entidad de creciente importancia que cada vez se diagnostica con más frecuencia.

Las lesiones endoscópicas son frecuentes y los síntomas variables, pudiendo manifestarse habitualmente como anemia o hemorragia digestiva. Sin embargo, es poco conocido que los AINE son un factor de riesgo para el desarrollo de estenosis y obstrucción intestinal, siendo rara la aparición de enfermedad diafragmática intestinal.

La cápsula endoscópica (CE) tiene un rol destacado en el diagnóstico de la enteropatía por AINE, ya que puede valorar el daño mucoso macroscópico, su gravedad y extensión^{1,2}.

Se presenta un caso de enfermedad diafragmática que cursó con obstrucción intestinal subaguda y hallazgos característicos objetivados en la cápsula.

TRABAJO ENVIADO: 16/10/2020

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 04/02/2021 CORRESPONDENCIA:

Icíar Fernández Visier Dirección Responsable de la correspondencia: Av. Constitución, 3 13600 Alcázar de San Juan, Ciudad Real iciar.f.visier@gmail.com **PALABRAS CLAVE:** enteropatía inducida por AINE, enfermedad diafragmática, estenosis en intestino delgado, antiinflamatorios no esteroideos.

ABSTRACT

Enteropathy of the small bowel due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is an increasingly relevant disease that is being diagnosed more and more frequently.

Endoscopic injuries are frequent and with variable symptoms, and may usually manifest itself as anaemia and GI bleeding. However, it is rarely known that they are a risk factor for developing stricture and bowel obstruction, being rare the appearance of intestinal diaphragmatic disease.

The endoscopic capsule plays a significant role in the diagnosis of an enteropathy due to NSAIDs, as it is able to assess the severity and extent of macroscopic mucosal damage^{1,2}.

We present a case of diaphragmatic disease with subacute intestinal obstruction and characteristic findings detected in the capsule.

KEYWORDS: nonsteroidal-induced enteropathy, diaphragm disease, Small bowel stricture. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

INTRODUCCIÓN

La enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es una enfermedad caracterizada por la presencia de lesiones en intestino delgado producidas por consumo de AINE, que puede manifestarse en forma de sangrado, erosiones, úlceras, perforación, estenosis y formación de diafragmas que pueden conducir a la obstrucción intestinal.

La enfermedad diafragmática intestinal es una enfermedad poco frecuente, cuya causa principal es el consumo de AINE, generalmente durante periodos prolongados. Clínicamente, produce episodios de suboclusión intestinal recurrentes de curso prolongado, dolor abdominal crónico inespecífico y/o anemia de origen oscuro. Los síntomas y manifestaciones clínicas inespecíficas, así como la ausencia de hallazgos relevantes en las pruebas de imagen, dificultan el diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 79 años con antecedentes de dislipemia, obesidad grado II y antiagregada con ácido acetil salicílico (AAS) por accidente cerebrovascular lacunar. Ingresa en nuestro hospital por dolor abdominal generalizado inespecífico, junto a estreñimiento, náuseas persistentes y algún vómito ocasional desde hace 4 meses, sin pérdida de peso asociada. En la anamnesis destaca consumo de etoricoxib e indometacina diario

por artropatía desde hace 7 años. En la analítica se objetiva anemia ferropénica en rango transfusional y dilatación leve de asas de intestino delgado en la radiografía de abdomen.

Se solicita TC abdominal y colonoscopia, que resultan anodinos, y gastroscopia que objetiva una úlcera gástrica prepilórica de 2mm como único hallazgo.

Durante el ingreso se inició tratamiento con reposo digestivo, fluidoterapia intravenosa, transfusión de 3 concentrados de hematíes y suspensión de AINE, mejorando progresivamente e iniciando dieta oral con buena tolerancia, sin objetivar nueva anemización.

Debido a la ausencia de hallazgos en las pruebas realizadas que justificasen el cuadro clínico, se solicita de manera ambulatoria estudio con cápsula endoscópica (CE), previa comprobación de permeabilidad con cápsula Patency. La exploración con CE visualiza una pequeña úlcera en bulbo duodenal de 5mm en fase de cicatrización (figura 1) y tres estenosis tipo diafragma en yeyuno (figura 2), que permiten el paso de la cápsula, compatibles con enteropatía por AINE y enfermedad diafragmática intestinal.

DISCUSIÓN

La lesión intestinal relacionada con el consumo de AINE es común. Sin embargo, la proporción de pacien-



Figura 1. Pequeña úlcera en bulbo duodenal de 5mm en fase de cicatrización

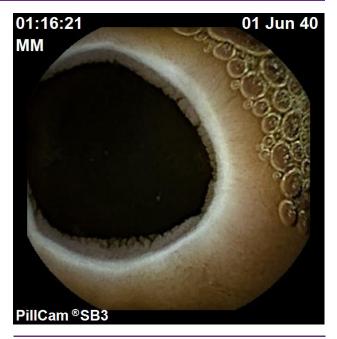


Figura 2. Tres estenosis tipo diafragma en yeyuno

tes que desarrollan enteropatía clínicamente importante es relativamente pequeña³⁻⁵.

Aunque no se conocen con precisión los factores de riesgo para la aparición de lesiones en intestino delgado, sí podemos señalar aquellos que presentan mayor incidencia de lesiones por AINE en tracto digestivo alto, como los pacientes mayores de 65 años, con comorbilidades graves y asociación de AAS⁶, como es el caso de nuestra paciente.

Encontramos en el mercado los AINE no selectivos (inhiben tanto la COX-1 como la COX-2), como la indometacina, ibuprofeno, etc. y los inhibidores selectivos de la isoforma 2 de la ciclooxigenasa: como celecoxib, etoricoxib, etc. En un primer momento se pensaba que los inhibidores selectivos de la COX-2 presentaban menor incidencia de enteropatía que los AINE no selectivos, al igual que ocurre en el tracto digestivo proximal, ya que la mayoría de las prostaglandinas con efecto protector de la mucosa gástrica son sintetizadas a través de la COX-1. Sin embargo, algunos estudios sugieren que en el tracto digestivo distal (intestino medio y colon), los inhibidores de la COX-2 pueden no ser más protectores que los AINE convencionales⁵. La enteropatía inducida por AINE se debe tanto a un efecto sistémico que causa hipoperfusión, disminución de la síntesis de bicarbonato y de la proliferación epitelial secundario a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (al inhibir la actividad de la ciclooxigenasa (COX)), como a efectos tópicos directos que provocan disrupción de la barrera citoprotectora de la mucosa intestinal, aumentando así la permeabilidad de la misma. La lesión mucosa puede intensificarse secundariamente por ácidos biliares, enzimas proteolíticas y bacterias intestinales. También se produce un aumento en la producción de citoquinas inflamatorias y se produce infiltración de neutrófilos^{2,7}.

Lo más frecuente es que la mayoría de las lesiones inducidas por AINE sean subclínicas. Cuando son notorias se pueden presentar en forma de hemorragia activa u oculta, úlceras, malabsorción por enteropatía, diarrea acuosa o sanguinolenta por colitis, abdomen agudo por perforación u obstrucción intestinal intermitente o completa por estenosis de base amplia o tipo diafragma como en el caso que presentamos.

Los diafragmas intestinales son lesiones que se creen patognomónicas de la lesión por AINE. Probablemente se deban a una reacción cicatricial secundaria a una lesión ulcerosa mucosa previa, un ciclo crónico de lesión y reparación que deriva en el depósito de co-

lágeno produciendo un estrechamiento intraluminal. Los estudios con cápsula endoscópica muestran que son lesiones con septos delgados, concéntricas y con forma de diafragma. En la TAC pueden intuirse por la aparición de varias regiones focales de estrechamiento luminal en intestino delgado, engrosamiento de la pared o realce mucoso8. Por lo general se encuentran principalmente en intestino medio, aunque también se han descrito en íleon y colon9. Si bien la mayoría de los casos se asocian a consumo crónico de AINE, esta condición se ha asociado con el uso de AINE durante tan solo 2 meses. Es más frecuente en el sexo femenino y con el inicio de la mayoría de los síntomas en la séptima década¹⁰, como es el caso de nuestra paciente. La mayoría presentan síntomas crónicos con una duración media de 3 meses.

Es difícil diagnosticar esta enfermedad debido a los datos clínicos no específicos y que en la mayoría de los casos, las investigaciones radiológicas tampoco son concluyentes, complicando más el diagnóstico. Por todo ello, el diagnóstico tardío no es infrecuente. La CE tiene un papel destacado en el diagnóstico de esta patología ya que puede mostrar hallazgos característicos, si bien es necesario realizar primero una prueba de permeabilidad con cápsula Patency ® para evitar el riesgo de retención de la CE.

En cuanto al tratamiento, en caso de obstrucción completa y persistente, si están accesibles endoscópicamente pueden ser susceptibles de dilatación con enteroscopio de doble balón. Sin embargo, las estenosis de tipo diafragma tienden a ser múltiples y a menudo el tratamiento idóneo es la resección intestinal del tramo afecto.

Otra diferencia que encontramos con respecto a la gastropatía inducida por AINE, es que, en la enteropatía por AINE, los IBP no son útiles para prevenir esta entidad, ya que no existe evidencia de que el ácido gástrico juegue un papel en la patogénesis de daño intestinal inducido por AINE distal al ligamento de Treitz¹¹. Aunque algunos estudios con CE parecen objetivar más lesiones en intestino delgado en los pacientes tratados con IBP, no parece que sean clínicamente significativas¹².

Se han realizado diversos estudios en los que se propone que la coadministración de misoprostol y rebamipide con los AINE, pueden disminuir la aparición de lesiones en intestino delgado^{13,14}. Pero se necesitan ensayos controlados con placebo para confirmar un beneficio potencial.

En resumen, este caso nos recuerda que la enteropatía por AINE es una entidad de creciente importancia que cada vez se diagnostica con mayor frecuencia. Debido al uso generalizado de estos fármacos, los médicos deben estar alerta y tener un alto índice de sospecha para reconocer los síntomas producidos por las estenosis diafragmáticas en intestino delgado y considerar dicha entidad en el diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan antecedentes de consumo crónico AINE, y síntomas obstructivos, dolor abdominal crónico, náuseas, vómitos, diarrea, anemia, pérdida de peso y enteropatía perdedora de proteínas. La cápsula endoscópia es una técnica segura y muy útil para confirmar el diagnóstico.

Todos los AINE, en mayor o menor medida tienen efectos enterolesivos, por lo que, en caso de ser necesarios, se debe buscar la dosis efectiva más baja, utilizarlos durante el menor tiempo posible, y a ser posible utilizar un solo AINE, ya que utilizar 2 o más AINE de manera simultánea no incrementa su eficacia analgésica, antiinflamatoria ni antipirética y, en cambio, sí aumenta el riesgo de toxicidad gastrointestinal y de sus complicaciones¹⁵.

Actualmente no existe un tratamiento útil para la enteropatía por AINE, por lo tanto, si es posible, se recomienda suspenderlo.

BIBLIOGRAFIA

- Kameda N, Higuchi K, Shiba M, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, et al. A prospective, single-blind trial comparing Wireless capsule endoscopy and doubleballoon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. J Gastroenterol. 2008;43(6):434-40.
- 2. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. J Gastroenterol. 2009;44 Suppl 19:64-71.
- 3. Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, Yano T, Yamamoto H, Sakamoto C, et al. Prevalence of no-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. Scand J Gastroenterol 2008;43(4):490-6.
- 4. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zltnick S,

- Fort JG, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. Clin Gastroenterol Hepatol 2005 Feb;3(2):133-41.
- 5. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxigenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Sep;5(9):1040-5.
- 6. Marcén B, Sostres C, Lanas A. NSAID and gastrointestinal risk. Aten Primaria. 2016 Feb;48(2):73-6.
- Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal antiinflammatory drugs. Gastroenterology. 2018 Feb;154(3):500-14.
- 8. Flicek KT, Hara AK, De Petris G, Pasha SF, Yadav AD, Jonhson CD. Diaphragm disease of the small bowel: a retrospective review of CT findings. AJR Am J Roentgenol. 2014 Feb;202(2):W140-5.
- 9. Desmond BJ, Strettell M, Keating J. Extensive NSAID-induced small bowel "Diaphragm disease". J Gastrointest Surg. 2020 Mar;24(3):704-706.
- 10. Munipalle PC, Garud T, Light D. Diaphragmatic disease of the colon: systematic review. Colorectal Dis. 2013 Sep;15(9):1063-9.
- 11. Wallace JL, Syer S, Denou E, De Palma G, Vong L, Mcknight W, et al. Proton Pump Inhibitors Exacerbate NSAID-Induced Small Intestinal Injury by Inducing Dysbiosis. Gastroenterology. 2011 Oct;141(4):1314-22.
- García Rodríguez LA, Lanas A, Soriano-Gabarró M, Vora P, Cea Soriano L. Effect of proton pump inhibitors on risks of upper and lower gastrointestinal bleeding among users of low-dose aspirin: a population-based observational study. J Clin Med. 2020;9(4):928.
- 13. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Nov;6(11):1279-82.
- 14. Xu N, Zhang C, Jing L, Mou S, Cao X, Yu Z, et al. Protective effect and mechanism of rebamipide on NSAIDs associated small bowel injury. Int Immunopharmacol. 2021 Jan;90:107-36.
- 15. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Pérez-Aísa A, et al. Safe prescription recommendations for no steroidal anti-inflammatory drugs: Consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). Gastroenterol Hepatol. 2014 Mar;37(3):107-27.



NO TODO FUE COVID-19

COVID-19 WAS NOT EVERYTHING

I. Latras Cortés, S. Diez Ruiz, R. Quiñones Castro, L. Rodríguez Martín, M. Sierra Ausín

Servicio de Aparato Digestivo Complejo Asistencial Universitario de León

RESUMEN

La tuberculosis miliar es una enfermedad con sintomatología poco específica que requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico, especialmente en el paciente tratado con fármacos anti-TNF. Previo al inicio de estos fármacos se debe descartar tuberculosis activa y tuberculosis latente.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis miliar, Coronavirus, anti-TNF.

ABSTRACT

Miliary tuberculosis is a disease with nonspecific symptoms that requires a high index of suspicion for its diagnosis, especially in patients treated with TNF inhibitor drugs. Before this treatment, it is compulsory to screen active and latent tuberculosis.

KEYWORDS: Miliary tuberculosis, Coronavirus, TNF inhibitor drugs.

TRABAJO ENVIADO: 09/02/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 24/02/2021 CORRESPONDENCIA:

Irene Latras Cortés Dirección Responsable de la correspondencia: Calle Altos de nava, s/n, 24001 León irenelatrascortes@gmail.com

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente de 61 años, exfumador desde hace 11 años.

Antecedentes personales: DM tipo II tratado con antidiabéticos orales, HTA con cardiopatía hipertensiva, dislipemia e hiperuricemia. Psoriasis. Espondilitis anquilosante en tratamiento con Adalimumab desde 2014. Enfermedad de Crohn ileal extensa con patrón inflamatorio desde el 2016. Colecistectomía laparoscópica por colecistitis aguda litiásica (enero 2020).

A las 2 semanas de la colecistectomía ingresa por fiebre, disnea y dolor pleurítico izquierdo. En la radiografía de tórax se aprecia condensación en segmento lateral del lóbulo medio e inferior derecho, así como un aumento difuso de densidad en ambos hemitórax con aspecto de vidrio deslustrado compatible con bronconeumonía atípica. Los hemocultivos, antígenos de neumococo y legionella en orina, así como los virus respiratorios, fueron negativos. En la serología respiratoria, aparecen positivos Chlamydia pneumoniae IgA e IgG+ y Coxiella burnetti IgG+. Con el diagnóstico de neumonía nosocomial bilateral en paciente inmunodeprimido se instaura tratamiento con Linezolid y Piperacilina/Tazobactam.

En abril de 2020 ingresa nuevamente por fiebre intermitente y mal estado general con pérdida de más de 15 kg de peso. No refiere disnea, tos ni expectoración. El diagnóstico fue de probable neumonía por Coronavirus a pesar de PCR negativa.

Los hallazgos radiográficos (**Figura 1**) sugieren neumonía atípica o viral. En la analítica destaca procalcitonina de 1.3 ng/ml, proBNP de 894.4 pg/ml, PCR de 58.9 mg/l, 8600 leucocitos/microlitro con 580 linfocitos y D-dímero de 1892 ng/ml.



Figura 1. Patrón intersticial difuso y bilateral, de predominio en bases pulmonares, con aumento de densidad en campo pulmonar superior derecho, sugestiva de neumonía atípica/viral

Se extraen dos PCR y serología de IgG e IgM de Coronavirus que resultan negativas.

Ante la persistencia de fiebre y alteraciones en la radiografía de tórax se realiza TAC torácico donde se evidencian múltiples micronodulillos pulmonares de distribución aleatoria en ambos hemitórax (Figura 2).

En orina y esputos la tinción de auramina, el cultivo en medio líquido y cultivo en medio sólido fueron negativos.

Se realiza una broncoscopia que resultó normal. Se toma lavado broncoalveolar, con PCR de M. tuberculosis positiva con baja carga bacilar. El resto de estudios de microbiología (CMV, influenza A, influenza B, VRS A/B, PCR de SARS-CoV-2 y cultivo de hongos) fueron negativos.

Se inició tratamiento antituberculostático con pirazinamida/rifampicina/isoniazida/etambutol durante ocho semanas y posteriormente rifampicina/isoniazida durante 18 semanas más, desapareciendo la fiebre y mejorando el estado general.

La enfermedad de Crohn estaba en remisión, sin embargo el paciente empeoró de la espondilitis tras llevar ocho meses sin Adalimumab.

Valorado con Medicina Interna y tras cuatro meses de tratamiento tuberculostático se decidió reintroducir el Adalimumab 40 mg cada dos semanas, alcanzando nuevamente la remisión articular.

Como conclusión, a pesar de las dificultades de la atención sanitaria en un momento de pandemia, no hay que olvidar que la fiebre y las alteraciones en la radiografía de tórax tienen también otras causas infecciosas, que requieren un diagnóstico diferencial, especialmente en pacientes con fármacos anti-TNF.

Figura 2. Múltiples micronodulillos pulmonares de distribución aleatoria en ambos hemitórax, con distribución difusa aunque de predominio en campos superiores y medios, adenopatías hiliares e interlobares bilaterales, mediastínicas, paratraqueales, subcarinales, paraesofágicas, supraclaviculares y retrocrurales



DISCUSIÓN

La tuberculosis miliar representa el 3% de los casos de tuberculosis. Es una enfermedad de diseminación hematógena, resultado bien de la progresión de una infección primaria o como reactivación de un foco latente. Los factores de riesgo incluyen edades extremas de la vida, diabetes, enfermedad renal crónica, tabaco, neoplasias e inmunosupresión (entre los que destacan corticoides crónicos y agentes biológicos como inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa).

La clínica de la tuberculosis miliar suele ser poco específica, manifestándose generalmente con fiebre especialmente vespertina de varias semanas de evolución, anorexia, pérdida de peso y tos¹.

La infección por Mycobacterium tuberculosis en pacientes que siguen tratamiento con anti-TNF es más frecuentemente extrapulmonar (60%) y diseminada (25%) en comparación con la población general (menos del 20% y 2% respectivamente). Este hecho puede explicarse porque los macrófagos alveolares estimulan la producción de TNF-alfa, una citoquina de protección que participa en la contención de la micobacteria en los granulomas y evita su diseminación, proceso impedido en los pacientes en tratamiento con anti-TNF. Se estima que los pacientes en tratamiento con estos fármacos presentan entre 4 y 25 veces más riesgo de presentar tuberculosis activa.

Generalmente se debe a reactivaciones de infecciones latentes y menos frecuentemente a primoinfecciones, motivo por el cual es necesario realizar un cribado de tuberculosis latente (radiografía de tórax, prueba de la Tuberculina o Mantoux y los IGRAS -interferon gamma-). Un resultado negativo del Mantoux puede deberse a anergia por la enfermedad en sí o por el uso de los inmunosupresores; por ello se recomienda realizar un segundo (booster) o los IGRAS previo a iniciar el tratamiento². También es importante señalar que la sensibilidad de los IGRAS en los pacientes inmunosuprimidos es únicamente del 63%. El paciente que hemos expuesto tenía Mantoux positivo y Quantiferón negativo y realizó profilaxis con isoniazida previo al inicio de Adalimumab.

La pauta más utilizada para tratar una infección tuberculosa latente es la isoniacida durante 9 meses, pudiendo introducirse el anti-TNF a las 3-4 semanas de su inicio. Otra opción que está adquiriendo popularidad es la rifampicina durante 4 meses, debido a su menor duración³.

En un estudio multicéntrico retrospectivo de España que recoge 50 casos de tuberculosis en pacientes con EII y tratamiento con anti-TNF, el 60% desarrollaron tuberculosis a pesar de un seguimiento correcto de las guías nacionales del tratamiento de la tuberculosis latente, si bien llevar a cabo un segundo PPD (booster) fue una de las medidas menos implementadas (no se realizó en un 26% de los pacientes)⁴.

En otro estudio de los Países Bajos de pacientes con Enfermedad de Crohn tratados con Infliximab o Adalimumab entre 2000 y 2010 (n=611), aparecieron tres casos de tuberculosis activa durante el seguimiento (uno de ellos tuvo los tres test de screening negativos). Los únicos factores que se asociaban en el análisis multivariante de forma independiente a infecciones graves fueron la comorbilidad, con un HR de 3.94 (IC 95% 1.40–11.14) y enfermedad ileal (HR 2.96, IC 95% 1.12–7.82), ambos presentes en el paciente que hemos expuesto⁵.

En definitiva, un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal que sigue tratamiento biológico (especialmente con anti-TNF) está en riesgo de reactivación de una tuberculosis latente.

La quimioprofilaxis no presenta una protección total y debemos tener en mente esta entidad a pesar de que la situación de alarma sanitaria por el Coronavirus intente reducir el espectro del diagnóstico diferencial.

BIBLIOGRAFIA

- Surendra K. Sharma, Alladi Mohan, Animesh Sharma. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases, 2016; 3: 13–27.
- Taxonera C, Ponferrada A, Bermejo F, Riestra S, Saro C, Martín-Arranz MD et al. Early Tuberculin Skin Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2017; 11(7): 792-800.
- 3. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. N Engl J Med, 2018; 379(5): 440-453.
- 4. Carpio D, Jauregui-Amezaga A, de Francisco R, de Castro L, Barreiro-de Acosta M, Mendoza JL et al. Tuberculosis in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory bowel disease patients after the implementation of preventive measures: compliance with recommendations and safety of retreatment. J Crohns Colitis, 2016; 10: 1186-1193.
- Van der Have M, Belderbos T, Fidder H, Leenders M, Dijkstra G, Peters C et al. Screening prior to biological therapy in Crohn's disease: Adherence to guidelines and prevalence of infections. Results from a multicentre retrospective study. Digestive and Liver Disease, 2014; 46: 881–886.

¿ES ÚTIL LA CALPROTECTINA FECAL EN LA COLITIS MICROSCÓPICA?

Carmen Villar Lucas

Servicio de Aparato Digestivo Complejo Asistencial Universitario de León

INTRODUCCIÓN

La calprotectina es una proteína de tipo S100 que predomina en el citoplasma de los leucocitos polimorfonucleares¹ y cuya elevación es por lo tanto un marcador indirecto de inflamación tisular dependiente de neutrófilos. La medición de su concentración en heces tiene un uso ampliamente extendido en Gastroenterología, fundamentalmente en el diagnóstico diferencial entre la diarrea de causa orgánica frente a la funcional², así como en el diagnóstico y seguimiento de la Colitis Ulcerosa y la Enfermedad de Crohn³. En estas dos entidades se ha podido demostrar su utilidad en la predicción de recaídas y la detección precoz de actividad endoscópica e histológica⁴, permitiendo así una mejor optimización del tratamiento y mejor control de la enfermedad con menos pruebas invasivas.

Existen otras circunstancias en las que se eleva la calprotectina en heces, como en el cáncer colorrectal o la toma crónica de antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, la colitis microscópica, que incluye la colitis linfocítica y la colitis colágena, es una entidad en la que la inflamación colónica es dependiente de linfoplasmocitos y eosinófilos mayoritariamente, por lo que el descenso o elevación de la calprotectina en heces no debería estar relacionado con la actividad inflamato-

TRABAJO ENVIADO: 15/07/2020

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 19/11/2020 CORRESPONDENCIA:

Carmen Villar Lucas Dirección Responsable de la correspondencia: Calle Altos de nava, s/n, 24001 León cvillarlucas@gmail.com ria. El diagnóstico de sospecha es clínico, caracterizado típicamente por un cuadro de diarrea crónica acuosa sin productos patológicos en un paciente mayor de 60 año. A día de hoy el diagnóstico de certeza es histológico, por lo que requiere realizar una colonoscopia con biopsias aleatorias, ya que endoscópicamente la mucosa del colon es normal^{6,7}.

EVIDENCIA DISPONIBLE

Los primeros datos de los que disponemos sobre la calprotectina fecal (CF) en colitis microscópica los encontramos en los primeros estudios realizados sobre la utilidad de este biomarcador en el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica de causa inflamatoria frente a funcional. En algunos de ellos, como en el de Limburg PJ et al⁸, encuentran una CF media más elevada en colitis microscópica que en sujetos sanos pero con niveles menores que en Colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn. La limitación de estos estudios es que en ellos se recogen muy pocos sujetos con colitis microscópica, por lo general los incluyen en el grupo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sin analizarlos por separado y hay un porcentaje no despreciable de sujetos con colitis microscópica y CF normal. Por lo tanto, se trata de datos heterogéneos y contradictorios que no permiten extraer conclusiones válidas aplicables a la práctica clínica diaria.

El primer estudio sistemático que estudia la utilidad de la CF en colitis microscópica es el de Wildt et al en 2007⁹. En él los autores midieron los niveles de CF en 21 sujetos con colitis microscópica activa y 13 controles, encontrando niveles de CF mayores en pacientes con colitis microscópica activa que aquellos en

remisión clínica y sujetos sanos (80 µg/g vs 26 µg/g vs 6.25 µg/g). Sin embargo, cabe destacar que hasta un 38% de los pacientes con actividad inflamatoria tenía niveles normales, lo que limita su capacidad discriminativa. Posteriormente repitieron el análisis a 12 de los primeros sujetos tras alcanzar remisión clínica con tratamiento y no se consiguió demostrar una correlación entre los niveles de CF y el nivel de actividad clínica, ni un descenso uniforme en aquellos en remisión.

Recientemente en España se ha publicado un estudio sobre la utilidad de la CF como biomarcador en pacientes con diarrea crónica acuosa de perfil funcional¹⁰. En él se revisaron 228 colonoscopias referidas por diarrea acuosa crónica y finalmente incluyeron 94 pacientes con estudio completo de diarrea, siendo 30 casos colitis microscópica y 64 controles (diarrea funcional u otro diagnóstico). Realizaron un análisis retrospectivo de estos casos, en el que se observó que los pacientes con colitis microscópica eran de mayor edad, tenían mayores niveles de CF al diagnóstico y menor duración de la diarrea en comparación con los controles. En el análisis multivariante, la edad mayor de 60 años y unos niveles de CF elevados fueron factores asociados de forma independiente con el riesgo de colitis microscópica. La CF media era de 175 μg/g en los casos frente a 28 µg/g en los controles; y con el punto de corte de >100 μg/g de CF la Sensibilidad fue del 67% y la Especificidad 75% para diagnosticar colitis microscópica. Por lo tanto, los autores concluyen que aunque en los pacientes con colitis microscópica los niveles medios de CF son mayores que en los controles, este parámetro no tiene una precisión diagnóstica suficiente como para ser considerado un biomarcador fiable.

OTROS BIOMARCADORES PROMETEDORES

En los últimos años está creciendo el interés por encontrar biomarcadores no invasivos más fiables que la CF para su uso en colitis microscópica, con el objetivo de disminuir la necesidad de colonoscopia con toma de biopsias, ya que es un procedimiento invasivo, costoso y que no todos los pacientes aceptan. Basándose en la premisa de que en la colitis colágena existe una actividad inflamatoria en la mucosa colónica dependiente de la activación de eosinófilos, se está estudiando la utilidad de la medición en heces de marcadores eosinofilicos, como la proteína catiónica dependiente de eosinófilos (F-ECP) y la proteína eosinofilica X (F-EPX). En un estudio piloto en 2011 el grupo de Wagner et al

de Suecia¹¹ se evaluó los niveles de F-ECP, F-EPX, CF y otros biomarcadores en heces en 12 pacientes con colitis colágena, antes y después del tratamiento con budesonida. En él, la elevación F-EPC fue el marcador más fiable para el diagnóstico y su descenso rápido tras tratamiento un buen reflejo de la eficacia del mismo. En 2016 el mismo grupo publicó otro estudio¹² en 63 pacientes con diarrea acuosa, a los que se les realizó colonoscopia y análisis de diferentes biomarcadores séricos y en heces. Los 9 sujetos con colitis colágena tenían niveles de F-ECP y F-EPX mayores que aquellos con biopsias de colon normales, alcanzando significación estadística, no siendo posible obtener el mismo rendimiento para colitis linfocítica. Por lo tanto, parece que este tipo de marcadores en heces basados en eosinófilos pueden ser prometedores en un futuro, aunque son necesarios más estudios sistemáticos y con mayor número de pacientes.

CONCLUSIONES

Los estudios realizados hasta la fecha sobre este tema son heterogéneos, con una muestra de pacientes escasa y no han conseguido demostrar una correlación clara entre los niveles de CF y la actividad clínica de la colitis microscópica. Así pues y con la evidencia disponible, la calprotectina fecal no ha demostrado ser un marcador fiable para el diagnóstico de la colitis microscópica ni para el seguimiento, por lo que no se recomienda su uso sistemático. Por otra parte, se trata de un biomarcador que, aunque tiene un alto valor predictivo negativo para diarrea crónica de causa orgánica, no discrimina en la colitis microscópica, de modo que en caso de sospecha clínica sigue siendo necesaria la colonoscopia con toma de biopsias aleatorias para el diagnóstico de certeza e inicio del tratamiento específico. Es posible que en un futuro contemos con otros biomarcadores basados en la medición de la actividad inflamatoria dependiente de eosinófilos en colon.

BIBLIOGRAFIA

- Poullis A, Foster R, Mendall MA, Fagerhol MK. Emerging role of calprotectin in gastroenterology. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18:756.
- 2. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. Gastroenterology. 2002;123(2):450-460.
- 3. Nancey S, Boschetti G, Moussata D, Drai J, Flourié B. Contribution of fecal calprotectin in monitoring the inflammatory bowel diseases. Hépato-Gastro and Oncologie Digestive, 2015; 22(6): 477-487.



42ª y 43ª **REUNIÓN ACAD**

- 4. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. Gut 2005;54:364–8.
- 5. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2012; 18:2218–24.
- 6. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. World J Gastroenterol. 2015;21(29):8804-8810.
- Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswang H, et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. J Crohns Colitis. 2012;6(9):932-945.
- 8. Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, Mahoney DW, Devens ME, Harrington JJ, et al. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. Am J Gastroenterol. 2000;95(10):2831-2837.

- 9. Wildt S, Nordgaard-Lassen I, Bendtsen F, Rumessen JJ. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19:567.
- 10. Batista L, Ruiz L, Ferrer C, Zabana Y, Aceituno M, Arau B, et al. Usefulness of fecal calprotectin as a biomarker of microscopic colitis in a cohort of patients with chronic watery diarrhoea of functional characteristics. Dig Liver Dis. 2019;51(12):1646-1651.
- 11. Wagner M, Peterson CG, Stolt I, Sangfelt P, Agnarsdottir M, Lampinen M, et al. Fecal eosinophil cationic protein as a marker of active disease and treatment outcome in collagenous colitis: a pilot study. Scand J Gastroenterol. 2011;46(7-8):849-854.
- 12. Wagner M, Sjöberg K, Vigren L, Olesen M, Benoni C, Toth E, et al. Elevated fecal levels of eosinophil granule proteins predict collagenous colitis in patients referred to colonoscopy due to chronic non-bloody diarrhea. Scand J Gastroenterol. 2016;51(7):835-841.

¿QUÉ PREVISIONES EN INCIDENCIA TENEMOS EN LA HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA?

Marta Muñiz Muñoz

Servicio de Aparato Digestivo Hospital Virgen de la Luz Cuenca

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática relacionada con el alcohol (EHrA) es la causa más prevalente de enfermedad hepática avanzada y cirrosis hepática en Europa, incluyendo a España¹; es la causa del 50% de los casos de cirrosis a nivel mundial según la Organización Mundial de la Salud (OMS)².³,4 y la segunda causa de trasplante hepático en los Estados Unidos³.

La enfermedad hepática relacionada con el alcohol (EHrA) es causada por la ingesta excesiva de alcohol: más de 14 bebidas (UBE- unidades de bebida estándar) a la semana en hombres y más de 7 bebidas a la semana en mujeres. Se considera una bebida alcohólica unos 12-14 gramos de alcohol⁴. La enfermedad hepática relacionada con el alcohol tiene múltiples estadios, que van desde la esteatosis hepática simple, la esteatohepatitis alcohólica con o sin fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC)^{1,5}.

TRABAJO ENVIADO: 06/08/2020

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 24/11/2020 CORRESPONDENCIA:

Marta Muñiz Muñoz Dirección Responsable de la correspondencia: Hermandad de Donantes de Sangre, 1, 16002 Cuenca martaizoz16@gmail.com

DISCUSIÓN *Epidemiología*

A pesar de su elevada prevalencia, existen pocos estudios epidemiológicos sobre la EHrA^{1,6,7}.

La prevalencia de la EHrA ha experimentado un progresivo aumento, aunque porcentualmente pequeño en países industrializados, manteniéndose estable en la última década, en torno al 2%¹. En Estados Unidos la prevalencia de EHrA se estima entre el 2-2,5%, hay datos de crecimiento: 1,38% en 1988 al 2,21% en 1999-2004, luego estabilidad (en torno 2,05% en 2005-2008)⁴.

Además se ha objetivado un aumento en el numero de hospitalizaciones relacionadas con EHrA, por ejemplo en Estados Unidos de 249.884 en 2002 (0,66% del total de hospitalizaciones) a 326.403 en 2010 (0,83% del total)⁴.

También se objetiva un aumento en la incidencia de cirrosis hepática por alcohol, pasando de 8,8/100000 en 2001 a 14,6/100000 en 2012 en los hombres y del 2,4 al 4,2/100000 en mujeres⁶. En España, el alcohol es causa de cirrosis hepática en el 73,8% de los varones cirróticos y el 56,3% de las mujeres con cirrosis⁸.

Lo que se refleja en estos estudios es un aumento de la mortalidad por EHA en todos los grupos de edad: 13.1/100000 habitantes en hombres y 5,6/100000 en mujeres en 2017, siendo la tasa más alta desde 1999⁷. En países vecinos, como Reino Unido, se ha visto un alarmante aumento de la mortalidad atribuido a causas he-

páticas, de las cuales dos terceras partes son atribuibles al alcohol¹. La tasa española de mortalidad relacionada con enfermedades hepáticas en 2013 fue de 15,2 en hombres y 5.6/100000 habitantes en mujeres9.

Por todo lo anterior la EHrA es hoy en día un gran problema de salud pública¹.

Factores que influyen en el desarrollo de enfermedad hepática

Entre los factores de riesgo para desarrollar EHrA destaca la edad, el sexo, duración de consumo, cantidad total de alcohol en los últimos 5 años, sobrepeso (índice de masa corporal >25 en mujeres, >27 en hombres)⁴.

La diabetes, la obesidad y en conjunto el síndrome metabólico son factores de confusión con respecto a la etiología de la hepatopatía, es difícil diferenciar entre una causa única o multifactorial. A esto hay que añadir que es muy común que personas con consumo excesivo de alcohol tengan una mala alimentación que favorezca la aparición de las anteriores patologías. Si tenemos en cuenta que la obesidad es una de las grandes epidemias del siglo XXI, que tiene un efecto sinérgico, no solo aditivo al alcohol, hace más difícil la distinción respecto a la incidencia dentro de la hepatopatía entre etiología alcohólica, metabólica o mixta^{1,4}. Así ahora la nueva nomenclatura: enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (en inglés Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)), anteriormente denominada enfermedad por hígado graso no alcohólico (en inglés Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)), se considera una causa más sin necesidad de haber excluido otras etiologías como el alcohol^{10,11}.

La proporción de muertes atribuible al alcohol varía según el género, siendo del 7.6% en los hombres y 4% en mujeres. Esto se podría explicar porque tradicionalmente las mujeres han consumido menos alcohol. También hay que considerar que las féminas presentan mayor susceptibilidad a desarrollar EHrA por menor capacidad enzimática gástrica en el metabolismo del alcohol, mayor proporción de grasa corporal acelerando la fibrosis y por el impacto de los estrógenos en la barrera intestinal facilitando el desarrollo de la inflamación hepática⁴. Por tanto, la misma ingesta se relaciona con mayor riesgo de cirrosis hepática en mujeres que en hombres¹.

Otra variable que podría influir en la incidencia de hepatopatía relacionada con el alcohol es la frecuencia de la ingesta de alcohol. Es importante recordar que de todos los pacientes que consumen alcohol, solo una minoría presenta EHrA (10-15% de los consumidores de alcohol desarrollan cirrosis hepática)5. En España, según la OMS, la media de consumo de litros de alcohol puro per cápita en mayores de 15 años entre 2015-2017 es de 10 L, habiéndose reducido 0,5 L respecto al periodo 2009-20118. Tradicionalmente los pacientes con abuso de alcohol eran aquellos que lo ingerían a diario. Hoy en día la sociedad ha tendido a ingerirlo en modo de "atracón" o "binge drinking" (el 28% de la población entre 15-19 años realizan episodios de ingesta >60g de alcohol una vez al mes), habiéndose triplicado este tipo de consumo en la última década^{8,1,2}. La literatura es escasa en la evaluación del impacto del consumo en atracones sobre la EHrA. Por lo general, ingestas superiores a 30g/día en mujeres y 40g/día en hombres predisponen al desarrollo de EHrA1. Este consumo en modo "atracón" se considera un factor de riesgo en aquella población con síndrome metabólico1. Es importante mencionar que se desconoce exactamente el impacto de este nuevo patrón de consumo en la mortalidad. Dado que el consumo en modo "atracón" está aumentando en países industrializados, y que se asocia a efectos negativos en la salud y en la seguridad, es probable que también impacte negativamente en el hígado, promoviendo un aumento de la EHrA1.

Se considera que el inicio de consumo en edades tempranas es el factor de riesgo más importante para desarrollar cirrosis¹, y cada vez se inicia el consumo a una edad más temprana⁵.

Diagnóstico precoz

A pesar de los grandes avances en el tratamiento de las hepatitis virales, la mortalidad por enfermedad hepática sigue siendo alta, probablemente por la alta carga de la enfermedad hepática relacionada con el alcohol y el diagnóstico en estadios avanzados.

La mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas tienen un curso silente hasta que se desarrollan complicaciones; por lo tanto, el diagnóstico en etapas tempranas es muy importante para prevenir morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

Pacientes con infección por hepatitis B o C son detectados pronto por serología, así como en el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica por las pruebas de laboratorio e imagen en pacientes con síndrome metabólico. Sin embargo, hay pocos protocolos de detección precoz en la EHrA, por lo que pacientes con problemas de consumo de alcohol no son detectados en los exámenes de rutina, sino ya en un ingreso hospitalario por

42^a y 43^a **REUNIÓN ACAD**

haber desarrollado complicaciones de su enfermedad hepática relacionada con el alcohol. Así por ejemplo, en este estudio donde se detectaron pacientes con enfermedad hepática por cualquier causa en estadio temprano, solo el 3.8% tenían EHrA; pero entre los detectados en estadios avanzados de la enfermedad, el 29% eran por causa alcohólica y esto ocurre así a nivel global, sin diferencias geográficas³. En España, por cada 9 pacientes diagnosticados en fase tardía, un enfermo es visitado en estadios precoces3. Este diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad supone un mayor porcentaje de complicaciones, enfermedad más grave en comparación con otras etiologías³, además de que no se diagnostican aquellos pacientes con EHrA leve, los cuales no se tienen en cuenta en las estadísticas de enfermedad provocada por alcohol.

Los pacientes con etiologías múltiples, si presentaban el alcohol como cofactor, tenían mayor porcentaje de descompensaciones que aquellos que no presentaban el alcohol como cofactor³. Se ha visto que comparado con el MALFD, la EHrA cursa con una fibrosis hepática más agresiva, siendo este el mayor determinante de la mortalidad a largo plazo¹.³. Este hecho refuerza la idea que el alcohol influye en el inicio y progresión de la enfermedad hepática crónica.

La mayoría de los pacientes con EHrA precoz son atendidos en clínicas de adicción o centros de atención primaria, y normalmente no son derivados al hepatólogo hasta que presentan una descompensación. Por tanto, los centros de atención temprana a estos pacientes se deben esforzarse en implantar protocolos de detección precoz (técnicas de evlacuación de la fibrosis, biomarcadores de consumo de alcohol, etc). Para ello, es muy importante cuantificar el consumo de alcohol en los pacientes y se recomienda estandarizar la cuantificación a gramos de alcohol y utilizar la unidad de bebida estándar (UBE) (cada UBE equivale a 10g de alcohol)¹.

Pero la identificación temprana de estos pacientes solo tiene valor si podemos influir en su consumo, dado que no existe un tratamiento que prevenga el daño hepático si se continúa ingiriendo alcohol⁵. Incluso después de haber desarrollado complicaciones de la cirrosis la abstinencia es importante, así la tasa de supervivencia es del 60% en los que dejan de beber y del 35% en los que continúan consumiendo⁵. Pero el dejar de tomar alcohol no solo influye en la supervivencia, sino también en la calidad de vida, años de vida ajustados por enfermedad (un 20% del total por alcohol) y en los costes para el sistema de salud^{12,13}. Y cuando

se calculan los costes para el sistema de salud solo se cuantifica una parte de esos costes generados por el alcohol para la sociedad, dado que no se añaden los costes de seguridad, servicios sociales, baja productividad, etc^{12,13}.

Hepatopatía por múltiples etiologías

De manera global la causa de hepatopatía más frecuente es la infección por virus de la hepatitis C (excepto en Oceanía que es la EHrA), seguido por el alcohol (23.9% vs 16.6% respectivamente³). Pero como se ha mencionado con anterioridad, dado que los pacientes con EHrA precoz no realizan visitas al hepatólogo, esta etiología esta infraestimada en las series³.

Actualmente según la OMS, se considera que el 41% de las muertes de causa hepática son debidas al consumo de alcohol y el 46% de causa no conocida. Y es probable que un porcentaje importante de esas de causa desconocida pudieran ser realmente por alcohol².

Si nos centramos en los pacientes que presentan múltiples etiologías vemos que casi siempre el alcohol es una de ellas. Por ejemplo en el estudio de Shah et al³: VHC-EHrA 22.6%, NAFLD-EHrA 17.5%, VHB-EHrA 7.9%. Se considera que la prevalencia de VHC es de 3 a 30 veces mayor en pacientes con consumo excesivo de alcohol14. El acceso a tratamiento de la hepatitis C y la alta eficacia del mismo, hará invertir las proporciones de la causa de enfermedad hepática primariamente asociadas al VHC – y que con la eliminación del VHC, pasarán a engrosar el grupo de enfermedad hepática puramente relacionada con el alcohol. Así si analizamos las causas de trasplante hepático vemos un aumento de los trasplante por hepatopatía relacionada con el alcohol, a costa de una disminución de la colangitis biliar primaria y de las hepatopatías virales². Aunque hay que tener en cuenta que la puntuación MELD en el momento de inclusión en lista fue mayor en los pacientes con EHrA que MAFLD14,3.

Variabilidad geográfica

Actualmente la prevalencia de la EHrA viene determinada por la disponibilidad y la cantidad de alcohol consumido que varía entre regiones. Dentro del mismo país, hay una excelente correlación entre el consumo de alcohol y la prevalencia del daño hepático. De hecho, el consumo medio de alcohol a nivel mundial es de 6.2 litros de alcohol puro por persona y año, siendo en Europa de 10.9 L/año, el más alto a nivel mundial. Hay datos de la OCDE de 2017 que consideran que el consu-

mo medio en los países miembros de esta organización son de 9 L/persona/año, con un 30% de hombres y 12% de mujeres consumidores en modo "atracón" al menos una vez al mes². La prevalencia del trastorno por uso de alcohol está aumentando en Asia (sobre todo en China, Corea e India). También hay diferencias regionales dentro de Europa, habiendo aumentado en el Este, Reino Unido y Finlandia; siendo estable en Centro y Este y disminuido en el Oeste (sobre todo en Francia, España y Portugal) debido a la implementación de políticas para reducir su consumo. A pesar de que el consumo de alcohol es mayor en los países ricos (desarrollados); en aquellos con menor riqueza (en vías de desarrollo), la morbilidad y mortalidad son mayores en comparación con los países con mayores ingresos.

Hepatitis aguda alcohólica

Dentro del espectro de la enfermedad hepática relacionada con el alcohol, uno de los estadios más graves es la hepatitis alcohólica (HA), sobre la cual hay muy pocos estudios epidemiológicos. Se ha visto que la incidencia está en aumento, como se muestra en este estudio estadounidense se objetiva el paso en 2001 del 3.7 al 6.5/100000 en hombres en 2012, y del 1.3 al 2.7/100000 en mujeres⁶, otro estudio danés observó la misma tendencia (de 37 en 1999 a 46/100000 en hombres en 2008 y de 24 a 34/100000 en mujeres), siendo el aumento más significativo en mujeres de edad media¹⁵. Además la mortalidad por HA ha ido también en aumento, dado que la mayoría de los pacientes se diagnostican a mayor edad y con cirrosis ya establecida, resultando en un peor pronóstico a corto plazo. En España la hepatitis alcohólica presenta una mortalidad a corto plazo del 20-30% y del 50% al año¹. Siendo el mayor determinante de la supervivencia a medio y largo plazo la abstinencia alcohólica1.

CONCLUSIONES

Parece que la incidencia de la enfermedad hepática relacionada con alcohol está en aumento, así como la mortalidad asociada a la misma; aunque hay pocos estudios epidemiológicos sobre la EHrA y en ellos se infraestima su incidencia ya que no se incluye de forma sistemática el diagnóstico en estadios tempranos. El hecho de que actualmente se diagnostica en estadios avanzados y la ausencia de un tratamiento eficaz, más allá de la abstinencia alcohólica, nos enfoca en la necesidad imperiosa de impulsar el desarrollo de herramientas de diagnóstico precoz, así como políticas de sa-

lud pública para la prevención de EHrA y así cambiar esta tendencia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Bataller R, Cabezas J, Aller R, Ventura-Cots M, Abad J, Albillos A, et al. Enfermedad hepática por alcohol. Guías de práctica clínica. Documento de consenso auspiciado por la AEEH. Gastroenterol Hepatol., 2019 Dec, Vols. 42(10):657-676.
- 2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2018;69(1):154-181.
- 3. Shah ND, Ventura-Cots M, Abraldes JG, Alboraie M, Alfadhli A, Argemi J, et al. Alcohol-Related Liver Disease Is Rarely Detected at Early Stages Compared With Liver Diseases of Other Etiologies Worldwide. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(11):2320-2329.e12.
- Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. Gastroenterology. 2016:150(8):1778-1785.
- 5. Liangpunsakul S, Crabb DW. Early Detection of Alcoholic Liver Disease: Are We a Step Closer?. Gastroenterology. 2016;150(1):29-31.
- Sahlman P, Nissinen M, Pukkala E, Färkkilä M. Incidence, survival and cause-specific mortality in alcoholic liver disease: a population-based cohort study. Scand J Gastroenterol. 2016;51(8):961-966.
- 7. Moon AM, Yang JY, Barritt AS 4th, Bataller R, Peery AF. Rising Mortality From Alcohol-Associated Liver Disease in the United States in the 21st Century. Am J Gastroenterol. 2020;115(1):79-87.
- 8. Peacock A, Leung J, Larney S, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. Addiction. 2018;113(10):1905-1926.
- 9. Rehm J, Rehm MX, Shield KD, Gmel G, Gual A. Alcohol consumption, alcohol dependence and related harms in Spain, and the effect of treatment-based interventions on alcohol dependence. Adicciones. 2013;25(1):11-18.
- 10. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020;158(7):1999-2014.e1.
- 11. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020;73(1):202-209.
- Cortez-Pinto H, Gouveia M, dos Santos Pinheiro L, Costa J, Borges M, Vaz Carneiro A. The burden of disease and the cost of illness attributable to alcohol drinking-results of a national study. Alcohol Clin Exp Res. 2010;34(8):1442-1449.
- 13. Holms M, J Currid T. Alcohol misuse: the need to take a preventative approach. Br J Community Nurs. 2013;18(2):92-93. doi:10.12968/bjcn.2013.18.2.92.
- 14. Beste LA, Leipertz SL, Green PK, Dominitz JA, Ross D, Ioannou GN. Trends in burden of cirrhosis and hepatoce-



42ª y 43ª **REUNIÓN ACAD**

llular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001-2013. Gastroenterology. 2015;149(6):1471-e18.

15. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. J Hepatol. 2011;54(4):760-764.

¿CONOCEMOS, DIAGNOSTICAMOS Y TRATAMOS EL SÍNDROME DE RESECCIÓN ANTERIOR BAJA?

Alejandro Ventero Borges

Servicio de Aparato Digestivo Hospital Clínico San Carlos Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más común a nivel mundial tanto en hombres como en mujeres¹. Respecto al cáncer de recto en particular, su incidencia en las últimas décadas está aumentando exponencialmente en países en vías de desarrollo, llegando a constituir hasta casi el 70% de los cánceres colorrectales en China con una tasa de incidencia de los casi 12 casos por 100.000 personas año^{1,2}. Además, el cáncer de recto presenta unas características epidemiológicas concretas. Así, se ha visto que no está tan relacionado con el estilo de vida (dieta rica en grasas animales, sedentarismo) como el cáncer de colon, sino que además se vincula fuertemente a determinados factores ambientales como son el consumo de aguas contaminadas con organofosforados y clorados (potenciales carcinógenos de degradación lenta) o la polución².

Respecto a su tratamiento, la cirugía es la piedra angular del mismo, distinguiendo así la escisión local del tumor (endoscópica o quirúrgica), en aquellos casos de una lesión en estadio precoz sin factores de riesgo, o bien en pacientes con comorbilidades importantes que no puedan ser sometidos a cirugías más agresivas. En

TRABAJO ENVIADO: 12/09/2020

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 09/02/2021 CORRESPONDENCIA:

Alejandro Ventero Borges Dirección Responsable de la correspondencia: Calle del Prof. Martín Lagos, s/n, 28040, Madrid aventerob@gmail.com

el otro extremo se encuentra la amputación abdominoperineal (consistente en la resección del sigma, el recto y el ano con la colocación de una colostomía terminal), destinada a los casos de cáncer rectal recurrente o avanzado en los que una cirugía más conservadora no pueda asegurar unos márgenes libres, o si el paciente tiene una función esfinteriana deteriorada que no interese preservar³. A caballo entre ambas técnicas se encuentran las diferentes técnicas de preservación de esfínteres, siendo el tratamiento más utilizado actualmente⁴. Estas técnicas consisten en la resección del sigma y del recto (en ocasiones con radioterapia y quimioterapia neoadyuvante) con un margen que permite la anastomosis colorrectal, o en caso de lesiones distales, la posibilidad de realizar una resección anterior baja (RAB) o ultrabaja con resección parcial o total del esfínter interno y una anastomosis coloanal con un reservorio en J posterior. Por otra parte, la escisión adecuada del mesorrecto de forma circunferencial es necesaria para asegurar unos márgenes libres de tumor y evitar una recurrencia local debida al drenaje linfático a ese nivel. Esta técnica supone, según distintos estudios, un importante aumento de la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, que llega a prácticamente el 80% debido a una drástica reducción de las recurrencias locales (en torno al 7%), con una morbimortalidad muy baja, entre el 0.8-25%^{4,5}. No obstante, existen múltiples estudios que hablan del desarrollo de urgencia defecatoria e incontinencia fecal presente en más de la mitad de los pacientes sometidos a una RAB, con el importante deterioro de la calidad de vida que ello conlleva a todos los niveles para estos pacientes⁶.

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA DEL LARS

El síndrome de resección anterior baja (LARS) es un término que engloba toda una constelación de síntomas asociados a una cirugía de resección rectal con preservación de esfínteres. Entre ellos encontramos, entre otros, el aumento de la frecuencia deposicional, del gas intestinal con distensión, incontinencia fecal, urgencia defecatoria o síntomas obstructivos con evacuaciones, incompletas o difíciles. De todos ellos, el más importante y frecuente será la incontinencia fecal pasiva con manchado ("soiling"), presentándose en más del 95% de los pacientes con LARS. Lógicamente, todo ello supone un gran impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes, que tienen que adaptar su vida a esta difícil situación en más del 50% de los casos como muestran los estudios⁷.

Esta entidad es tremendamente frecuente, afectando hasta el 80% de los pacientes sometidos a este tipo de cirugías de preservación de esfínteres. Aunque suele estabilizarse y mejorar parcialmente pasado el primer año tras la cirugía, hasta en la mitad de los casos el LARS puede persistir durante años. Los factores de riesgo más frecuentemente implicados son la necesidad de radioterapia adyuvante a la cirugía, la escisión mesorrectal total o la creación de una colostomía derivativa temporal⁷.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología es multifactorial. Por un lado, la función rectal de reservorio transitorio de heces y gases se ve mermada con la resección parcial o total del mismo, disminuyendo la capacidad de retención. La reducción en la capacidad de almacenamiento y distensibilidad colónica implica que un menor volumen fecal es capaz de iniciar la contracción del neorrecto dando lugar a urgencia defecatoria, evacuaciones múltiples, "soiling" e incontinencia fecal. El desarrollo de técnicas para aumentar el volumen del reservorio del neorrecto como la creación de un reservorio en J, o la anastomosis latero-terminal, supone una mejoría sintomática transitoria, ya que se ha visto que pasados 24 meses estas técnicas no impiden la progresión de los síntomas^{7,8}. Por otra parte, la motilidad colónica parece jugar un papel importante en el LARS. Así, varios estudios animales han demostrado que la denervación del colon izquierdo, debida a la movilización y resección del colon sigmoide, se traduce en un aumento de la motilidad colónica tras la ingesta de alimento debido a la pérdida

del biofeedback negativo del colon distal en el reflejo gastrocólico. Como consecuencia, aumenta la motilidad colónica proximal generándose ondas peristálticas de gran amplitud que no son frenadas^{7,8}. El daño nervioso a este nivel (bien de forma directa por la escisión mesorrectal o indirecta por la radioterapia recibida) supone también la aparición de hiposensibilidad del conducto anal, lo que se traduce en una menor capacidad del paciente para discriminar entre materia fecal y gas, con una afectación del reflejo rectoanal inhibitorio y los mecanismos de continencia^{7,8}. Por último, en la fisiopatología del LARS interviene también la disfunción de los propios esfínteres, habitualmente secundario al daño directo por el efecto de las grapadoras quirúrgicas necesarias para realizar la anastomosis. Este hecho supone una disminución de la presión de reposo por afectación del esfínter anal interno, lo que se va a traducir en la aparición de una incontinencia fecal pasiva y/o "soiling", manteniendo la presión del esfínter anal externo normal^{7,8}.

DIAGNÓSTICO

Deberemos sospechar la presencia de un LARS en aquellos pacientes que desarrollen uno o más de estos síntomas intestinales tras una cirugía rectal de preservación esfinteriana, una vez que se ha descartado una etiología alternativa, si estos síntomas persisten durante más de un mes desde la cirugía. Aunque los síntomas intestinales descritos son comunes después de una cirugía de resección rectal, no todos pueden atribuirse a un LARS, debiéndose excluir diagnósticos alternativos. De ellos, los más frecuentes serán la enfermedad inflamatoria, el desarrollo de una rectitis actínica, complicaciones postquirúrgicas de carácter obstructivo, o cuadros de carácter más funcional como un síndrome de intestino irritable⁹. Además, se deberá tener en cuenta siempre la posibilidad de una recidiva tumoral⁹.

El diagnóstico se basa en la realización de una historia clínica y exploración física minuciosas, debiendo existir una secuencia temporal compatible. El tacto rectal es muy importante, debiendo valorar de forma dinámica los esfínteres y el comportamiento muscular del suelo pélvico. Para valorar y estratificar a estos pacientes se han creado diferentes escalas y cuestionarios. De ellos la más importante es la LARS score¹⁵ (Tabla 1), ya que con cinco preguntas permite determinar si los pacientes padecen un LARS mayor (asociado a un importante compromiso de la calidad de vida, por lo que debe ser tratado de forma intensiva) o un LARS menor

42ª y 43ª **REUNIÓN ACAD**

CUESTIONARIO LARS SCORE EN ESPAÑOL	
¿Existen momentos en los que no puede controlar los gases?	
No, nunca	0
Sí, menos de una vez por semana	4
Sí, al menos una vez por semana	7
¿Tiene alguna vez pérdida accidental de heces líquidas?	
No, nunca	0
Sí, menos de una vez por semana	3
Sí, al menos una vez por semana	3
¿Con qué frecuencia evacúa el intestino?	
Más de 7 veces al día (24h)	4
4 a 7 veces al día (24h)	2
1 a 3 veces al día (24h)	0
Menos de una vez al día (24h)	5
¿Alguna vez tiene que evacuar el intestino antes de transcurrida una hora desde la última evacuación?	
No, nunca	0
Sí, menos de una vez por semana	9
Sí, al menos una vez por semana	11
¿Alguna vez siente una necesidad tan urgente de evacuar el intestino que debe apresurarse para llegar al lavabo?	
No, nunca	0
Sí, menos de una vez por semana	11
Sí, al menos una vez por semana	16
0-20: NO LARS; 21-29: LARS menor; 30-42: LARS mayo	r

Tabla 1. Cuestionario LARS score¹⁵

(que puede ser tratado médicamente de forma individualizada en primera instancia). La colonoscopia y la analítica no suelen ser útiles⁹.

La manometría anorrectal va a aportar información muy útil en estos pacientes. La técnica de alta resolución permite comprender mejor el estudio de la función anorrectal. Así, el patrón manométrico característico del LARS implica una marcada hipotonía del conducto anal con una presión de reposo disminuida con relajaciones espontáneas y prolongadas (por afectación del esfínter anal interno), habitualmente con una presión de contracción voluntaria normal. Todo ello podría explicar la incontinencia pasiva que refieren estos pacientes (**Figuras 1** y 2). El menor tamaño rectal también refleja la presencia de un umbral sensorial aumentado y un reflejo rectoanal inhibitorio (RIAR) prolongado tras una maniobra defecatoria normal, con volúmenes muy disminuidos 10,11,16 (**Figura 3**).

TRATAMIENTO

Tratamiento sintomático

Aunque las medidas higiénico-dietéticas, los probióticos y la ingesta moderada de fibra pueden ser considerados la primera línea de tratamiento conservador para el control sintomático del LARS, su impacto en la calidad de vida de los pacientes y su evidencia es muy dudosa^{12,13}.

Para el manejo de la diarrea y la distensión abdominal, pueden ser útiles los fármacos antidiarreicos como la Loperamida o los antibióticos no absorbibles como la Neomicina o la Rifaximina (éstos últimos si se demuestra la presencia de un sobrecrecimiento bacteriano con el test de la lactulosa). Los quelantes de ácidos biliares han mostrado efectos preliminares interesantes, pero necesitan más estudios en el caso del tratamiento del síndrome de resección anterior baja. Otros fármacos que han demostrado ciertos beneficios para la incontinencia o la urgencia defecatoria postprandial son los antagonistas serotoninérgicos. Así, el Ramosetron ha sido estudiado en el LARS y el síndrome de intestino irritable asociado a diarrea con mejoría de la incontinencia, la urgencia y el número de deposiciones debido a un enlentecimiento del tránsito intestinal^{12,13}. No obstante, son necesarios más estudios y no está disponible en nuestro país. La invección intraanal de agentes de volumen como el ácido hialurónico, siempre asociado a otras terapias, también puede ser útil para la incontinencia fecal pasiva en casos seleccionados^{12,13}.

Irrigación colónica

La irrigación colónica es uno de los pilares fundamentales del manejo del LARS. Así, la instilación diaria o a días alternos de 250-500ml de agua (bien de forma retrógrada, o anterógrada a través de aquellos pacientes con un estoma de protección) ha demostrado que esto mejora el tiempo de tránsito colónico y la continencia fecal cuando se administra regularmente, en parte debido al efecto de lavado de la propia irrigación, pero sobre todo a la generación de ondas propulsivas masivas^{12,13}. Utilizada regularmente, la irrigación colónica permite adaptar el ritmo defecatorio a las necesidades del paciente, objetivando un menor número de deposiciones diarias, con una mejoría de la calidad de vida, y todo ello con un mínimo riesgo de perforación^{12,13}.

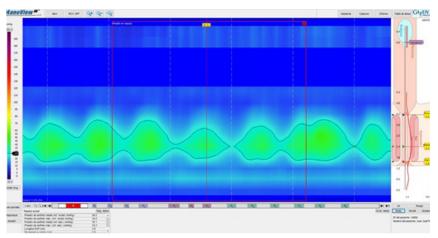


Figura 1. Hipotonía del esfínter anal interno con relajaciones espontáneas y prolongadas

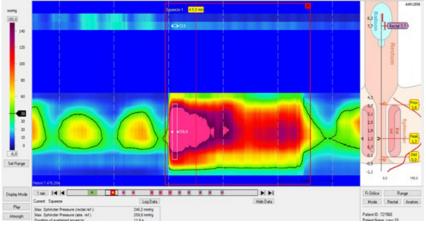


Figura 2. Presión de contracción voluntaria normal, con duración acortada

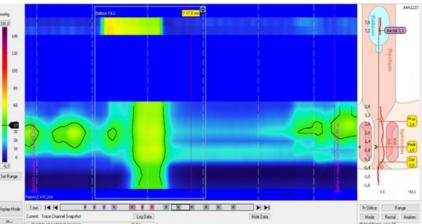


Figura 3. RIAR prolongado con pequeño volumen, tras maniobra defecatoria normal

Fuente: Cortesía Dra. Ciriza de los Ríos, H. Clínico San Carlos

Rehabilitación del suelo pélvico

La irrigación colónica siempre debe ir de la mano de la rehabilitación del suelo pélvico, realizando según la clínica del paciente unas u otras técnicas para mejorar la contracción voluntaria, la sensibilidad rectal o la continencia. Diferentes estudios recogen que la realización conjunta de rehabilitación pélvica e irrigación colónica de forma sistemática tras una RAB supone una disminución del número de deposiciones y por tanto una mejoría en la calidad de vida (registrado en el LARS score)^{12,13}.

Neuroestimulación de raíces sacras

La neuroestimulación de raíces sacras está indicada en aquellos casos de LARS más grave cuya clínica persiste más allá de un año de tratamiento con irrigaciones colónicas y rehabilitación pélvica. Aunque inicialmente se pensaba que la neuroestimulación de raíces sacras ejercía su efecto mediante la estimulación neural motora periférica de los músculos del esfínter anal para aumentar la presión de reposo y la contracción voluntaria, los últimos estudios reflejan que la estimulación sacra ejerce su efecto a nivel anorrectal

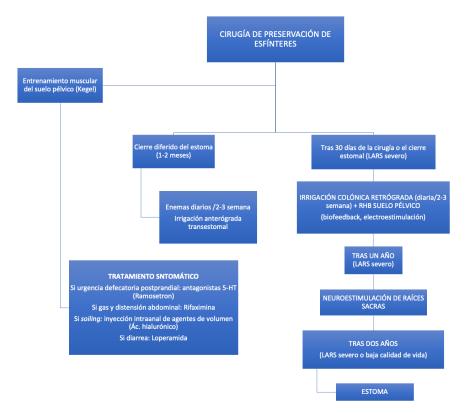


Figura 4. Igoritmo terapéutico en el síndrome de resección anterior baja (LARS)

Fuente: Modificado de Martellucci J et al. Dis Colon Rectum. 2016)¹²

mediante aferencias pélvicas, disminuyendo a nivel central la actividad motora anterógrada de las ondas peristálticas de gran amplitud que se generan en el colon para propulsar el bolo. La tasa de implantación permanente del neuroestimulador es superior al 90%, con más de un 75% de pacientes que refieren una importante mejoría de la continencia, el hábito defecatorio y la urgencia^{12,13}.

Otros tratamientos

Por último, si pese a todo esto fracasamos, deberemos plantear al paciente la posibilidad de una nueva cirugía, bien la generación de un esfínter artificial, o la derivación estomal permanente, que en muchos casos supone una mejora en la calidad de vida. Otros tratamientos aún por contrastar en el LARS son la estimulación percutánea del tibial posterior, estudiada sobre todo para la incontinencia urinaria, o la infiltración de toxina botulínica en el conducto anal^{12,13}.

BIBLIOGRAFÍA

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.
- Deng Y. Rectal Cancer in Asian vs. Western Countries: Why the Variation in Incidence? Curr Treat Options Oncol. 2017;18(10):64.

- 3. Chang AJ, Nahas CS, Araujo SE, et al. Early rectal cancer: local excision or radical surgery? J Surg Educ. 2008;65(1):67-72.
- Biondo S, Trenti L, Galvez A, et al. Two-stage Turnbull-Cutait pull-through coloanal anastomosis versus coloanal anastomosis with protective loop ileostomy for low rectal cancer. Protocol for a randomized controlled trial (Turnbull-BCN). Int J Colorectal Dis. 2017;32(9):1357-1362.
- 5. Tilney HS, Tekkis PP. Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphincteric resection for low rectal cancer. Colorectal Dis. 2008;10(1):3-16.
- Juul T, Ahlberg M, Biondo S, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. Dis Colon Rectum. 2014;57(5):585-591.
- 7. Keane C, Wells C, O'Grady G, Bissett IP. Defining low anterior resection syndrome: a systematic review of the literature. Colorectal Dis. 2017;19(8):713-722.
- 8. Buzatti KCLR, Petroianu A. Pathophysiological aspects of the low anterior resection syndrome for treatment of rectal cancer. Aspectos fisiopatológicos da síndrome pós-ressecção anterior do reto para o tratamento de câncer retal. Rev Col Bras Cir. 2017;44(4):397-402.
- 9. Carrillo A, Enríquez-Navascués JM, Rodríguez A, et al. Incidence and characterization of the anterior resection syndrome through the use of the LARS scale (low anterior resection score). Cir Esp. 2016;94(3):137-143.
- Ihnát P, Vávra P, Prokop J, Pelikán A, Ihnát Rudinská L, Penka I. Functional outcome of low rectal resection evaluated by anorectal manometry. ANZ J Surg. 2018;88(6):E512-E516.
- 11. Ihnát P, Slívová I, Tulinsky L, Ihnát Rudinská L, Máca J,

- Penka I. Anorectal dysfunction after laparoscopic low anterior rectal resection for rectal cancer with and without radiotherapy (manometry study). J Surg Oncol. 2018;117(4):710-716.
- 12. Martellucci J. Low Anterior Resection Syndrome: A Treatment Algorithm. Dis Colon Rectum. 2016;59(1):79-82.
- 13. Dulskas A, Smolskas E, Kildusiene I, Samalavicius NE. Treatment possibilities for low anterior resection syndrome: a review of the literature. Int J Colorectal Dis. 2018;33(3):251-260.
- 14. Jimenez-Gomez LM, Espin-Basany E, Marti-Gallostra M, Sanchez-Garcia JL. Low anterior resection syndrome: a survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the Spanish Association of

- Surgeons (AEC), and the Spanish Society of Coloproctology (AECP). Int J Colorectal Dis. 2016;31(4):813-823.
- 15. Carrillo A, Enriíquez-Navascués JM, Rodríguez A, Placer C, Múgica JA, Saralegui Y, Timoteo A, Borda N. Incidence and characterization of the anterior resection syndrome through the use of the LARS scale (low anterior resection score). Cir Esp. 2016 Mar;94(3): 137-43.
- 16. Aparicio Cabezudo M; Ciriza de los Ríos C; Zatarain Valles A; Ventero Borges A; Pérez de la Serna J; Sevilla Matilla C; Ruiz de León A; Rey Díaz-Rubio E (2020). Utilidad de la manometría anorrectal de alta resolución en pacientes con incontinencia fecal tras cirugía de resección anterior baja. Rev Esp Enferm Dig 2020;112(Supl. 1):1-60. Comunicación presentada en el I Congreso Virtual Digestivo SEPD 2020.