

Autor: **Paula Cecilia Notta**

Título: **Medición de la absorción de los ácidos biliares en el diagnóstico inicial de la diarrea crónica.**

Director del trabajo:

Dr. Albert Flotats

Servicio de Medicina Nuclear

Hospital Universitari de Bellvitge

Universitat Autònoma de Barcelona, 2011

Trabajo de investigación, convocatoria de junio.

Índice:

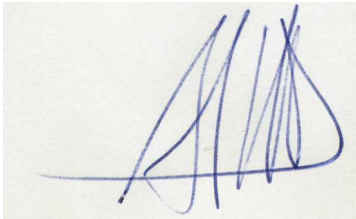
	Página
Índice	2
Certificado del director	3
Resumen	4
Introducción	5
Objetivo	10
Material y Método	10
Resultados	12
Discusión	14
Conclusión	17
Bibliografía	18

Director del treball de suficiencia investigadora

ALBERT FLOTATS, Professor del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

FA CONSTAR,

que el treball titulat " **Medición de la absorción de los ácidos biliares en el diagnóstico inicial de la diarrea crónica**" ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat **Paula Cecilia Notta**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina/Diagnòstic per la Imatge (curs 2010-2011), a la convocatòria de **juny**

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a horizontal line at the base.

Barcelona, 28 de maig de dos mil onze.

Resumen

Objetivo: Evaluar la utilidad de la cuantificación de la retención abdominal de $^{75}\text{SeHCAAT}$ como prueba diagnóstica de primera línea en el diagnóstico fisiopatológico precoz del síndrome diarreico crónico (SDC).

Método: Se estudiaron prospectivamente 47 pacientes con SDC de un mes de evolución. En todos los pacientes se midió la retención abdominal de ácidos biliares a los 7 días post-administración de 0,01mCi de $^{75}\text{SeHCAAT}$ (RA_7) antes de iniciar tratamiento, y a los 3 meses del mismo en los pacientes con RA_7 inicial alterada. La RA_7 de $^{75}\text{SeHCAAT}$ se consideró alterada si era inferior al 10%. Todos los pacientes con la prueba alterada se visitaron a los 3 meses, y según la respuesta clínica se dividieron en 3 grupos: los que presentaron respuesta clínica completa; los que presentaron respuesta clínica parcial; y los que no presentaron mejoría sintomática.

Resultados: 27 pacientes presentaron una RA_7 normal (grupo A) encontrándose diferentes etiologías del SDC. En los 20 pacientes restantes la RA_7 resultó alterada (grupo B). Todos estos pacientes fueron tratados con resincolestiramina. La respuesta al tratamiento fue parcial en 10 pacientes (50%) y completa en los restantes 10 pacientes (50%). Once pacientes del grupo B al ser reevaluados a los 3 meses evidenciaron normalización de la RA_7 respecto a la prueba inicial.

Conclusión: La medición de la RA_7 de $^{75}\text{SeHCAAT}$ permite un diagnóstico precoz de la malabsorción de sales biliares en el 42.5 % de pacientes con SDC. Dicha medición parece ser exacta.

Introducción

La diarrea es una entidad que en la mayoría de casos se prolonga durante uno o dos días y remite con rapidez. En ocasiones la sintomatología se prolonga, pudiéndose complicar con fiebre, postración o sangrado rectal. Se estima que aproximadamente el 1.5% de los pacientes que padecen diarrea precisa de un ingreso hospitalario. La diarrea podría definirse como la variación significativa en las características de las deposiciones con respecto al hábito deposicional previo del paciente, ya sea como aumento del volumen y/o de la frecuencia. En la literatura se considera diarrea cuando el peso de las heces supera los 200 g/día (1). Sin embargo esta definición no tiene en cuenta que personas con elevada ingesta de fibra insoluble pueden presentar un peso de la deposición elevado de forma habitual (tan alto como 300 g/día). Por el contrario algunos sujetos que consultan por diarrea presentan un peso de heces normal pero con consistencia líquida. De forma arbitraria se considera que la diarrea es crónica cuando tiene una duración superior a las 4 semanas. Es importante distinguir siempre la diarrea de la pseudo-diarrea, definida como el aumento de frecuencia del ritmo deposicional pero con heces sólidas. La prevalencia de diarrea crónica en los países occidentales se halla entre un 3-5% en la población general y entre un 7-14% en la personas mayores de 65 años (2), lo que convierte a este trastorno en una causa importante de discapacidad.

La diarrea crónica puede tener múltiples etiologías, tanto malignas como benignas (3) (tabla 1).

Tabla 1 Causa de diarrea crónica

<u>Colónicas</u> Neoplasia de colon Enfermedad inflamatoria crónica intestinal Colitis microscópica
<u>Intestino delgado</u> Enfermedad Celíaca Enfermedad de Crohn Enteropatías (enfermedad Whipple, Sprue Tropical, Amiloidosis, Linfangiectasia intestinal) Malabsorción de sales biliares. Deficiencia de disacaridasas Sobrecrecimiento bacteriano Isquemia Mesenterica Enteritis rádica Linfoma Giardiasis
<u>Pancreáticas</u> Pancreatitis crónica Carcinoma de páncreas Fibrosis Quística
<u>Endocrinas</u> Hipertiroidismo Diabetes Hipoparatiroidismo Enfermedad Addison Tumores secretores de hormona (Vipoma, gastrinoma, carcinoide)
<u>Otras</u> Diarrea ficticia Causas quirurgicas Drogas Alcohol Neuropatia Autosómica

Suele clasificarse a la diarrea crónica según su mecanismo fisiopatológico, entre los que destacan:

Diarrea osmótica: por presencia de sustancias no absorbidas, que retienen agua en la luz intestinal. La presión osmótica de la luz intestinal es superior a la plasmática, y provoca una secreción rica en agua, con escaso contenido en sodio.

Diarrea secretora: por inhibición de la absorción activa o por un estímulo de la secreción de líquidos y electrolitos a la luz intestinal. Generalmente ambos mecanismos están implicados.

Diarrea inflamatoria: por exudación de sangre, moco y/o proteínas procedentes de una mucosa intestinal inflamada, que aumentan el volumen y la fluidez de las heces.

Diarrea motora: por alteración de la motilidad intestinal. Generalmente se produce por un aumento de la contractilidad (con la consiguiente disminución del tiempo de contacto entre el contenido intraluminal y el epitelio intestinal), pero también puede aparecer diarrea si existe una disminución del peristaltismo (por sobrecrecimiento bacteriano secundario).

Como se cita en la tabla 1 una de las causas de diarrea crónica incluye la mala absorción de sales biliares (MAB). Los ácidos biliares que se secretan a luz del intestino delgado juegan un rol importante en la emulsión y digestión de los ácidos grasos. En situaciones normales la cantidad de ácidos biliares que llega

al colon es sólo el 5% de la cantidad secretada. El 95% de los ácidos biliares secretados realiza una circulación entero-hepática absorbiéndose en el intestino delgado (difusión pasiva; en el íleon terminal mediante absorción activa). Esta circulación entero-hepática se produce aproximadamente 10 veces en 24 horas (4). En cada recirculación se elimina aproximadamente el 5% de ácidos biliares.

La MAB produce un aumento de ácidos biliares en el colon, lo que trae como consecuencia una reducción en la absorción de electrolitos y agua produciendo una diarrea acuosa. Otro factor que se podría ver alterado y, por lo tanto podría influir, es el incremento de la motilidad colónica (5).

Actualmente se reconocen tres tipos de MAB: tipo 1, por resección ileal y/o derivación intestinal, o enfermedades del íleon; tipo 2, de causa idiopática o primaria, se caracteriza por no estar asociada a un trastorno orgánico y responde favorablemente a la resincolestiramina (6 -7); tipo 3, que se asocia a diferentes enfermedades entre las que se incluyen la diarrea post-colecistectomía, diabetes mellitus, post-vagotomía, pancreatitis crónica, fibrosis quística, enfermedad celíaca y algunas drogas (8-9-10-11).

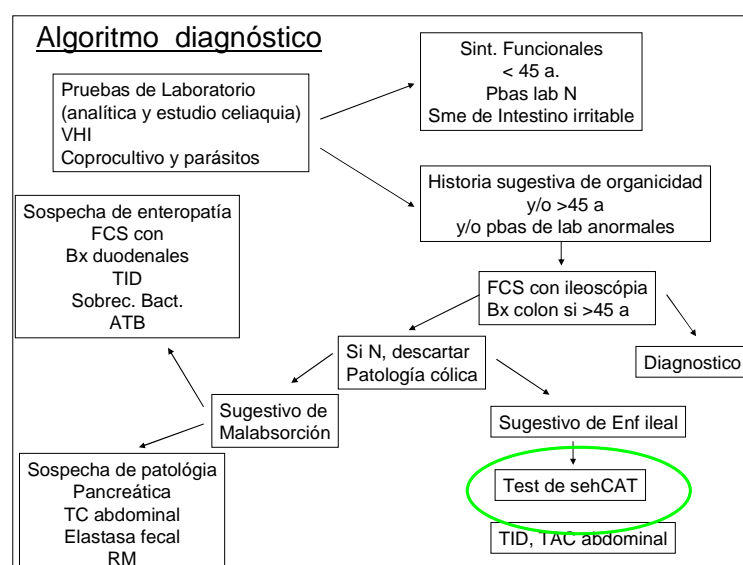
En Medicina Nuclear disponemos de una prueba complementaria que permite la cuantificación de la actividad abdominal de $^{75}\text{SeHCAAT}$, y se utiliza para la exploración de la absorción de ácidos biliares, que ha demostrado una sensibilidad y especificidad del 80-90% y 70-100%, respectivamente (12-13-14). El $^{75}\text{SeHCAAT}$ es el ácido homotaurocólico (tauro-23-selena-25- ácido homocólico) que se marca con ^{75}Se , isótopo que tiene un periodo de semidesintegración de 120 días y decae emitiendo radiación gamma de 136 KeV y 265 KeV. Este radiofármaco se comporta como un ácido biliar; es

reabsorbido en su mayor parte a nivel del íleon terminal y es resistente a la degradación bacteriana, no existiendo tanto falsos positivos por sobrecrecimiento bacteriano como otras técnicas diagnósticas.

Se considera que aproximadamente el 45% de los pacientes que tienen diarrea crónica presentan una MAB (16). Generalmente el diagnóstico etiológico de la diarrea crónica se demora semanas o meses debido a la gran cantidad de procedimientos complementarios que se necesitan realizar durante la búsqueda de un diagnóstico específico.

Los algoritmos diagnósticos están basados en estudios retrospectivos o estudios prospectivos de pequeño tamaño (nivel de evidencia B) y en opinión de expertos (nivel de evidencia C), ya que en la actualidad no existen estudios controlados y dirigidos en la investigación de diarrea crónica (figura 1). Estos estudios sitúan la exploración $^{75}\text{SeHCAT}$ en la tercera línea diagnóstica a pesar de la sensibilidad y especificidad comentada previamente.

Figura 1 Algoritmo diagnóstico de la diarrea crónica



Prueba lab N: pruebas de laboratorio normales, Sint. Funcionales: síntomas funcionales, FCS: fibrocolonoscopia, Bx: biopsia, N: normal, TID: tránsito de intestino delgado, TC: tomografía axial computarizada, Sobrec. Bact.: sobrecrecimiento bacteriano, ATB: antibióticos, RM: resonancia magnética.

Objetivo

Evaluar la utilidad de la cuantificación de la RA₇ de ⁷⁵SeHCAT como prueba diagnóstica de primera línea en el diagnóstico fisiopatológico precoz del síndrome diarreico crónico.

Material y métodos

Población de estudio.

Desde mayo de 2009 hasta febrero 2011, se incluyeron en el estudio 47 pacientes (34 mujeres, 13 hombres) con un rango de edad entre 25 y 80 años. Todos los pacientes fueron visitados en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitari de Bellvitge derivados desde el Servicio de Gastroenterología del mismo centro y del Centro de Atención especializada Just Oliveras.

Criterios de inclusión:

- Presentar diarrea crónica de más de un mes de evolución.
- No haber recibido ningún tratamiento previo.

Criterios de exclusión:

- Edad inferior a 18 años.
- Pacientes embarazadas y bajo lactancia materna.

- Pacientes con causa de diarrea crónica conocida previamente.

Tipo de estudio y Protocolo exploratorio.

Se realizó un estudio observacional y prospectivo. El protocolo instaurado fue el siguiente, todos los pacientes recibían, tras ayuno nocturno, una cápsula conteniendo 0.01 mCi (0.37 MBq) $^{75}\text{SeH}\text{CAT}$, debiendo permanecer en ayunas las tres horas siguientes, al cabo de las cuales se registraba la actividad abdominal de $^{75}\text{SeH}\text{CAT}$. Todas las mediciones se realizaron con el paciente en decúbito supino con una gammacámara de campo de visión grande (LFOV) equipada con colimador de 140 KeV, agujeros paralelos y alta sensibilidad (16-17-18). Se centraron 2 ventanas del 20% sobre los fotopicos de 136 KeV y 264 KeV del ^{75}Se . En primer lugar se medía la actividad de fondo de la habitación (AF1), seguidamente se medía la actividad abdominal del paciente en las proyecciones anterior y posterior (Act. Ant. y Act. Post, respectivamente) y finalmente se repetía la medición de la actividad de fondo (AF2). Todas las mediciones se realizaron manteniendo el cabezal de la gammacámara a una distancia constante (15cm) del detector sobre la región abdominal y por un periodo de adquisición de cinco minutos. En la actividad abdominal (AA) se consideró la diferencia entre las medias aritméticas de la actividad del paciente y de la actividad de fondo:

$$\text{AA} = [(\text{Act. Ant.} + \text{Act. Post.})/2] - [(\text{AF1} + \text{AF2})/2]$$

La RA₇ es el cociente entre AA de este día y la medida a las 3 horas de la administración del trazador (AA₀), todo esto multiplicado por 100.

$$RA_7 = (AA_7/AA_0) * 100$$

En sujetos sanos la RA₇ se considera normal cuando es mayor del 10 %. La dosimetría recibida es de 0.3 - 5.7 mGy/MBq para el cuerpo entero y 3.2 - 11.3 mGy/MBq en la vesícula biliar.

Interpretación y seguimiento

A todos los pacientes se les realizó un seguimiento clínico a los 3 y a los 6 meses. Aquellos pacientes en los que la prueba resultó positiva para MAB fueron tratados con resincolestiramina y además se les realizó una nueva prueba de ⁷⁵SeHCAT a los 3 meses.

Este grupo de pacientes tratados con resincolestiramina se clasificaron en función a la respuesta clínica en:

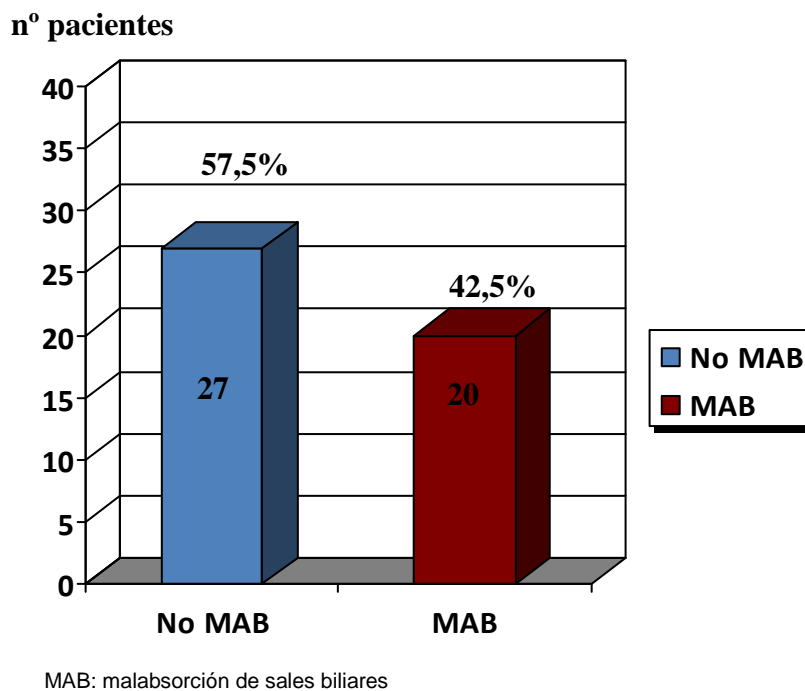
- 1) Respuesta clínica completa: normalización del ritmo y consistencia.
- 2) Respuesta parcial: mejoría en la frecuencia y/o consistencia.
- 3) Sin respuesta. sin cambios en el ritmo y/o consistencia deposicional.

Resultados

Se distinguieron dos grupos en relación al resultado de la prueba de ⁷⁵SeHCAT (figura 2). El Grupo A (n= 27) constituido por aquellos pacientes con RA₇ de ⁷⁵SeHCAT normal (57%). En 23 de estos pacientes fue posible diagnosticar la causa del SDC: colon irritable en 10 pacientes, diverticulosis colónica en 3

pacientes, enfermedad celíaca en 2 pacientes, de intolerancia a la lactosa en 2 pacientes, síndrome post-gastroenteritis en 1 paciente, colitis linfocítica en 1 paciente, enfermedad inflamatoria crónica intestinal en 1 paciente, resección intestinal en 1 paciente, colangitis esclerosante en 1 paciente y estenosis de cardias en 1 paciente. Todos ellos recibieron tratamiento según la etiología. Cuatro pacientes continúan siendo estudiados. El Grupo B (n= 20) constituido por aquellos pacientes con RA₇ de ⁷⁵SeHCAT alterada (43%).

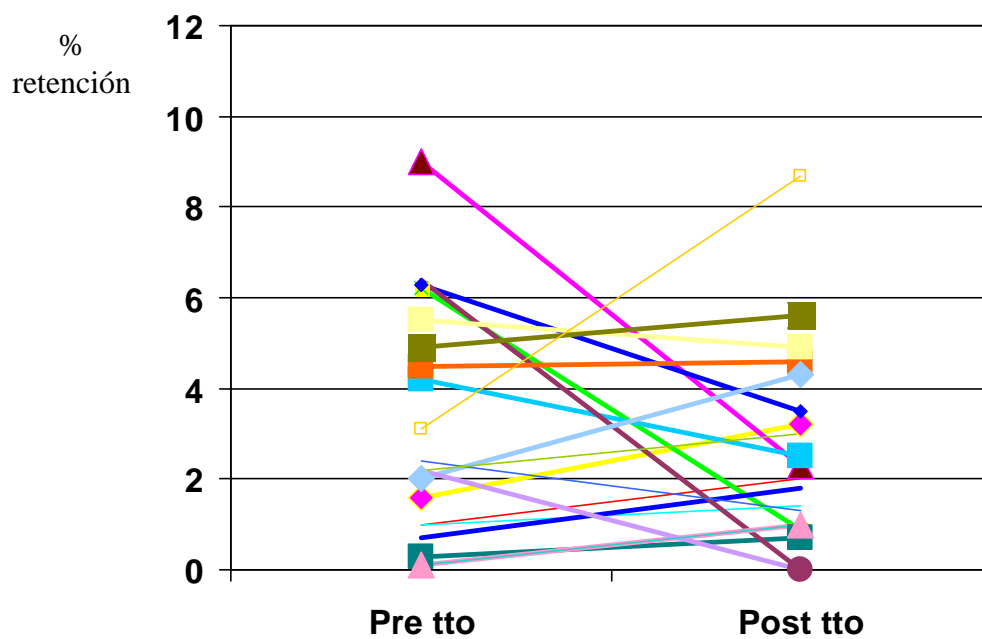
Figura 2 **Resultado de la prueba de ⁷⁵SeHCAT**



Todos los pacientes del Grupo B (prueba positiva) iniciaron tratamiento con rescolestiramina y a los 3 meses de tratamiento se les realizó una nueva prueba ⁷⁵SeHCAT. De los 20 pacientes del grupo B, 10 de ellos (50%) presentaron una respuesta completa, mientras que los restantes 10 pacientes (50%) presentaron una respuesta clínica parcial. En el control realizado a los 3

meses, la RA₇ de ⁷⁵SeHCAT persistió alterada en 4 de los pacientes con respuesta clínica completa y 5 de los pacientes con respuesta clínica parcial.

Figura 3 **Índice de retención abdominal de ⁷⁵SeHCAT al 7º día (RA₇)**



Discusión

El diagnóstico fisiopatológico precoz de diarrea crónica es fundamental para manejo adecuado de la enfermedad y así evitar las consecuencias que ésta puede acarrear. Por ello sería útil disponer de procedimientos diagnósticos rápidos y poco invasivos, como el estudio con ⁷⁵SeHCAT. Esta prueba tiene una indicación reconocida en el esquema diagnóstico de la diarrea crónica, pero habitualmente esta situada en la tercera línea de procedimientos diagnósticos que se solicitan en pacientes con SDC.

Los resultados preliminares de nuestra experiencia muestran que el 42,5 % de los pacientes presentan MAB. Los resultados obtenidos son similares a los obtenidos por otros autores (12). Además es evidente la gran utilidad de esta exploración como primera línea diagnóstica. Más del 40% de los pacientes fueron diagnosticados y tratados en un tiempo mucho más breve que si la exploración se hubiese realizado en tercera línea.

Actualmente el algoritmo diagnóstico de la diarrea crónica una vez realizadas las pruebas de laboratorio correspondientes cuando se sospecha una causa orgánica o cuando las pruebas de laboratorio son anormales incluye la realización de una colonoscopia, técnica que se encuentra en una línea diagnóstica anterior a la prueba $^{75}\text{SeHCAT}$. Hay que tener en cuenta que la colonoscopia es invasiva y requiere sedación para una mejor tolerancia de la misma. Entre las complicaciones más frecuentes relacionadas con la colonoscopia y la sedación se encuentran las complicaciones cardíacas y respiratorias con una frecuencia de entre 2 y 5 por cada 1000 colonoscopias, existiendo dentro de éstas un 10% que pueden llevar a la muerte (19). También existen complicaciones como el sangrado, la perforación y las complicaciones relacionadas con la preparación del colon; estas se aproximan al 0.3% (20). En contraposición, la prueba con $^{75}\text{SeHCAT}$ tiene la ventaja de su simplicidad, tan sólo necesita ayuno de cuatro horas y la administración de una cápsula por vía oral. Es una técnica de fácil realización y no se han descrito complicaciones hasta el momento. Además en nuestra muestra evitó la realización de la colonoscopia y los riesgos que conlleva en el 42,5% de los pacientes. La dosis de radiación que recibe el paciente es casi despreciable, lo que hace el riesgo de la exploración todavía menor.

En los 10 pacientes que tuvieron respuesta clínica completa a la administración de resincolestiramina, la RA₇ aumento en seis pacientes, y en los pacientes que tuvieron respuesta parcial la RA₇ aumento en cinco pacientes. Estos resultados sugieren que el control a los 3 meses es tal vez demasiado temprano para objetivar la normalización de la absorción de ácidos biliares mediante la cuantificación de la RA₇ de ⁷⁵SeHCAT.

Todos los pacientes que recibieron tratamiento con resincolestiramina presentaron una respuesta clínica favorable, pero solo el 50% presentó una remisión total de los síntomas a los 3 meses. Cabe considerar que, dados los efectos secundarios de la resincolestiramina, especialmente el estreñimiento, muchos pacientes una vez conseguida la reducción del número de deposiciones realizaron un tratamiento irregular, a demanda, que podría haber incidido en el resultado de la exploración isotópica.

La disminución del número de deposiciones y de la consistencia de las mismas inducida por el tratamiento específico de la MAB, mejora la calidad de vida de los pacientes al reducir o anular la angustia, incomodidad y urgencia que acompañan a la diarrea crónica.

Conclusión

La medición de la absorción de $^{75}\text{SeHCA}$ T permite el diagnóstico fisiopatológico precoz de la malabsorción de ácidos biliares en el 43 % los de pacientes con síndrome diarreico crónico. Es una prueba relativamente económica, no invasiva y fácil realizar. La medición de la RA_7 parece ser exacta, con lo que mejora el diagnóstico precoz de la diarrea crónica por MAB y con ello el adecuado tratamiento de la misma, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

- 1- AGA technical review on the evaluation and management of cronic diarrhea gastroenterology 1999;116:1464-1486
- 2- Thomas PD, Forbes A, Green J et al. Guidelines fort he investigation of chronic diarrhea. GUT 2003; 52: v1
- 3- Fine K, Schiller LR. AGA technical review of the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 1999; 116: 1464-86
- 4- Jankovic G, Milutinovic S. Spectrum of bile acid malabsorcion: new entities-primary ileal villous atrophy and primary bile acid malabsortion. Romanian Journal of Gastroenterology 2000; 9 (1):37-41
- 5- Kjell-Arme Ung. Impact of bile acid malabsortion on steatorrhoea and symptoms in patients with chronic diarrhoea. Eur J Gastroenterol hepatol 2000; 12:541-547
- 6- Fromm H, Malavolti M. Bile acid-induced diarrhoea. Clinics Gastroenterology 1986; 15: 567-582.
- 7- Alrefai WA, Gill RK. Bile acid transporter: structure, function, regulation and phatophysiological implications. Pharmaceutical Reserch 2007; 24: 1803-1823.
- 8- Taylor TV, Lambert ME, Torrance HB. Value of bile-acid binding agents in post-vagotomy diarrhea. Lancet 1978; i: 635-636.
- 9- Dutta SK, Ananad K, Gadacz TR. Bile salt malabsortion in pancreatic insufficiency secondary to alcoholic pancreatitis. Gastreenterology 1986; 91: 1243-1249.

- 10-Weber AM, Roy CC, Chartrand L, Lepage G, Dufour OL, Morin CL, et al. Relationship between bile acid malabsorption and pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. GUT 1976; 17: 295-299.
- 11-Orholm M, Pedersen O; Arnfred T. Rodro P, Thaysen EH. Evaluation of the applicability of the SeCHAT test in the investigation of patients with diarrhoea. Scand J Gastroenterol 1988; 23: 113-117.
- 12-Fellous K, Jian R, Haniche M, et al. Mesure de l'absorption iléale des sels biliaires par le test à l'homotaurocholate marqué au sélénium 75. Validation et signification clinique. Gastroenterol Clin Biol 1994 ;18 :865-72.
- 13-Merrick MV, Eastwood MA, Ford MJ. Is bile acid malabsorption underdiagnosed? An evaluation of accuracy of diagnosis by measurement of SeHCAT retention. BMJ 1985; 290: 665-8.
- 14-Sciarretta G, Vicini G, Fagioli G, et al. Use of 23-seleno-25-homocholyltaurine to detect bile acid malabsorption in patients with ileal dysfunction or diarrhea. Gastroenterology 1986; 91: 1-9
- 15-Fernandez Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina C, et al. Systemic evaluation of causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2520-28.
- 16-Martín-Comín J, Bonnin D, Baliellas C, Roca, et al. Medición de la función ileal con ⁷⁵ Se-SeHCAT. Utilizando gammacámara colimada, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Esp Med Nucl 1990; 9:91-5

- 17-Martín-Comín J, Xiol X, Roca M, et al. Exploración de síndrome diarreico con ácido ⁷⁵Se-selenio-homo-tauro-cólico. Rev Esp Med Nucl Nucl 1996; 15:21-5
- 18-Martín-Comín J, De Lima Ramos PA. Performing the ⁷⁵Se-SeHCAT test using a collimated gammacamera. Eur J Nucl Med 1996; 23:729
- 19- Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleisher DF, et al: Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use in gastroenterological endoscopy. Gastrointest Endosc 1991; 37: 421
- 20- American Society for Gastrointestinal Endoscopy: complication of colonoscopy. Gastrointest Endosc 2003; 57: 441