



Píldora: Técnicas de isótopos ($^{75}\text{SeHCAT}$) en el diagnóstico de la malabsorción de sales biliares.

Autora: Luisa Mena

$^{75}\text{SeHCAT}$ en el diagnóstico de diarrea por malabsorción de sales biliares

Para poder comprender el proceso que subyace a esta entidad clínica se debe analizar el mecanismo de síntesis y secreción de los ácidos biliares. En primer lugar, los ácidos biliares se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y son secretados posteriormente al intestino delgado donde serán los responsables de la emulsión y digestión de los ácidos grasos de la dieta. A continuación son reabsorbidos en el íleon terminal a través del transportador específico dependiente de Na^+ apical (ASBT), localizado en el borde en cepillo de los enterocitos. Una vez reabsorbidos regresan al hígado a través de la vena porta constituyendo la circulación enterohepática. El 95% se reabsorbe y por tanto tan sólo el 5% es el que pasa al colon y se elimina. Para la regulación de este proceso existe un mecanismo de feedback negativo, cuya primera parte ocurre en el enterocito, de tal forma que los ácidos biliares activan la transcripción del receptor farnesoide X (FXR) y este provoca la liberación del factor de crecimiento del fibroblasto 19 (FGF 19) a la circulación enterohepática. Una vez que llega al hepatocito, el FGF 19 se une a su receptor de superficie y provoca la inhibición transcripcional del gen CYP7A1, el cual codifica a la enzima 7α -colesterol hidroxilasa que actúa en la síntesis de los ácidos biliares primarios. De esta forma se produce el feedback negativo sobre la síntesis de nuevos ácidos biliares a través de la inhibición de dicha enzima. A su vez, la 7α -colesterol hidroxilasa es responsable de la producción de 7α -hidroxi-4-colesten-3-uno (C4), que actúa como intermediario aumentado de forma proporcional al incremento de la síntesis de ácidos biliares, y además es un marcador indirecto de la actividad enzimática del gen. Por tanto, existe una relación inversamente



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

proporcional, de tal forma que cuando aumentan los niveles de FGF19 disminuyen los de C4^{1,2}.

En la actualidad se asume que existen dos mecanismos que conducen al mismo síntoma que es la diarrea^{3,4}:

-Malabsorción de ácidos biliares verdadera, en la que existe una alteración en la absorción de los ácidos biliares en el íleon terminal, bien por enfermedad o por disfunción de la mucosa.

-Diarrea de ácidos biliares, en la que la capacidad de absorción es normal y lo que ocurre es un aumento de la síntesis hepática de ácidos biliares.

Existen diferentes métodos en el diagnóstico de la MAB^{4,5}:

-La determinación fecal de los ácidos biliares en 24 horas, que sólo está disponible en algunos laboratorios.

-Test de aliento con ¹⁴C ácido glicólico, que tiene una utilidad clínica limitada.

-Gammagrafía con ⁷⁵SeHCAT, que no está disponible en todos los países, y que presenta unos valores de sensibilidad y especificidad próximos al 100%.

-Determinación de los niveles de C4 mediante cromatografía líquida. En la malabsorción se encuentra aumentado, con unos valores de sensibilidad y especificidad elevados pero inferiores a los de la gammagrafía con ⁷⁵SeHCAT. Además hay que tener presente que existen falsos positivos en pacientes que presentan enfermedad hepáticas o están en tratamiento con estatinas, y se altera con el ritmo circadiano.

-Determinación de los niveles de FGF 19 mediante la técnica de ELISA. En la malabsorción se encuentra disminuido. Los valores de sensibilidad y especificidad son



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

inferiores a la determinación de C4. Hay que tener en cuenta que en pacientes obesos y con síndrome metabólico estos niveles están disminuidos.

-Por último existe el test de colestiramina, que se realiza administrando un tratamiento empírico. Pero hay que tener en cuenta que un porcentaje superior al 10% de pacientes no responden al tratamiento por intolerancia y pueden existir falsos negativos porque no tomen la medicación. Además la colestiramina inactiva a la toxina clostridium difficile, puede presentar interacciones con otros tratamientos y hay que tener presente la dificultad en determinar una dosis efectiva para cada paciente.

Por lo tanto, se establece que la gammagrafía con $^{75}\text{SeHCAT}$ es la prueba gold estándar para la determinación de MAB.

$^{75}\text{SeHCAT}$ está formado por el isótopo ^{75}Se que emite radiación gamma, unido al ácido tauroselcólico, que es un ácido biliar sintético conjugado. Se administra vía oral en forma de cápsula y presenta una dosimetría muy baja de 0,26 mSv⁶.

La utilización del SeHCAT comenzó con Merrick en Reino Unido en el año 1985 y desde entonces está disponible en Europa. Pero en la última década se ha renovado el interés por esta exploración debido a las publicaciones, fundamentalmente de Wedlake en 2009, que evidencia un elevado porcentaje de MAB mal diagnosticada como síndrome de intestino irritable y además debido a los nuevos tratamientos^{3,5}. El protocolo de estudio se realiza en dos días. El primer día el paciente debe acudir al servicio de Medicina Nuclear en ayunas, se tomará la cápsula de $^{75}\text{SeHCAT}$ y deberá continuar en ayunas 3 horas más para posteriormente adquirir el estudio. A la semana siguiente deberá acudir de nuevo al servicio para la adquisición de un segundo estudio⁶. La retención corporal de este trazador se correlaciona con la absorción ileal, por lo tanto, para su obtención se utilizan gammacámaras colimadas con la adquisición de imágenes del abdomen del paciente en proyecciones anterior y posterior durante 5 minutos, así como imágenes de fondo, con una duración de la exploración de 15 minutos. Es muy



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

importante el posicionamiento del paciente en la gammacámara en el que debe existir una distancia fija desde el abdomen al colimador de 15 cm, y se deberá realizar de la misma forma en los dos días del estudio^{7,8,9}.

El diagnóstico de MAB no se establece mediante el análisis visual de las imágenes, sino que se realiza con el cálculo de la retención abdominal (RA). En primer lugar se calcula la actividad abdominal a las 3 horas y 7 días, que no es más que la media aritmética de la actividad del paciente y de la actividad de fondo. Y en segundo lugar se realiza el cálculo de la RA que es el cociente entre la actividad abdominal del día 7 con respecto a la basal y multiplicada por 100 para obtener un porcentaje⁶.

El punto de corte de la RA al 7º día en el que se establece el límite de la normalidad se encuentra en el 10% vs 15% según las diferentes publicaciones. Lo que es seguro es que un valor de RA inferior al 10% es patológico y si es superior al 15% el estudio es normal. Un valor entre el 10-15% para unos autores es una malabsorción leve y para otros está dentro de la normalidad, pudiendo tratarse de una alteración de la absorción de los ácidos biliares sin llegar a ser malabsorción^{3,7}.

Dentro de las indicaciones de la gammagrafía con ⁷⁵SeHCAT se considera el diagnóstico de MAB tipo I, II y III^{6,10,11,12}.

En los últimos años, de acuerdo a los estudios publicados, nuestro grupo propuso un algoritmo diagnóstico en la diarrea crónica, en el que se posicionó a la gammagrafía con ⁷⁵SeHCAT en la primera o segunda línea en el diagnóstico de estos pacientes⁶.

Además las últimas guías publicadas (BSG 2018 y AGA 2019) establecen la recomendación de realizar la gammagrafía con ⁷⁵SeHCAT en el diagnóstico de MAB, e incluso la indican como gold estándar. Hay que tener presente que un diagnóstico tardío va a suponer un incremento de los costes, realización de demandas innecesarias a otros



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

servicios, retraso en el tratamiento de los pacientes y lo más importante, una reducción en su calidad de vida^{13,14}.



Bibliografía

1-Peters AM, Walter JRF. Recycling rate of bile acids in the enterohepatic recirculation as a major determinant of whole body ^{75}SeH CAT retention. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 1618-21.

2-Viiayvargiya P, Camilleri M. Update on Bile Acid Malabsorption: Finally Ready for Prime Time?. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20: 10.

3-Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JRF, Andreyev HJN. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by ^{75}SeH CAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 707-17.

4-Camilleri M. Advances in understanding of bile acid diarrhea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 49-61.

5-Walters JRF, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 349-57.

6-Mena LM, Carmona E, García MV, Moreno E, Maza FR, Guiote MV, et al. ^{75}SeH CAT scan in bile acid malabsorption in chronic diarrhoea. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2017; 36: 37-47.

7-Notghi A, O'Brien J, Low ChS, Thomson W. Measuring ^{75}SeH CAT retention: a technical note. *Nucl Med Commun* 2011; 32: 960-6.

8-Wright JW, Lovell LA, Gemmell HG, McKiddie F, Staff RT. ^{75}SeH CAT retention values as measured with a collimated and an uncollimated gamma camera: a method comparison study. *Nucl Med Commun* 2013; 34: 718-21.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

9-Martín-Comín J, Bonnin D, Baliellas C, Roca M, Xiol y Ricart X, Puchal R, et al. Medición de la función ileal con ⁷⁵Se-SeHCAT, utilizando una gamacámara colimada, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Esp Med Nuclear 1990; 9: 91-95.

10-Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AC. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42: 3-11.

11-Mottackii N, Simrén M, Bajor A. Review article: bile acid diarrhoea - pathogenesis, diagnosis and management. Aliment Pharmacol Ther 2016 ; 43: 884-898.

12-Mena LM, Benítez JM, Iglesias E, Gros B, Moreno E, Maza FR, et al. Bile acid malabsorption in patients with chronic diarrhea and Crohn's disease. Rev Esp Enferm Dig 2019; 111: 40-45.

13-Kurien M, Thurgar E, Davise A, Akehurst R, Andreyev J. Challenging current views on bile acid diarrhoea and malabsorption. Frontline Gastroenterol 2018; 9: 92-97.

14-Fernandes DCR, Poon D, White LL, Andreyev HJN. What is the cost of delayed diagnosis of bile acid malabsorption and bile acid diarrhoea?. Frontline Gastroenterol 2019; 10: 72-76.