

RESERVORITIS CRÓNICA CON RESPUESTA A VIVOMIXX® EN PACIENTE PEDIÁTRICO

Dr. Alejandro Rodríguez Martínez. Sección Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla.

1. Presentación del caso

Niña de 5 años que, en el contexto de un cuadro de rectorragia y hematomas en extremidades inferiores, es diagnosticada de una púrpura trombopénica idiopática (que se maneja de forma conservadora, sin necesidad de tratamiento específico) y una colitis ulcerosa (CU) E4 S0. (*Figura 1*). No tiene otros antecedentes personales ni familiares de interés para el caso.

Tras el diagnóstico inicial, comienza tratamiento con mesalazina oral (80 mg/kg/día) y mesalazina rectal en forma de enemas (25 mg/kg/día), sin que exista respuesta. Se asocia a este tratamiento prednisona oral (1 mg/kg) y omeprazol (1 mg/kg), con una muy buena respuesta inicial y desaparición de los síntomas. El descenso de la dosis de prednisona ocasiona una recurrencia de la sintomatología clínica, por lo que se asocia tratamiento inmunosupresor con azatioprina (2 mg/kg). A pesar de iniciar este fármaco, la clínica vuelve a aparecer al reducir la dosis de prednisona (corticoddependencia), por lo que, tras revisar endoscópicamente y comprobar la ausencia de complicaciones y la persistencia de una pancolitis, se suspende la azatioprina y se inicia tratamiento con tacrolimus (0,1 mg/kg). Este cambio tampoco se acompaña de un control de la situación clínica, por lo que se decide iniciar tratamiento con infliximab (5 mg/kg) (situación de corticoddependencia y refractariedad a tiopurínicos y anticalcineurínicos). Por falta de respuesta durante la inducción, se decide intensificar tratamiento alcanzando una dosis máxima de 10 mg/kg, sin conseguir una respuesta completa. El cambio de fármaco biológico (adalimumab) tampoco se acompaña de una resolución de los síntomas, por lo que finalmente se decide plantear la colectomía.

Tras una evolución tórpida de 2 años y 6 meses, se realiza proctocolectomía total con mucosectomía rectal y con construcción de reservorio ileal en J en dos tiempos, con buena respuesta clínica y analítica inicial.

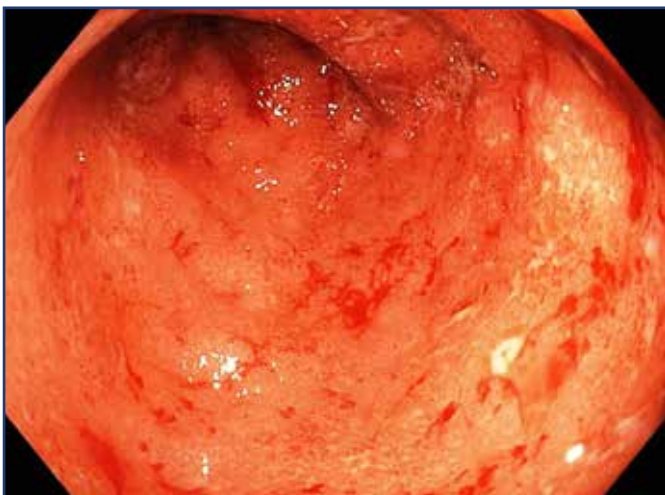


Figura 1

• Motivo de consulta:

Reaparición de sintomatología digestiva tras realización de colectomía total con mucosectomía rectal y con construcción de reservorio ileal en J en dos tiempos (1 mes después de la reconstrucción del tránsito). La clínica que presenta es de dolor abdominal hipogástrico tipo cólico, aumento del número de deposiciones, llegando ocasionalmente a la incontinencia (especialmente nocturna). Las deposiciones son líquidas y ácidas, sin productos patológicos. Afectación importante de la calidad de vida, por interferencia con sus actividades diarias.

• Exploración física:

- Peso: 27,8 kg (P26, -0,63DE).
- Talla: 127,5 cm (P12, -1,20DE).
- IMC: 17,10 kg/m² (P41, -0,22DE).
- Índice de Waterlow (peso): 97,96%.
- Índice de Waterlow (talla): 95,04%.

Estándares empleados: *Carrascosa et al 2010*.

Abdomen blando y depresible, dolor a la palpación profunda en flanco derecho e hipogastrio. Exploración perianal y tacto rectal sin hallazgos relevantes, salvo eritema perianal. Resto de la exploración sin hallazgos relevantes.

• Pruebas complementarias:

Se realizan los siguientes exámenes complementarios:

- *Hemograma*: Hb 11,3 g/dl. Hematocrito 31%. Serie blanca normal. Serie plaquetar normal.
- *Bioquímica general*: normal.
- *Coprocultivo/Detección de virus en heces*: negativos.
- *Determinación de parásitos en heces*: negativa.
- *Toxina de Clostridium difficile*: negativa. GDH antígeno: negativo.
- *Reservoroscoopia*: Se observan erosiones recubiertas de fibrina en mucosa ileal algo ingurgitada, mucosa interlesional normal (*Figura 2a*). Mucosa ileal por encima del reservorio de aspecto macroscópicamente normal (*Figura 2b*).
- *Informe anatomopatológico*: ileon y reservorio ileal (ileoscoopia y biopsia): mucosa ileal con alteraciones propias de reservoritis moderada. Mucosa ileal sin alteraciones relevantes ("20 cm").
Comentario: valoración histológica de la reservoritis según criterios de Sandborn: Infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) moderada con criptitis (2), ulceración por campo de bajo aumento < 25% (1).
- *Determinación de Citomegalovirus (CMV) tisular por inmunohistoquímica*: negativa.

2. Diagnóstico diferencial y diagnóstico definitivo

El diagnóstico diferencial de la reservoritis incluye, entre otros, la reservoritis secundaria a procesos infecciosos intercurrentes o al uso de AINE, el síndrome de intestino irritable, la *cuffitis* y la enfermedad de Crohn del reservorio. Estos diagnósticos alternativos deben excluirse mediante la anamnesis y las pruebas complementarias pertinentemente realizadas, como se hizo en nuestro caso.

La *cuffitis* o inflamación del remanente rectal puede causar disfunción del reservorio e inducir síntomas similares a la pouchitis, aunque la hemorragia es más frecuente. La endoscopia es diagnóstica, pero debe tenerse cuidado para examinar el remanente del epitelio columnar entre la línea dentada y la anastomosis del reservorio anal. Los 5-ASA por vía tópica han demostrado ser eficaces en el tratamiento de esta entidad. La realización de una mucosectomía asociada a la proctocolectomía excluye la posibilidad de que se desarrolle esta entidad.

La enfermedad de Crohn (EC) del reservorio es una compleja situación que puede darse en el curso de una proctocolectomía con reservorio ileal. En la práctica clínica no es infrecuente no poder diferenciar la CU de la EC por medios clínicos, radiológicos o endoscópicos. En alrededor del 10 a 15% de los casos la diferencia tampoco puede ser hecha en el estudio patológico del material disponible. Esto hace que pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con el diagnóstico de CU puedan posteriormente, a medio y largo plazo, desarrollar las características clínicas y endoscópicas de una EC. Así, se genera particular preocupación cuando un paciente sometido a una proctocolectomía con reservorio ileoanal por CU evoluciona posteriormente como una EC, ya que existe un alto riesgo para desarrollar fístulas, abscesos, sepsis pelviana, disfunción del reservorio y eventualmente la necesidad de extirpación del reservorio con el riesgo consecuente de una ileostomía definitiva de alto flujo.

Con el **diagnóstico de reservoritis aguda**, se inicia tratamiento con metronidazol (15 mg/kg/día), sin alcanzar un control completo de la sintomatología, que sí se alcanza tras asociar a dicho antibiótico ciprofloxacino (20 mg/kg/día) durante 2 semanas.



Figura 2.a

3. Evolución

La paciente presentó una gran mejoría clínica, desapareciendo por completo la sintomatología. Sin embargo, experimentó 2 nuevos episodios en los siguientes 6 meses, requiriendo reiniciar el tratamiento con ciprofloxacino y metronidazol en ambos episodios para controlar los síntomas. **Dado que en pacientes adultos con reservoritis dependiente de antibióticos, el empleo de la mezcla probiótica Vivomixx® ha demostrado ser eficaz para el mantenimiento de la remisión, se decidió iniciar tratamiento con este probiótico a dosis de $4,5 \times 10^{11}$ UFC, 2 veces al día, junto con un nuevo ciclo combinado de metronidazol + ciprofloxacino.** Tras alcanzar la remisión, se discontinúa el tratamiento antibiótico y se deja solo con el tratamiento probiótico. Seis meses después de iniciar este tratamiento, la paciente se ha mantenido en remisión clínica, sin escapes ni dolor abdominal y presentando un número aceptable de deposiciones. Solo en relación a intercurrentes no digestivas ha presentado un aumento del número de deposiciones y algún escape nocturno ocasional, que se ha autolimitado con la resolución de dichos cuadros intercurrentes.

Se ha realizado un control endoscópico posterior en el que se constata la resolución de las lesiones descritas en exploraciones previas.



Figura 2.b

4. Discusión

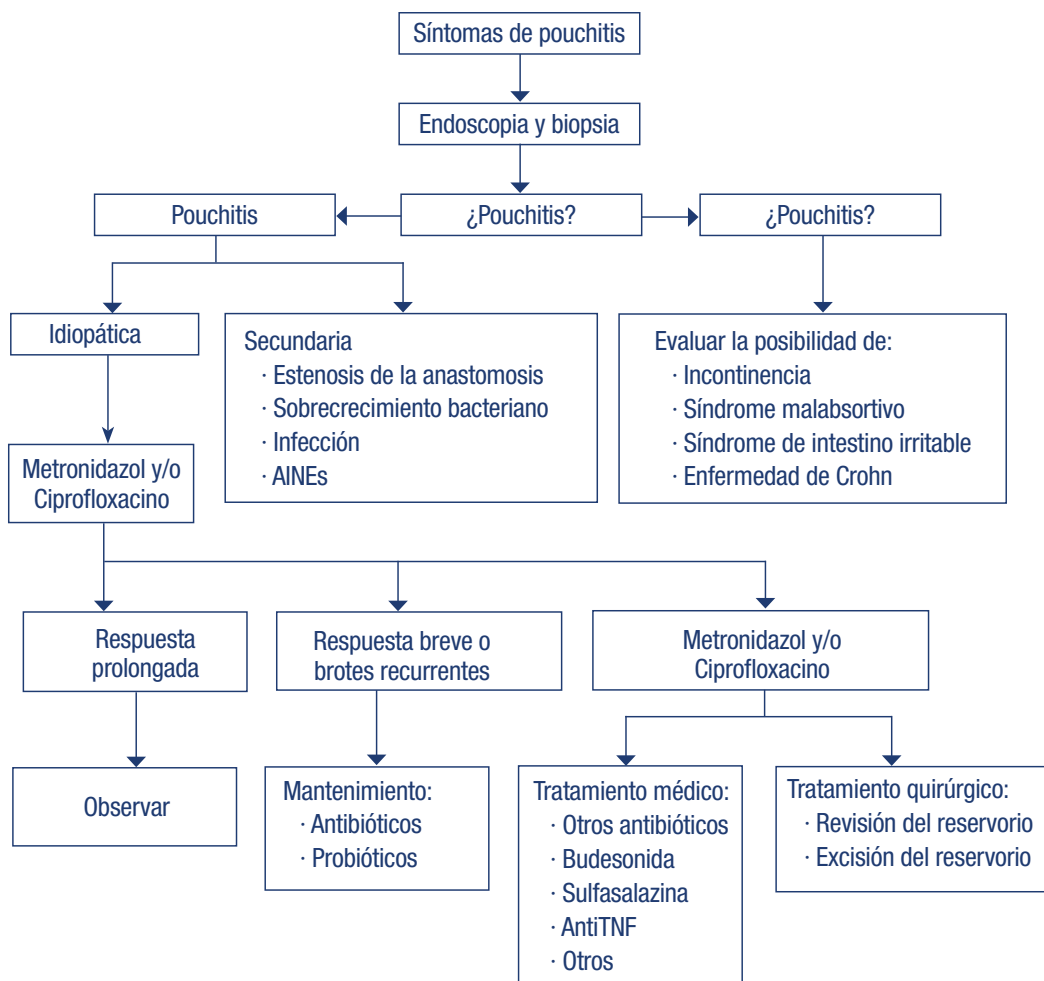
La colitis ulcerosa es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal que afecta, sobre todo, a la mucosa del colon y del recto. La mayoría de los pacientes responden al tratamiento médico; sin embargo, alrededor de un 30% va a requerir cirugía en los casos en los que este fracase.

Existen varias opciones quirúrgicas; sin embargo, en las últimas décadas, la más frecuentemente utilizada es la proctocolectomía total restaurativa con reservorio ileoanal con mucosectomía rectal o sin ella, procedimiento que permite la resección total de colon y recto preservando la función esfinteriana. Esta intervención asocia varias ventajas como son restablecer continuidad intestinal, mejorar la sintomatología y calidad de vida de los pacientes, presentar la posibilidad de discontinuar tratamientos médicos y reducir el riesgo de displasia. Sin embargo, como todos los procedimientos quirúrgicos, asocia complicaciones. La pouchitis es actualmente la principal y más frecuente complicación a largo plazo de la proctocolectomía, tanto en niños como en adultos. La prevalencia en niños es marcadamente variable en los estudios publicados y varía significativamente en función del tiempo de seguimiento (15% a los 2 años de la proctocolectomía, 45% a los 20 años). Solo en un 15% de los pacientes se llega a cronificar, necesitando tratamiento médico a largo plazo. De estos últimos, un porcentaje todavía menor hacen fracaso terapéutico, pudiendo requerir reintervenciones quirúrgicas.

Se sabe poco respecto a la etiopatogenia de la pouchitis. La explicación más aceptada gira en torno a una respuesta inmune anormal en la mucosa que altera la microflora en el reservorio y que ocasiona cuadros de inflamación aguda o crónica. Es interesante observar que los pacientes a los que se les realiza una ileostomía derivativa, no van a desarrollar pouchitis hasta que se produzca el cierre de la misma. Se piensa que la presencia de estasis, la exposición de contenido fecal y el aumento de la carga microbiana causa inflamación que, con el tiempo, produce cambios morfológicos en la mucosa del reservorio ileal similares a los del epitelio colónico en paciente con CU. Este hecho, sumado a la respuesta satisfactoria al tratamiento con antibióticos y a la mejoría de los pacientes sometidos a tratamiento con probióticos, proporciona una evidencia adicional del papel de la microflora bacteriana en la patogénesis de esta complicación.

Los factores de riesgo clásicamente descritos en la pouchitis del adulto (existencia de CU extensa, ileitis por reflujo, manifestaciones extraintestinales, no tabaquismo, serología positiva para p-ANCA y uso de antiinflamatorios no esteroideos) no han sido adecuadamente estudiados en el paciente pediátrico. Recientemente se han descrito determinados polimorfismos genéticos (del antagonista del receptor de la interleucina-1) que parecen relacionarse con el desarrollo de una pouchitis.

Figura 3



El diagnóstico de pouchitis requiere la presencia de síntomas (aumento en la frecuencia de deposiciones, urgencia, tenesmo, incontinencia, dolor abdominal, sangrado y disconfort pélvico), junto con anomalías endoscópicas e histológicas características. Los síntomas de la disfunción del reservorio en pacientes con una proctocolectomía pueden ser causados por condiciones distintas de la pouchitis, incluyendo la enfermedad de Crohn del reservorio, la cuffitis y un reservorio irritable, entre otras condiciones. Por ello, el diagnóstico depende de los hallazgos endoscópicos e histológicos junto con la sintomatología clínica.

En relación al tratamiento (**Figura 3**), los antibióticos se consideran como la primera línea terapéutica ya que han sido ampliamente estudiados y su eficacia comprobada. Las opciones con mayor evidencia son el metronidazol y el ciprofloxacino, cuando se dan por un periodo mínimo de 2 semanas. En caso de fracaso es importante investigar la presencia de factores contribuyentes, como lo pueden ser el uso de AINE, sobreinfecciones (*Clostridium difficile*, citomegalovirus) u otras afecciones inflamatorias comentadas previamente. Además, se recomienda tomar muestras de heces y evaluar la sensibilidad a antibióticos, pues muchos casos de fracaso se deben a resistencia a los mismos.

En cuanto a los probióticos, la evidencia demuestra que estos agentes y los cambios que inducen en la flora del *pouch* son eficaces tanto para mantener la remisión en pacientes adultos con pouchitis crónica como para prevenir el desarrollo de la misma. **En relación al mantenimiento de la remisión, dos estudios doble ciego, controlados con placebo, han demostrado la eficacia de la mezcla probiótica Vivomixx® en pacientes con reser-**

voritis crónica.

En el primer estudio, 40 pacientes que alcanzaron remisión clínica y endoscópica después de un mes de tratamiento de antibiótico combinado (rifaximina + ciprofloxacino) fueron aleatorizados para recibir mezcla de probióticos o placebo durante 9 meses. Los 20 pacientes que recibieron placebo sufrieron alguna recaída, mientras que 17 de los 20 pacientes (85%) tratados con la mezcla de probióticos permanecieron en remisión clínica y endoscópica hasta el final del estudio. Curiosamente, los 17 pacientes sufrieron una recaída en los 4 meses posteriores a la suspensión de la mezcla Vivomixx®.

En el segundo estudio, 36 pacientes con pouchitis refractaria crónica que alcanzaron la remisión después de un mes de tratamiento antibiótico combinado (metronidazol + ciprofloxacino) recibieron la mezcla Vivomixx® o placebo durante un año. Las tasas de remisión a un año fueron del 85% en el grupo de Vivomixx® y del 6% en el grupo de placebo.

En cuanto a la prevención de la pouchitis, se ha demostrado que esta misma preparación de probióticos previene el desarrollo de una pouchitis durante el primer año después de la cirugía. En un estudio controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, cuarenta pacientes consecutivos sometidos a una proctocolectomía con construcción de un reservorio ileal por una CU fueron aleatorizados una semana después del cierre de la ileostomía para consumir Vivomixx® o placebo durante 12 meses. Los pacientes fueron evaluados clínica, endoscópica e histológicamente a 1, 3, 6, 9 y 12 meses. Los pacientes tratados con la mezcla de probióticos tuvieron una incidencia significativamente menor de pouchitis aguda (10%) en comparación con los tratados con placebo (40%) ($p < 0.05$) y experimentaron una mejoría significativa de la calidad de vida.

En caso de que fracasen estas medidas, otras opciones terapéuticas que se han empleado con éxito son los esteroides como la budesonida (oral y tópica), la sulfasalazina o ciertos anti-TNF como el infliximab.

6. Bibliografía

1. Chowdhry S, Katz JA. Update on the pathogenesis and management of pouchitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2014; 16 (12): 442.
2. Gionchetti P, Calabrese C, Lauri A, et al. The therapeutic potential of antibiotics and probiotics in the treatment of pouchitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9: 1175–81.
3. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch–anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD001176. DOI: 10.1002/14651858.CD001176.pub3.
4. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn disease and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(1): 21–35.
5. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Segundo consenso europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. Parte 3: situaciones especiales (versión española). *Revista de Gastroenterología de México.* 2015; 80: 74–106.
6. Shannon A, Eng K, Kay M, et al. Long-term follow up of ileal pouch anal anastomosis in a large cohort of pediatric and young adult patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 2016; 51: 1181–6.