

PAPEL DEL PROBIÓTICO VIVOMIXX® EN LA RESERVORITIS CRÓNICA REFRACTARIA DE UNA PACIENTE COLECTOMIZADA

Dra. Mónica Rodríguez Salas. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

1. Presentación del caso

Paciente de 14 años en la actualidad, que debuta a la edad de 8 años con clínica de diarrea mucosanguinolenta y pérdida de peso de 1 mes de evolución con exclusión de gérmenes enteropatógenos concomitantes.

En aquel momento la exploración física constataba mal estado general con palidez mucocutánea generalizada, abdomen doloroso a la palpación en hipogastrio y masas musculares hipotróficas.

Sus medidas antropométricas eran las siguientes: Peso 21 kg (-1.70 DE) Talla: 127 cm (-0.88 DE); IMC: 13.02 kg/m² (-1.42 DE). IW peso 83%, IW talla 95.85%. Referencia curvas OMS 2006/2007.

Entre las pruebas complementarias que se realizaron inicialmente para confirmar la sospecha diagnóstica de enfermedad inflamatoria intestinal destacan la endoscopia digestiva alta que no mostraba afectación, y la endoscopia digestiva baja en la que se aprecia una afectación pancolónica con lesiones erosivas en todo el trayecto, edema moderado y friabilidad de la mucosa. No presentaba afectación del íleon terminal.

Su descripción anatomopatológica fue la siguiente: mucosa del intestino grueso con distorsión críptica, moderada inflamación linfoplasmocitaria de lámina propia con eosinófilos, críptitis aguda y abscesos crípticos. No se observan granulomas ni células gigantes. Hallazgos histológicos compatibles con Colitis Ulcerosa.

En la analítica sanguínea se aprecian datos de anemia microcítica hipocrómica junto a trombocitosis y otros reactantes agudos elevados como velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva elevados junto a hipoalbuminemia y perfil férrico y lipídico en límites inferiores.

2. Diagnóstico

Brote grave de colitis ulcerosa E4S1G1 (Clasificación de París 2011). Índice de actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrico (PUCAI): 65 puntos.

3. Tratamiento

Ante el brote grave inicial de Colitis Ulcerosa confirmado por la toma de biopsias colónicas, se inicia tratamiento corticoideo iv a 1.5 mg/kg/día junto con soporte nutricional parenteral y antibioterapia intravenosa empírica. En el 5º día de tratamiento existe una mejoría clínica franca con PUCAI <35 por lo que se realiza el paso de corticoides a vía oral y asociación con azatioprina como terapia de mantenimiento con buena respuesta lo que permite el alta a domicilio.

En los meses siguientes, la paciente presenta una evolución tórpida con múltiples recaídas cumpliendo criterios de corticodependencia en un primer tiempo y corticorefractariedad posteriormente. Ante la mala evolución de la paciente se decide escalar a una terapia de segunda línea con antiTNF lográndose la remisión clínica durante 2 años.

Se realiza reevaluación endoscópica de la paciente tras ese período de tiempo para comprobación de curación de la mucosa, que todavía mostraba signos de actividad moderada. Al cabo de un mes comienza con brote grave que no responde a terapia intravenosa corticoidea, ni antiTNF ni otras terapias de segunda línea como tacrolimus, por lo que de forma conjunta con el servicio de Cirugía Infantil se decide colectomía subtotal con ileostomía terminal y construcción de reservorio en J.

La paciente presentó una buena recuperación postquirúrgica sin ningún evento importante, sin embargo, a los 2 meses comienza con clínica de pérdidas mucosanguinolentas y urgencia defecatoria. Dichos síntomas inicialmente son compatibles con reservoritis aguda pero al no responder al tratamiento con metronidazol oral durante 2 semanas se clasifica como **reservoritis refractaria al tratamiento**.

4. Evolución

El diagnóstico de reservoritis se efectúa con una evaluación endoscópica en la que se visualiza edema, pérdida del patrón vascular, y pequeñas ulceraciones confirmándose con la anatomía patológica. En la reservorioscopia se descartan posibles complicaciones postquirúrgicas tipo fístulas o estenosis u otros diagnósticos posibles como una enfermedad de Crohn subyacente en el reservorio.

En ese momento, la paciente presenta una reservoritis activa con un índice de actividad de reservoritis (PDAI) > 7 puntos. De forma paralela se descarta infección por Citomegalovirus (CMV) y Virus Epstein Barr (VEB) en el reservorio e infección por *Clostridium Difficile*.

Inicialmente comienza con tratamiento antibiótico oral con metronidazol oral durante 2 semanas y ante la escasa respuesta se realiza la valoración endoscópica comentada anteriormente y cultivo positivo a estreptococo agalactiae sensible a ciprofloxacino, por lo que se cambia terapia antibiótica a dicho fármaco. Debido a la escasa respuesta, se decide asociar como terapia adyuvante prednisona oral y probiótico Vivomixx® con buena respuesta clínica.

En el momento del descenso del tratamiento corticoideo se produce una recaída clínica y endoscópica con un PDAI de 13 puntos. Ante la escasa respuesta de las líneas terapéuticas planteadas se decide iniciar tratamiento antiTNF con infliximab en terapia de inducción y mantenimiento cada 8 semanas, junto con el probiótico Vivomixx® como coadyuvante en la terapia de mantenimiento. La paciente se encuentra asintomática desde la 2ª dosis de infliximab permitiendo la retirada total de los corticoides orales.

A los 7 meses, se procede a la retirada del antiTNF debido a la comprobación endoscópica del reservorio de características normales manteniendo el probiótico como profilaxis de posibles recurrencias. A los 10 meses, se realiza el cierre de la ileostomía con una evolución francamente satisfactoria, por lo que se ha podido proceder a la suspensión del tratamiento adyuvante sin ninguna incidencia por el momento.

5. Resultado y discusión

En la edad pediátrica, la Colitis Ulcerosa se presenta de forma más severa inicialmente que en la población adulta, con una mayor tasa de recaídas y refractariedad a los tratamientos propuestos para esta entidad.

Un brote grave de CU se define como el que presenta un índice clínico PUCAI > 65 puntos como es el caso de nuestra paciente, un 15% de los pacientes pediátricos afectados de CU debutarán así en el diagnóstico de la enfermedad.

Ante este tipo de debut es prioritario la hospitalización del paciente para una monitorización estrecha clínica y analítica y realización de pruebas complementarias como la colonoscopia, siempre que sopesen los riesgos de dicha exploración, ya que en muchos casos no está recomendada en el brote agudo grave por el riesgo de perforación. En nuestro caso se pudo realizar sin ninguna de estas complicaciones.

Asimismo, de forma paralela en todos los pacientes con una sospecha de CU grave, se deben descartar infecciones concomitantes mediante coprocultivo y detección de *Clostridium difficile* asociando el antibiótico correspondiente si se confirma, o bien ante la sospecha de megacolon tóxico.

El tratamiento inicial de un brote grave de CU son los corticoides intravenosos a dosis de 1-1.5 mg/kg/día. No están recomendadas dosis más altas o bolos por no mejorar las tasas de remisión. En los días posteriores debe realizarse el *score* clínico PUCAI para la reevaluación del paciente, tanto al 3º como al 5º día, para establecer el manejo posterior. Si la evolución es satisfactoria como lo fue en nuestro caso, se procede al paso de corticoides orales e inicio de terapia de mantenimiento, en nuestro caso azatioprina, retrasando el inicio de esta última hasta 2 semanas después del alta para comprobar que la respuesta inicial es mantenida.

Debido a la evolución tórpida de la paciente en meses posteriores al diagnóstico, se inició tratamiento con infliximab, cuya indicación se realiza en aquellos pacientes con CU persistentemente activa o corticodependiente o no controlada con tiopurinas ni mesalazina (5-ASA). En este caso se eligió la opción de terapia combinada de infliximab + azatioprina debido a que ha demostrado mayor eficiencia que en monoterapia y menor desarrollo de anticuerpos anti-infliximab.

No obstante, hay que tener en cuenta el aumento del riesgo de efectos secundarios graves, como el linfoma T hepatoesplénico, y que no existe una clara evidencia que apoye la terapia combinada cuando existe un fracaso previo a las tiopurinas.

A pesar de toda la estrategia *step up* acelerada llevada a cabo con nuestra paciente presenta otro brote grave sin respuesta a los tratamientos de rescate de 2ª línea realizándose la técnica IPAA (anastomosis ileoanal) comentada anteriormente. Esta técnica se ha erigido como la técnica de elección más segura en los pacientes pediátricos afectados de CU. Durante el procedimiento, se realiza un reservorio en J que mide unos 10 cm.

Las complicaciones inmediatas frecuentes son la infección de la herida operatoria, sepsis pélvica, fugas anastomóticas y fístulas. Sin embargo, las complicaciones más tardías son las que tienen una mayor incidencia como la reservoritis o pouchitis.

La reservoritis es la complicación más común en estos pacientes tras la colectomía y la más relevante clínicamente. Se define respuesta inmune anormal de la mucosa frente a la microbiota, el reservorio que da lugar a una inflamación en esa zona. Los síntomas característicos son los siguientes: pérdidas, sangrado y urgencia defecatoria principalmente.

El diagnóstico definitivo debe realizarse de forma conjunta con la clínica y la reservorioscopia que nos permite visualizar hallazgos del tipo eritema, edema, pérdida del patrón vascular junto con friabilidad y ulceración. Asimismo, esta técnica nos permite descartar si existen complicaciones quirúrgicas asociadas del tipo fístulas, estenosis, prolapso o incluso el diagnóstico de enfermedad de Crohn de novo en el reservorio. Las biopsias realizadas nos permiten descartar infección por CMV, exclusión de enfermedad de Crohn y valorar la cronicidad de la inflamación así como la presencia de apoptosis críptica, que es indicativa de enteritis autoinmune.

Todos estos datos se pueden extrapolar a una herramienta diagnóstica propuesta que nos permite graduar la severidad que se denomina Índice de Acti-

vidad de reservoritis (PDAI). De forma conjunta se debe realizar una investigación microbiológica para descartar C. Dificile y coprocultivo que nos identifique los patógenos prevalentes del reservorio.

En cuanto al tratamiento aceptado en estos pacientes afectados de reservoritis, en un plano inicial se proponen antibióticos junto con probióticos. Los antibióticos de elección principales son el metronidazol y ciprofloxacino con una duración de 2 semanas y 4 semanas en los casos refractarios. **En cuanto a los probióticos, la elección fue Vivomixx®, ya que sus cepas han sido probadas tanto para la prevención primaria como profilaxis secundaria y tratamiento de los casos de reservoritis leve.**

En nuestro caso, la paciente recibió esta terapia inicial a la que no respondió totalmente precisando la asociación de corticoides y fármaco antiTNF, pero en todo el transcurso se mantuvo como tratamiento adyuvante el probiótico intestinal por el beneficio añadido. Posteriormente se mantuvo tras retirada de antiTNF, ante la comprobación del estado normal del reservorio, como profilaxis ante posibles recurrencias, hasta el cierre quirúrgico de la paciente con una evolución satisfactoria.

6. Bibliografía

1. Turner D, Levine A, Escher C, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:340–61
2. Turner D, et al. Consensus for Managing Acute Severe Ulcerative Colitis in Children: A Systematic Review and Joint Statement From ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN *Am J Pediatr Gastroenterol* 2011;106:574–588
3. Romano C, Syed S, Valenti S and Kugathasan S. Management of acute severe colitis in children with ulcerative colitis in biologics era. *Pediatrics* 2016; 137(5):e20151184
4. Michail S, Durbin M, Turner D, Griffiths AM, Mack DR, et al. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 oct; 18(10): 1799– 808
5. Turner D, Levine A, Kolho KL, et al. Combination of oral antibiotics may be effective in severe pediatric ulcerative colitis: a preliminary report. *J Crohns Colitis* 2014; 8; 1464–70
6. Barrio Merino A, Botija Arcos G. Colitis aguda severa. Megacolon tóxico. En: Sanchez Sanchez C, Álvarez Calatayud, Tolín Hernani MM. *Manual Práctico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica*. Madrid: Ergon;. Página 171–183.
7. Bautista Casanovas. Tratamiento quirúrgico en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En: Sanchez Sanchez C, Álvarez Calatayud, Tolín Hernani MM. *Manual Práctico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica*. Madrid: Ergon;. Página 229–245.
8. Gil Ortega D. Navalón Rubio, Vives Piñera I. Tratamiento de la reservoritis. En: Sanchez Sanchez C, Álvarez Calatayud, Tolín Hernani MM. *Manual Práctico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica*. Madrid: Ergon;. Páginas 247– 255.