



# Mejora en la adecuación de la práctica clínica en Atención Primaria

## RECOMENDACIONES NO HACER EN DIGESTIVO

Autoría: **María Pipa Muñiz, Pedro Amor Martín, Leire Parapar Álvarez, Gustavo Pérez Álvarez**

Coordinación de edición: **OETSPA**

Depósito legal: **AS-02527-2023**



Principado de  
**Asturias**

Consejería  
de Salud



SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS



Principado de  
**Asturias** | Consejería  
de Salud



SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS



**OETSPA**  
Oficina de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias del Principado de Asturias



gcSalud  
Consejería de Salud

**Para citar este documento:** Pipa Muñiz M., Amor Martín P., Parapar Álvarez L. Pérez Álvarez G. Oficina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Coord.) Mejora en la adecuación de la práctica clínica en Atención Primaria. Recomendaciones no hacer en digestivo. Consejería de Salud del Principado de Asturias. Oviedo. 2023. Disponible en: <https://oetspa.astursalud.es/formacion>



## ÍNDICE

AUTORÍA.....	2
MODULO 1: NO PRESCRIBIR INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN PACIENTES SIN FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES .....	4
UNIDAD 1.1: <i>Introducción</i> .....	4
UNIDAD 1.2: <i>Los inhibidores de la bomba de protones</i> .....	6
UNIDAD 1.3: <i>Indicaciones de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones</i> .....	8
UNIDAD 1.4: <i>Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones en su uso a largo plazo</i> 16	
UNIDAD 1.5: <i>Deprescripción de inhibidores de la bomba de protones</i> .....	22
UNIDAD 1.6: <i>Recomendaciones de no hacer</i> .....	23
UNIDAD 1.7: <i>Conclusiones</i> .....	24
UNIDAD 1.8: <i>Caso clínico</i> .....	24
BIBLIOGRAFÍA .....	30
MÓDULO 2: NO HACER COLONOSCOPIAS EN PÓLIPOS NO SUBSIDIARIOS DE SEGUIMIENTO .....	39
UNIDAD 2.1: <i>Introducción</i> .....	39
UNIDAD 2.2: <i>Objetivos</i> .....	40
UNIDAD 2.3: <i>Evidencia Científica</i> .....	40
UNIDAD 2.4: <i>Colonoscopia de calidad</i> .....	43
UNIDAD 2.5: <i>Colonoscopias de seguimiento</i> .....	44
UNIDAD 2.6: <i>Consideraciones especiales</i> .....	45
UNIDAD 2.7: <i>Cuadro resumen vigilancia tras resección pólipos</i> .....	46
UNIDAD 2.8: <i>Conclusiones</i> .....	47
UNIDAD 2.9: <i>Caso clínico</i> .....	47
BIBLIOGRAFÍA .....	51
MODULO 3: NO DAR PROFILAXIS ANTIBIÓTICA A PERSONAS CON PANCREATITIS AGUDA LEVE .....	53
UNIDAD 3.1: <i>Introducción</i> .....	53
UNIDAD 3.2: <i>Etiología de la fiebre e inflamación en la pancreatitis aguda</i> .....	55
UNIDAD 3.3: <i>Indicaciones reconocidas de antibioterapia y elección de antibiótico</i> .....	57
UNIDAD 3.4: <i>Antibioterapia profiláctica en las guías de práctica clínica (gpc) actuales</i> .....	62
UNIDAD 3.5: <i>Conclusiones</i> .....	64
UNIDAD 3.6: <i>Casos clínicos</i> .....	65
BIBLIOGRAFÍA .....	72
MODULO 4: NO RESTRINGIR LA INGESTA DE LÍQUIDOS EN LOS PACIENTES CON ASCITIS, SALVO EN PRESENCIA DE HIPONATREMIA DILUCIONAL CON NATREMIA INFERIOR A 125 MEQ/L .....	75
UNIDAD 4.1: <i>Introducción</i> .....	75
UNIDAD 4.2: <i>HIPONATREMIA</i> .....	75
UNIDAD 4.3: <i>Conclusiones</i> .....	83
UNIDAD 4.4: <i>Caso clínico</i> .....	84
BIBLIOGRAFÍA .....	89
MODULO 5: NO UTILIZAR LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgA, NI IgG ANTIGLIADINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA.....	90
UNIDAD 5.2: <i>Criterios diagnósticos de la EC</i> .....	91
UNIDAD 5.3: <i>Visión en conjunto de los métodos diagnósticos: regla “4 de 5”</i> .....	95
UNIDAD 5.4: <i>Situaciones especiales en el diagnóstico</i> .....	96
UNIDAD 5.5: <i>Hacia la protocolización del diagnóstico precoz de EC: protocolo ministerial de 2018</i> 99	
UNIDAD 5.6: <i>Conclusiones</i> .....	101
UNIDAD 5.7: <i>Caso clínico</i> .....	102
BIBLIOGRAFÍA .....	109



## AUTORÍA

### Módulo 1

- 1.1: Introducción. **María Pipa Muñiz**
- 1.2: Los inhibidores de la bomba de protones. **María Pipa Muñiz**
- 1.3: Indicaciones de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. **María Pipa Muñiz**
- 1.4: Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones en su uso a largo plazo. **María Pipa Muñiz**
- 1.5: Deprescripción de inhibidores de la bomba de protones. **María Pipa Muñiz**
- 1.6: Recomendaciones de no hacer **María Pipa Muñiz**
- 1.7: Conclusiones. **María Pipa Muñiz**
- 1.8: Caso clínico. **María Pipa Muñiz**

### Módulo 2

- 2.1: Introducción. **Pedro Amor Martín**
- 2.2: Objetivos. **Pedro Amor Martín**
- 2.3: Evidencia científica. **Pedro Amor Martín**
- 2.4: Colonoscopias de calidad. **Pedro Amor Martín**
- 2.5: Colonoscopias de seguimiento. **Pedro Amor Martín**
- 2.6: Consideraciones especiales. **Pedro Amor Martín**
- 2.7: Cuadro resumen vigilancia tras resección pólipos. **Pedro Amor Martín**
- 2.8: Conclusiones. **Pedro Amor Martín**
- 2.9: Caso clínico. **Pedro Amor Martín**

### Módulo 3

- 3.1: Introducción. **Gustavo Pérez Álvarez**
- 3.2: Etiología de la fiebre e inflamación en la pancreatitis. **Gustavo Pérez Álvarez**
- 3.3: Detección precoz del cáncer de mama. **Gustavo Pérez Álvarez**
- 3.4: Técnicas de imagen. **Gustavo Pérez Álvarez**
- 3.5: Estudios de extensión. **Gustavo Pérez Álvarez**
- 3.6: Caso clínico. **Gustavo Pérez Álvarez**

### Módulo 4

- 4.1: Introducción. **Leire Parapar Álvarez**
- 4.2: Hiponatremia. **Leire Parapar Álvarez**
- 4.3: Conclusiones. **Leire Parapar Álvarez**
- 4.4: Caso clínico. **Leire Parapar Álvarez**

### Módulo 5

- 5.1: Introducción. **Gustavo Pérez Álvarez**
- 5.2: Criterios Diagnósticos de la EC. **Gustavo Pérez Álvarez**
- 5.3: Visión en conjunto de los métodos diagnósticos: Regla "4 de 5". **Gustavo Pérez Álvarez**
- 5.4: Situaciones especiales en el diagnóstico. **Gustavo Pérez Álvarez**



- 5.5: Hacia la protocolización del diagnóstico precoz de EC: protocolo ministerial de 2018. **Gustavo Pérez Álvarez**
- 5.6: Conclusiones. **Gustavo Pérez Álvarez**
- 5.7: Caso clínico. **Gustavo Pérez Álvarez**



## MODULO 1: NO PRESCRIBIR INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN PACIENTES SIN FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

### UNIDAD 1.1: Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son uno de los medicamentos más consumidos en nuestro medio. De acuerdo con el Informe Monográfico de Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud 2020-2021<sup>1</sup>, los antiulcerosos, y entre ellos el subgrupo químico de los inhibidores de la bomba de protones, son los fármacos con mayor número de envases consumidos en nuestro país (66.1 millones, lo que corresponde a un 6.7% del total).

Este subgrupo de antiulcerosos tiene una Dosis por Habitante y Día (DHD) de 120.3. Se calcula que el 11.7% de la población española está a tratamiento diario con IBP<sup>1,2</sup> habiéndose alcanzado cifras del 15% e incluso del 30% en otros países de nuestro entorno como Inglaterra y Francia<sup>3,4</sup>.

De ellos, el Omeprazol es el principio activo con mayor facturación (48.5 millones de envases, es decir, 4.9% del total de envases de medicamentos), siendo su dosis por habitante y día de 95.4 y situándose en décima posición en lo que se refiere a importe facturado<sup>1</sup>.

Los IBP han mostrado su eficacia no sólo a nivel terapéutico en patologías muy prevalentes como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y el manejo de la dispepsia, sino también en la profilaxis de enfermedad ulcerosa gastroduodenal en pacientes en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Sin embargo, también se ha observado que su prescripción no siempre se ajusta a las recomendaciones establecidas, siendo la profilaxis de enfermedad ulcerosa péptica en pacientes en tratamiento con AINE una de las principales causas de sobreutilización [5]. Este amplio abanico de indicaciones, en ocasiones no adecuadas, unido a la seguridad del fármaco a corto plazo, la accesibilidad para la dispensación sin receta de algunas moléculas y su bajo coste (se



estima que el coste del tratamiento con omeprazol es de 0.1 euros al día) han liberalizado e incrementado su consumo en los últimos años<sup>6-8</sup>.

En Asturias, la Oficina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias elaboró un informe con el propósito de estimar el porcentaje de prescripciones inadecuadas de IBP en el Servicio de Salud del Principado de Asturias (Sespa) en dos periodos de tiempo diferentes: primer semestre de 2018 y primer semestre de 2022.

Los sujetos del estudio fueron las personas a quienes se les prescribió 5 o más envases de IBP en los seis meses.

Como resultados principales cabe destacar que la tasa por mil habitantes en 2018 fue de 129.62‰ y de 136.36‰ en 2022 y que la prescripción no adecuada se situó en 25.652 pacientes (21.52%) en 2018 y 27.261 pacientes (22.06%) en 2022. Separando por sexo la tasa de prescripción por cada 1000 habitantes en las mujeres es más elevada que la tasa en hombres. Sin embargo, el porcentaje de prescripciones de IBP inadecuadas es ligeramente superior en hombres que en mujeres.

El informe completo se puede leer en el siguiente link:  
<https://oetspa.astursalud.es/documents/30836/1426321/Informe+análisis+IBP+Asturias.pdf/e8a20e40-db6a-aa78-76be-aaed3e2099d2>.

A pesar de la amplia experiencia con este subgrupo de medicamentos, a raíz de múltiples estudios, han surgido dudas tanto entre los profesionales como entre los consumidores sobre las posibles repercusiones del consumo crónico de IBP. En consecuencia, han sido numerosas las publicaciones estableciendo las recomendaciones de uso y deprescripción de estos fármacos.

El objetivo de esta Unidad es repasar las indicaciones del uso de IBP, definir las circunstancias en las que se debe plantear la suspensión del tratamiento y hacer una revisión de la evidencia científica actual en lo que respecta a los potenciales efectos adversos descritos en la literatura.



## UNIDAD 1.2: Los inhibidores de la bomba de protones

Los IBP son benzimidazólicos modificados que, a diferencia de otros fármacos con efecto antihistaminérgico o anticolinérgico, generan una supresión ácida actuando directamente sobre la célula parietal gástrica mediante la inhibición de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa o bomba de protones<sup>9</sup>.

Gracias a su cubierta entérica, que les permite el paso del estómago, se absorben a nivel del intestino delgado. Al tratarse de bases débiles difunden con facilidad al torrente sanguíneo y de ahí al citoplasma de las células parietales gástricas, donde permanecen ionizados en el entorno del canalículo secretor. En situación basal la secreción ácida gástrica se mantiene en grado bajo gracias al control hormonal. La mayoría de las bombas de protones se insertan en el canalículo secretor en el desayuno, de ahí que se recomiende la administración de los IBP de 30 minutos a 1 hora antes de esa primera ingesta. Durante la ingesta, al encontrarse en medio ácido, los IBP se unen a las bombas de protones expuestas en el canalículo secretor bloqueándolas de forma irreversible. Por lo tanto, se trata de profármacos que se activan por medio de la secreción ácida gástrica.

Son unos supresores muy potentes de la secreción ácida gástrica disminuyendo la producción diaria de ácido en un 80-95%, de modo que tras una dosis única la secreción gástrica se recupera en 72-96h y tras 4-5 días de administración continua se consigue un bloqueo ácido estable<sup>10,11</sup>. Sin embargo, su corta vida media en plasma, la exposición luminal y la síntesis continua de nuevas bombas de protones hace que se requiera acortar los intervalos de administración o incluso suministrar en perfusión continua<sup>8,12,13</sup>.

Los IBP se metabolizan a nivel hepático, principalmente a través de la isozima CYP2C19 del citocromo p450, y utilizando como ruta alternativa la vía de la isozima CYP3A4 de este citocromo en caso de sobresaturación de la primera. Existen polimorfismos de la isozima CYP2C19 que pueden alterar el metabolismo y producir variaciones en la vida media plasmática de estos fármacos, lo que puede suponer una variabilidad en la respuesta terapéutica. Así, se habla de “metabolizadores lentos”, en los que se observan concentraciones farmacológicas más prolongadas y “metabolizadores



rápidos” con un descenso más precoz de las concentraciones de IBP en sangre. Se ha descrito un 1% de metabolizadores rápidos en raza negra, 2-6% en caucásicos y hasta 15-23% en población asiática<sup>13,14</sup>.

Si bien la principal acción de los IBP es la inhibición de la secreción ácida, estos fármacos también han demostrado un efecto antiinflamatorio que podría explicar su papel en el tratamiento de patologías como la esofagitis eosinofílica y la dispepsia funcional<sup>15,16</sup>.

En nuestro país hay disponibles 5 moléculas: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol. Existen diferencias farmacológicas en cuanto a la ruta de administración, tiempo de inicio de acción y de mantenimiento de pH gástrico >4, así como en su metabolización a nivel de citocromo p450 (tabla 1.1):

**Tabla 1.1:** Características de las moléculas disponibles

IBP	Vías de administración	Tiempo (h) de pH gástrico >4	Metabolismo	Vida media (h)
Omeprazol	VO/IV	11.8	Hepático/orina/vesícula	0.5-3
Pantoprazol	VO/IV	10.1	Hepático/orina/heces	1
Lansoprazol	VO	11.5	Hepático/orina/heces	0.9-1.5
Rabeprazol	VO	12.1	Hepático/orina/heces	01-feb
Esomeprazol	VO/IV	14	Hepático/orina/heces	1.2-2.5

\*Modificada de<sup>8,13</sup> VO: vía oral; IV: intravenosa; h: horas

De este modo, se ha observado que el efecto inhibidor del rabeprazol comienza antes que el del omeprazol; que esomeprazol consigue una duración más prolongada de la inhibición gástrica y con ello mejores tasas de curación en esofagitis severa que los demás IBP; y que pantoprazol y rabeprazol presentan menos interacciones con otros fármacos por su mecanismo de metabolización.

Sin embargo, exceptuando las potenciales interacciones medicamentosas, el impacto clínico de estas diferencias farmacológicas es escaso, siempre que su uso se realice en dosis equipotenciales (tabla 1.2)<sup>7,8</sup>.

Tabla 1.2: Dosis equipotenciales

Dosis	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Baja	10 mg	15 mg	20 mg	10 mg	10 mg
Standard	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
Alta	40 mg	60mg	80mg	40 mg	40 mg

En la actualidad se están empezando a comercializar en algunos países nuevos medicamentos para la supresión ácida mediante bloqueo competitivo de los canales de potasio (vonoprazán y revaprazán). Por su mecanismo de actuación podrían ejercer un bloque ácido más rápido y potente que los IBP, dado que no requieren el efecto catalítico del ácido ni se ven afectados por las ingestas.

### UNIDAD 1.3: Indicaciones de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones

Aunque existe un número importante de patologías prevalentes que para su manejo requieren de la utilización de IBP, se ha observado que una de las principales causas del incremento en su consumo es la prescripción inadecuada en la gastroprotección, pues este concepto se ha extendido erróneamente al alivio de cualquier molestia dispéptica producida por medicamentos<sup>8</sup>. Además, en muchos casos, el tratamiento con IBP se perpetúa de forma indefinida sin justificación.

Las principales indicaciones de los IBP y su objetivo de prescripción se recogen en la siguiente tabla y serán desglosados a continuación (tabla 1.3):

Tabla 1.3: Indicaciones de uso del IBP

Tratamiento	Profilaxis
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Profilaxis de gastroenteropatía por AINE/AAS
Enfermedad ulcerosa péptica	Profilaxis de úlcera por estrés
Infección por <i>H. pylori</i>	Prevención de progresión de fibrosis pulmonar idiopática
Manejo de la hemorragia digestiva	
Esofagitis eosinofílica	



Manejo de dispepsia no investigada y de dispepsia funcional	
Síndrome de Zollinger-Ellison	
Manejo de Insuficiencia pancreática exocrina	

\*AINES: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico.

### 1.3.1 Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Se define como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) al ascenso del contenido de la cavidad gástrica hacia el esófago que origina síntomas molestos o complicaciones que alteran la calidad de vida del paciente. Además, el material refluído puede afectar no sólo al esófago, sino también a las vías respiratorias y a la cavidad oral<sup>17,18</sup>.

El reflujo puede ocasionar síntomas esofágicos, siendo los más típicos la pirosis y la regurgitación, o extraesofágicos. Desde el punto de vista endoscópico, hasta un 80% de los pacientes presentan una endoscopia normal, pero se pueden observar lesiones compatibles con esofagitis péptica en diferentes grados, esófago de Barrett, estenosis péptica e incluso adenocarcinomas. La presencia de una esofagitis en grado B o mayor según la clasificación de Los Ángeles, estenosis péptica o esófago de Barrett, son por sí mismos definitorios de ERGE sin precisar monitorización ambulatoria del pH<sup>19</sup>.

De acuerdo con las guías de la American Gastroenterology Association (AGA) de 2022, en aquellos pacientes con síntomas esofágicos típicos y/o dolor torácico de origen esofágico, en ausencia de datos de alarma, se puede intentar un tratamiento empírico con dosis única de IBP durante 4-8 semanas. Es muy importante indicar a los pacientes la necesidad de tomar el medicamento 30-60 minutos antes de la ingesta para valorar la respuesta al fármaco de forma adecuada. En caso de respuesta, se recomienda bajar a la dosis mínima eficaz o a demanda e incluso cambiar a antagonistas del receptor de Histamina tipo 2 (anti H2). En los pacientes no respondedores se podría doblar la dosis o iniciar IBP más potentes en dosis única, reevaluando de nuevo a las 4-8 semanas la efectividad del tratamiento para intentar un descenso de dosis o plantear estudios para confirmación de ERGE en función de la evolución clínica.



De acuerdo con la guía americana, en aquellos pacientes en los que no se ha investigado ERGE y que han respondido empíricamente al tratamiento con IBP, si se plantea un tratamiento a largo plazo con fármacos de esta clase, se podría ofrecer una endoscopia y una pH-metría para establecer adecuadamente la indicación de su uso prolongado.

Por otro lado, los pacientes con ERGE en los que se objetiva esofagitis de grado igual o mayor a B, esófago de Barrett demostrado por biopsia y/o estenosis péptica van a precisar tratamiento prolongado con al menos dosis única de IBP de forma indefinida o algún procedimiento antirreflujo<sup>19</sup>.

Independientemente de la dosis y la duración del tratamiento con IBP en pacientes con reflujo es fundamental optimizar las medidas de estilo de vida, en especial en lo que concierne a la obesidad y al sobrepeso.

### ***1.3.2 Tratamiento de la hemorragia digestiva alta no varicosa y la enfermedad ulcerosa péptica***

La causa más frecuente de hemorragia digestiva alta es la enfermedad ulcerosa péptica. El manejo inicial de la hemorragia digestiva alta no varicosa incluye, entre otras medidas, el inicio de dosis altas de IBP por vía intravenosa antes de la endoscopia con la finalidad de disminuir los estigmas de alto riesgo y la necesidad de realizar hemostasia durante la gastroscopia. Sin embargo, diversos estudios han objetivado una escasa repercusión en la evolución clínica de los pacientes, por lo que su administración no es indispensable y no debe demorar la endoscopia<sup>20,21</sup>.

Sobre lo que sí hay evidencia es en que el tratamiento endoscópico es primordial en las primeras 24h, no habiéndose observado beneficio con la realización de la endoscopia con carácter emergente (primeras 6h) o urgente (primeras 12h)<sup>20,21</sup>. La necesidad o no de realizar hemostasia depende de las características de la lesión en el momento de la gastroscopia.

Tras la endoscopia, en caso de haber precisado tratamiento hemostático o si hay coágulo adherido no tratado, se recomiendan dosis altas de IBP, pues se ha observado que la disminución del pH intragástrico favorece la formación del coágulo<sup>22</sup>. Habitualmente se emplea la administración de un bolo intravenoso seguido de



perfusión continua durante 3 días ( $\geq 80$  mg al día) o bien, de acuerdo con las últimas guías europea y americana, se podría indicar el tratamiento por vía intravenosa en pauta intermitente o incluso vía oral (40 mg cada 6 o cada 12h).

La guía americana sugiere que en aquellos pacientes con úlcera péptica y estigmas de alto riesgo que hayan recibido tratamiento endoscópico, se mantenga el tratamiento con IBP cada 12h hasta completar dos semanas, si bien no está claro que la prolongación del IBP más allá de estas dos semanas aporte beneficio. Las úlceras gástricas, en general, requieren un control endoscópico a las 8 semanas y parece adecuado mantener el IBP al menos hasta confirmar su cicatrización.

Por su parte, la guía europea, enfatiza en la necesidad de investigar y erradicar la infección por *H. pylori* en pacientes con úlcera péptica, como se describe a continuación<sup>20,21</sup>.

### **1.3.3 Tratamiento para erradicar al *H. pylori***

En todo paciente con úlcera péptica se debe valorar en primer lugar la infección por *H. pylori* como principal factor causal y en segundo lugar el consumo de AINES y/o dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS).

Hasta un 70-80% de úlceras gástricas y más del 90% de las úlceras duodenales son debidas a infección por *H. pylori*<sup>23</sup>. La presencia de *H. pylori* junto con el consumo de AINES cuadruplica el riesgo de úlcera péptica<sup>24</sup>. Y lo que es más importante, se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* previene la recurrencia de enfermedad ulcerosa péptica y sus complicaciones<sup>25,26</sup>.

En la V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* se recomienda que la tasa de erradicación de los tratamientos prescritos sea mayor o igual al 90%. Los IBP tienen un papel fundamental en la optimización del tratamiento pues el uso de dosis altas de IBP dos veces al día mejora la tasa de erradicación de muchas de las terapias actualmente utilizadas.

Este documento de Consenso también refleja las circunstancias en las que se recomienda retirar el IBP tras el tratamiento de erradicación. De este modo, en los pacientes con úlcera duodenal no complicada que no reciban tratamiento con



AINES/AAS el IBP ha de suspenderse al finalizar el tratamiento antibiótico. Mientras que en los pacientes con úlceras gástricas no complicadas que no requieran AINES/AAS el tratamiento con IBP debe mantenerse durante 4-8 semanas tras haber finalizado el tratamiento de erradicación. Por último, en caso de úlcera gástrica o duodenal complicada en forma de hemorragia digestiva alta y en ausencia de tratamiento con AINES/AAS se recomienda retirar el tratamiento con antisecretores una vez confirmada la erradicación<sup>27</sup>.

### **1.3.4 Tratamiento de la esofagitis eosinofílica**

La esofagitis eosinofílica es una entidad clínico-patológica que en adultos se caracteriza por episodios de disfagia e impactación y la constatación en las biopsias esofágicas de un infiltrado de más de 15 eosinófilos/campo de gran aumento, en ausencia de otras causas de eosinofilia esofágica.

Una de las opciones terapéuticas empleadas en el manejo de esta patología es el tratamiento con IBP, no sólo por su efecto antisecretor, sino también por su efecto antiinflamatorio<sup>15</sup>. Las dosis oscilan entre 20-40 mg/12h durante 8-12 semanas, intentando en caso de respuesta clínica e histológica, un descenso progresivo del tratamiento hasta alcanzar la dosis mínima eficaz para mantener la respuesta<sup>28,29</sup>.

### **1.3.5 Manejo de la dispepsia no investigada y de la dispepsia funcional**

La dispepsia se define como síntomas localizados en hemiabdomen superior con posible origen a nivel del tracto gastroduodenal, siendo los más frecuentemente referidos la plenitud postprandial, la saciedad precoz, el dolor y el ardor epigástrico.

Se considera dispepsia no investigada en aquellos casos en los que, por las características de los síntomas y la ausencia de datos de alarma, no se realizan estudios diagnósticos.

Por otro lado, de acuerdo con los criterios de Roma IV, el diagnóstico de dispepsia funcional requiere haber descartado de forma adecuada tanto la infección por *H. pylori* como la existencia de una causa orgánica a través de la realización de una endoscopia, si bien, en algunas guías más recientes la endoscopia ya no constituye un requisito indispensable para establecer este diagnóstico<sup>30-33</sup>.



Tanto en la dispepsia no investigada como en la dispepsia funcional el primer escalón terapéutico lo conforma el tratamiento antisecreto, tanto con IBP como con antiH2. Se recomienda la dosis mínima eficaz, pues no se ha observado que exista un efecto dosis- respuesta y hay estudios en los que tampoco se ha observado un claro beneficio en el uso de dosis altas de IBP.

En lo que se refiere a la dispepsia funcional, algunas guías ajustan el manejo de acuerdo con el subtipo de dispepsia, pues existen estudios que observaron mejor respuesta a IBP en los pacientes con dolor epigástrico en comparación con los que presentaban criterios de distrés postprandial. Las últimas recomendaciones no se focalizan en esta diferenciación, indicando tratamiento antisecreto en primera línea independientemente del subtipo de dispepsia<sup>33</sup>.

### ***1.3.6 Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison***

La finalidad del tratamiento médico en los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison es limitar los síntomas y las complicaciones relacionadas con la enfermedad ulcerosa péptica. El primer escalón terapéutico es el uso de IBP tanto por su alta efectividad para la inhibición ácida como por su seguridad. Se suelen utilizar dosis altas al inicio intentando una reducción posterior una vez que la clínica está controlada<sup>34,35</sup>.

### ***1.3.7 Asociación al tratamiento enzimático sustitutivo en insuficiencia pancreática exocrina***

Existen numerosos estudios que demuestran que los IBP mejoran la eficacia del tratamiento con enzimas pancreáticas a través de la inhibición del pH gástrico. La adición de IBP al tratamiento enzimático se considera de segunda línea en aquellos pacientes con insuficiencia pancreática exocrina en los que sólo se alcance una respuesta parcial con el tratamiento enzimático en monoterapia<sup>36,37</sup>.

### ***1.3.8 Profilaxis de la gastroenteropatía por AINES /AAS***

Los AINES son uno de los grupos farmacológicos más consumidos por sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos. Sin embargo, su uso no está exento de complicaciones, siendo las gastrointestinales una de las más frecuentes.

Se ha observado que el riesgo de lesión digestiva depende también del tipo de AINE que se prescriba (tabla 1.4):

Tabla 1.4: AINES y riesgo relativo de gastroenteropatía

RR de complicación gastrointestinal	Principio activo
<2	Aceclofenaco, ibuprofeno, celecoxib
2-4	Rofecoxib, meloxicam, nimesulide, sulindaco, diclofenaco, ketoprofeno
4-5	Tenoxicam, naproxeno, indometacina, diflunusal
>5	Piroxicam, azapropazona, ketocorolaco

\*Extraído de<sup>8</sup>.

Una de las razones que explica el incremento observado en el consumo de IBP es la indicación inadecuada de profilaxis de lesión gastroduodenal y enteropatía en pacientes a tratamiento con AINES con bajo o incluso nulo riesgo de lesión. Esto afecta a todos los niveles asistenciales, pues hasta dos tercios de estas prescripciones proceden del entorno hospitalario<sup>38,39</sup>.

La prescripción de IBP en pacientes con consumo de AINES/AAS debe realizarse en aquellos casos en los que existan factores de riesgo<sup>7,8,40</sup>:

- Antecedentes de úlcera péptica complicada o no complicada o hemorragia digestiva.
- $\geq 60$  años.
- Comorbilidades severas (cardiovasculares y renales).
- Uso de dosis altas de AINES o de  $\geq 2$  AINES o dosis bajas de AAS de forma concomitante.
- Tratamiento concomitante con anticoagulantes, ISRS, antiagregantes plaquetarios, corticoides.
- Infección por *H. pylori*.

Se describen 3 grupos de riesgo en función de la presencia o ausencia de estos factores<sup>40,41</sup>, siendo la edad y los de antecedentes de úlcera péptica los que mayor riesgo confieren:

- Bajo riesgo: sin factores de riesgo.





- Riesgo medio: pacientes sin historia ulcerosa péptica y no anticoagulados que presentan 1-2 factores de riesgo.
- Riesgo alto: historia de enfermedad ulcerosa péptica, anticoagulados o >2 factores de riesgo.

De este modo los pacientes con riesgo medio y alto serían candidatos a tratamiento gastroprotector con IBP.

Un aspecto importante a considerar en los pacientes en tratamiento con AINES es la coexistencia de la infección por *H. pylori*. La erradicación de *H. pylori* en pacientes que van a iniciar tratamiento con AINES disminuye el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica. Sin embargo, el beneficio no se ha objetivado en igual medida en pacientes que ya estaban en tratamiento con AINES de forma crónica. Lo mismo sucede con los pacientes que reciben dosis bajas de AAS, pero dado el elevado número de pacientes que habría que investigar para conseguir beneficio algunos autores plantean realizar un test de *H. pylori* sólo en los pacientes de alto riesgo y valorar mantener el IBP en los pacientes con antecedentes de con úlcera previa<sup>25</sup>.

En cuanto al tratamiento con otros antiagregantes, como clopidogrel en monoterapia, la información es escasa. El estudio CAPRIE, que comparaba los eventos hemorrágicos entre clopidogrel y AAS a dosis bajas, refería menor número de hemorragias digestivas con clopidogrel, si bien la diferencia no fue significativa<sup>42</sup>. Sin embargo, otro estudio que comparaba clopidogrel en monoterapia frente a AAS e IBP demostró mayor incidencia de hemorragia digestiva para el primero<sup>43</sup>. Por lo tanto, aunque existen pocos datos sobre el uso de IBP y clopidogrel, especialmente desde las controvertidas publicaciones que describían posibles interacciones, las recomendaciones de profilaxis sería las mismas que para el uso de AAS a dosis bajas<sup>44</sup>. En las situaciones en las que se plantee el uso de clopidogrel con IBP se recomienda utilizar pantoprazol o rabeprazol por su menor metabolismo a través del citocromo p450 o bien sustituir el clopidogrel por prasugrel o ticagrelor<sup>45</sup>.

En lo que se refiere a los pacientes en tratamiento con anticoagulantes y antecedentes de úlcera péptica sólo sería necesario asociar un IBP si además de anticoagulantes el paciente recibe tratamiento antiagregante o AINES de forma concomitante, pues se ha observado que los anticoagulantes por sí mismos no generan lesiones mucosas<sup>20</sup>.



### **1.3.9 Profilaxis de la úlcera por estrés**

Se consideran úlceras por estrés aquellas cuya aparición se relaciona con la presencia de una patología severa o un trauma. Recientemente se ha cuestionado la necesidad de iniciar tratamiento con IBP a todos los pacientes que requieran hospitalización. Las guías actuales no recomiendan la profilaxis de forma rutinaria en pacientes no críticos, pero sí en aquellos pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos especialmente con antecedentes de úlcera péptica, necesidad de tratamiento renal sustitutivo, coagulopatía, ventilación mecánica, enfermedad hepática establecida, quemaduras, fallo orgánico o sepsis, traumatismo craneoencefálico o procedimientos de neurocirugía<sup>46,47</sup>.

### **1.3.10 Prevención en fibrosis pulmonar idiopática**

Por su relación con la enfermedad por reflujo gastroesofágico se ha recomendado el tratamiento antisecretor, además de antifibróticos específicos en estos pacientes. La capacidad antiinflamatoria de los IBP probablemente ejerza también un papel en el control de la fibrosis. Sin embargo, los datos existentes con respecto a la eficacia del tratamiento con IBP en estos pacientes son controvertidos<sup>47-49</sup>.

## **UNIDAD 1.4: Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones en su uso a largo plazo**

El perfil de seguridad de los IBP es muy bueno, siendo las reacciones adversas más habituales la cefalea, náuseas, diarrea y el dolor abdominal. Menos de 1-2% de los pacientes con síntomas relacionados con el fármaco precisa de su suspensión.

Sin embargo, en los últimos años se han publicado numerosos estudios sobre diversos efectos adversos relacionados con el consumo crónico de IBP, así como interacciones con algunos medicamentos como antiagregantes plaquetarios. Esto ha hecho que tanto los profesionales como los pacientes se cuestionen la necesidad de mantener estos fármacos de forma prolongada.

Se han descrito numerosas asociaciones entre el tratamiento con IBP y diferentes patologías, pero dadas las características de los estudios, la mayoría retrospectivos y observacionales, es difícil establecer causalidad.

Estas reacciones adversas podrían clasificarse según su posible mecanismo fisiopatológico.

**Tabla 1.5: Reacciones adversas clasificadas por el mecanismo fisiopatológico**

Relacionados con la inhibición ácida	Relacionados con su metabolización	Efectos idiosincráticos
Malabsorción de vit B12	Infarto agudo de miocardio	Nefritis intersticial aguda
Riesgo de fracturas		Hipomagnesemia
Disbiosis e infecciones		
Enfermedad renal crónica		
Demencia		

Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes prospectivo en el que se analiza la mortalidad por cualquier causa en los pacientes que consumen IBP. Aunque al inicio se refleja un incremento en la mortalidad tanto global como por causas cardiovasculares, respiratorias, renales y digestivas, tras realizar ajustes para intentar mitigar un posible sesgo protopático de indicación, finalmente no se observa asociación entre el consumo de IBP a largo plazo y un aumento de la mortalidad por las principales causas en estos pacientes<sup>50</sup>.

#### **1.4.1 Déficit de micronutrientes: vitamina B12, magnesio, calcio y hierro**

La vitamina B12 debe ser ingerida a través de la dieta siendo la carne, los lácteos y los huevos las principales fuentes de aporte, entre otros. Se requiere la producción de ácido, pepsina y factor intrínseco a nivel gástrico para su absorción en el íleon. En situaciones en las que el pH gástrico está por encima de 4, como puede ser la toma de IBP o de antiH<sub>2</sub>, la pepsina no presenta activación y esto podría conllevar una malabsorción de vitamina B12<sup>51</sup>.

Existen diversas publicaciones con respecto al potencial efecto de los IBP sobre la vitamina B12<sup>52,53</sup>, pero estas cuentan también con varios factores de confusión<sup>54-56</sup>. Un estudio de revisión sistemática y metaanálisis reciente concluía que, aunque parecía



que había un discreto incremento de riesgo de déficit de B12 en los pacientes en tratamiento con IBP, la heterogeneidad de los estudios no permitía establecer causalidad, remitiendo a la realización de estudios prospectivos<sup>57</sup>.

Con esta disparidad de datos, las diferentes sociedades realizan recomendaciones variadas con respecto a la necesidad de establecer un cribado periódico de déficit de vitamina B12 en pacientes en tratamiento crónico con IBP. De acuerdo con el Documento de Posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva en pacientes ancianos con riesgo de déficit de vitamina B12 (enfermedad de Crohn, antecedentes de cirugía gástrica o intestinal, anemia perniciosa, riesgo de malnutrición y pacientes con dieta vegetariana) se sugiere realizar una determinación de B12 anual o bianual empezando a los 2-3 años de haber iniciado el tratamiento con IBP<sup>7</sup>.

Otra de las posibles interacciones de los IBP es la hipomagnesemia. No se conoce el mecanismo por el que se produce, pudiendo representar una reacción idiosincrásica del fármaco. La prevalencia de este efecto adverso es baja<sup>58</sup>. Mientras que algunos autores sólo recomiendan realizar control de las cifras de magnesio en pacientes de riesgo, como aquellos con insuficiencia renal o tratamiento diurético que pueden actuar como favorecedores de hipomagnesemia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda realizar una determinación de magnesio basal, previa al inicio del fármaco y valorar seguimiento en pacientes con factores predisponentes<sup>59,60</sup>.

En lo que respecta a la posible malabsorción de hierro y calcio, la evidencia científica es mucho más baja<sup>58</sup>.

#### **1.4.2 Disbiosis e infecciones**

Se ha relacionado el consumo de IBP con la aparición de sobrecrecimiento bacteriano, algunas infecciones entéricas (en especial *Salmonella* no tífica, *Campylobacter* y *Clostridioidesdifficile*) así como la presencia de translocaciones bacterianas y peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos<sup>61-64,65</sup>. Esto sería debido a la alteración del papel bactericida del ácido gástrico y a los desequilibrios a nivel de microbiota intestinal que esto conlleva<sup>66,67</sup>.



No sólo se ha asociado el consumo de IBP con infecciones gastrointestinales, sino que también se ha publicado un incremento en el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad como consecuencia de la inhibición ácida y las alteraciones microbianas secundarias a nivel orofaríngeo y microaspiraciones<sup>68</sup>.

Sin embargo, al igual que con otros efectos adversos asociados a los IBP, la dificultad a la hora de excluir otros factores que puedan influir en estos resultados no permite establecer causalidad de forma determinante.

### **1.4.3 Infarto agudo de miocardio**

La mayoría de los IBP y las tienopiridinas como clopidogrel y ticlopidina comparten la misma ruta de metabolización hepática a través de la isoenzima CYP2C19 del citocromo p450. Como profármaco, el clopidogrel necesita de su transformación a nivel del citocromo para ejercer su acción antiplaquetaria, pudiendo, los IBP, interferir en su activación. A pesar de varias publicaciones retrospectivas que planteaban esta posibilidad de interacción, en el ensayo clínico aleatorizado doble ciego COGENT, que comparaba omeprazol + clopidogrel versus placebo+clopidogrel, no se observaron diferencias en cuanto a los eventos coronarios<sup>69</sup>.

### **1.4.4 Renales**

Uno de los efectos adversos idiosincrásicos relacionados con el omeprazol es la nefritis intersticial aguda, que fue descrita por primera vez en 1992<sup>70</sup>. Además de esta complicación, que es dependiente del fármaco y requiere la retirada del mismo, en los últimos años se ha asociado el consumo de IBP con la aparición de insuficiencia renal crónica, sobre todo en aquellos pacientes con dosis altas de IBP<sup>71-73</sup>. Aunque se trata de series con gran número de pacientes, el carácter retrospectivo de los estudios infiere limitaciones a la hora de extraer conclusiones, de ahí, que en general no se hagan recomendaciones sobre la monitorización de la función renal en pacientes a tratamiento con IBP, si bien parece prudente tener precaución con estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>8,58,59</sup>.



#### **1.4.5 Demencia**

Entre las principales preocupaciones que refieren los pacientes se encuentra el riesgo de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer relacionado con el tratamiento crónico con IBP.

Se ha descrito la presencia de bombas de protones en el sistema nervioso central y los IBP podrían interferir a ese nivel con la producción y degradación de amiloide- $\beta$ . Igualmente, el déficit de vitamina B12 atribuido al uso prolongado de IBP también podría contribuir a la aparición de síntomas neurológicos.

La principal alerta saltó tras la publicación de dos estudios alemanes que describían un incremento en el riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer en pacientes ancianos con consumo crónico de IBP en comparación con pacientes sin tratamiento<sup>74,75</sup>. Sin embargo, como refieren otros autores, es de destacar que la población en tratamiento con IBP tenía mayor proporción de otras patologías y más farmacoterapia asociada, lo que podría ejercer como factor de confusión, junto con otros factores basales que hayan podido pasar inadvertidos<sup>58,76</sup>.

Dos recientes metaanálisis no se posicionan de forma concluyente con respecto a la relación entre el consumo crónico de IBP y la aparición de demencia, precisando de estudios de mayor calidad para intentar resolver esta cuestión<sup>77,78</sup>.

#### **1.4.6 Fracturas y osteoporosis**

El posible aumento de fracturas que se atribuye al consumo crónico de IBP se relaciona con la potencial malabsorción de calcio secundaria a la hipoclorhidria, así como a una hiperplasia paratiroidea secundaria a hipergastrinemia asociada a una acción inhibitoria de estos fármacos a nivel de los osteoclastos.

Algunos de los estudios mostraban relación entre el consumo de IBP y bifosfonatos con el riesgo aumentado de fracturas<sup>79</sup>. Sin embargo, no es posible traducir la asociación demostrada en estas publicaciones en causalidad dado el elevado número de factores de confusión observados.

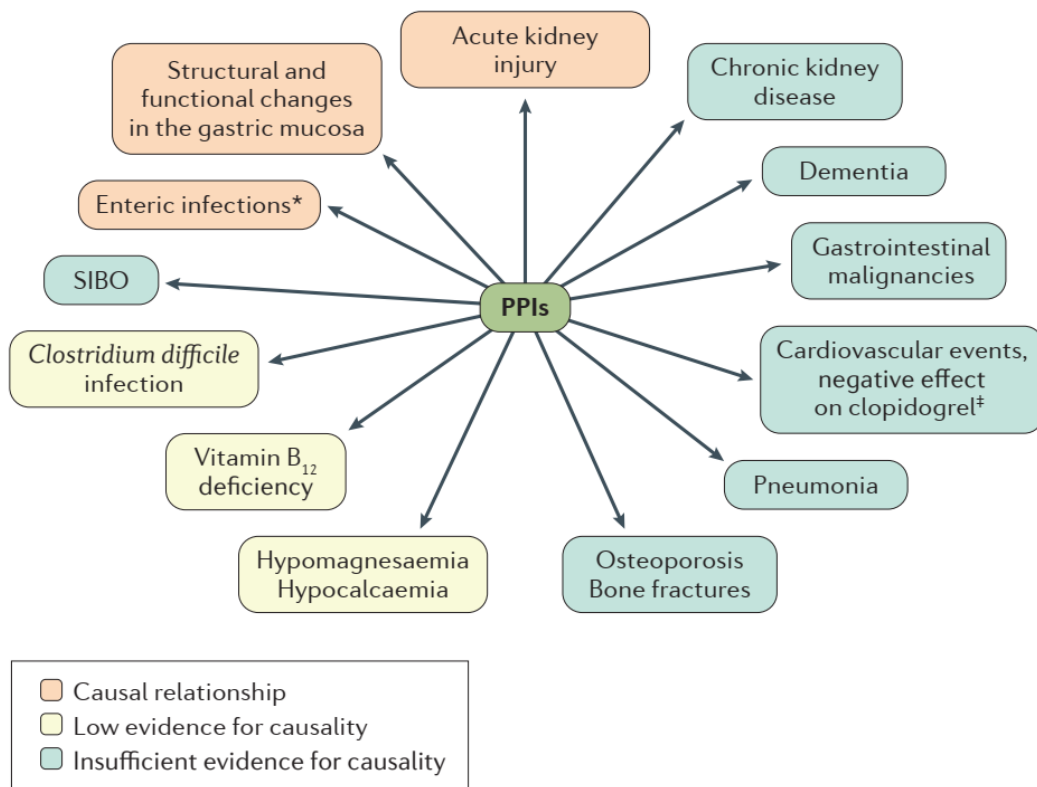
Por lo tanto, en la actualidad no se recomienda realizar suplementación con calcio o determinación de masa ósea en pacientes en tratamiento crónico con IBP<sup>58,59</sup>.

### 1.4.7 Otras asociaciones

El consumo de IBP se ha puesto también en cuestionable relación con neoplasias digestivas como cáncer gástrico y tumores neuroendocrinos, por los efectos que la inhibición gástrica tiene al favorecer la infección por *H. pylori* y la aparición de hipergastrinemia<sup>8,58,59</sup>. Con lo que sí se relacionan es con la aparición de pólipos de glándulas fúndicas, que son lesiones benignas gástricas que pueden desaparecer tras la suspensión del IBP<sup>80</sup>.

Asimismo, parece que existe un riesgo aumentado síndrome diarreico en relación con colitis microscópica, tanto colágena como linfocítica, especialmente en pacientes con consumo concomitante de AINES, si bien no se puede establecer causalidad<sup>81</sup>.

Imagen 1. Efectos adversos de los IBP y relación de causalidad<sup>59</sup>





## UNIDAD 1.5: Deprescripción de inhibidores de la bomba de protones

En respuesta al aumento de la prescripción y consumo de IBP, la asociación con ciertas reacciones adversas y su contribución a la polifarmacia y al gasto sanitario, se han elaborado numerosos documentos para guiar la deprescripción y ajustar las indicaciones a aquellas circunstancias en las que su beneficio está claramente demostrado.

En pacientes asintomáticos que no presenten factores de riesgo ni indicación clara de tratamiento crónico con IBP y en los que la duración del mismo exceda lo establecido según las guías debería plantearse la retirada o el descenso del tratamiento. Esto supone realizar una revisión periódica y pormenorizada de los tratamientos prescritos, la indicación del tratamiento y en caso de mantenerlo, dejar documentado el motivo<sup>8,82</sup>.

Existen diferentes estrategias a la hora de realizar la deprescripción de IBP:

- Suspensión del tratamiento.
- Tratamiento a demanda.
- Descenso progresivo de dosis hasta la suspensión (tapering). Esta desescalada se puede realizar disminuyendo a mitad de dosis cada 1-2 semanas o bien alternando el intervalo de tratamiento de cada 24h a cada 48-72h hasta la suspensión.

A priori no se han observado diferencias entre la desescalada y la retirada abrupta del medicamento. Sea cual sea la estrategia elegida, es necesario indicar al paciente la posibilidad de presentar un “rebote ácido” temporal al disminuir el tratamiento. Sin embargo, tanto en los pacientes en los que no se consigue la retirada completa del IBP como en algunos de los que requieren tratamiento crónico con estos fármacos, se debe intentar reducir la dosis hasta la dosis mínima eficaz o incluso sustituir los IBP por antiH<sub>2</sub><sup>82,83</sup>.

En la historia clínica de atención primaria (ECAP) hay información para profesionales y pacientes en relación con el *uso adecuado de IBP: No usar en profilaxis de gastropatías en pacientes sin factores de riesgo*. En el documento se propone un modelo de deprescripción.



## UNIDAD 1.6: Recomendaciones de no hacer

Por lo tanto, a tenor de lo previamente expuesto, un paso fundamental para evitar tener que realizar una retirada de IBP es conocer bien las circunstancias en las que no es necesario asociar un IBP y, en aquellos pacientes que hayan tenido que recibir tratamiento con estos fármacos, adecuar la duración del mismo según la evidencia existente.

Igualmente hay que estar familiarizado con aquellas patologías en las que el beneficio de los IBP supera a los riesgos potenciales de su uso y en las que su retirada pueda tener consecuencias perjudiciales para el paciente.

En la siguiente tabla se resumen estas tres situaciones: no recomendado el tratamiento con IBP, no recomendado su uso prolongado y, por último, no recomendada su deprescripción.

**Tabla 1.6:** Prescripción adecuada de IBP

No recomendado iniciar IBP	No recomendado mantener IBP	No recomendado retirar IBP
Monoterapia con esteroides, bifosfonatos o ISRS	ERGE leve no erosivo o dispepsia no investigada o funcional SIN respuesta a IBP	Enfermedad por reflujo severa (esofagitis grado C/D, Barrett, estenosis)
Tratamiento con AINES/antiagregantes sin factores de riesgo (ver el texto)	ERGE leve o dispepsia no investigada o funcional con respuesta a IBP (bajar dosis)	Esofagitis Eosinofílica
Tratamiento con antibióticos	Úlcera gástrica o duodenal tras erradicar <i>H. pylori</i> sin otros factores de riesgo	Síndrome de Zollinger-Ellison
Tratamiento con quimioterapia	Pirosis funcional	Profilaxis en pacientes con AINES/antiagregantes y factores de riesgo
Tratamiento de hepatopatía crónica con o sin hipertensión portal	Tras ingreso por hemorragia digestiva si no se ha constatado patología que lo precise (úlceras pépticas o esofagitis erosiva)	Profilaxis de prevención de fibrosis pulmonar idiopática
Gastritis atrófica multifocal		
Gastrectomía parcial o total		



A todo paciente hospitalizado		
A todo paciente con IPE		

\*Modificado de<sup>8,82</sup>. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; IPE: insuficiencia pancreática exocrina; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

## UNIDAD 1.7: Conclusiones

Es imprescindible conocer las indicaciones en las que se recomienda el uso de los IBP para intentar mejorar su prescripción.

- Es fundamental no perder la oportunidad de deprescribir estos fármacos en aquellos pacientes que no precisen de su utilización.
- Es necesario conocer que existen una serie de patologías que sí se benefician del tratamiento crónico con IBP.
- Aunque en los últimos años se han descrito diversos efectos adversos no está clara la asociación de causalidad entre estos y los IBP. Dado el nivel de utilización en nuestro medio se pueden considerar fármacos muy seguros

Este manual va acompañado de audiovisuales y diapositivas.

## UNIDAD 1.8: Caso clínico

**Motivo de consulta:** mujer de 62 años que acude a Urgencias por melenas de 24h de evolución.

**Antecedentes familiares:** padre fallecido por neoplasia gástrica.

**Antecedentes personales:** natural de China, reside en España desde hace 3 años (acude con el hijo que actúa de intérprete). No refiere alergias medicamentosas. Fumadora de 5 cigarrillos al día. No alcohol. Es hipertensa, pero no presenta diabetes ni dislipemia. En estudio por Reumatología por artralgias con sospecha de artritis reumatoide, sin tratamiento específico, pendiente del diagnóstico. No intervenciones quirúrgicas. Tratamientos: medicamento para la pirosis (no sabe referir el nombre), paracetamol si precisa.



**Enfermedad actual:** refiere deposiciones de características melénicas de un día de evolución. Niega hematemesis. Niega dolor abdominal. No disnea ni dolor torácico. Pirosis ocasional que controla con productos de medicina tradicional China. Niega AINES o AAS. No anticoagulantes ni antiagregantes. Preocupada porque su padre tuvo síntomas similares cuando le diagnosticaron la neoplasia gástrica.

**Exploración física:** Afebril. TA de 95/60 con frecuencia cardiaca 110 por minuto. Auscultación cardiaca: ruidos cardiacos rítmicos sin soplos. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado. Abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación, peristalsis normal. No hay edemas en miembros inferiores. Tacto rectal: restos de heces de aspecto melénico.

**Pruebas complementarias:** Analítica: Hb 10.8 g/dl, leucocitos 5790 (84%N), plaquetas 250000, Glc 127 mg/dl, U 105 mg/dl, Cr 1.1 mg/dl, sodio 140 mEq/L, potasio 4.1mEq/L. ECG: ritmo sinusal a 100 por minuto. Rx tórax: no condensaciones ni signos de insuficiencia cardiaca.

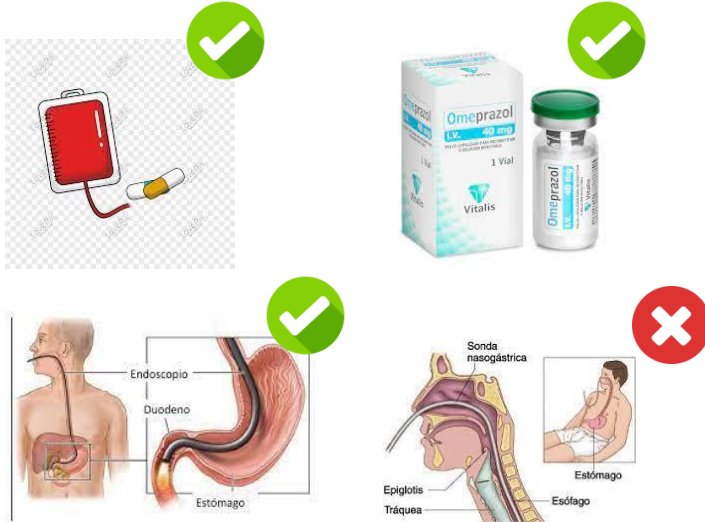
### 1- ¿Qué medidas NO sería necesario realizar en este momento?

- A. Reservar concentrados de hematíes.
- B. Colocar una sonda nasogástrica.
- C. Pautar un bolo de IBP intravenoso, aunque esta medida no debe demorar la endoscopia.
- D. Gastroscopia en las primeras 24h, una vez que la paciente esté estable.

Respuesta: B

**Comentario:** en el manejo de la hemorragia digestiva es prioritaria la estabilización del paciente para poder realizar la gastroscopia en las primeras 24h. En la actualidad, en el manejo de la hemorragia digestiva no se recomienda la colocación de sonda nasogástrica, dado que no se ha observado utilidad en la predicción de estigmas de alto riesgo de sangrado. Aunque la paciente no presenta necesidad transfusional se recomienda la reserva de concentrados de hematíes en previsión de una posible anemización. La administración de un bolo de IBP previo a la endoscopia se puede

realizar con la intención de disminuir los estigmas de sangrado y la necesidad de hemostasia, si bien esta medida no debe demorar la endoscopia.



Se realiza gastroscopia en la que se observa la existencia de una úlcera a nivel de cara anterior del bulbo duodenal con vaso visible (Forrest IIa) sobre la que se realiza hemostasia con escleroterapia y hemoclips.



## 2- ¿Qué debería realizarse a continuación?

- A. Mantener a la paciente en dieta absoluta inicialmente para valorar la efectividad del tratamiento y reintroducir dieta según la evolución clínica.
- B. Perfusión continua con dosis altas de IBP.
- C. Se podrían aportar también los IBP por vía intravenosa de forma intermitente o incluso por vía oral.
- D. Todas las anteriores son correctas.

Respuesta: D

**Comentario:** Después de realizar tratamiento hemostático se ha observado que la administración de IBP mejora la formación y estabilización del coágulo. Los IBP generalmente se administran a dosis altas, por ejemplo, 80 mg en bolo seguido de perfusión continua a 8 mg/hora. Estudios recientes demuestran que es posible administrarlo también por vía intravenosa de forma intermitente o incluso vía oral.

La paciente evoluciona de forma favorable, sin recidiva de signos de sangrado, con buena tolerancia a la reintroducción de la dieta por vía oral.

### 3-Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA:

- A. No es necesario investigar la infección por H. pylori pues la incidencia de infección en pacientes asiáticos es baja.
- B. Habría que realizar una gastroscopia de control dado que se trata de úlceras duodenales.
- C. Hay que informar a la paciente de que es necesario mantener el IBP de forma indefinida.
- D. Todas las anteriores son falsas.

Respuesta: D

**Comentario:** el 90% de las úlceras duodenales son debidas a H.pylori. Esta paciente proviene además de una zona de alta prevalencia y presenta antecedentes familiares de primer grado de cáncer gástrico, por lo que está igualmente indicada su investigación y erradicación. Las úlceras gástricas, a diferencia de las duodenales, precisan control endoscópico dado que un porcentaje no desdeñable son malignas. En este caso, la paciente no presenta factores de riesgo por los que haya que mantener el IBP de forma indefinida como gastroprotección.





Durante la gastroscopia realizada al ingreso no se tomaron biopsias gástricas para valorar la presencia de infección por H. pylori, por lo que se realiza un test del aliento de forma ambulatoria, que es positivo.

#### 4-Cuál de las siguientes es INCORRECTA:

- A. Estaría indicado realizar tratamiento de la infección de H. pylori.
- B. Las dosis altas de IBP mejoran las tasas de erradicación.
- C. El IBP se retiraría una vez comprobada la erradicación dado que se trata de una úlcera complicada en forma de hemorragia.
- D. Habría que mantener el tratamiento con IBP de forma indefinida.

Respuesta: D

**Comentario:** la erradicación de H. pylori disminuye la probabilidad de recidiva, por lo que se recomienda el tratamiento erradicador. El bloqueo ácido con dosis altas de IBP mejora las tasas de erradicación, sobre todo para intentar optimizar algunas terapias que presentan menor tasa de erradicación. En las úlceras duodenales no complicadas sería suficiente mantener el IBP hasta finalizar el tratamiento erradicador, sin embargo, dado que la paciente presentó una complicación de la úlcera duodenal sería recomendable mantenerlo hasta confirmar la erradicación. Se trata de una paciente sin factores de riesgo en la actualidad, por lo que no es necesario mantener de forma indefinida el IBP.

Se consigue la erradicación del H. pylori tras tratamiento con Pylera + Omeprazol durante 10 días.

**Posteriormente, la paciente es definitivamente diagnosticada de artritis reumatoide indicándose tratamiento de forma crónica con COXIBs.**

#### 5- Teniendo en cuenta los antecedentes:

- A. Se pueden iniciar los AINES sin problema dado que ya se ha erradicado el H. pylori.
- B. Se trata de una paciente de riesgo alto de gastroenteropatía, por lo que habría que indicar gastroprotección con IBP al iniciar el tratamiento con AINES.



- C. Dado que se han prescrito COXIBS, que tienen menos riesgo de gastroenteropatía, no precisaría tratamiento profiláctico.
- D. Todas son falsas.

Respuesta: B

**Comentario:** se trata de una paciente que precisa tratamiento a largo plazo con AINES por su patología reumática y que presenta dos factores de riesgo relevantes: antecedentes de úlcera péptica y edad. Aunque el riesgo relativo de los COXIBS para gastroenteropatía es menor que otros fármacos de su clase, en este caso por los antecedentes, precisaría de tratamiento profiláctico con IBP.

Antecedentes de úlcera péptica complicada o no complicada o hemorragia digestiva.

≥ 60 años.

Comorbilidades severas (cardiovasculares y renales).

Uso de dosis altas de AINES o de ≥ 2 AINES o dosis bajas de AAS de forma concomitante.

Tratamiento concomitante con anticoagulantes, ISRS, antiagregantes plaquetarios, corticoides.

Infección por *H. pylori*.

Bajo riesgo: sin factores de riesgo.

Riesgo medio: pacientes sin historia ulcerosa péptica y no anticoagulados que presentan 1-2 factores de riesgo.

Riesgo alto: historia de enfermedad ulcerosa péptica, anticoagulados o >2 factores de riesgo.



## BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Ministerio de Sanidad. Prestación Farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud, 2020-2021. Informe monográfico. 2022. Available from: [https://www.enfermeriacomunitaria.org/web/attachments/article/2869/Informe\\_PrestacionFarmaceutica\\_2020-21.pdf](https://www.enfermeriacomunitaria.org/web/attachments/article/2869/Informe_PrestacionFarmaceutica_2020-21.pdf).
- [2]. Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): hacia la prescripción racional. RAPD Online. 2020. Available from: <https://www.sapd.es/revista/2020/43/6/01>.
- [3]. Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016 Sep;25:1079–1087.
- [4]. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchgessner J, Rouby F, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *European journal of clinical pharmacology*. 2020 Mar;76:449–457.
- [5]. Simó Miñana J. [Use of prescription drugs in Spain and Europe]. *Atencion primaria*. 2012 Jun;44:335–347.
- [6]. del Pozo J G et al. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sist NacSalud*. 2009;33(2):49–54. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>.
- [7]. De la Coba Ortiz C, Argüelles Arias F, Martín de Argila de Prados C, Júdez Gutiérrez J, Linares Rodríguez A, Ortega Alonso A, et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. *Revista española de enfermedades digestivas*. 2016 Apr;108:207–224.
- [8]. Saiz Ladera GM, Pejenaute Labari ME, García Pascual JN. [Updating in prescription of proton pump inhibitors. What to do and what not to do]. *Semergen*. 2021;47:267–279.
- [9]. Fellenius E, Berglindh T, Sachs G, Olbe L, Elander B, Sjöstrand SE, et al. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)ATPase. *Nature*. 1981 Mar;290:159–161.





- [10]. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas 11.<sup>a</sup> Edición. 2021;1(51):764–780. Secreción gástrica.
- [11]. Lindberg P, Brändström A, Wallmark B, Mattsson H, Rikner L, Hoffmann KJ. Omeprazole: the first proton pump inhibitor. Medicinal research reviews. 1990;10:1–54.
- [12]. Gomollón F, Calvet X. Optimising acid inhibition treatment. Drugs. 2005;65 Suppl 1:25–33.
- [13]. Aguilera-Castro L, Martín-de Argila-dePrados C, Albillos-Martínez A. Practical considerations in the management of proton-pump inhibitors. Revista española de enfermedades digestivas. 2016 Mar;108:145–153.
- [14]. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, et al. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. World journal of gastroenterology. 2014 Nov;20:16029–16036.
- [15]. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. Digestive diseases and sciences. 2009 Nov;54:2312–2317.
- [16]. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, Lambaerts M, Accarie A, Toth J, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients With Functional Dyspepsia. Gastroenterology. 2021 Apr;160:1521–1531.e9.
- [17]. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Group GC. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. The American journal of gastroenterology. 2006 Aug;101:1900–20; quiz 1943.
- [18]. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. The American journal of gastroenterology. 2013 Mar;108:308–28; quiz 329.
- [19]. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, Participants CGITGERDCC. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2022 May;20:984–994.e1.



- [20]. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*. 2021 Mar;53:300–332.
- [21]. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *The American journal of gastroenterology*. 2021 May;116:899–917.
- [22]. Patchett SE, Enright H, Afdhal N, O’Connell W, O’Donoghue DP. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut*. 1989 Dec;30:1704–1707.
- [23]. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. *The New England journal of medicine*. 1991 Apr;324:1043–1048.
- [24]. Venerito M, Schneider C, Costanzo R, Breja R, Röhl FW, Malfertheiner P. Contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018 Jun;47:1464–1471.
- [25]. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of, javax.xml.bind.JAXBElement@3e660028, infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug.
- [26]. Sánchez Delgado J, García-Iglesias P, Titó L, Puig I, Planella M, Gené E, et al. Up date on the management of Helicobacter pylori infection. Position paper from the Catalan Society of Digestology. *Gastroenterología y hepatología* 2018 Apr;41:272–280.
- [27]. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. V Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. *Gastroenterología y hepatología*. 2022 May;45:392–417.
- [28]. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European gastroenterology journal*. 2017 Apr;5:335–358.
- [29]. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and



management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022 Aug;71:1459–1487.

[30]. Gisbert JP, Calvet X, Ferrándiz J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo Me, et al. [Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012]. *Atencion primaria*. 2012 Dec;44:727.e1–727.e38.

[31]. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016 May;150:1380–1392.

[32]. Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, Enck P, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European gastroenterology journal*. 2021 Apr;9:307–331.

[33]. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, Aziz I, Eugenicos MP, Houghton LA, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022 Sep;71:1697–1723.

[34]. Chatzipanagiotou O, Schizas D, Vailas M, Tsoli M, Sakarellos P, Sotiropoulou M, et al. All you need to know about gastrinoma today | Gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome: A thorough update. *Journal of neuroendocrinology*. 2023 Apr;35:e13267.

[35]. Metz DC, Piseigna JR, Fishbeyn VA, Benya RV, Jensen RT. Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World journal of surgery*. 1993;17:468–480.

[36]. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European gastroenterology journal*. 2017 Mar;5:153–199.

[37]. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ open gastroenterology*. 2021 Jun;8.

[38]. Sattayalertyanyong O, Thitilertdech P, Auesomwang C. The inappropriate use of proton pump inhibitors during admission and after discharge: a prospective cross-sectional study. *International journal of clinical pharmacy*. 2020 Feb;42:174–183.

[39]. Shin S. Evaluation of costs accrued through inadvertent continuation of hospital-initiated proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis beyond



hospital discharge: a retrospective chart review. Therapeutics and clinical risk management. 2015;11:649–657.

[40]. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa A, et al. [Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: Consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG)]. Gastroenterología y hepatología. 2014 Mar;37:107–127.

[41]. Marcén B, Sostres C, Lanas A. [NSAID and gastrointestinal risk]. Atención primaria. 2016 Feb;48:73–76.

[42]. Committee CAPRIES. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet (London, England). 1996 Nov;348:1329–1339.

[43]. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, Wong VWS, Leung VKS, Kung NNS, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. The New England Journal of medicine. 2005 Jan;352:238–244.

[44]. Casado-Arroyo R, Muñoz-Villalenguas M, Lanas Arbeloa A. [Antiplatelet agents and proton pump inhibitors. How can the risk-benefit balance be optimized in patients at risk for cardiovascular disease and gastrointestinal bleeding?]. Gastroenterología y hepatología. 2011;34:478–491.

[45]. Yasuda H, Matsuo Y, Sato Y, Ozawa SI, Ishigooka S, Yamashita M, et al. Treatment and prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet therapy. World journal of critical care medicine. 2015 Feb;4:40–46.

[46]. Clarke K, Adler N, Agrawal D, Bhakta D, Sata SS, Singh S, et al. Indications for the Use of Proton Pump Inhibitors for Stress Ulcer Prophylaxis and Peptic Ulcer Bleeding in Hospitalized Patients. The American journal of medicine. 2022 Mar;135:313–317.

[47]. Tran T, Assayag D, Ernst P, Suissa S. Effectiveness of Proton Pump Inhibitors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Population-Based Cohort Study. Chest. 2021 Feb;159:673–682.

[48]. Fidler L, Sitzer N, Shapera S, Shah PS. Treatment of Gastroesophageal Reflux in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest. 2018 Jun;153:1405–1415.

[49]. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Savarino V. Pathophysiological Studies Are Mandatory to Understand the Benefit of Proton Pump Inhibitors in Patients with



Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Journal of neurogastroenterology and motility. 2016 Oct;22:710–711.

[50]. Lo CH, Ni P, Yan Y, Ma W, Joshi AD, Nguyen LH, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use With All-Cause and A Cause-Specific Mortality. Gastroenterology. 2022 Oct;163:852–861.e2.

[51]. Green R. Vitamin B, javax.xml.bind.JAXBElement@80939e4, deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood. 2017 May;129:2603–2611.

[52]. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. Gastroenterology. 2017 Mar;152:821–829.e1.

[53]. Lerman TT, Cohen E, Sochat T, Goldberg E, Goldberg I, Krause I. Proton pump inhibitor use and its effect on vitamin B12 and homocysteine levels among men and women: A large cross-sectional study. The American journal of the medical sciences. 2022 Dec;364:746–751.

[54]. Gonzalez-Gonzalez C, Figueiras A. Gastric acid-inhibiting medications and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2014 Apr;311:1445.

[55]. Dharmarajan TS, Norkus EP. Gastric acid-inhibiting medications and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2014 Apr;311:1444–1445.

[56]. Corley D, Lam J, Schneider J. Gastric acid-inhibiting medications and vitamin B12 deficiency–reply. JAMA. 2014 Apr;311:1445–1446.

[57]. Choudhury A, Jena A, Jearth V, Dutta AK, Makharia G, Dutta U, et al. Vitamin B12 deficiency and use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2023 May;17:479–487.

[58]. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017 Mar;152:706–715.

[59]. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2017 Dec;14:697–710.

[60]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). Ref MUH (FV), 27/2011. 2011. Available from:



[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_27-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf).

- [61]. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *The American journal of gastroenterology*. 2020 Feb;115:165–178.
- [62]. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 Dec;34:1269–1281.
- [63]. Brophy S, Jones KH, Rahman MA, Zhou SM, John A, Atkinson MD, et al. Incidence of *Campylobacter* and *Salmonella* infections following first prescription for PPI: a cohort study using routine data. *The American journal of gastroenterology*. 2013 Jul;108:1094–1100.
- [64]. Van Rossen TM, Ooijevaar RE, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Dekkers OM, Kuijper EJ, Keller JJ, et al. Prognostic factors for severe and recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2022 Mar;28:321–331.
- [65]. Mahmud N, Serper M, Taddei TH, Kaplan DE. The Association between Proton Pump Inhibitor Exposure and Key Liver-Related Outcomes in Patients with Cirrhosis: A Veterans Affairs Cohort Study. *Gastroenterology*. 2022 Jul;163:257–269.e6.
- [66]. Macke L, Schulz C, Koletzko L, Malfertheiner P. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract-evidence from next-generation sequencing studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020 Mar;51:505–526.
- [67]. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013 Feb;28:235–242.
- [68]. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2015;10:e0128004.



- [69]. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2010 Nov;363:1909–1917.
- [70]. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *The American journal of medicine*. 1992 Oct;93:472–473.
- [71]. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA internal medicine*. 2016 Feb;176:238–246.
- [72]. Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC nephrology*. 2016 Aug;17:112.
- [73]. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016 Oct;27:3153–3163.
- [74]. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2015 Aug;265:419–428.
- [75]. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA neurology*. 2016 Apr;73:410–416.
- [76]. Kuller LH. Do Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Dementia? *JAMA neurology*. 2016 Apr;73:379–381.
- [77]. Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019 Feb;98:e14422.
- [78]. Ahn N, Nolde M, Krause E, Güntner F, Günter A, Tauscher M, et al. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? A systematic review, meta-analysis and bias analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2023 Feb;89:602–616.
- [79]. Lee J, Youn K, Choi NK, Lee JH, Kang D, Song HJ, et al. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *Journal of gastroenterology*. 2013 Sep;48:1016–1022.



- [80]. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019 Sep;68:1545–1575.
- [81]. Miehlike S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn AM, Wildt S, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European gastroenterology journal*. 2021 Feb;9:13–37.
- [82]. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162:1334–1342.
- [83]. Farrell B, Lass E, Moayyedi P, Ward D, Thompson W. Reduce unnecessary use of proton pump inhibitors. *BMJ (Clinical research)*. 2022 Oct;379:e069211.





## MÓDULO 2: NO HACER COLONOSCOPIAS EN PÓLIPOS NO SUBSIDIARIOS DE SEGUIMIENTO

### UNIDAD 2.1: Introducción

Se estima que en 2023, en España, el cáncer colorrectal (CCR) será el segundo en incidencia tanto en mujeres (16.364) como en hombres (26.367). Si tenemos en cuenta ambos sexos ocuparía el primer lugar<sup>1</sup>.

El 80% del total de CCR se consideran esporádicos (no asociados a síndromes hereditarios) y se conoce la lesión precursora (pólipo):

- Pólipos adenomatosos (80%)
- Pólipos serrados: hiperplásicos, adenomas serrados tradicionales o serrados sesiles (20%)

Teniendo en cuenta el impacto del CCR y que se puede actuar sobre la lesión precursora se han establecido programas de cribado basados en el empleo de dos herramientas fundamentales:

- Análisis de sangre oculta en heces inmunológico (SOHi)
- Endoscopia digestiva baja / colonoscopia

El cribado poblacional mediante SOHi se oferta, actualmente, a toda la población comprendida entre los 50 y 69 años y se realiza con carácter bienal (siempre y cuando no obtengamos un resultado positivo que implique la realización de colonoscopia).

La realización de colonoscopia se debería ofrecer a aquellos pacientes con positividad en el análisis de SOHi y también, de entrada, a aquellos pacientes que cumplan una serie de requisitos.

En los últimos años se han actualizado las guías y protocolos de actuación en el cribado de CCR y en el seguimiento de pólipos de colon resecaos. Es por ello que, a día de hoy, en nuestro ámbito, la práctica clínica sobre este tema se basa en la guía española de prevención y diagnóstico del cáncer colorrectal de 2018 de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC)<sup>2</sup>. Esto ha llevado, a su vez, a la actualización del Programa Clave de Actuación Interdisciplinar (PCAI) del CCR en nuestra comunidad en el año 2019<sup>3</sup>.



Lo que se pretende con estas guías es optimizar, en base a la evidencia, qué pacientes se van a beneficiar del cribado y con qué herramienta y periodicidad.

Otro cometido importante de estas guías será establecer qué pólipos van a requerir seguimiento endoscópico por el potencial desarrollo de CCR metacrónico. También es muy importante evitar realizar una prueba invasiva como es la colonoscopia, de forma innecesaria si no hay un beneficio preventivo para evitar la aparición de CCR.

No será objeto de comentario el cribado de los síndromes hereditarios ni los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

## UNIDAD 2.2: Objetivos

Informar acerca de los cambios más relevantes en el cribado del CCR.

- A qué pacientes consideramos de “alto riesgo”
- Cuándo iniciar
- Con qué modalidad (SOHi o colonoscopia)
- Con qué periodicidad

Recomendaciones sobre seguimiento post-polipectomía.

- Qué pólipos van ser subsidiarios de seguimiento y cuáles no
- Qué significa colonoscopia de calidad
- Qué intervalo de seguimiento es el adecuado
- Situaciones especiales y cómo actuar

## UNIDAD 2.3: Evidencia Científica

### 2.3.1 Cambios relevantes en la inclusión en cribado del CCR

Uno de los cambios más relevantes tiene que ver sobre qué pacientes van a requerir, de inicio, cribado con colonoscopia o cuáles se incluirán en cribado mediante SOHi.

Destacar que un estudio prospectivo, aleatorizado, español ha demostrado que la detección de neoplasia colorrectal con SOHi es comparable a la colonoscopia en personas con antecedentes familiares de primer grado<sup>4</sup>.

Un meta-análisis de estudios de cohortes<sup>5</sup> muestra que el antecedente de un solo familiar de primer grado no supone un aumento suficiente del riesgo relativo de padecer CCR comprado con población de riesgo medio / población general. Sí se ha

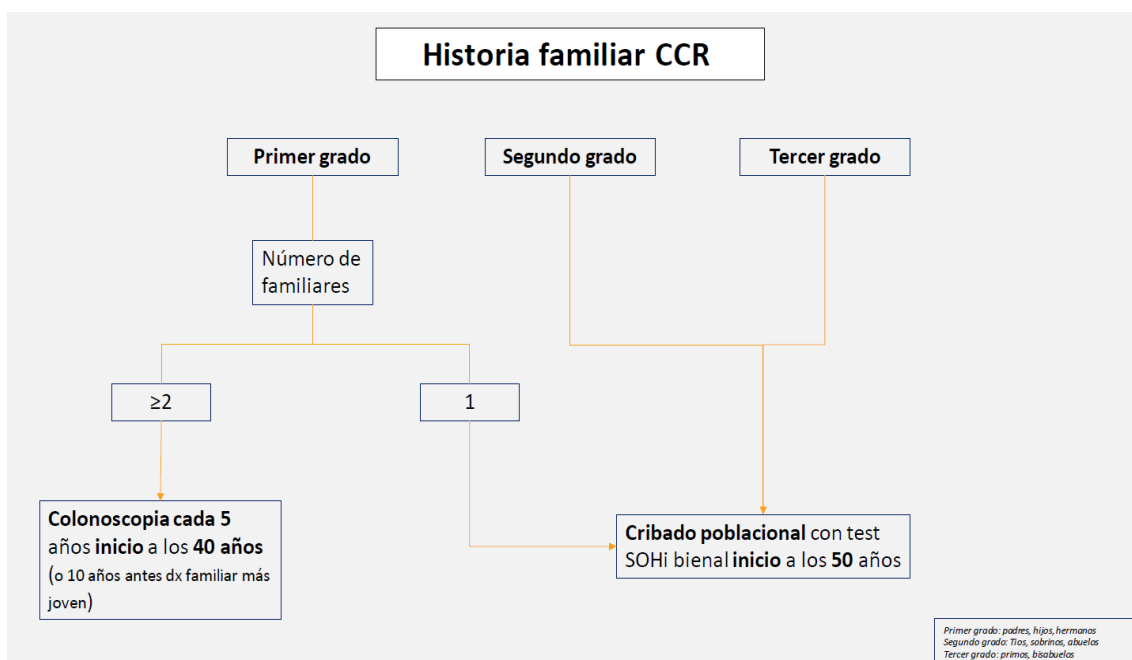
observado un mayor riesgo cuando hay 2 o más familiares de primer grado o uno de los familiares de primer grado es joven (sobre todo si es menor de 50 años).

Además, un estudio español, multicéntrico, prospectivo ha evidenciado que la capacidad para detección de CCR mediante SOHi es equiparable a la colonoscopia en población de riesgo medio<sup>6</sup>.

Así pues, podemos agrupar a los pacientes en alto o bajo riesgo en función de una serie de características y, en consecuencia, establecer qué tipo de cribado sería el indicado:

- **Riesgo alto:** Pacientes con 2 familiares de primer grado con independencia de edad. Se recomendaría colonoscopia de cribado con inicio a los 40 años (o 10 años del diagnóstico del familiar más joven)
- **Riesgo medio:** Pacientes con solo un familiar de primer grado, 2 familiares de segundo grado con independencia de edad. Se recomendaría cribado mediante SOHi entre 50-69 años con carácter bienal
- **Población general:** cribado mediante SOHi entre 50-69 años con periodicidad bienal

Los pacientes solo se podrán considerar subsidiarios de cribado si son asintomáticos (no presentar anemia, sangrado digestivo, alteración hábito intestinal...) y si no presentan comorbilidades que contraindiquen su inclusión o seguimiento en programa de cribado.



### 2.3.2 Cambios en el seguimiento post-polipectomía

Otro cambio relevante es determinar qué pólipos van a ser subsidiarios de seguimiento endoscópico. Esta circunstancia va a estar condicionada por el número de pólipos, tamaño, displasia, histología y componente vellosos.

Previo a la actualización del 2018, se consideraba que si se habían extirpado 1 o 2 adenomas tubulares pequeños (menores de 1 cm) sin displasia de alto grado (DAG) o pólipos serrados menores de 1 cm sin displasia se debería establecer una colonoscopia de control a los 5 años. Sin embargo, en este subgrupo de pacientes, varias publicaciones han comprobado que, si bien puede haber mayor riesgo de lesiones avanzadas no hay mayor riesgo de CCR metacrónico comparado con población general<sup>7,8</sup>. Por tanto, actualmente se recomienda que tras la resección de 1 o 2 adenomas pequeños, sin DAG o serrados pequeños sin DAG se incluya al paciente en programa de cribado (mediante SOHi) a los 10 años. Por el contrario a los pólipos de alto riesgo (adenoma de más de 1 cm o con DAG o componente vellosos, extirpación de 3 o más adenomas pequeños, serrados de más de 1 cm o con DAG) se le debe recomendar colonoscopia a los 3 años por poder presentar CCR metacrónico en el seguimiento con mayor probabilidad<sup>9</sup>.

En la siguiente tabla resumen podemos ver qué pólipos van a requerir seguimiento endoscópico y cuáles no.

Tabla 2.1: Clasificación de los grupos de riesgo

CLASIFICACIÓN GRUPOS RIESGO		
<b>NO</b> REQUIEREN VIGILANCIA ENDOSCOPICA ( <b>BAJO RIESGO</b> )	1 o 2 adenomas tubulares con DBG y < 10 mm  Serrados sin displasia < 10 mm (incluidos hiperplásicos de recto - sigma, independiente del número)	<b>CRIBADO POR SOH EN 10 AÑOS</b>
<b>SÍ</b> REQUIEREN VIGILANCIA ENDOSCOPICA ( <b>ALTO RIESGO</b> )	3 o más adenomas tubulares con DBG y < 10 mm Al menos 1 adenoma con componente vellosos, DAG o ≥ 10 mm Al menos 1 serrado con displasia o ≥ 10 mm	<b>COLONOSCOPIA A LOS 3 AÑOS</b>  <i>¿Colonoscopia a 1 año en subgrupo considerado de mayor riesgo? (1 adenoma &gt; 20 mm o &gt;5 adenomas)</i>

Fuente: Adaptado de <https://www.astursalud.es/noticias/-/noticias/pcai-cancer-colorrectal> (3)

A modo de comentario, en el 2020 ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) ha publicado una guía<sup>9</sup> dónde ya no se considera necesario el seguimiento endoscópico tras la resección de 4 o menos adenomas tubulares, pequeños (< 1 cm) y sin displasia de alto grado. Incluso tampoco considerar el componente vellosos como una característica de riesgo de CCR metacrónico. En este caso recomiendan la vuelta a cribado mediante programa de SOHi a los 10 años. Por el momento, no hay actualización a nivel nacional pero es algo a tener en cuenta para próximas fechas.

## UNIDAD 2.4: Colonoscopia de calidad

Para poder establecer recomendaciones de seguimiento tras la exéresis de pólipos de colon es importante tener en cuenta si la colonoscopia realizada se puede considerar de calidad. Con el término *colonoscopia de calidad* se hace referencia a una colonoscopia que presenta las siguientes características:

- **Completa:** implica que se ha realizado una exploración hasta el ciego. Este aspecto siempre estará reflejado en el informe de la colonoscopia.
- **Resección de todos los pólipos:** Si por alguna circunstancia no se han resecado todos los pólipos observados durante la prueba, se entenderá que, salvo excepciones, deberá repetirse la colonoscopia para la exéresis de los pólipos restantes.
- **Limpieza adecuada:** Una limpieza inadecuada podría impedir visualizar lesiones relevantes. La limpieza del colon se expresa en el informe mediante la escala de Boston y por tramos. La escala de Boston varía entre 0 puntos (presencia de heces sólidas) y 3 (visión excelente sin restos). Para poder establecer que estamos ante una limpieza adecuada cada tramo de colon (derecho, transversal, izquierdo) debe tener una puntuación de, al menos, 2 puntos con una suma total de todos los tramos colónicos de al menos 6 puntos (con un máximo de 9)<sup>10</sup>.

ELCB	3	2	1	0
3=Excelente				
2=Buena				
1=Mala				
0=Inadecuada				

Fuente: Lorenzo-Zúñiga V, Moreno-de-Vega V, Boix J. Preparation for colonoscopy: types of scales and cleaning products. Rev esp enferm dig. agosto de 2012;104(8):426-31<sup>11</sup>.



- **Tiempo de retirada.** Es el tiempo desde que se alcanza el ciego y hasta que el colonoscopio es extraído por el ano del paciente. Implica el tiempo efectivo de retirada sin tener en cuenta el tiempo que se pueda consumir realizando terapéutica, limpieza. El tiempo mínimo de retirada que se considera eficaz es de 6 minutos.

### Ejemplo de informe de colonoscopia que cumple con los criterios de calidad:

**Descripción:** Se alcanza el ciego observando una mucosa aspecto normal, con buen dibujo vascular. Luz de calibre normal.

Alguna angiectasia milimétrica incipiente en ciego y ascendente

En sigma pólipo sésil de unos 0.5 cm extirpado con asa fría

Retroflexión rectal: hemorroides

Colonoscopio: A112651 Lavadora: 18741

Grado de limpieza: Limpieza derecho: 2, Limpieza transverso: 2, Limpieza izquierdo: 2, Limpieza total: 6

Tiempo de retirada: Mayor que 7

## UNIDAD 2.5: Colonoscopias de seguimiento

En aquellos casos en los que en tras una colonoscopia de calidad se hayan extirpado lesiones avanzadas que requieran seguimiento (adenoma tubular de 1 cm, 3-4 adenomas tubulares milimétricos, lesión serrado con DAG...) se establece, como se ha visto, una primera colonoscopia de seguimiento a 3 años. Un caso particular sería la extirpación de 5 adenomas tubulares milimétricos o 1 adenoma mayor de 2 cm, en cuyo caso se realizaría una primera colonoscopia de seguimiento al año (en lugar de en 3 años).

Tras esta primera colonoscopia de seguimiento, aunque no se hayan extirpado lesiones avanzadas que requieran seguimiento, se recomienda una segunda colonoscopia de seguimiento a los 5 años de la previa porque se ha visto que, en los casos con colonoscopia basal con lesiones avanzadas, se pueden volver a encontrar nuevas lesiones avanzadas hasta en un 10% de los casos en esta tercera colonoscopia<sup>12</sup>.

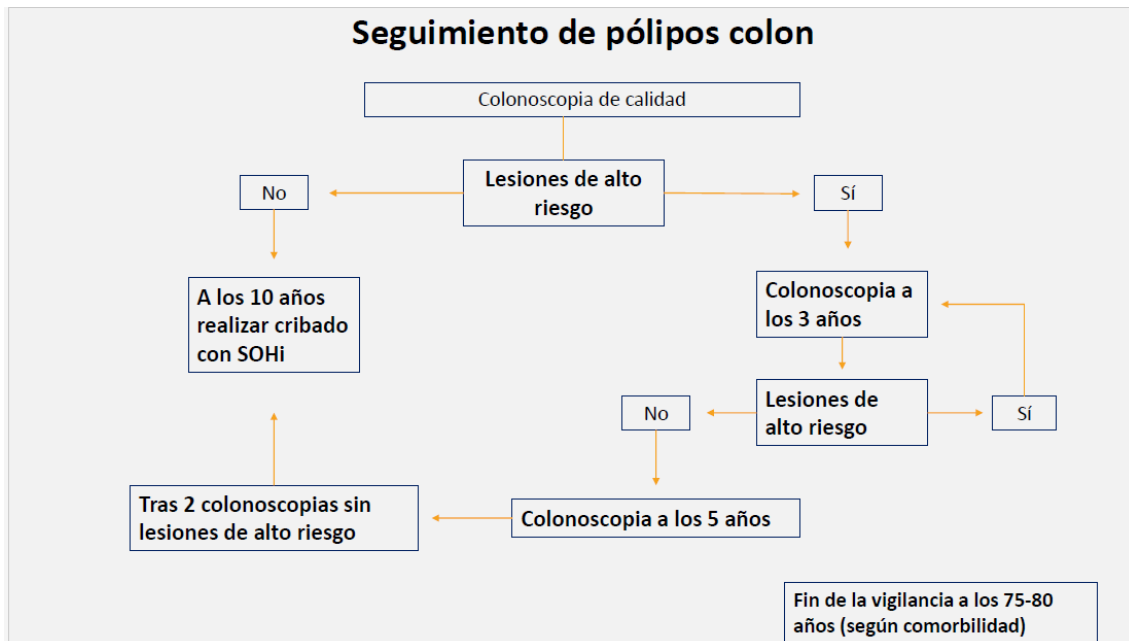
Finalmente, si tras 2 colonoscopias de seguimiento no se han visualizado lesiones avanzadas que requieran seguimiento la recomendación sería que el paciente retorne a cribado poblacional mediante SOHi a los 10 años de la última colonoscopia

Resaltar que a los pacientes sintomáticos (alteración del hábito intestinal, rectorragia-hematoquecia, anemia...) no se les debe aplicar este seguimiento y se debe actuar

conforme a los síntomas que presenten. Tampoco, por mucho que un paciente tenga la indicación teórica de seguimiento endoscópico tras resección de lesiones avanzadas, se debe insistir en mantener en seguimiento a un paciente cuya situación basal (comorbilidades) contraindique la realización de pruebas invasivas que no supongan un beneficio a su estado

El cese de la vigilancia se establece a los 75 años (excepcionalmente 80 años) porque se ha visto que el riesgo de desarrollo de CCR en una cohorte de pacientes con adenomas de riesgo intermedio (1-2 adenomas > 10 mm o 3-4 adenomas < 10 mm) es del 3.3% a los 78 años. Por tanto, el beneficio de mantener en vigilancia o revisiones endoscópicas es dudoso cuando la esperanza de vida es menor de 10 años<sup>7</sup>.

### Cuadro resumen del seguimiento de pólipos tras una colonoscopia de calidad:



Fuente: Adaptado de <https://www.astursalud.es/noticias/-/noticias/pcai-cancer-colorrectal><sup>3</sup>.

## UNIDAD 2.6: Consideraciones especiales

Hay situaciones especiales que requieren comentarios:

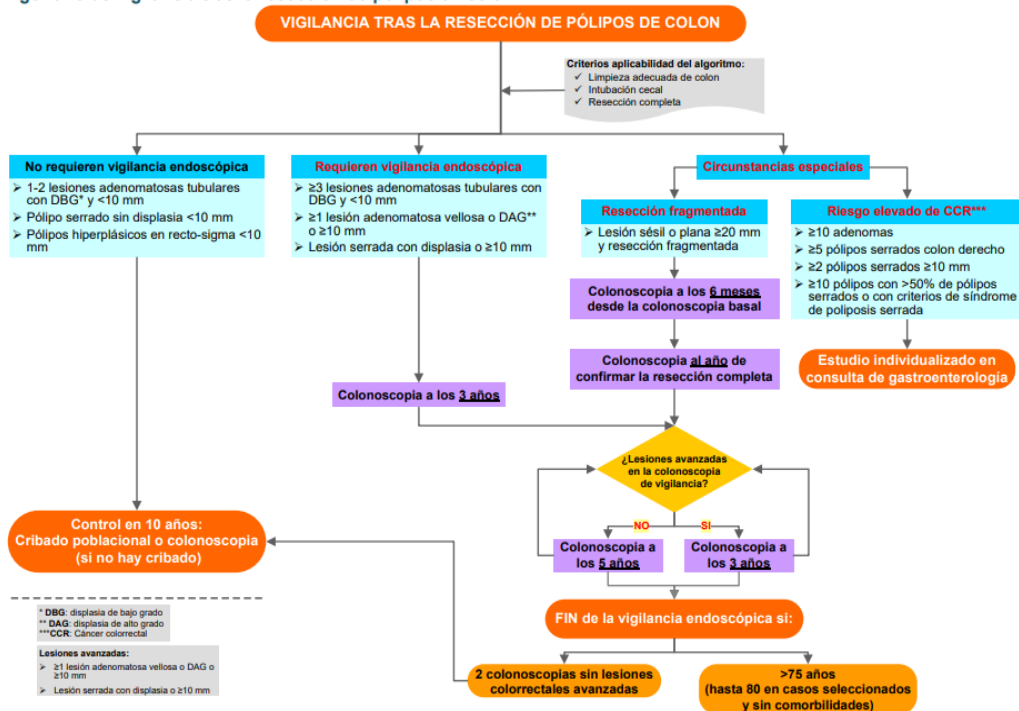
- Resecciones incompletas: La resección de todos los pólipos es un criterio de calidad. Si algún pólipo visualizado en una colonoscopia no se ha resecado o se ha resecado de forma incompleta debe repetirse el estudio endoscópico de manera precoz.
- Resección fragmentada: Especialmente en el caso de pólipos planos o sesiles mayores de 2 cm:

- Colonoscopia a los 6 meses (biopsia de cicatriz).
- Colonoscopia a 1 año de la previa (si la previa, a los 6 meses, no presentar resto polipoide).
- Lesiones extirpadas pero no recuperadas: Dado que en este caso no se podría realizar estudio anatomopatológico se debería considerar lesión AVANZADA si el tamaño estimado es  $>1$  cm y sumar al resto de lesiones extirpadas y recuperadas para poder establecer la recomendación de seguimiento.
- Derivar consulta de Digestivo :
  - Si  $\geq 10$  adenomas
  - Si  $\geq 5$  pólipos serrados
  - Si  $\geq 2$  serrados  $\geq 1$  cm proximales a sigma
  - Si  $\geq 10$  pólipos con  $\geq 50\%$  serrados

En estos casos la derivación es recomendable por la sospecha de que pueda haber un síndrome hereditario asociado.

## UNIDAD 2.7: Cuadro resumen vigilancia tras resección pólipos

### 6. Algoritmo de vigilancia tras la resección de pólipos en colon



Fuente: <https://www.astursalud.es/noticias/-/noticias/pcai-cancer-colorrectal><sup>3</sup>.





## UNIDAD 2.8: Conclusiones

No todos los pacientes que tengan antecedentes familiares de cáncer colorrectal deben ser incluidos en cribado mediante colonoscopia.

No todos los pólipos colónicos extirpados requieren seguimiento endoscópico (1-2 adenomas tubulares <1 cm sin displasia o serrados sin displasia y <1 cm).

Para poder establecer recomendaciones de vigilancia tras colonoscopia, ésta debe cumplir unos criterios de calidad.

Debemos realizar seguimiento endoscópico en pólipos que presenten un mayor riesgo de CCR metacrónico.

No todos los pacientes deber ser incluidos en cribado de cáncer colorrectal (edad, comorbilidades...).

No debemos incluir en cribado o realizar seguimiento a pacientes sintomáticos (el cribado o seguimiento solo debemos aplicarlo a pacientes asintomáticos).

No debemos seguir realizando vigilancia endoscópica en pacientes mayores de 75-80 años o en aquellos cuya situación basal (comorbilidades) contraindiquen la realización de colonoscopia.

Este manual va acompañado de audiovisuales y diapositivas.

## UNIDAD 2.9: Caso clínico

Paciente de 56 años que consulta con su médica de atención primaria por alteración del hábito intestinal tipo diarrea desde hace 2 meses. Comenta 3 - 4 deposiciones al día blandas, con sangre tras la deposición, sin dolor abdominal y sin pérdida peso. Previamente ritmo intestinal normal (1 deposición al día formada sin productos patológicos en heces).

Entre sus antecedentes destaca ser ex fumador, bebedor de 3 vasos de vino al día. Diabetes Mellitus tipo II a tratamiento con metformina, hipertensión arterial a



tratamiento con amlodipino / olmesartán. Ha sido intervenido de colecistectomía laparoscópica 4 años antes.

En sus antecedentes familiares consta el diagnóstico de cáncer colorrectal (CCR) a la edad de 85 años en su padre.

Nunca había realizado colonoscopia. Sí que había recibido, previamente, carta para realización de cribado de CCR mediante sangre oculta en heces (SOHi) pero el paciente desestimó participar en el cribado.

Las constantes del paciente están dentro de la normalidad y la exploración física no aporta ningún dato reseñable. Se realiza tacto rectal sin objetivar lesiones anales y sin palpar masas ni observar sangre.

Se realiza analítica sanguínea que incluye hemograma, glucosa, iones, urea, creatinina, enzimas hepáticas, hierro, ferritina e índice de saturación de transferrina, TSH, B12. Todos los parámetros resultan dentro de la normalidad.

**1- ¿Qué prueba considera que es más importante realizar dado lo expuesto en el caso?**

- A. Sangre oculta en heces
- B. TAC abdominal
- C. Colonoscopia
- D. No habría que realizarle ninguna prueba más. Se trata de una colitis ulcerosa

Respuesta: C

**Comentario:** En un paciente de más de 50 años con alteración del habito intestinal y que presenta rectorragia, por tanto sintomático, la prueba más indicada es una colonoscopia para descartar patología relevante a nivel colorrectal.

No tiene sentido la solicitud de sangre oculta en heces. Primero porque presentar rectorragia (sangrado macroscópico) y segundo porque, incluso, en el caso de negatividad en su resultado estamos ante un paciente sintomático y no ante un cribado.

Un TAC abdominal tampoco parece que sea la prueba más indicada a solicitar en primer lugar.



Tampoco, con los datos de anamnesis, exploración y analíticos, podríamos establecer el diagnóstico de colitis ulcerosa sin llegar a realizar una colonoscopia.

**2- Finalmente, se realiza colonoscopia en la que se describe lo siguiente:**

*“Se alcanza el ciego con una mucosa tapizada por abundantes restos de heces que impiden una correcta valoración para descartar lesiones relevantes. El tiempo de retirada es de 4 minutos”*

**De las siguientes opciones señale la correcta:**

- A. Dado que se ha alcanzado el ciego se puede considerar que es una colonoscopia de calidad
- B. El tiempo de retirada se considera suficiente para valorar las lesiones más importantes que pudiera haber en el colon
- C. No precisa repetir la colonoscopia
- D. Lo razonable sería repetir la colonoscopia dada la descripción

Respuesta: D

**Comentario:** Un colonoscopia de calidad es aquella en la que se alcanza el ciego, la limpieza es adecuada para permitir visualizar bien la mucosa del colon, el tiempo de retirada es de al menos 6 minutos y se han extirpado todas las lesiones detectadas. Dado que estamos ante un paciente sin colonoscopias previas recientes, con síntomas relevantes y que la colonoscopia no es de calidad, ni permite descartar lesiones relevantes, lo adecuado sería repetir la prueba.

**3- Al paciente se le realiza una nueva colonoscopia con el siguiente informe**

*“Se alcanza ciego. Mucosa de aspecto normal, luz de calibre normal. En ascendente se extirpan 2 pólipos planos de unos 10-12 milímetros (Anatomía patológica: Adenomas tubulares con displasia de bajo grado). En sigma, se extirpa un pólipo sesil de unos 10 milímetros (Anatomía patológica: adenoma tubulo-velloso). Retroflexión rectal: hemorroides congestivas. Limpieza 2-2-3 (Adecuada) Tiempo de retirada: 9 minutos”.*

**De las siguientes opciones señale la correcta:**

- A. Teniendo en cuenta los pólipos extirpados la recomendación sería colonoscopia en 3 años



- B. Teniendo en cuenta los pólipos extirpados la recomendación sería colonoscopia en 5 años
- C. Dado que ya hemos extirpados todos los pólipos vistos, la limpieza es adecuada y tiene hemorroides no precisa ningún seguimiento endoscópico más
- D. Dado que presenta un adenoma tubulo velloso le repetiría sangre oculta en heces en 1 año

Respuesta: A

**Comentario:** En el caso del paciente se han extirpado 3 pólipos: 2 adenomas tubulares con displasia bajo grado mayores de 10 mm y 1 adenoma tubulo-velloso de aproximadamente 10 mm. Es decir, estamos ante pólipos que requieren seguimiento endoscópico por el riesgo de que pueda aparecer un CCR. En estos casos (1 adenoma tubular mayor de 10 mm, 3 o más adenomas tubulares pequeños y sin DAG, o componente velloso) lo recomendado, según las guías actuales, es colonoscopia de control en 3 años.

El antecedente de 1 solo familiar de primer grado con CCR y mayor de 60 años no implica que se tengan que hacer variaciones en el seguimiento con respecto al riesgo que tiene el paciente de poder presentar un CCR teniendo en cuenta su propia colonoscopia basal.

La solicitud de sangre oculta en heces al año no estaría indicada en ningún caso.

**4- Si en la colonoscopia, con los mismos criterios de calidad, se hubiera resecado 1 adenoma tubular de 3 milímetros en sigma. ¿Cuál sería la recomendación actual de seguimiento tras resección de pólipos de colon?**

- A. Colonoscopia de control a los 3 años
- B. Colonoscopia de control a los 5 años
- C. Como ya tiene más de 55 años no realizar más cribado
- D. Volver a cribado poblacional a los 10 años de la colonoscopia recomendando la realización de SOHi

Respuesta: D

**Comentario:** Actualmente, a los pólipos considerados de bajo riesgo para desarrollo de CCR metacrónico (1 o 2 adenomas tubulares milimétricos y sin displasia de alto grado o adenoma serrado menor de 10 mm y sin displasia alto grado) no se les debe recomendar colonoscopia de control en 5 años. La evidencia actual recomienda incluir en programa de cribado mediante SOHi a los 10 años



**5- Si cuando el paciente haya cumplido el tiempo recomendado para volver a realizar colonoscopia de seguimiento presenta importantes comorbilidades que limitan su esperanza de vida y no presenta síntomas digestivos ¿cómo deberíamos actuar?**

- A. Insistírle en que se haga una colonoscopia de control porque así se recomendó previamente
- B. Ignorar las comorbilidades del paciente y solicitarle una colonoscopia de control. Total, la prueba es sólo meterle un pequeño tubito por el cuerpo
- C. Solicitarle sangre oculta en heces, ecografía abdominal
- D. Teniendo en cuenta que su situación basal (comorbilidades) influyen en su supervivencia, explicarle que una prueba como la colonoscopia no estaría indicada, ni parece que le vaya a aportar beneficio alguno

Respuesta: D

**Comentario:** Un paciente que presente comorbilidades graves que acorten o afecten su esperanza de vida debe ser excluido de seguimiento / cribado y no realizarse, por tanto, ni sangre oculta en heces ni, mucho menos, colonoscopia.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Fundación de la Sociedad Española de Oncología. Las cifras del cáncer en España 2023.
- [2]. Asociación Española de Gastroenterología y Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Guía práctica clínica. Actualización de 2018.
- [3]. <https://www.astursalud.es/noticias/-/noticias/pcai-cancer-colorrectal>.
- [4]. Quintero E, Carrillo M, Gimeno-García AZ, Hernández-Guerra M, Nicolás-Pérez D, Alonso-Abreu I, et al. Equivalency of Fecal Immunochemical Tests and Colonoscopy in Familial Colorectal Cancer Screening. Gastroenterology. noviembre de 2014;147(5):1021-1030.e1.
- [5]. Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodriguez-Girondo M, Medina-Prado L, Steyerberg EW, Bossuyt PMM, et al. Effects of Family History on Relative and Absolute Risks for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. diciembre de 2019;17(13):2657-2667.e9.



- [6]. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á, et al. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med.* 23 de febrero de 2012;366(8):697-706.
- [7]. Atkin W, Wooldrage K, Brenner A, Martin J, Shah U, Perera S, et al. Adenoma surveillance and colorectal cancer incidence: a retrospective, multicentre, cohort study. *The Lancet Oncology.* junio de 2017;18(6):823-34.
- [8]. Wieszczy P, Kaminski MF, Franczyk R, Loberg M, Kobiela J, Rupinska M, et al. Colorectal Cancer Incidence and Mortality After Removal of Adenomas During Screening Colonoscopies. *Gastroenterology.* marzo de 2020;158(4):875-883.e5.
- [9]. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. *Gastroenterología y Hepatología.* noviembre de 2018;41(9):585-96.
- [10]. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointestinal Endoscopy.* marzo de 2009;69(3):620-5.
- [11]. Lorenzo-Zúñiga V, Moreno-de-Vega V, Boix J. Preparation for colonoscopy: types of scales and cleaning products. *Rev esp enferm dig.* agosto de 2012;104(8):426-31.
- [12]. Robertson DJ, Burke CA, Welch HG, Haile RW, Sandler RS, Greenberg ER, et al. Using the Results of a Baseline and a Surveillance Colonoscopy to Predict Recurrent Adenomas With High-Risk Characteristics. *Ann Intern Med.* 21 de julio de 2009;151(2):103.



## MODULO 3: NO DAR PROFILAXIS ANTIBIÓTICA A PERSONAS CON PANCREATITIS AGUDA LEVE

### UNIDAD 3.1: Introducción

La inflamación pancreática aguda presenta una incidencia actual entre 15 a 42 casos por 100.000 habitantes/año. Se está detectando un crecimiento paulatino cercano al 3% por año según registros de países europeos, bien sea por la longevidad de la población, mejor detección, mejor registro de casos u otros factores.

Si bien la tasa de mortalidad general es baja, del 1 al 7%, se incrementa al 20% si existe necrosis pancreática, por su posibilidad de sobreinfección.

Aunque existen varias formas de predecir su gravedad y mortalidad, con diferentes escalas clínicas o analíticas, actualmente la forma más fiable de predicción es el comportamiento dinámico del cuadro inflamatorio, principalmente durante las primeras 72 hs.

Así, la persistencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con fracaso de órgano durante más de 48hs se correlaciona con mayor gravedad inmediata, mayor frecuencia de necrosis y mayores complicaciones posteriores, especialmente de colecciones infectadas.

En algunas series, la mortalidad una vez aparecido el fracaso de órgano alcanza valores del 60%.

La etiología de la pancreatitis aguda continúa siendo casi a la par biliar y enólica, predominando una u otra levemente según los registros de cada país. Se describe frecuentemente que en casi un tercio de las pancreatitis agudas no se establece una causa al inicio. En este grupo de pacientes, la mayoría son al final de etiología biliar que no pudo ser filiada en una primera ronda de estudios de imagen y analíticos, por lo que requieren de técnicas más específicas (ecoendoscopia, colangio-resonancia...).



Tanto los criterios diagnósticos como los de gravedad se han establecido por la clasificación de Atlanta, que es la utilizada de forma global en los diferentes estudios y registros.

Así, el diagnóstico de pancreatitis aguda (PA) ha de cumplir la regla de dos de tres criterios entre los siguientes:

- DOLOR TÍPICO: epigastrio o hipocondrio derecho, constante (no cólico), intenso, irradiado frecuentemente a espalda o “en cinturón”.
- AUMENTO DE AMILASA Y/O LIPASA AL MENOS 3 VECES POR ENCIMA DEL LÍMITE DE VALOR DE LA NORMALIDAD
- PRUEBA DE IMAGEN COMPATIBLE

Actualmente se identifican dos fases principales de la PA:

- Fase inicial: los primeros 7 días y especialmente en las primeras 72hs. Se caracteriza por la intensa respuesta sistémica, principalmente medible por criterios SIRS.
- Fase tardía: a partir de la primera semana. Se caracteriza por la evolución de las complicaciones locales a saber, colecciones peri-pancreáticas, necrosis, pseudoquistes, necrosis organizadas y colecciones infectadas.

En cuanto a la gravedad, hoy en día se han abandonado criterios de imagen, etiológicos o evolutivos complejos, abogando también por los criterios de Atlanta, simples pero que reflejan muy bien la predicción de complicaciones y la supervivencia. Se basa en la presencia o no de complicaciones locales y especialmente en la aparición fallo orgánico (según criterios Marshall modificados) y su duración, que es lo que más marcará la gravedad y supervivencia.



Tabla 3.1: Criterios de Atlanta revisados

LEVE	MODERADAMENTE GRAVE	GRAVE
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ausencia de fracaso orgánico</li><li>• Ausencia de complicaciones locales</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fracaso orgánico transitorio (&lt;48hs) y/o</li><li>• Complicaciones locales o sistémicas sin fracaso orgánico</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fracaso orgánico persistente (&gt;48hs)</li></ul>

Aparte de clasificar su gravedad, se han intentado establecer a lo largo de los años predictores evolutivos. La precisión de éstos no es ideal y en muchos casos son engorrosos de calcular, el más conocido es el BISAP y es el que resulta más fácil de utilizar. La mayoría se basan en una combinación de predictores clínicos (características del paciente, presencia de SIRS...), analíticos (PCR, BUN, hematocrito...) y de imagen (derrame pleural, colecciones y otros).

Como puede verse, tanto en las definiciones como en los scores predictivos la gravedad no se está ligando a la aparición de infección ni a la necesidad de antibioterapia, por lo que la evolución de la pancreatitis es más dependiente de sus consecuencias sistémicas, especialmente al inicio del cuadro (primeras 72hs) que de las complicaciones infecciosas. Este concepto es importante para cimentar la recomendación de limitar la antibioterapia en la pancreatitis aguda, ya que no tiene impacto en la evolución, gravedad o supervivencia en ausencia de infección objetiva.

Si bien es cierto que la infección de una colección post-pancreatitis duplica la mortalidad del cuadro, el beneficio global profiláctico no se ha demostrado, y se ha establecido en un metanálisis de estudios al respecto que el número necesario para tratar (NNT) sería una llamativa cifra de 1429 pacientes para prevenir un evento infeccioso aplicando una profilaxis antibiótica universal.

### UNIDAD 3.2: Etiología de la fiebre e inflamación en la pancreatitis aguda

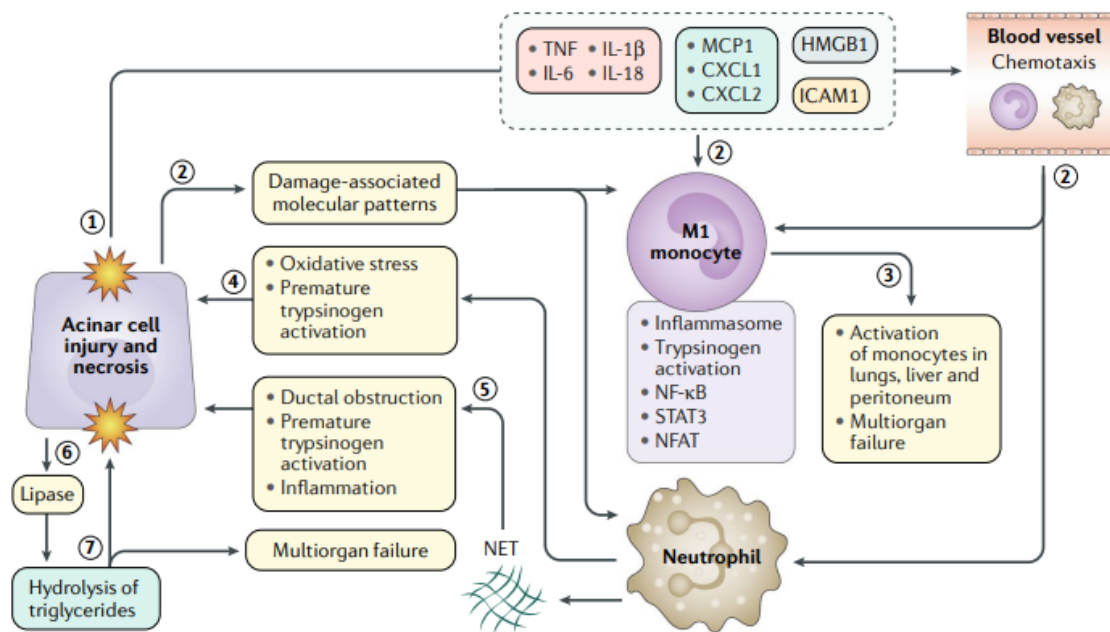
El evento fisiopatológico a nivel celular y molecular que desencadena la PA es el denominado “*insulto pancreático*”. Podemos diferenciar un origen más predominante

de hipertensión ductal (como ocurre en las pancreatitis biliares por obstrucción o en las pancreatitis tras una colangiografía retrógrada endoscópica) o un daño acinar tóxico directo (típicamente el alcohol).

Estos desencadenantes se traducen en cambios moleculares en el interior de las células acinares, caracterizados por la entrada de calcio, el incremento en la formación y fusión vacuolar y la activación precoz del tripsinógeno. La consecuencia final es la autofagia celular descontrolada y la consecuente necrosis pancreática.

El estrés oxidativo que se genera de todos estos acontecimientos en la célula acinar provoca a nivel local la suelta de quimioquinas, citoquinas y otras moléculas asociadas (DAMPs) que activan en especial los monocitos locales, los monocitos en órganos a distancia y la inflamación mediada por neutrófilos. Todos estos grupos celulares liberan más factores pro-inflamatorios de forma descontrolada, lo cual, asociado a la suelta de ácidos grasos libres tóxicos hidrolizados por la lipasa durante la necrosis, provocan un círculo vicioso de intensa respuesta sistémica y el fracaso orgánico.

Figura 3.1: Secuencia de eventos inflamatorios en las fases iniciales de PA



Fuente: Lee P.J et al. New insights in acute pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol & Hepatol 2019



No es de extrañar por tanto que, en el transcurso de una pancreatitis, y más en sus fases iniciales, la respuesta sistémica pueda ser confundida con una infección oculta, y que síntomas como la fiebre, taquicardia, taquipnea o hallazgos como la leucocitosis o la elevación significativa de proteína C reactiva sean difíciles de diferenciar de un cuadro infeccioso.

Teniendo en cuenta la tormenta inflamatoria que ocurre durante una PA, la recomendación actual es no achacar los datos inflamatorios, aunque sean intensos, a un proceso infeccioso, sino a la respuesta sistémica esperable, y no iniciar antibioterapia salvo que exista un foco infeccioso documentado.

Aun así, actualmente se sabe que en torno a dos terceras partes de los pacientes que ingresan por PA reciben antibioterapia sin una indicación clara, probablemente por la confusión con dicha respuesta inflamatoria.

### **UNIDAD 3.3: Indicaciones reconocidas de antibioterapia y elección de antibiótico**

Entre los orígenes posibles de un proceso infeccioso en el transcurso de una pancreatitis podemos reconocer a los siguientes como más frecuentes:

**Vía biliar:** Las pancreatitis agudas biliares pueden presentarse asociadas a una colecistitis aguda, y frecuentemente se confunde un cuadro con otro, dado que la propia inflamación del árbol biliar por una colecistitis puede simular clínica y analíticamente una pancreatitis aguda y viceversa. Debido a que el insulto pancreático en la etiología biliar es iniciado en la obstrucción del conducto biliar por material litiasico, esa misma obstrucción provoca estasis biliar y sobreinfección de la vía biliar, por lo que la concomitancia de una pancreatitis aguda obstructiva y de colangitis (definida por la triada fiebre-dolor-ictericia) debe tenerse en cuenta en este escenario biliar.

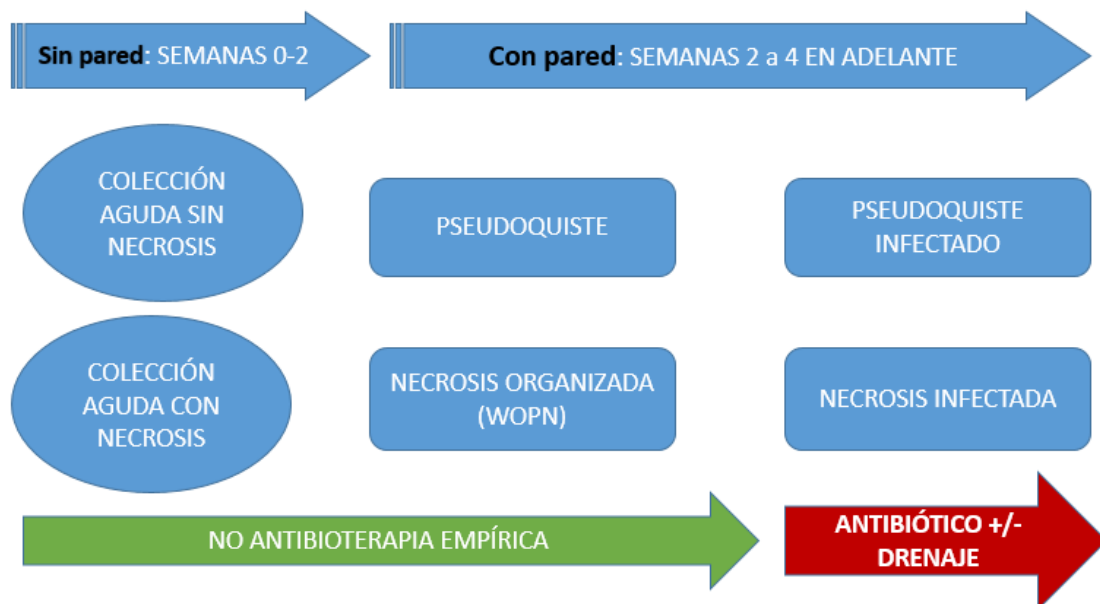
**Colecciones infectadas:** Como se recoge en la figura 3.2, las colecciones en una PA, pueden ser debidas a una acumulación de productos de secreción pancreática en ausencia de necrosis (colección aguda sin necrosis) o tratarse de una necrosis aguda

aún sin organización. Aunque la necrosis es menos frecuente (20%), ya nos va a definir cierta gravedad y morbimortalidad.

Transcurridas las dos primeras semanas de la inflamación, el sistema inmunológico consigue una progresiva encapsulación de ambos tipos de colección, que pasan a denominarse pseudoquiste (en no necrotizantes) o necrosis organizada (Well Organised Pancreatic Necrosis o WOPN). La reabsorción de colecciones no necróticas es frecuente y transcurre durante meses.

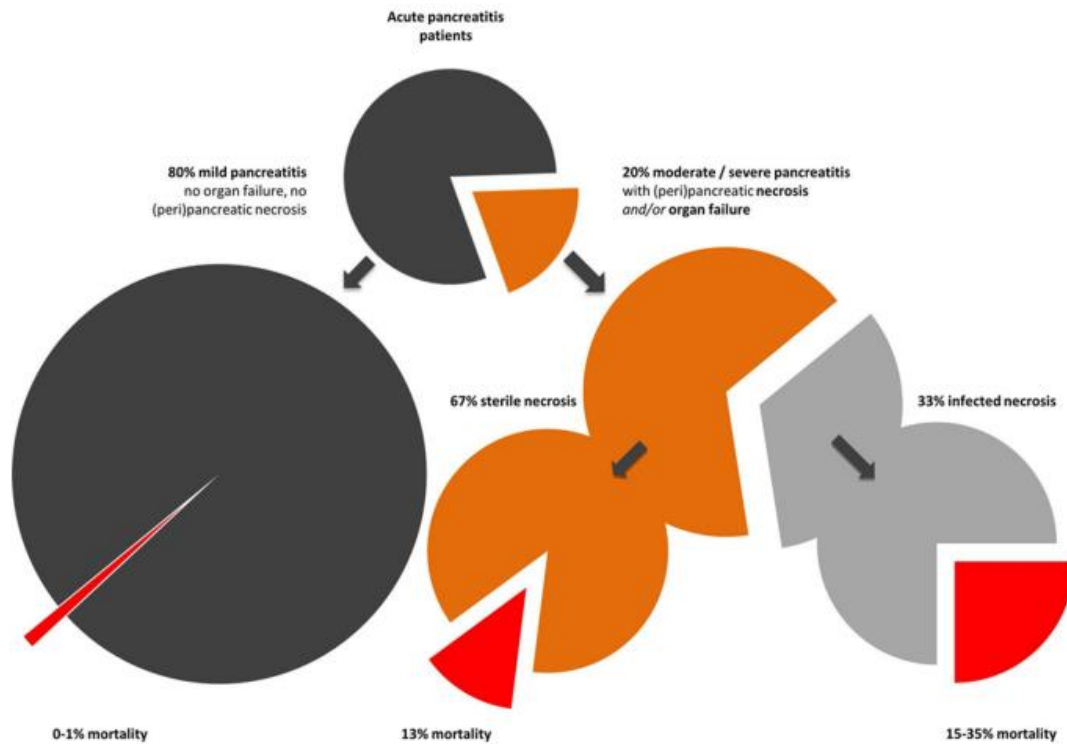
Sin embargo, tanto un tipo como otro de colecciones están expuestos a la sobreinfección, probablemente por un mecanismo de translocación bacteriana de enterobacterias. Es en este escenario de sobreinfección, no antes de la 2ª-4ª semanas, cuando debe actuarse primero mediante antibioterapia con buena penetración tisular abdominal y valorar si asociar un drenaje precoz de la colección, por métodos menos invasivos como la ecoendoscopia o menos frecuentemente el drenaje percutáneo, dejando abordajes quirúrgicos video-asistidos o abiertos para cuadros mucho más seleccionados.

Figura 3.2: Evolución de colecciones en PA e indicación de antibioterapia



Fuente: elaboración propia

Figura 3.3: Evolución porcentual de la pancreatitis y su mortalidad según el desarrollo de colecciones y su infección



Fuente: Van Dijk SM, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. Gut 2017;0:1–9.

**Infecciones no pancreatobiliares:** Dentro de lo comprensible por ser pacientes hospitalizados a veces de forma prolongada, con exposición a estancias en vigilancia intensiva, necesidad de procedimientos invasivos, etc... clásicamente existen otras infecciones distintas de la región pancreatobiliar, principalmente respiratorias y genitourinarias.

Como hemos visto, es difícil diferenciar mediante algún marcador objetivo una infección de una respuesta inflamatoria “comprensible” por la pancreatitis. En las distintas guías de recomendación se sugieren entre otros:

- La alta sospecha por clínica asociada (respiratoria, urinaria, biliar...)
- El obtener un crecimiento en cultivos de sangre, orina u otros
- Hallazgos en estudios de imagen compatibles con un foco infeccioso concreto, como la aparición de gas en una colección, criterios radiológicos de colecistitis o colangitis, infección respiratoria...

Solo si se documenta objetivamente mediante estos datos clínicos y complementarios se debe instaurar antibioterapia, adaptada al origen probable.



## ¿Existe algún marcador general fiable cuando el origen no queda claro mediante estos medios?

**Papel de la procalcitonina:** Recientemente se ha propuesto a la procalcitonina como marcador bioquímico diferenciador entre respuesta inflamatoria e infección activa. La racionalidad de aplicar este marcador es que otros habituales como la leucocitosis neutrofílica o el nivel de proteína C reactiva, incluso en valores extremadamente altos, son habituales en las fases iniciales de una pancreatitis aguda, más si es necrosante.

La procalcitonina es una hormoquina (con características mixtas entre hormona y citoquina) responsable de la homeostasis del endotelio vascular y de la adecuada respuesta a infecciones bacterianas. Su concentración se eleva de forma precoz en presencia de infecciones de origen bacteriano y sus niveles descienden tras instaurar un tratamiento exitoso.

Si bien se ha demostrado un marcador fiable de infección en diferentes cuadros clínicos, se desaconseja su uso indiscriminado sin una sospecha razonable, puesto que no resulta coste-efectivo. Aparte, todo test utilizado sin sospecha dirigida puede alterar el valor predictivo de dicho test.

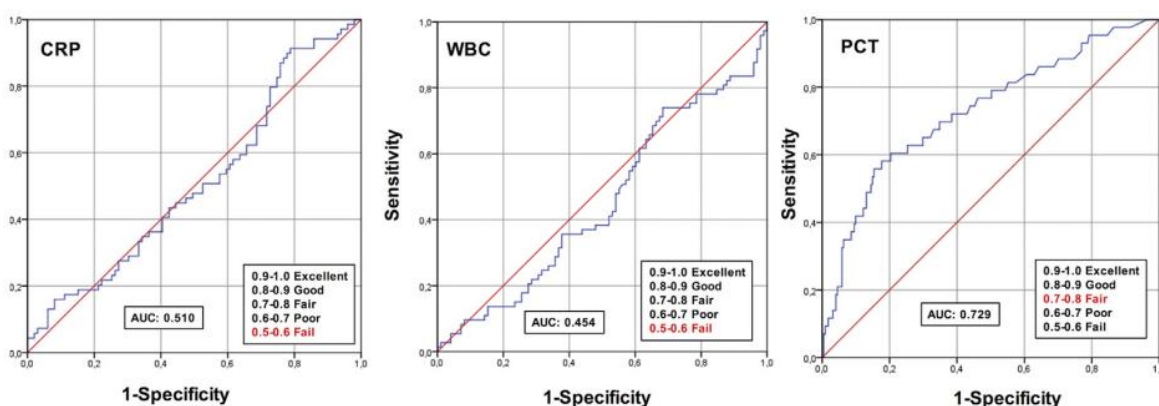
El único ensayo clínico diseñado para demostrar esta sospecha de buena correlación (algoritmo PROCAP publicado en 2022) concluye que cuando se aplica un punto de corte de 1 ng/mL se reduce la probabilidad del paciente de ser sometido a una antibioterapia innecesaria, sin mayor riesgo infeccioso o de daño general para la salud ni prolongación de la estancia hospitalaria. Si bien el punto de corte propuesto es el habitual (coincide con el doble del valor normal de los laboratorios de nuestro medio), otros estudios proponen algunas décimas más, por lo que el nivel óptimo de rendimiento diagnóstico puede variar en el futuro.

Según este ensayo, la determinación de procalcitonina parece ser un método más fiable para establecer tanto la indicación como la continuación o retirada de la antibioterapia.

En una representativa revisión sistemática y registro del uso de antibióticos en pancreatitis aguda en 23 países, se confirma que el origen infeccioso en una colección

pancreática se correlaciona con mayor gravedad, prolongación del ingreso y mortalidad (hasta 25%), respecto a otros focos infecciosos. Confirma su vez que la antibioterapia iniciada en base a parámetros como fiebre no supuso beneficio alguno para el paciente, y que marcadores como la leucocitosis, proteína C reactiva, amilasa o lipasa no se correlacionaron con la presencia real de infección en etapas precoces de la PA, hecho que sí ocurrió con los niveles de procalcitonina. En la siguiente figura ilustramos las curvas de correlación, siendo la única aceptable la de procalcitonina.

**Figura 3.4:** Rendimiento de los principales parámetros en la fase aguda de PA, por orden, proteína C reactiva, leucocitos y procalcitonina



Fuente: A. Parniczky et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendation. *Pancreatology* 19 (2019)

**Elección de antibiótico:** Una vez más, insistiendo en que lo primordial es objetivar la presencia de infección y no solo de respuesta sistémica, si ya disponemos de ese dato objetivo la antibioterapia se dirigirá al foco de sospecha.

Si el foco es biliar, seguiremos las recomendaciones de consenso de las guías Tokio en cuanto a tratamiento (antibiótico y drenaje biliar por la vía que corresponda), en las que no entraremos por no encontrarse en el ámbito de esta revisión.

Si el foco es no biliopancreático (respiratorio, urinario, hemocultivo...), nos ajustaremos a la sensibilidad probable o establecida en antibiograma, contando con el equipo de optimización de antibióticos (PROA) en muchos casos, dado que suele haber un componente nosocomial.

Las guías de práctica clínica en PA se centran más en recomendaciones de antibioterapia en los focos infecciosos intra-pancreáticos, es decir, en las colecciones infectadas. En este contexto, lo ideal es utilizar un antibiótico con buena penetración



tisular pancreática y abdominal, con una cobertura adecuada de enterobacterias aerobias y anaerobias, gram positivo y negativo, que son los principales responsables de las sobreinfecciones por mecanismo de translocación.

La familia más recomendada por combinar espectro amplio con mejor penetración tisular son los carbapenemes (meropenem, imipenem, ertapenem...). Se reconoce no obstante que hay que ser muy cauto y optimizar su uso dada la posible resistencia de microorganismos como *Klebsiella pneumoniae*.

Si bien metronidazol y ciprofloxacino presentan una buena penetración tisular, el metronidazol en monoterapia es insuficiente y en nuestro ámbito existe una creciente resistencia a quinolonas por parte de las enterobacterias.

Otra opción aceptable, de la familia acilureidopenicilinas, puede ser piperacilina/tazobactam por el buen espectro, pero su penetración pancreática a dosis estándar es intermedia. Lo mismo ocurre con algunas cefalosporinas de tercera o mayor generación.

Para usos más restringidos o complicados (tigeciclina, ceftazidima-avibactam, combinaciones de varios de amplio espectro, etc...) comentar siempre con PROA.

Si como es deseable se obtiene un crecimiento bacteriano por algún medio, que nos permita disponer de un antibiograma, conviene realizar una desescalada antibiótica en cuanto sea clínicamente posible (repetimos la cautela que hay que tener con el desarrollo de resistencias de *K. pneumoniae* a carbapenemes), y muy probablemente sea suficiente la utilización de la vía oral.

### **UNIDAD 3.4: Antibioterapia profiláctica en las guías de práctica clínica (gpc) actuales**

Pasamos a enumerar brevemente las recomendaciones de las GPC más habitualmente empleadas por los profesionales que se dedican al manejo de PA, en orden temporal decreciente.





1. American Gastroenterological Association (AGA) 2020: manejo de necrosis pancreática.
  - Practice Advice nº2: La terapia antimicrobiana solo debe indicarse ante infección probada por cultivo o ante alta sospecha clínica o radiológica (gas en colección, bacteriemia, sepsis, deterioro clínico...) y no se recomienda la profilaxis de rutina.
2. World Society Of Emergency Surgery (WSES) 2019: manejo de pancreatitis aguda grave.
  - La evidencia reciente demuestra que la antibioterapia profiláctica no aporta beneficio en cuanto a reducción de morbilidad y mortalidad (evidencia grado 1A).
  - Resalta la dificultad en los estudios de diferenciar inflamación de infección
  - Nombra a la procalcitonina como un método predictivo adecuado de detectar infección de la necrosis pancreática (evidencia 1B).
  - La elección de antibiótico debe ser basada en su buena penetración a necrosis pancreática (grado 1B). El espectro debe cubrir gram + y gram - tanto aerobios como anaerobios, y no es necesaria una profilaxis antifúngica (grado 1B).
3. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) 2018: manejo de necrosis pancreática.
  - Recomienda en contra del uso profiláctico tanto de antibióticos como de probióticos en pancreatitis necrotizante (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia)
4. Recomendaciones NICE 2018 en pancreatitis aguda (guía NG104).
  - Recomienda no ofrecer profilaxis antibiótica a ningún paciente con pancreatitis aguda.
5. American Gastroenterological Association (AGA) 2018: manejo inicial de pancreatitis aguda en las primeras 72h.
  - Recomendación nº 2: En contra de antibioterapia profiláctica (Recomendación condicional, baja calidad de evidencia según metodología GRADE).



6. Asociaciones Internacional y Americana, Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines 2013 (guía GRADE + consenso).
  - Recomienda en contra del uso profiláctico tanto de antibióticos como de probióticos en pancreatitis necrotizante (GRADE 1B, recomendación fuerte, evidencia moderada, consenso fuerte).
7. American College of Gastroenterology 2013 (en proceso de publicar su revisión inminente): GPC en pancreatitis aguda.
  - Recomienda en contra del uso profiláctico tanto en general en graves como pancreatitis necrotizante para prevenir infección de la necrosis (GRADE 1B, recomendación fuerte, evidencia moderada).
  - Considerar sólo de forma empírica si existe un deterioro o falta de mejoría tras 7-10 de manejo intrahospitalario.
  - El uso de antibióticos de penetración y espectro adecuados retrasa o incluso evita métodos intervencionistas en necrosis infectadas. (recomendación condicional, baja calidad de evidencia).

### UNIDAD 3.5: Conclusiones

De acuerdo con la recomendación elaborada bajo el auspicio de la Sociedad Española de Patología Digestiva dentro del proyecto “Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España” 2013, se refuerza y actualiza la evidencia sobre la recomendación.

#### **“No dar profilaxis antibiótica a personas con pancreatitis aguda leve”**

Esta recomendación, se ampara en la evidencia actual:

- Ha de ser ampliada a las pancreatitis agudas graves, necrotizantes o no, salvo que exista una sospecha objetiva de infección, guiada por parámetros clínicos, radiológicos y preferiblemente comprobada en cultivos biológicos.
- Se postula como buen indicador a la procalcitonina para diferenciar inflamación sistémica de infección bacteriana.



- Se insiste en el uso de antibióticos que combinen espectro adecuado y penetración pancreática adecuada.

Este manual va acompañado de audiovisuales y diapositivas.

### UNIDAD 3.6: Casos clínicos

Mujer de 67 años con antecedentes de hipertensión arterial no complicada y dislipemia controlada con estatinas, cólicos biliares de repetición con colelitiasis pendiente de valoración quirúrgica.

Acude a la atención Urgente de su centro de salud por nuevo episodio de dolor, esta vez más intenso y continuo, en epigastrio e irradiado a zona dorsal, acompañado de vómitos. No mejoría de síntomas tras haber aguantado en su domicilio durante 24hs. Recibe sueroterapia y analgesia con mal control del dolor, por lo que se remite a las urgencias hospitalarias y se realizan estudios adicionales. Presenta:

- Enzimas pancreáticas milenarias, Bilirrubina de 2 mg/dL, Proteína C Reactiva de 20 mg/dl.
- Hipotensión, taquicardia y febrícula.
- Acidosis metabólica.
- Mal control del dolor que precisa fentanilo.
- Rx de abdomen con llamativa dilatación de asas intestinales pero sin datos de obstrucción mecánica.

**1- Según los probables diagnósticos diferenciales de nuestra paciente, ¿qué medidas iniciales podemos aplicar en la atención urgente de nuestro centro de salud? ¿Cuál de estos datos clínicos debe hacernos considerar antibioterapia empírica?:**

#### **COMENTARIO 1:**

Teniendo en cuenta la edad y antecedentes, ya estaremos pensando en patología pancreatobiliar. El cambio de dolor de cólico (en episodios previos biliares) a intenso y continuo, nos hace pensar más en una reacción pancreática, lo que no quita que exista inflamación vesicular asociada.



Las medidas iniciales en el debut son las de conseguir la estabilidad hemodinámica y de control del dolor. A la espera de estudios confirmatorios, si la sospecha es muy alta, la sueroterapia basada en Ringer lactato en las primeras horas es la medida más eficaz para controlar la respuesta sistémica y prevenir el fracaso orgánico de los días siguientes.

En un entorno ideal, si se dispone de analítica seca en la atención urgente de nuestro centro se podrían obtener ya valores orientativos de enzimas pancreáticas, pruebas hepáticas o proteína C reactiva. El disponer de una ecografía a pie de cama (POCUS) puede ser de ayuda para evaluar el área pancreatobiliar, viendo por ejemplo datos de colecistitis asociada, dilatación de vía biliar o líquido libre.

Una vez confirmada la pancreatitis en las urgencias hospitalarias, el objetivo terapéutico inicial es como decimos prevenir la excesiva respuesta sistémica mediante sueroterapia basada en Ringer y controlar el dolor.

A pesar de lo llamativo de las manifestaciones clínicas y de estudios complementarios de la paciente (acidosis, PCR, íleo reflejo en la radiografía...), en ausencia de datos evidentes de infección, en nuestro caso concreto en ausencia de clínica y ecografía que sugieran colecistitis o colangitis, la antibioterapia no es de utilidad alguna.

### ***EVOLUCIÓN:***

La paciente ingresa en planta tras conseguir cierto control del dolor. A las 24 horas de estancia en planta presenta de nuevo dolor con escala analógica visual (EVA) de 8, oliguria, taquicardia, taquipnea y temperatura de 38°C. Una analítica urgente muestra progresión de proteína C reactiva a 40 mg/dL, bilirrubina de 2 mg/dL a expensas de directa, leucocitosis de 18.000/mm cúbico con segmentados del 85% y procalcitonina de 0.7 ng/mL (nivel límite de laboratorio 0.5 ng/mL) y hemoconcentración con hematocrito y urea elevados.

**2- ¿Indicaría antibiótico profiláctico dado el grave deterioro clínico actual y el aumento de reactantes? ¿Qué otras medidas diagnósticas y terapéuticas contempla?**



## **COMENTARIO 2:**

Nos encontramos en las primeras 72 h de la clínica, por tanto en el momento de mayor reactividad inflamatoria pancreática y sistémica. Tanto las manifestaciones sintomáticas de hipertermia, taquicardia, taquipnea como de laboratorio son comunes a un proceso inflamatorio e infeccioso.

En esta paciente ya tenemos unos datos evidentes de SIRS con un probable inicio de fracaso orgánico. En la pancreatitis aguda la hemoconcentración es un dato de especial alarma. El manejo intensivo de volumen de fluidos y la probable progresión a fracasos de órgano requieren de una evaluación inmediata por Medicina Intensiva.

En cuanto a medidas diagnósticas adicionales, debería realizarse ecografía abdominal si aún no se ha hecho (habría que evaluar la vía biliar y ver datos de colecistitis o colangitis) y ante la gravedad del cuadro, puede beneficiarse de un TC abdominal con contraste, teniendo en cuenta que en las primeras 72 h no se puede descartar necrosis con la fiabilidad necesaria.

Sin embargo, en el contexto de una pancreatitis aguda a pesar de esta llamativa respuesta sistémica y deterioro clínico, estos datos no son suficientes para indicar antibioterapia profiláctica salvo evidencia por estudios adicionales (imagen o cultivos) de una infección evidente, porque no va a beneficiar al paciente en su evolución posterior.

## **EVOLUCIÓN:**

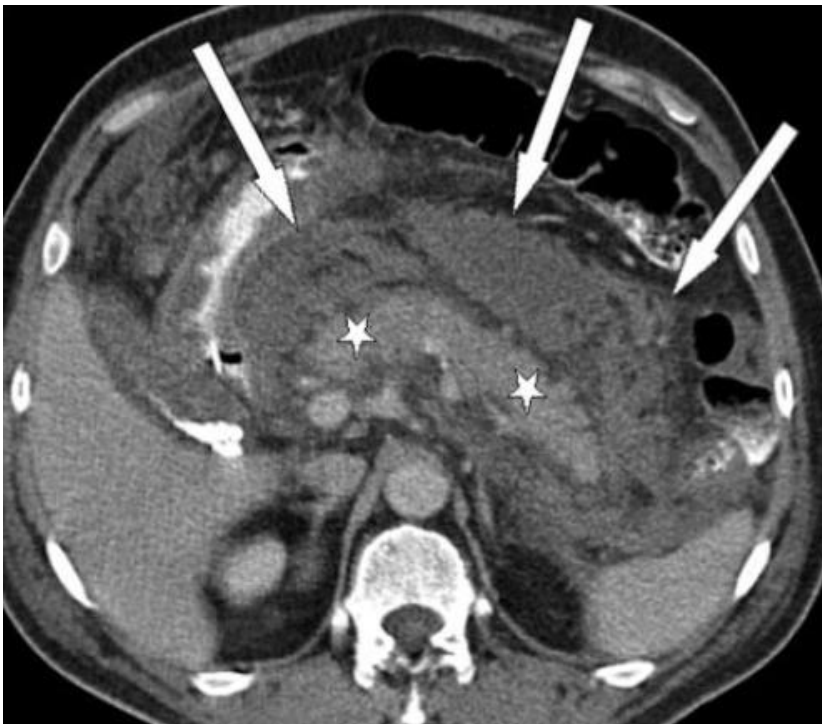
Tras permanecer 48 h en UCI la paciente recupera una diuresis adecuada, con mejoría de las constantes, apirética y con buen control del dolor (EVA 5). Un TC precoz (al ingreso en UCI) y al 4º día del ingreso, muestran los siguientes hallazgos:

Figura 3.5:



Fuente: Banks PA, et. al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013 Jan;62(1):102-11.

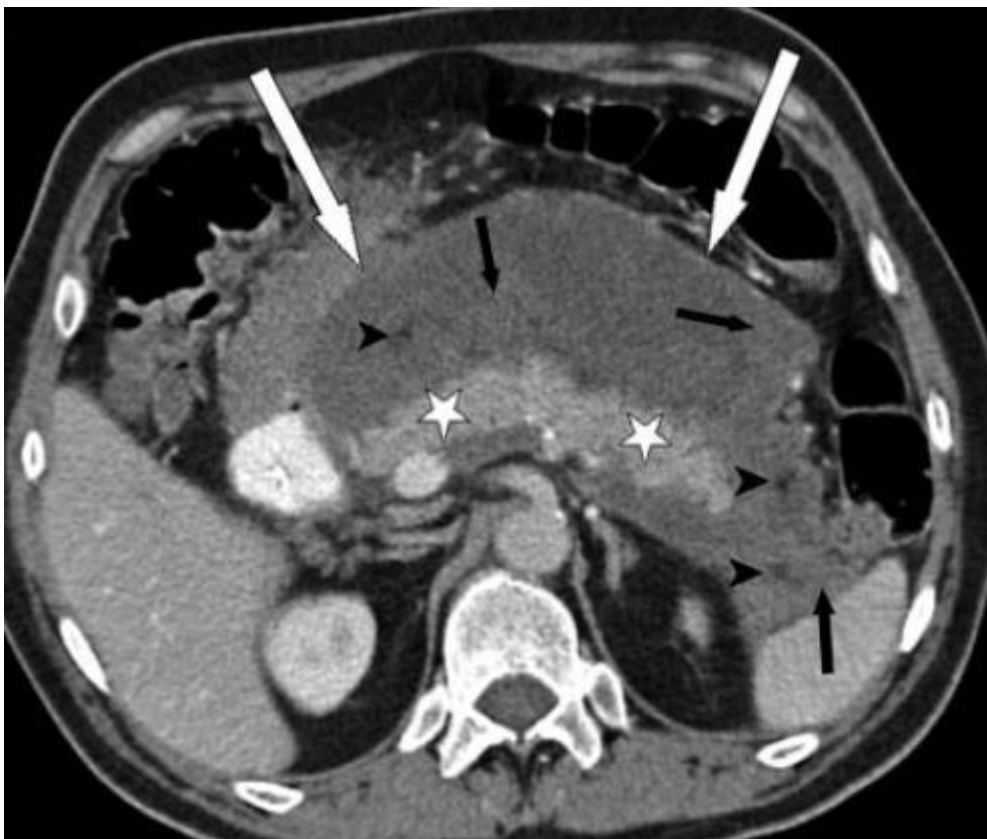
Figura 3.6:



Fuente: Banks PA, et. al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013 Jan;62(1):102-11.

Durante las 2 semanas siguientes presenta un irregular control del dolor, ingestas menores al 60% de la dieta debido a clínica de plenitud precoz, por lo que recibe apoyo por la Unidad de Nutrición, iniciando suplementos orales tras las ingestas. Analíticamente persisten valores de PCR muy elevados (entre 20 y 30 mg/dL), discreta leucocitosis y procalcitoninas entre 0.4 y 0.8 ng/mL. Se realiza un TC de control a los 10 días ante la lenta evolución, con los siguientes hallazgos.

Figura 3.7:



Fuente: Banks PA, et. al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013 Jan;62(1):102-11.

**3- Teniendo en cuenta el ingreso prolongado y su evolución, ¿en qué momento indicaríamos antibioterapia profiláctica?**



### **COMENTARIO 3:**

En el primer TC observamos líquido libre agudo durante la fase precoz de la pancreatitis. El páncreas capta adecuadamente, si bien es pronto para identificar la ausencia de captación que indique necrosis. La evolución de la paciente, con PCR elevadas, íleo reflejo, SIRS, nos indican que estamos ante un episodio al menos moderadamente grave y que es probable que sea de ese 20% de pacientes con mayor riesgo de necrosis y complicaciones locales, incluida la infección de la necrosis.

En el segundo TC, al 4º día del ingreso, se evidencia que aunque el páncreas capta de forma adecuada el contraste, existe un área de necrosis peripancreática, por tanto considerable una colección necrótica aguda según la clasificación de Atlanta.

En efecto el TC de control de la tercera imagen muestra persistencia de buena captación pancreática (estrellas), un inicio de coleccionamiento de la necrosis, donde se adivina ya la organización con áreas de grasa (puntas de flecha), áreas necróticas (flechas negras) y la incipiente formación de pared (flechas blancas).

En ningún momento de su evolución radiológica se ha sospechado infección de la necrosis, por lo que salvo evidencia microbiológica o deterioro clínico importante, no estaría indicada la antibioterapia solo con fines profilácticos.

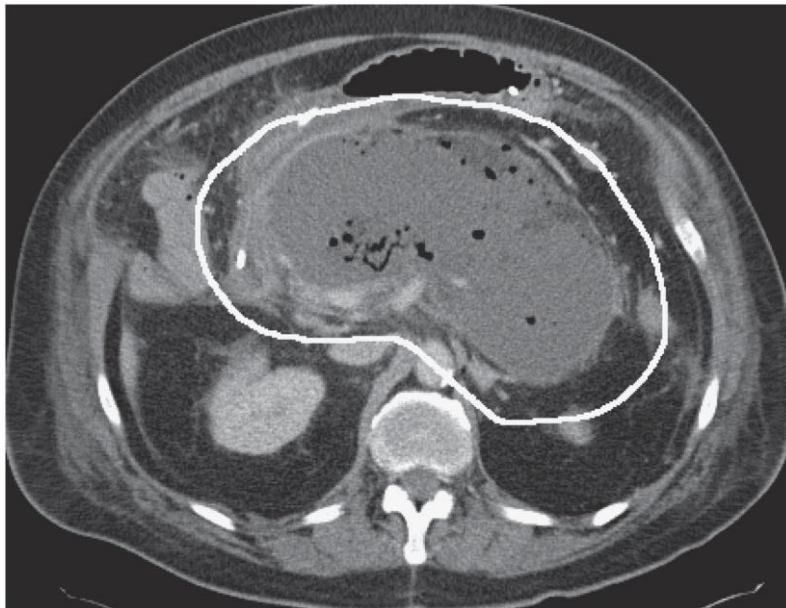
### **EVOLUCIÓN FINAL AMBULATORIA**

La paciente es dada de alta a la tercera semana para control precoz, con seguimiento en Digestivo y Unidad de Nutrición. Una semana después del alta acude a la consulta de su especialista en Medicina Familiar refiriendo que la sensación de plenitud ha ido empeorando, lo cual le impide tomar de forma completa la dieta y los suplementos orales. Desde hace dos días presenta también picos febriles con escalofríos.

Ante la sospecha de complicación se remite al servicio de Urgencias para realizar un control analítico, que muestra leucocitosis de 22.000, cayados, PCR de 32 mg/dl y procalcitonina de 5 ng/ml. Se indica un TC urgente con la siguiente imagen:



Figura 3.8:



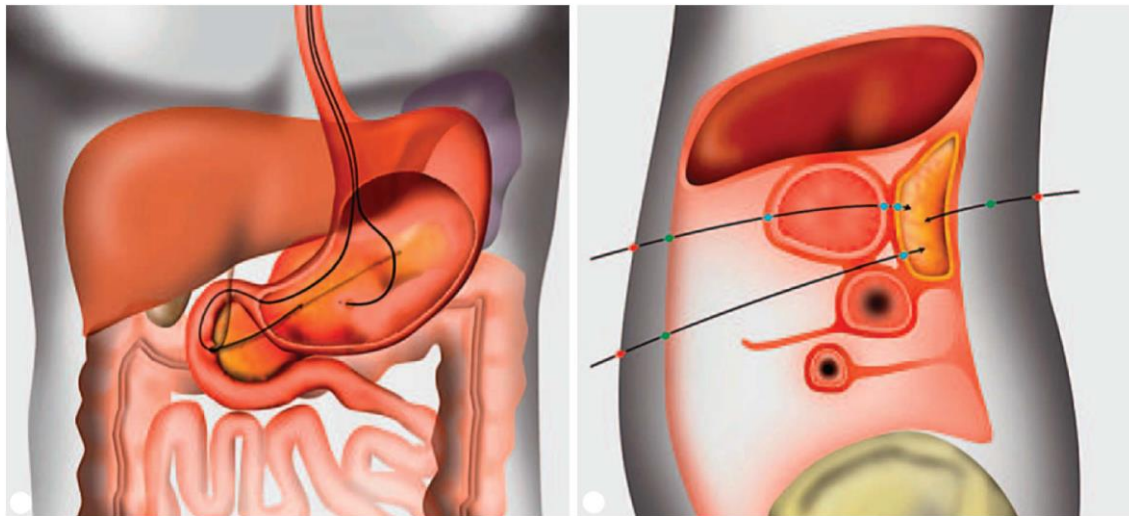
Fuente: Endoscopic Interventions for Necrotizing Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:969–981; doi: 10.1038/ajg.2014.130

### COMENTARIO FINAL

En el TC actual y de acuerdo con su evolución previa y la sospecha clínica actual (fiebre en picos y dificultad progresiva para la nutrición, procalcitonina elevada, ...) estamos ante el poco frecuente escenario de una colección necrótica infectada. Nótese que si bien se encuentra ya bien organizada (presencia de pared delimitable) existen artefactos aéreos internos como probable dato de sobreinfección.

Es en este momento cuando, previa extracción de al menos hemocultivos, se debe instaurar antibioterapia de espectro adecuado y buena difusión a la necrosis, habitualmente carbapenemes, y plantear un método de drenaje. En este caso parece más apropiado el habitual, que es el transgástrico por ecoendoscopia (**imagen a**). En otros según la morfología y localización de la lesión puede precisar de una vía percutánea, menos frecuente (**imagen b**).

Figura 3.9:



a) Rutas de acceso endoscópicas

b) Rutas de acceso percutáneo

Fuente: Loveday BT et al. A comprehensive classification of invasive procedures for treating the local complications of acute pancreatitis based on visualization, route, and purpose. *Pancreatology* 2011; 11: 406 – 13.

Por tanto, bien el manejo de las pancreatitis más graves es inicialmente en el entorno intra-hospitalario, durante el seguimiento ambulatorio, especialmente de aquellos pacientes con necrosis y evolución lenta, se debe tener en cuenta la mayor probabilidad de infecciones, aun así poco frecuentes. La detección precoz de signos de infección de la colección, que pueden aparecer durante el manejo ambulatorio, es de relevancia por su impacto demostrado en la mortalidad. Es en este escenario donde sí se considera adecuada la antibioterapia.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Banks PA, et. al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
- [2]. Lee, P.J., Papachristou, G.I. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16, 479–496 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>.



- [3]. van Dijk SM, Hallensleben ND, van Santvoort HC for the Dutch Pancreatitis Study Group, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017;66:2024-2032. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313595>
- [4]. Párniczky A et al, Hungarian Pancreatic Study Group. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology*. 2019 Jun;19(4):488-499. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.04.003>.
- [5]. Siriwardena AK, Jegatheeswaran S, Mason JM; PROCAP investigators. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic use in patients with acute pancreatitis (PROCAP): a single-centre, patient-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct;7(10):913-921. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00212-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00212-6).
- [6]. Baron TH, et al. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):67-75.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479658. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>.
- [7]. Leppäniemi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019 Jun 13;14:27. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>.
- [8]. James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):330-335. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000456>.
- [9]. Arvanitakis M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018 May;50(5):524-546. <https://doi.org/10.1055/a-0588-5365>.
- [10]. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
- [11]. Tenner S, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Sep;108(9):1400-15; <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>.



[12]. NICE Guideline in Acute Pancreatitis (NG104): NICE Institute  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng104/resources/pancreatitis-pdf-66141537952453>.



## MODULO 4: NO RESTRINGIR LA INGESTA DE LÍQUIDOS EN LOS PACIENTES CON ASCITIS, SALVO EN PRESENCIA DE HIPONATREMIA DILUCIONAL CON NATREMIA INFERIOR A 125 MEQ/L

### UNIDAD 4.1: Introducción

La hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más común en el paciente con cirrosis hepática. Es un problema de gran relevancia, por un lado por su elevada frecuencia (alcanza alrededor del 20-25% de los pacientes con cirrosis avanzada) y, por otro lado, porque ha demostrado ser un factor independiente de mal pronóstico, tanto antes como después del trasplante hepático.

La hiponatremia puede ser consecuencia de una pérdida importante de líquido extracelular, “hiponatremia vera o hipovolémica”, o presentarse en el contexto de un aumento del volumen de líquido extracelular y en ausencia de pérdidas importantes de sodio, situación que ocurre en los pacientes con cirrosis avanzada, “hiponatremia dilucional o hipervolémica”.

Aunque la hiponatremia puede tener una presentación aguda, frecuentemente asociada con un tratamiento diurético intensivo, lo más habitual es que se manifieste en forma de hiponatremia crónica, de instauración progresiva y bien tolerada, en el contexto de la disfunción circulatoria característica de la cirrosis avanzada. En el primer caso, el tratamiento deberá ser más agresivo, con expansión de la volemia y asociación de furosemida. En el segundo caso, el tratamiento debe ser más cuidadoso, evitando la corrección rápida de la natremia.

### UNIDAD 4.2: HIPONATREMIA

#### 4.2.1 Hiponatremia en el paciente cirrótico

Se define como hiponatremia, la concentración sérica de sodio (Na)  $\leq 135$  mEq/L.

Está presente en casi la mitad (49%) de los pacientes con cirrosis y ascitis. Sobre una quinta parte (22%) de estos pacientes, presentan niveles séricos de Na  $\leq 130$  mEq/L.



La gravedad de la hiponatremia con cirrosis se clasifica como leve (126-135 mEq/L), moderada (120-125 mEq/L), y grave (<120 mEq/L).

La hiponatremia se ha asociado con una mayor prevalencia de ascitis refractaria, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal y mortalidad.

Aumenta la morbilidad y la mortalidad tanto en la población general como en los pacientes cirróticos. El Na sérico es un factor pronóstico bien conocido y con valor predictivo independiente en la cirrosis avanzada, siendo útil como complemento en la puntuación MELD (empleada para establecer el pronóstico a corto plazo del paciente cirrótico y establecer su priorización en la lista de espera de trasplante hepático).

La natremia se asocia de forma significativa con la supervivencia antes del trasplante hepático y con el riesgo de presentar complicaciones infecciosas, neurológicas y renales tras éste.

Resulta llamativo, que la supervivencia a los 3 meses del trasplante es significativamente menor en pacientes con hiponatremia en el momento de realización del mismo.

#### **4.2.2 Patogenia**

La fisiopatología de la hiponatremia en la cirrosis es compleja y multifactorial.

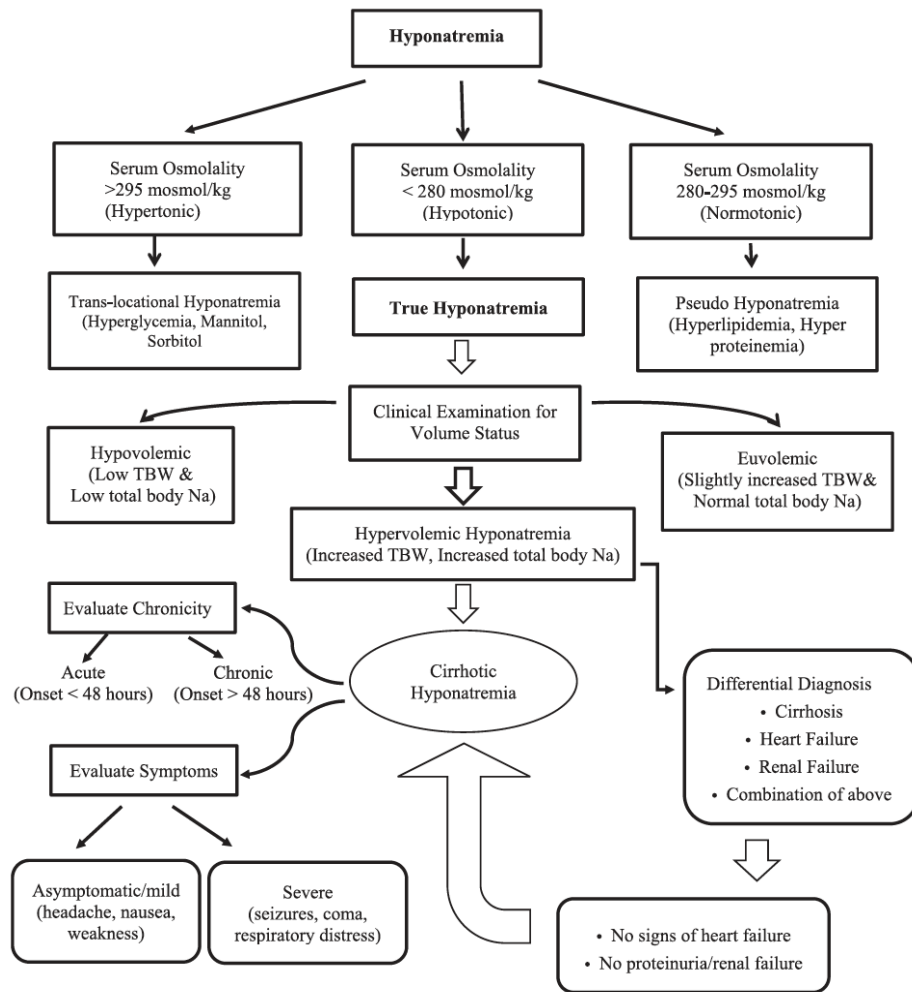
La mayoría de los pacientes cirróticos y ascitis, tienen una hiponatremia hipervolémica, sin embargo, debe considerarse la hiponatremia hipovolémica y euvolémica

- La **hiponatremia hipovolémica** puede ocurrir debido a escasa ingesta oral o bien por pérdidas urinarias o gastrointestinales, bien por exceso de tratamiento diurético o laxante, respectivamente.
- La **hiponatremia euvolémica** es poco común entre los pacientes con cirrosis salvo que exista una causa específica, como SIADH, fármacos (por ejemplo, sertralina, carbamazepina) e hipotiroidismo severo o insuficiencia suprarrenal.
- En raras ocasiones, el sodio sérico bajo podría deberse a una **pseudohiponatremia** como en la hipertrigliceridemia (1,500 mg/dL) o debido a

proteínas séricas altas (0,10 g/dl) o translocaciones como en la hiperglucemia, o debido a la infusión de manitol.

En la hiponatremia verdadera, la osmolalidad sérica será inferior a 280 mosmol/Kg, mientras que en pseudohiponatremia, la osmolalidad sérica será normal (280-295mosmol/Kg) y en hiponatremia translocacional, osmolalidad sérica será superior a 295 mosmol/Kg (Figura 4.1).

Figura 4.1: Algoritmo diagnóstico de la hiponatremia



Fuente: Alukal et al. Hyponatremia in cirrhosis: an uptodate. Am J Gastroenterol 2020;115:1775–1785. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000786>

La **hiponatremia hipervolémica** es el escenario clínico que más frecuentemente nos encontraremos en el paciente cirrótico. Para comprender su diagnóstico, lo importante es conocer la fisiopatología y patogenia de la formación de ascitis en la cirrosis. (Figura 4.2).



#### 4.2.2.1 Vasodilatación arterial esplácnica

Los cambios estructurales asociados con la cirrosis conducen al aumento de la resistencia vascular intrahepática, ocasionando la producción de sustancias vasoactivas endógenas, como el óxido nítrico. La disminución en la degradación de estos factores debido a disfunción hepática genera vasodilatación arterial esplácnica, que reduce el volumen circulante efectivo.

Algunos de estos vasodilatadores se transfieren a la circulación sistémica a través de derivaciones portosistémicas producidas por la reperfusión y dilatación de vasos preexistentes, pero también a través de nuevos vasos generados por factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular.

La vasodilatación sistémica conduce a la reducción en la presión arterial media por disminución de la resistencia vascular sistémica, que en las primeras etapas de la cirrosis es compensada con el aumento del gasto cardíaco para mantener la presión arterial media dentro de rangos normales.

A medida que la cirrosis avanza, se reduce marcadamente la resistencia vascular sistémica, que no puede ser compensada con un aumento del gasto cardíaco. Esto resulta en empeoramiento del volumen circulante efectivo, hipovolemia relativa e hipotensión sistémica, lo que explica la circulación hiperdinámica en estos pacientes.

Todo lo anterior desencadena la activación de sistemas vasoconstrictores:

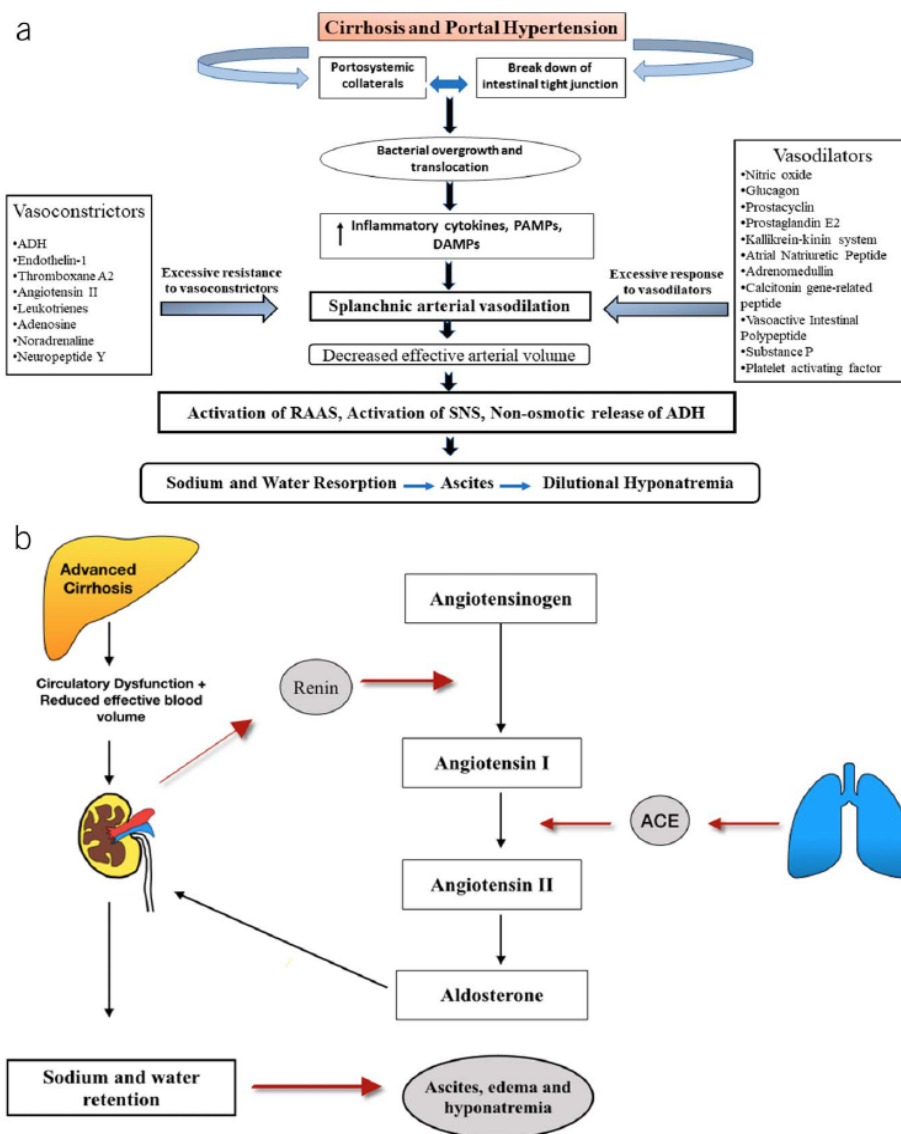
- El sistema nervioso simpático (que produce mayores concentraciones de noradrenalina para el mantenimiento de la perfusión renal) y
- El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que estimula la retención renal de sodio, que se asocia con depuración de agua diluida. Adicionalmente, existe hipersecreción de hormona antidiurética (ADH / Vasopresina) para expandir el volumen intravascular. Todo lo anterior produce hiponatremia, que se relaciona inversamente con la activación del SRAA y la formación de edema y ascitis.



#### 4.2.2.2 Inflamación sistémica

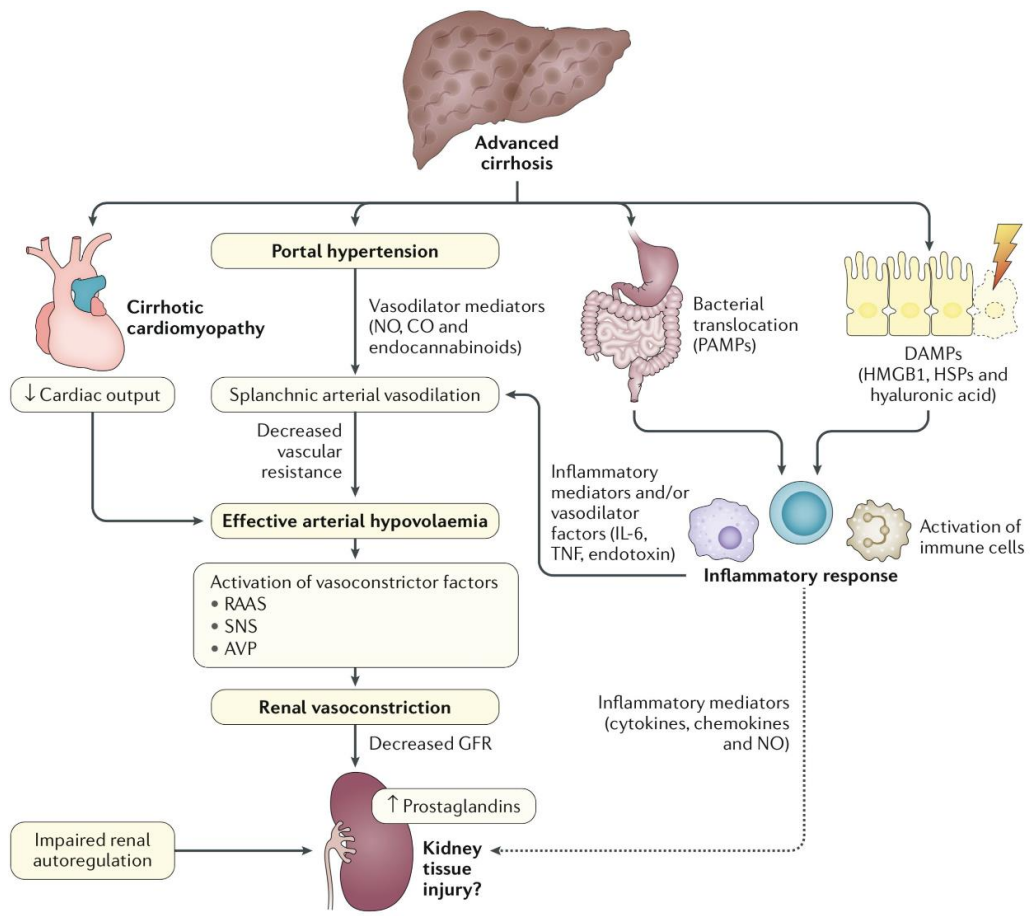
Actualmente se plantea que la inflamación sistémica también juega un papel importante en la fisiopatología de la ascitis. El aclaramiento hepático alterado produce la acumulación de patrones moleculares asociados con patógenos y de patrones moleculares asociados con daño que activan los receptores del sistema inmunitario innato. Esto se asocia con el aumento de diversas citocinas en el plasma, como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) que contribuyen a la vasodilatación arterial esplácnica ya comentada.

Figura 4.2: Fisiopatología de la ascitis en la cirrosis hepática.



Fuente: Alukal et al. Hyponatremia in cirrhosis: an update. Am J Gastroenterol 2020;115:1775–1785. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000786>

Figura 4.2: Fisiopatología de la hipertensión portal



Fuente: Ginès, P., Solà, E., Angeli, P. et al. Síndrome hepatorenal. Nat Rev Dis Primers 4 , 23 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0022-7>

### 4.2.3 Implicaciones clínicas de la hiponatremia en la cirrosis

Los síntomas de la hiponatremia suelen ser inespecíficos. En pacientes con  $Na > 125$  pueden estar asintomáticos. Entre los síntomas más frecuentes están las náuseas, cefalea, letargia, dolor muscular, alteración de la marcha y aumento del riesgo de caídas, mareos, confusión y convulsiones.

Es difícil identificar y definir con precisión las consecuencias de la hiponatremia en pacientes con cirrosis avanzada, dado que en ocasiones son difíciles de distinguir de la encefalopatía hepática.

Estos pacientes tienen una calidad de vida reducida y hospitalizaciones frecuentes, dado la mayor incidencia de complicaciones hepáticas.



Hay estudios en los que los pacientes cirróticos con hipoNa se asocia con mayor prevalencia de ascitis refractaria, mayor volumen en las paracentesis o un acortamiento en el intervalo de tiempo entre las paracentesis evacuadoras. Además aumenta la incidencia de encefalopatía hepática (EH), de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y síndrome hepatorrenal (SHR). Pacientes cirróticos con  $\text{Na} < 135$  el día del ingreso, es un factor de riesgo independiente tanto en la mortalidad hospitalaria como en la mortalidad a 6 meses

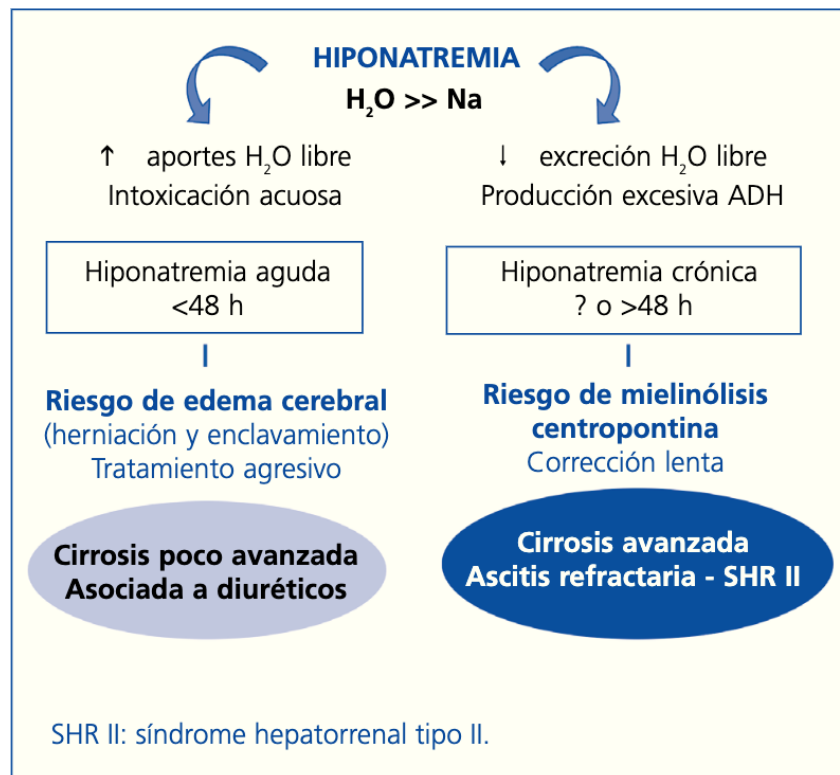
La hiponatremia es un factor predictor en el desarrollo de encefalopatía hepática.

En la práctica clínica, es importante conocer el tiempo de instauración de la hiponatremia, pudiendo clasificarse como aguda o crónica en función de la rapidez de su instauración y de sus potenciales complicaciones.

La **hiponatremia aguda** es aquella que se instaura en menos de 48 horas. El mecanismo principal se debe a un excesivo aporte de agua libre de electrolitos. La rapidez con la que producen los síntomas, pueden ocasionar edema cerebral con el consiguiente riesgo de herniación y muerte, por ello deben de corregirse rápidamente.

La **hiponatremia crónica** es aquella que se instaura paulatinamente, en más de 48 horas. A efectos de tratamiento debemos considerar como crónica, aquella cuya duración se desconoce. La corrección en estos casos se debe hacer de forma cuidadosa y gradual, evitando incrementos en la natremia mayores de 8-10 mEq/L en 24 h, con el fin de precipitar una mielinolisis central pontina. El objetivo inicial en pacientes con hiponatremia crónica agudizada, será alcanzar la natremia habitual.

Figura 4.3: Clasificación de la hiponatremia según la rapidez de su instauración



Fuente: M. Tejedor Bravo<sup>1</sup>, P. Rodríguez Benítez<sup>2</sup>, R. Bañares<sup>3</sup>, A. Albillos. Hiponatremia en la cirrosis hepática. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(6):21-8.

#### 4.2.4. Manejo / Tratamiento

##### Restricción de sodio

Se puede conseguir un balance negativo de sodio reduciendo la ingesta de sal en la dieta en aproximadamente un 10–20% de los pacientes cirróticos con ascitis.

La opinión actual es que la ingesta de sal en la dieta se debe restringir moderadamente (aproximadamente 87–113 mmol de sodio al día). Una reducción más severa del contenido de sodio se considera innecesaria e incluso potencialmente perjudicial, ya que puede afectar al estado nutricional.

Además, tales dietas son difíciles de cumplir, especialmente porque el europeo promedio ingiere alrededor de 10 g de sal/día

No hay datos que apoyen el uso profiláctico de la restricción de sal en pacientes que nunca han tenido ascitis.

##### Recomendaciones:



→ Los pacientes con cirrosis y ascitis deben tener un consumo restringido de sal en la dieta, con una ingesta diaria de sal de no más de 5-6,5 g (87 mmol–113 mmol de sodio). Esto equivale generalmente a no añadir sal y a evitar comidas precocinadas.

→ Dietas con mayor restricción de sal (<5 g de sal, <85 mmol sodio/ día) en pacientes con cirrosis y ascitis no mejoran ascitis control y, por el contrario, pueden favorecer complicaciones, como ingesta calórica reducida, mayor riesgo de insuficiencia renal, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal y mortalidad.

### Restricción hídrica

La clave del manejo de la **hiponatremia hipervolémica** es inducir un balance de agua negativo con el objetivo de normalizar el aumento de agua corporal total, que resulte en una mejora de la concentración sérica de sodio.

Tradicionalmente, la restricción de líquidos (1 a 1,5 L/d) se ha considerado la opción de primera línea para el tratamiento de la hiponatremia asociada a la cirrosis, si bien, la experiencia clínica muestra que raramente es efectivo.

Aunque la restricción de líquidos puede ser útil para prevenir una mayor disminución del sodio sérico, rara vez lo mejora. Esto se debe a que, en un nivel práctico, no se tolera la restricción de líquidos a <1 l/día y adherirse a estas recomendaciones es difícil, debido al cumplimiento deficiente del paciente.

Es la restricción de sodio y no la restricción de líquidos la que condiciona la pérdida de peso, dado que el agua sigue pasivamente al Na.

→ Por tanto, la recomendación de restricción hídrica debe reservarse para aquellos pacientes con hiponatremia severa (Na < 125 mmol/L) con clínica de hipervolemia, creatinina sérica normal y que estén sin tratamiento diurético.

### UNIDAD 4.3: Conclusiones

- 1) La hiponatremia es el trastorno electrolítico más común en el paciente con cirrosis hepática. Se asocia a mayor morbimortalidad y reducción de la supervivencia,



siendo por tanto un factor pronóstico tanto antes como después del trasplante hepático.

- 2) La fisiopatología es compleja y multifactorial. La mayoría de estos pacientes presentan una hiponatremia hipervolémica, sin embargo, hay que considerar la hiponatremia hipovolémica y euvolémica, dado que el manejo es diferente,
- 3) Los pacientes con cirrosis y ascitis deben tener una moderada sal dieta restringida, con una ingesta diaria de sal de no más de 5-6,5 g (87 mmol–113 mmol de sodio). Esto equivale generalmente a no añadir sal y a evitar comidas precocinadas.
- 4) La recomendación de restricción hídrica debe reservarse para aquellos pacientes con hiponatremia severa ( $\text{Na} < 125 \text{ mmol/L}$ ) con clínica de hipervolemia, creatinina sérica normal y que estén sin tratamiento diurético.
- 5) Es importante conocer el tiempo de instauración de la hiponatremia, pudiendo clasificarse como aguda o crónica en función de la rapidez de su instauración y de sus potenciales complicaciones, dado que el abordaje terapéutico es diferente.

Este manual va acompañado de audiovisuales y diapositivas.

#### UNIDAD 4.4: Caso clínico

Mujer de 63 años fumadora de 10 cigarros al día e historia de etilismo crónico. Refiere beber 10 cervezas al día desde hace años. Trastorno ansioso depresivo. Niega antecedentes familiares de patología digestiva.

Tratamiento habitual: Stilnox 10 mg y trankimazin 0.5 mg que toma a demanda.

**Enfermedad actual:** Anamnesis dificultosa. Refiere aumento de edema en miembros inferiores de un mes de evolución y aumento de perímetro abdominal desde hace 2 semanas. Según historia clínica de Atención Primaria, se remite a Urgencias porque fue encontrada en el suelo de su domicilio desorientada y no se podía levantar. Según su hijo, bradipsiquia y marcado empeoramiento de su estado basal en las últimas semanas. Niegan fiebre. Refieren consumo de antiinflamatorios los días previos por gonalgia derecha.

**Exploración física:** Apirética. Ta: 107/61 mmHg, FC: 90 lpm y SpO2 97% basal. Consciente. Orientada en tiempo y espacio. Bien hidratada. Eupneica en reposo. AC: Rítmica. AP: normal. Abdomen: distendido con ascitis grado III, no doloroso, con peristalsis presente. Miembros inferiores: con edema con fóvea hasta raíz de muslo.

**Pruebas complementarias:** Bioquímica: Glucosa 121, urea 31, Cr 0,83, FG 75, Na 117, K 5.04, CK 341, ALT 27, AST 21, BB total 2, directa 0.96, amilasa 96, albúmina 2,38, PCR 3 y PCT 0.07. Hemograma: Leucocitos 16700 con 4% cayados, Hb 12,9 g/dL y 305.000 plaquetas. Coagulación: TP 57%, Fibrinógeno 347. Gasometría venosa: pH7.35, pCO2 35, bicarbonato 19- Sistemático y sedimento de orina: normal. Drogas de abuso en orina: positiva para Benzodiazepinas

Imágenes radiológicas de abdomen y tórax



Signo de ascitis en la radiografía simple de abdomen.

El signo consiste en el aumento de la densidad abdominal, la borrosidad de los contornos de los órganos intraabdominales y el borramiento de planos grasos, producidos como consecuencia de la presencia del líquido ascítico. Centralización de asas intestinales. El efecto recuerda a una imagen vista a través de un vidrio esmerilado.

### 1- ¿Qué harías con esta paciente?

- A. Solicitar un TC abdominal
- B. Realizar una paracentesis diagnóstica
- C. Iniciar tratamiento diurético
- D. Dados los hallazgos de Rx tórax, impresiona de insuficiencia cardiaca

Respuesta: B

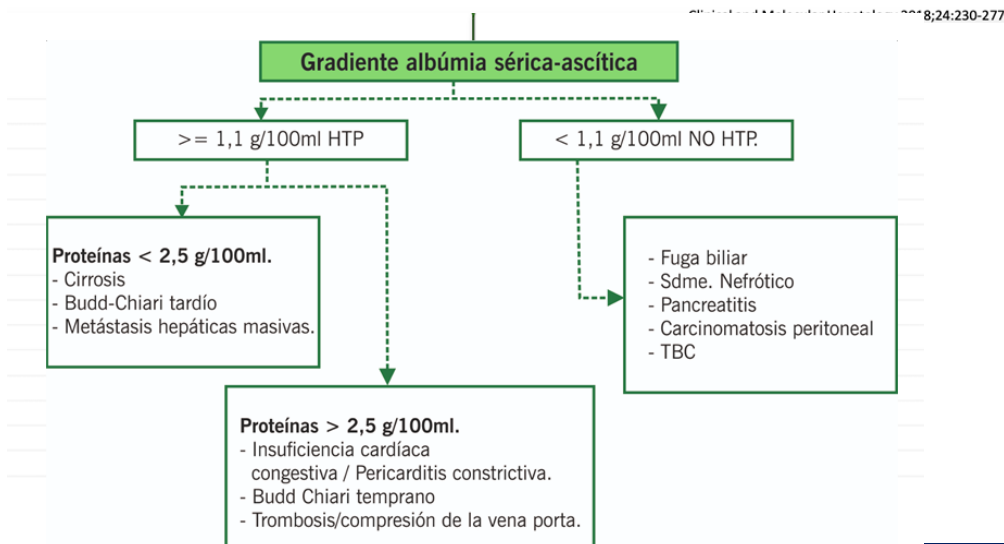
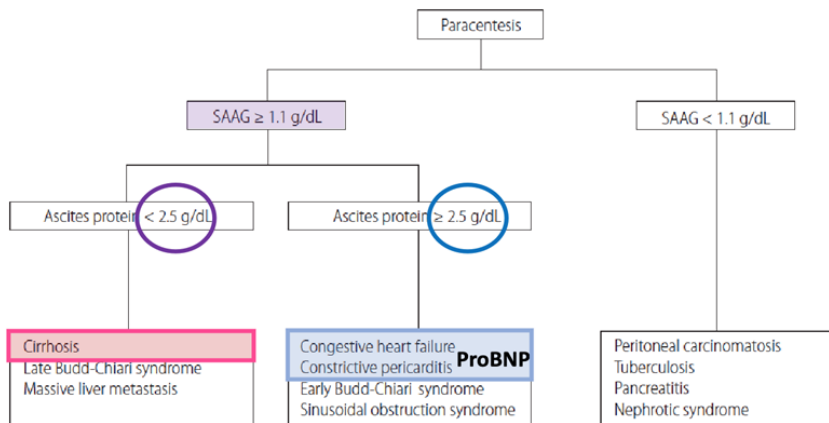
**Comentario:** En todo paciente con ascitis se debería realizar una PARACENTESIS DIAGNÓSTICA (para hacer un diagnóstico diferencial en los casos de un primer episodio, y para descartar procesos concomitantes por ej. peritonitis bacteriana espontánea (PBE).

**Líquido ascítico:** Leucocitos: 66. Glucosa: 123. Proteínas totales: 1.03. Albúmina: 0,5. Se calcula gradiente (GASA): gradiente albúmina suero - albumina líquido ascítico:  $GASA > 1,1$ . Albúmina suero (2,38) – albúmina LA (0,5) = 1,88

2-¿Cuál es el diagnóstico?

- A. Peritonitis bacteriana espontánea
- B. Tuberculosis peritoneal
- C. Cirrosis hepática
- D. Peritonitis bacteriana secundaria

Respuesta: C Cirrosis hepática





Fuente: Manual Clínico de Urgencias. Hospital Virgen del Rocío. Capítulo de ascitis.

El líquido ascítico es compatible con hipertensión portal. Y en cuanto a la leucocitosis con desviación izquierda, PCR de 3

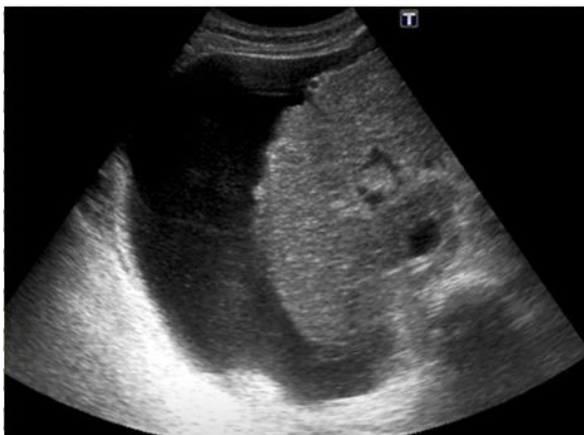
### 3- ¿Tiene peritonitis bacteriana espontánea?

Respuesta: No. El número de leucocitos totales en LA < 250 cel/mm<sup>3</sup>

### 4- ¿Realizarías alguna prueba complementaria más?

- A. Comentaría el caso con unidad de trasplante hepático
- B. Realizaría una ecografía abdominal
- C. Es imprescindible la realización de un TC hepático trifásico
- D. No precisaría de más estudios

Respuesta: C Realizaría una ecografía abdominal.




Ecografía abdominal: Hígado de superficie irregular, borde romo y ascitis perihepática.

HEPATOPATÍA CRÓNICA Y ASCITIS MODERADA

### 5- ¿Y ahora qué hago con la ascitis?

Respuesta: Descartada la PBE, se decide realizar paracentesis evacuadora y reposición de albúmina según protocolo. En la paracentesis evacuadora salen 7500 mL de líquido ascítico.

¿Y el Sodio (Na<sup>+</sup>) qué? ¿Te habías olvidado de él?

<b>Hiponatremia grave (Na<sup>+</sup> 117 mEq)</b>			
Hiponatremia hipervolémica	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/> Corrección cuidadosa y gradual para evitar mielosis central pontina
Hiponatremia crónica (instauración > 48 h o tiempo indeterminado de evolución)	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/> Restricción hídrica para aquellos pacientes con hiponatremia severa (Na < 125 mmol/L)

**PUNTOS CLAVE**

**6- En relación con la hiponatremia, indique cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA:**

- A. La gravedad de la hiponatremia en los pacientes cirróticos se clasifica como leve (126-135 mEq/L), moderada (120-125 mEq/L), y grave (<120 mEq/L).
- B. En la hiponatremia verdadera la osmolalidad sérica es inferior a 280 mosmol/Kg,
- C. En un paciente con cirrosis hepática en el que se detecta un Na de 128 mEq se le indicaría restricción hídrica como medida terapéutica inicial.
- D. La hiponatremia en la cirrosis se considera factor de riesgo, aumentando la morbimortalidad en estos pacientes.

Respuesta: C En un paciente con cirrosis hepática en el que se detecta un Na de 128 mEq se le indicaría restricción hídrica como medida terapéutica inicial. **Esta afirmación es falsa.**

La recomendación de restricción hídrica debe reservarse para aquellos pacientes con hiponatremia severa (Na < 125 mmol/L) con clínica de hipervolemia, creatinina sérica normal y que estén sin tratamiento diurético.



Con ajuste de tratamiento diurético, iniciándose espirolactona, se consiguieron balances hídricos negativos y normalización de natremia en el momento del alta.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Bernardi M, Zaccherini G. Approach and management of dysnatremias in cirrhosis. *Hepatol Int* [Internet]. 2018;12(6):487–99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-018-9894-6>
- [2]. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* [Internet]. 2021;74(2):1014–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31884>
- [3]. Alukal JJ, John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: An update: An update. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020;115(11):1775–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000786>
- [4]. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* [Internet]. 2021;70(1):9–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321790>
- [5]. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2018;69(2):406–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
- [6]. Rondon-Berrios H, Velez JCQ. Hyponatremia in cirrhosis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2022;26(2):149–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2022.01.001>



## MODULO 5: NO UTILIZAR LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgA, NI IgG ANTIGLIADINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

### UNIDAD 5.1: Introducción

#### 5.1.1 Fisiopatología de la enfermedad celíaca (EC)

La EC, a pesar de la frecuente confusión en su denominación, **no se trata de una intolerancia al gluten** (que sería causada por déficits enzimáticos como ocurre con la lactosa o la fructosa) **ni de una alergia al gluten** (que obedecen a mecanismos mediados por IgE). La EC corresponde a una sensibilidad al gluten inmunomediada a través de mecanismos complejos y aún no bien conocidos, que supone en sí una enfermedad autoinmune de múltiples consecuencias moleculares, tisulares, clínicas y de laboratorio.

El evento desencadenante, simplificando mucho, es la presentación como antígeno extraño ciertos péptidos (prolaminas) del gluten en la secuencia de aminoácidos común a la familia de las plantas triticeas, esto es, trigo cebada y centeno.

Las células presentadoras de antígeno a nivel intestinal activan con esta presentación anómala a los linfocitos T, desarrollándose una “tormenta” autoinmune dependiente tanto a nivel local como sistémico de la acción de anticuerpos, especialmente conocidos los antitransglutaminasa. Esto desencadena daño a dos niveles:

- Local: con la destrucción de los enterocitos y las vellosidades intestinales, que provoca principalmente síntomas a consecuencia de la malabsorción de múltiples nutrientes
- Sistémico: mediante la acción de los anticuerpos antitransglutaminasa a nivel de múltiples órganos.

#### 5.1.2 Epidemiología

Aunque sería deseable tener datos fiables, la prevalencia real de la enfermedad celíaca es desconocida. Los estudios de cribado dirigidos a establecerla manejan prevalencias serológicas en torno al 1% e histológicas de 0.6%. Existe no obstante mucha variabilidad entre razas, etnias o geográficas. Se cree que la mayor parte de los



pacientes con enfermedad celíaca están sin diagnosticar (efecto iceberg), al ser en el adulto un cuadro clínico poco específico.

La mejora de los métodos diagnósticos y del “awareness” o alerta para su detección hacen que su prevalencia sea creciente. Como ejemplo, el mayor estudio de largo seguimiento realizado en la cohorte de Olmsted County (Minnesota) a lo largo de 60 años ha establecido un aumento de prevalencia de más del 8% al año debido a estas mejoras.

Por el contrario, en los últimos tiempos el diagnóstico indiscriminado de enfermedad celíaca en pacientes con síntomas compatibles (principalmente superponibles a la patología funcional digestiva) pero sin criterios diagnósticos acordes a las guías de práctica clínica, hace que en ciertos estratos de pacientes la falsa prevalencia de EC sea anormalmente elevada. Un paciente con síntomas digestivos que responde a la retirada del gluten no es ni mucho menos un paciente con enfermedad celíaca, al menos según los criterios y evidencias actuales.

La enfermedad celíaca del adulto, que no corresponde a su forma clínica clásica como veremos, se diagnostica ya más frecuentemente que en niños. El 70% de los nuevos casos de EC son mayores de 20 años y el rango de edad más frecuente es entre la cuarta y sexta década de la vida.

## UNIDAD 5.2: Criterios diagnósticos de la EC

El diagnóstico de certeza de EC se apoya en tres pilares: sospecha clínica, serología positiva e histología compatible. Como veremos, para llegar desde una clínica de sospecha o grupo de riesgo a un diagnóstico histológico, la positividad serológica es clave, y de ahí que debamos tener claro cómo solicitar e interpretar un test serológico adecuado. Sobre esto versa la recomendación “no hacer” sobre la que desarrollamos esta unidad.

### 5.2.1 Sospecha clínica: ¿Quién debe ser testado para EC?

Dado que el cribado poblacional no está actualmente justificado, los métodos diagnósticos de cribado activo se han de dirigir a dos grupos de pacientes de riesgo:



### Riesgo por condiciones asociadas:

Ciertas enfermedades tienen una prevalencia mayor y en ocasiones fisiopatológicamente asociada a la enfermedad celíaca. Las más frecuentes como indicación de cribado son:

- Dermatitis herpetiforme
- Diabetes tipo I
- Déficit selectivo de IgA
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Colitis microscópica
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Hepatitis autoinmune
- Psoriasis
- Lupus
- Antecedentes familiares en primer grado de EC

En todos estos pacientes debe hacerse un cribado por serología y/o biopsia duodenal (ver más adelante).

### Riesgo por síntomas compatibles (del adulto):

La presentación clásica (diarrea malabsortiva) es poco frecuente en el adulto, por lo que debemos de indicar un cribado serológico +/- biopsia según una amplia esfera de síntomas, muchos de ellos superponibles a los de un trastorno funcional alto (dispepsia) o bajo (intestino irritable). En la siguiente gráfica resumimos esta esfera de síntomas:

Figura 5.1: Síntomas actualmente aceptadas para la prueba de la enfermedad celíaca que incluyen condiciones clásicas y no clásicas



Fuente: Adaptado de Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. "Celiac Disease". Mayo Clin Proc. 2019

Otros síntomas o enfermedades que nos pueden de llevar a tener en mente la EC como posible causante son: Hemosiderosis pulmonar, nefropatía IgA, pancreatitis aguda o crónica sin otra causa, abortos recurrentes, menarquia tardía o menopausia precoz, epilepsia, trastornos cognitivos, cefaleas o migrañas no explicadas, trastornos del ánimo y muchos otros, todo ello siempre que no exista una explicación más plausible.

### 5.2.2 Serología como cribado y su interpretación

Basados en la fisiopatología autoinmune de la EC, actualmente se disponen de los siguientes anticuerpos como marcadores serológicos, que **siempre deben determinarse bajo una dieta con gluten activa**:

- **Anti-transglutaminasa tisular 2 IgA:** Son los más comúnmente utilizados, al combinar alta sensibilidad y especificidad con objetividad y perfil cuantitativo de la técnica de determinación (ELISA)
- **Anti-transglutaminasa tisular IgG:** De utilidad en pacientes con déficit selectivo de IgA, condición que presenta más frecuencia entre los pacientes celíacos
- **Anti-endomisio IgA:** Son los más específicos, pero al determinarse por inmunofluorescencia son menos objetivos y semicuantitativos, indicándose solo como prueba confirmatoria cuando los títulos de antitransglutaminasa no son muy elevados.
- **Anti-gliadina deamidada IgG e IgA:** Se dirigen contra los péptidos deaminados durante la digestión de la gliadina. Aunque son determinados de forma cuantitativa por ELISA, tienen una menor sensibilidad y especificidad que el resto. Hoy en día solo son de utilidad en menores de 2 años por su posible positividad precoz respecto al resto.

Prueba serológica	Sensibilidad (rango descrito) (%)	Especificidad (rango descrito) (%)	Valor predictivo positivo* (%)	Valor predictivo negativo* (%)
<b>INMUNOGLOBULINA A FRENTE A LA TRANSGLUTAMINASA TISULAR</b>				
EMA	85 (57-100)	90 (47-94)	18	99
IgA anti-tTG	98 (78-100)	98 (90-100)	72	99
IgG anti-tTG	70 (45-95)	95 (94-100)	42	99
<b>ANTICUERPOS ANTIGLIADINA</b>				
AGA IgA	85 (57-100)	90 (47-94)	18	99
AGA IgG	85 (42-100)	80 (50-94)	31	99
IgA anti-DGP	88 (74-100)	95 (90-99)	44	99
IgG anti-DGP	80 (63-95)	98 (90-99)	68	99

\*Asume una prevalencia preprueba del 5%.  
AGA, anticuerpos antigliadina; DGP, péptido desamidado; EMA, anticuerpo antiendomisio; tTG, transglutaminasa tisular.

Fuente: adaptación de Benjamin Lebwohl y Peter H.R. Green. "Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease", 11th edition 107, 1736-1755

### 5.2.3 Biopsia duodenal

Sin abundar mucho en este tema por no ser el objetivo de la recomendación, en el adulto se requiere como normal general una biopsia duodenal confirmatoria en pacientes con serología compatible. De nuevo **han de tomarse bajo dieta habitual con gluten (de al menos 3 gramos al día)**

La lesión histológica se puntúa según la clasificación Marsh-Oberhuber en 3 escalones, desde enteritis linfocítica (Marsh 1) hasta atrofia completa (Marsh 3c).





### 5.2.4 Estudio genético

Más del 90% de pacientes con EC tiene HLA DQ2 con haplotipos patológicos. El resto corresponde al heterodímero minoritario DQ8. La interpretación genética de alelos patológicos de ambos heterodímeros es compleja y debe realizarse por especialistas habituados a su interpretación.

Dado que la población general es portadora en un 30-35% de heterodímeros de HLA de riesgo de celíaca (DQ2 o DQ8), no se recomienda el cribado por su determinación, y solo ha de emplearse desde una consulta específica de Gastroenterología cuando existen dudas diagnósticas o el paciente no quiere reiniciar la ingesta de gluten para tomar biopsias.

### 5.2.5 Determinaciones especiales tisulares

En caso de dudas diagnósticas en una consulta de gastroenterología más especialmente dedicada a la EC, puede realizarse la determinación de linfocitos gamma-delta intraepiteliales mediante citometría de flujo de la biopsia duodenal, o estudiar los depósitos IgA en las mismas, como alternativa más frecuente cuando la serología no es compatible, las biopsias no muestran histología avanzada (Marsh 1 o 2) pero existe sospecha clínica y se es portador de HLA de riesgo.

## UNIDAD 5.3: Visión en conjunto de los métodos diagnósticos: regla "4 de 5"

En el año 2010 basados en los métodos diagnósticos, clínica y respuesta a dieta sin gluten, los doctores Catassi y Fasano propusieron una regla simplificada como ayuda a la interpretación de todo el proceso diagnóstico, conocida como regla "4 de 5". Según esta aproximación, el diagnóstico de EC es muy probable si se cumplen 4 de las siguientes 5 condiciones:

- Síntomas típicos de enfermedad celíaca: refiriéndose a típicos para el rango de edad.
- Serología positiva
- Genotipo HLA DQ2 o DQ8 de riesgo



- Biopsia compatible: Marsh-Oberhuber 3, Marsh-Oberhuber 1-2 con anticuerpos positivos o Marsh-Oberhuber 1-3 con depósitos IgA
- Respuesta a dieta sin gluten, preferiblemente demostrada por normalización de anticuerpos +/- histológica

Aunque esta regla es aplicable en la mayoría de casos, no es todo tan sencillo, y debemos de conocer ciertas circunstancias en las que los criterios diagnósticos no están tan claros.

#### **UNIDAD 5.4: Situaciones especiales en el diagnóstico**

En el contexto del paciente adulto es de especial relevancia **mantener la secuencia adecuada de sospecha clínica, serología y biopsia, siempre y cuando se hayan descartado diagnósticos alternativos**. Por ejemplo, en todo paciente con anemia ferropénica no hemos de obviar las endoscopias alta o baja, en pacientes con alteración del hábito intestinal haremos estudios adaptados a la edad y sospecha probable... etc.

No obstante, hay que conocer ciertas limitaciones o excepciones en la secuencia clínica-serología-biopsia. Enumeramos los más habituales.

#### **FALSOS NEGATIVOS SEROLÓGICOS:**

Si bien se establecen la determinación de anti-transglutaminasa IgA como el estándar serológico, hay ciertas situaciones en que podemos obtener falsos negativos:

- Déficit selectivo de IgA: Presente en el 2-3% de los pacientes con EC. Emplear los isotipos IgG de cualquiera de los anticuerpos nombrados
- Niños menores de 2 años: utilizar anti-gliadina deamidada IgG
- Lesión histológica sin atrofia (Marsh 1 y 2)
- Consumo escaso o nulo de gluten: confirmar siempre que el paciente está con dieta normal, idealmente al menos 3g de gluten al día (una rebanada de pan contiene en torno a 2g). Esta circunstancia evidentemente también es causa de falso negativo histológico



## NECESIDAD DE BIOPSIAS DUODENALES INCLUSO CON SEROLOGÍA NEGATIVA

Según la reciente guía europea de práctica clínica, en el adulto las siguientes situaciones requieren de biopsia como parte del cribado EC y no solo de serología, dado que pueden existir otras patologías distintas a la enfermedad celíaca concomitantes o el resultado de la serología puede ser erróneo:

- Diarrea crónica no hemática
- Diarrea con datos de malabsorción, especialmente pérdida de peso
- Anemia ferropénica en ausencia de otras causas
- Síntomas gastrointestinales con historia familiar de EC
- Síntomas familiares en pacientes con otra enfermedad autoinmune o déficit selectivo de IgA
- Dermatitis herpetiforme demostrada por biopsia cutánea
- Pacientes que realizan cápsula endoscopia y se encuentra atrofia villositaria
- Ostomía (íleo o colostomía) con alto débito.

En el resto de casos (pacientes con síntomas o enfermedades de riesgo referidos previamente) debe realizarse primero la serología y si es compatible tomar biopsias duodenales.

### IMITADORES HISTOLÓGICOS DE EC:

Hay múltiples condiciones, muy frecuentes en la población general, que cursan con mayor infiltración intraepitelial linfocitaria (enteritis linfocítica o Marsh-Oberhuber 1) sin alteración de la arquitectura duodenal (sin hiperplasia ni atrofia). Es de especial frecuencia la infección por H pylori, por lo que se recomienda en casos de Marsh 1 testar siempre este microorganismo por los métodos habituales. Resumimos las condiciones más frecuentes que se han relacionado con linfocitosis intraepitelial:

- Gastroduodenitis por H pylori
- Enfermedad ulcerosa péptica
- Fármacos (AINEs, IBPs)



- Hipersensibilidades alimentarias
- Infecciones intestinales (víricas, giardiasis...)
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Enfermedades o desregulaciones autoinmunes
- Inmunodeficiencia común variable
- Enfermedad injerto contra huésped
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Intestino irritable
- Síndrome de asa ciega
- Sensibilidad al gluten no celíaca
- Colitis microscópica

A su vez existen otras muchas enfermedades que imitan enfermedad celíaca con atrofia villositaria en la biopsia, menos frecuentes y sobre las que no abundaremos, tan solo destacar el caso clásico de los fármacos ARA-II (olmesartan y losartan). Para más detalles referirse a las guías de práctica clínica que aportamos en la bibliografía.

#### **IMITADORES CLÍNICOS CON RESPUESTA RETIRADA DE GLUTEN: SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA (SGNC):**

La SGNC se caracteriza por síntomas típicos de intestino irritable y de manifestaciones extraintestinales variadas, que ocurre transcurridas entre horas y días de la ingesta de gluten, que desaparecen al retirar el gluten y que reaparecen al re-introducirlo.

No existen actualmente unos criterios diagnósticos establecidos, pero se cree que su prevalencia sea al menos de 10 veces más que la EC. Tampoco se sabe la causa, aunque se sospecha que otros componentes de dichos cereales como los inhibidores de amilasa-tripsina (ATIs) o los fructanos estén involucrados. No parece tener una base hereditaria, riesgo de neoplasia o malabsorción ni clara asociación con procesos autoinmunes.

Es un requisito indispensable antes de diagnosticar esta entidad el descartar una EC real o alergias al trigo, con el paciente bajo una dieta normal con gluten.



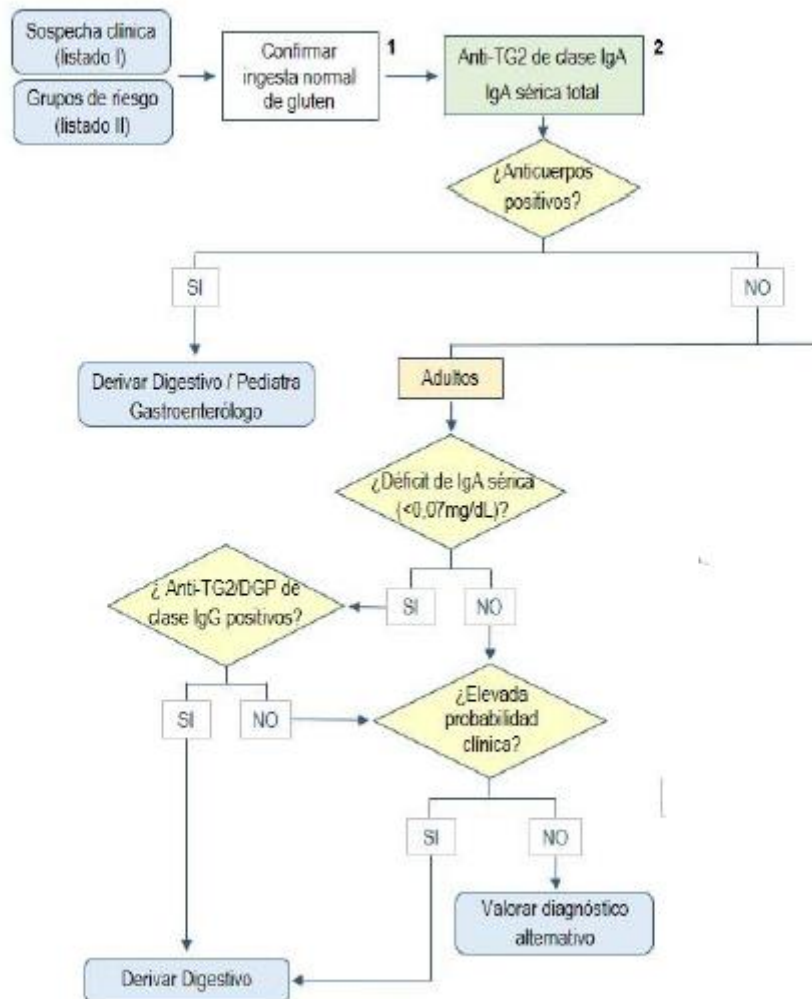
Curiosamente se ha descrito una positividad del 50% de estos pacientes a anticuerpos anti-Gliadina IgG, lo que puede ser una muestra más de la falta de especificidad de este marcador.

### **UNIDAD 5.5: Hacia la protocolización del diagnóstico precoz de EC: protocolo ministerial de 2018**

Ante la heterogeneidad clínica derivada de sus características sistémicas, dificultad y variabilidad diagnóstica, prevalencia poblacional y necesidad de una detección precoz para ofrecer seguimiento y cuidados adecuados a estos pacientes, en 2018 un grupo de trabajo formado por profesionales de las diferentes especialidades involucradas estableció un documento de consenso sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EC, centrado en estrategias de consenso para la detección precoz principalmente desde un entorno de Atención Primaria pero también desde consultas específicas.

Este documento se incluye en los materiales del curso, pero queremos destacar el principal algoritmo de diagnóstico precoz que debe utilizarse en Atención Primaria, basado en anticuerpos anti-transglutaminasa, junto con la detección en un mismo paso de niveles totales de IgA.

## ALGORITMO I. Secuencia de actuación diagnóstica de la EC en Atención Primaria



Fuente: "PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD CELÍACA" Ministerio de Sanidad, 2018

También establece síntomas y grupos de riesgo que nos indican a qué pacientes debemos ofrecer un cribado al menos serológico. Mostramos aquí los grupos de riesgo planteados (ver apartado previo sobre ello) y animamos a consultar la tabla del documento con los múltiples síntomas intestinales y extraintestinales asociados que pueden requerir un diagnóstico precoz de enfermedad celíaca.

## Listado II. Grupos de riesgo para la enfermedad celíaca

Familiares asintomáticos con un miembro de la familia de primer grado (padres, hijos o hermanos) con diagnóstico confirmado de enfermedad celíaca.

Pacientes con enfermedades asociadas:

<i>Enfermedades autoinmunes y otras inmunopatías:</i>	<i>Trastornos neurológicos y psiquiátricos:</i>	<i>Otras asociaciones:</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus tipo I.</li> <li>• Tiroiditis autoinmune.</li> <li>• Déficit selectivo de IgA.</li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal.</li> <li>• Síndrome de Sjögren.</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico.</li> <li>• Enfermedad de Addison.</li> <li>• Nefropatía por IgA.</li> <li>• Hepatitis crónica autoinmune.</li> <li>• Cirrosis biliar primaria.</li> <li>• Artritis reumatoide.</li> <li>• Psoriasis, vitiligo y alopecia areata.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía progresiva.</li> <li>• Síndromes cerebelosos.</li> <li>• Demencia con atrofia cerebral.</li> <li>• Leucoencefalopatía.</li> <li>• Epilepsia con calcificaciones.</li> <li>• Esquizofrenia.</li> <li>• Neuropatía periférica o ataxia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Down (12%).</li> <li>• Síndrome de Williams.</li> <li>• Síndrome de Turner.</li> <li>• Fibrosis quística.</li> <li>• Enfermedad de Hartnup.</li> <li>• Cistinuria.</li> <li>• Colitis microscópica.</li> <li>• Cardiomiopatía.</li> <li>• Fibromialgia.</li> </ul>

Fuente: "PROTOCOLO PARA EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD CELIACA" Ministerio de Sanidad, 2018

## UNIDAD 5.6: Conclusiones

La enfermedad celíaca, si bien clásicamente tiene unos criterios establecidos, se manifiesta en el adulto de forma muy variable y poco específica tanto a nivel intestinal como extraintestinal. La secuencia diagnóstica de sospecha clínica o grupo de riesgo / serología / histología no es siempre congruente o aplicable, y debemos conocer las excepciones o situaciones especiales.

Se ha establecido por consenso y basados en la optimización del rendimiento diagnóstico, que una estrategia adecuada de cribado en pacientes con síntomas o factores de riesgo es la determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa IgA junto con niveles totales de IgA en un mismo paso, y no otro tipo de anticuerpos (en especial no los antigliadina).

Basados en las recientemente actualizadas guías de práctica clínica que aportamos, se confirmar la recomendación **“NO UTILIZAR LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgA, NI IgG ANTIGLIADINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA”**

Este manual va acompañado de audiovisuales y diapositivas.



## UNIDAD 5.7: Caso clínico

Mujer de 38 años sin hábitos tóxicos. No refiere antecedentes familiares de interés. Auxiliar de clínica veterinaria. Antecedente de anemia ferropénica leve achacada a menstruación que trata con hierro oral perimenstrual. Sobrepeso con IMC 30. Rinitis alérgica de predominio estival.

Acude por hinchazón crónica, que refiere desde la adolescencia, con temporadas de tendencia a la diarrea. También ardor epigástrico y reflujo desde hace tres años, que ha empeorado coincidiendo con mayor sobrepeso y estrés.

Se hizo una determinación de IgE y algún tipo de analítica de alergias alimentarias en un centro privado y salen alterados. Aporta test de un laboratorio privado de IgG específica a un amplio panel de alimentos, entre los que se encuentran: variados frutos secos, pescado azul, cordero y varios cereales.

Acude para valorar alergia a alimentos porque esta temporada primaveral tiene más tendencia a la diarrea, con 4 deposiciones diarias desde hace mes y medio.

Basado en el estudio de intolerancias que ha realizado, desde hace 3 meses ha retirado varios frutos secos, el gluten y la lactosa, con mejoría moderada especialmente de la hinchazón, pero no de la diarrea.

En la exploración física presente leve aumento de perímetro abdominal con discreto timpanismo sin dolor ni masas. A la auscultación ruidos abdominales moderadamente aumentados que confirma suele escuchar más últimamente.

### **1- ¿Qué aproximación inicial de pruebas diagnósticas podemos plantear en esta paciente? ¿Qué nos aportan los estudios que ha realizado?**

Respuesta: Se trata de una paciente con clínica variada y poco específica, habitual en consulta de Medicina de Familia o Gastroenterología.

La clínica de hinchazón y diarrea intermitente con empeoramiento reciente a la edad de la paciente plantea varios diagnósticos diferenciales, desde los infecciosos a los





inflamatorios crónicos (enfermedad inflamatoria intestinal), patología funcional (intestino irritable con predominio de diarrea) y por supuesto la enfermedad celíaca.

Como habitualmente se hace, precisa de una analítica con valores bioquímicos generales, pruebas hepáticas, perfil lipídico, función renal e iones, estado de la anemia, perfil férrico y vitamínico. Estado de función tiroidea (TSH). Marcadores de inflamación (PCR, VSG) y hemograma completo.

También estudios de heces que incluyan bacterias, parásitos, calprotectina fecal y sangre oculta en heces, dentro del estudio de diarrea crónica.

Por su clínica de ardor epigástrico puede ser de interés testar H pylori por antígeno en heces o test del aliento.

Por supuesto es el momento indicado para un diagnóstico diferencial de enfermedad celíaca, teniendo en cuenta el perfil de síntomas, dentro de la esfera de la presentación en el adulto (aparte de presentar cierta clínica desde la adolescencia, con ferropenia crónica achacada a origen ginecológico).

Con su edad y ausencia de antecedentes familiares o personales de riesgo, en un primer paso no estaría indicada la endoscopia alta o baja al menos hasta ver dicha analítica y la evolución clínica.

Los test de que aporta tienen un valor nulo. Por un lado la IgE total en alguien con rinitis alérgica conocida es totalmente inespecífica. También ha realizado test de IgG a alimentos múltiples. Este tipo de test, indicados y realizados en múltiples ámbitos (laboratorios, farmacias, centros nutricionales o estéticos...) no tienen validez puesto que la presencia de IgG a un alimento significa tan solo exposición al mismo, incluso tolerancia. Este tipo de estudios conduce a restricciones alimentarias inapropiadas, con consecuencias nutricionales. Varias sociedades científicas de la especialidad se han pronunciado y elaborado documentos para su regulación y limitación.

**Evolución:** Realizamos los estudios referidos destacando:

- Ferropenia leve, con ferritina de 15, Hemoglobina de 11.8 (dentro de sus valores habituales), normocítica normocroma. Déficit moderado de B12. En el perfil hepático leve hipertransaminasemia con ALT y AST dos veces al valor alto



de la normalidad. Presenta un perfil de hipotiroidismo leve y una hiperlipemia mixta leve.

- En la microbiología (parásitos) de heces aparece una PCR positiva para Giardia, calprotectina fecal de 200 (normal hasta 50), sangre oculta negativa.
- Se hace un test de antígeno H pylori en heces con preparación adecuada que resulta positivo.
- Para diagnosticar la enfermedad celíaca se realiza la determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa IgA y antigliadina IgA. Los primeros resultan normales y los segundos elevados el doble del límite de la normalidad.

## 2- ¿Cómo interpretamos la serología de nuestra paciente?

Respuesta: Como sabemos, tanto el perfil indicado como la forma de hacer la determinación son incorrectos y aportan información nula o confusa.

La paciente, debido al pseudo-test de intolerancias, ha retirado el gluten de la dieta, por lo que la determinación de anticuerpos es inválida. Si sabemos del subóptimo rendimiento diagnóstico de los antigliadina, podemos pensar que estamos ante una paciente no celíaca, con una infestación por Giardias y achacar sus síntomas a ello.

**Evolución:** Se realiza tratamiento de la Giardiasis habitual, con normalización de la PCR en heces dos meses después. También una ecografía que muestra esteatosis hepática, por lo que achaca la hipertransaminasemia a un origen metabólico (sobrepeso, hiperlipemia...).

Tras una primera tanda de erradicador de H pylori con pauta OCAM-14, el test de antígeno en heces dos meses después es negativo.

Se repite la calprotectina fecal a los 2 meses de los tratamientos, normalizada.

La paciente viene a recoger los resultados refiriendo mejoría del ardor, de la diarrea, con dos deposiciones al día algo blandas (Bristol 5-6), mucho menos peristaltismo abdominal. Sin embargo persiste cierto distrés postprandial y también la hinchazón a pesar de haber restringido todos los frutos secos, soja, pescado azul, trigo, cebada, centeno, avena, marisco, cordero, cerdo, lactosa, fructosa y sorbitol por su cuenta siguiendo las recomendaciones del test alimentario.



Por tanto, refiere que ha vuelto a sus molestias digestivas basales previas al empeoramiento reciente.

### **3- ¿Cómo interpretamos la mejoría parcial? ¿Estaría indicado un estudio genético DQ2 y DQ8? ¿Estaría indicado un estudio endoscópico?**

Respuesta: La clínica deposicional probablemente era dependiente de la infestación por Giardia y el ardor epigástrico puede interpretarse como que ha mejorado tras erradicar H pylori.

Sin embargo persiste sintomática, volviendo a una línea basal de molestias crónicas persistentes.

Un estudio genético sin haber hecho el cribado adecuado de EC no está indicado. La interpretación del resultado de haplotipos de riesgo es compleja y puede dar lugar a confusión con cualquier resultado.

Se podría plantear estudio endoscópico alto o bajo por persistencia clínica, pero hemos de tener en cuenta que el descarte serológico de enfermedad celíaca no se ha realizado.

**Evolución final:** Repasamos la evolución diagnóstica y de acuerdo con la estrategia de diagnóstico de enfermedad celíaca reiniciamos una dieta normal con gluten, insistiendo en que coma al menos dos rebanadas de pan al día y a los 3 meses solicitar el cribado serológico. Dicho cribado muestra:

- Anticuerpos IgA antitransglutaminasa tipo 2 normales.
- IgA total indetectable.

De nuevo, tras haber repasado la estrategia vigente de diagnóstico, solicitamos antitransglutaminasa IgG, con un valor de 5 veces el límite alto de la normalidad.

Bajo dieta normal solicitamos gastroscopia con biopsias duodenales. La imagen endoscópica corresponde a un agrietamiento y nodularidad duodenal con aspecto festoneado (figura 5.2). Tomamos biopsias según protocolo (3 a 4 de segunda porción

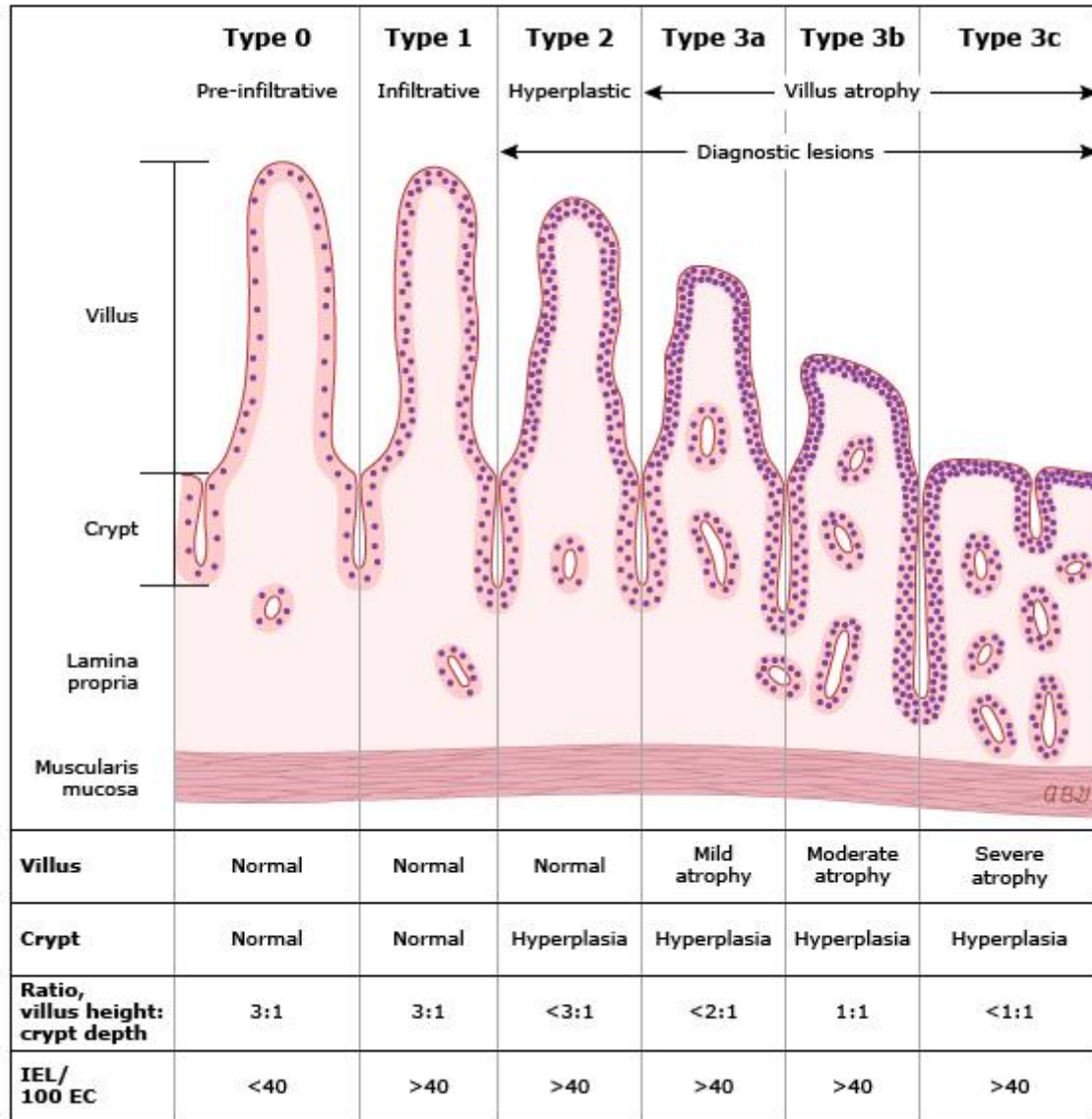
y dos adicionales en bulbo en botes separados). El informe anatomopatológico confirma una atrofia villositaria inicial (Marsh-Overhuber 3a) estadio considerado diagnóstico de EC (figura 5.3).

**Figura 5.2: Endoscopia duodenal bajo inmersión hídrica (“underwater”) Fisurización y festonización (“scalloping”) sugestivos de atrofia villositaria**



Fuente: Lebwohl B, Rubio-Tapia A. *Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. Gastroenterology.* 2021 Jan;160(1):63-75.

Figura 5.3: Interpretación y umbrales diagnósticos de biopsias duodenales para enfermedad celíaca



(IEL/100 EC: Linfocitos intraepiteliales por 100 enterocitos).

Fuente: UptoDate adaptado a partir de Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102:330.

La paciente inicia dieta sin gluten desde la consulta de gastroenterología. Ente la primera visita, las diferentes pruebas diagnósticas y tratamientos han transcurrido 10 meses.

Se ha puesto en contacto con la federación de celíacos de la comunidad para resolver dudas de manejo y otras recomendaciones (contaminaciones cruzadas, ingesta



inadvertida de gluten en medicamentos o productos de aseo...). Es seguida de forma semestral en la consulta de gastroenterología que programa el control serológico, de biopsias, vitamínico y nutricional, con evolución favorable.

En cuanto a su patología tiroidea se ha evaluado en consulta de Endocrinología, presentando antiTPO positivos. Inicia levotiroxina.

En consulta de Hematología se le han dado recomendaciones y seguimiento acerca de su déficit selectivo de IgA, incluyendo manejo de vacunaciones específico para estos casos.

### **Interpretación global del caso y comentario final:**

La enfermedad celíaca en el adulto presenta una variedad de síntomas poco específicos respecto a los clásicos de la infancia. Esta es la presentación más habitual hoy en día, y nuestros pacientes a menudo acudirán con normopeso o incluso sobrepeso, como es el caso.

Se asocia a otras enfermedades autoinmunes, como es el hipotiroidismo autoinmune de nuestra paciente.

El déficit selectivo de IgA es la inmunodeficiencia humoral más frecuente, con una prevalencia de entre el 1/100 al 1/1000. En pacientes con enfermedad celíaca asciende hasta el 3% y es causa habitual de un falso negativo serológico si no se han solicitado niveles totales de IgA, como acuerda el protocolo diagnóstico vigente.

Así mismo, los déficits de IgA han dado en esta paciente un aumento de riesgo a infestaciones duodenales, caso típico de la giardiasis, más teniendo en cuenta un entorno de riesgo (contacto con animales) de la paciente.

Las alteraciones del microbioma intestinal que ocurre en infestaciones o sobrecrecimientos por déficits humorales, la presencia de H pylori y la propia enfermedad celíaca son factores confluyentes en el déficit de B12 que presenta, aparte de en su diversidad clínica. Lo mismo ocurre con la ferropenia probablemente multifactorial.



La hipertransaminasemia puede ser achacable a la enfermedad celíaca, pero el componente metabólico es otro factor, y ha de realizarse el despistaje habitual vírico, autoinmune, etc...

En cuanto a los anticuerpos antigliadina, han sido otro factor confusor en nuestro caso, puesto que su bajo rendimiento diagnóstico ni confirma ni descarta en un primer cribado la enfermedad celíaca. Su interpretación como falso positivo en ausencia de antitransglutaminasa IgA puede haber llevado a apoyar la ausencia de enfermedad celíaca y a haber dirigido el diagnóstico solo a la giardiasis.

Lo mismo ha ocurrido con los test de intolerancias alimentarias, tan de moda, que han ocasionado a la paciente restricciones dietéticas innecesarias, en alguien ya de por sí con déficits vitamínicos. La desesperación de los pacientes con clínica funcional digestiva crónica muchas veces les acaba llevando a opciones diagnósticas y de tratamiento incorrectas, por hacer “lo que sea” con tal de mejorar.

En resumen, conocer la variabilidad de síntomas y las enfermedades asociadas a EC, así como seguir el protocolo diagnóstico inicial adecuado de anticuerpos antitransglutaminasa IgA junto con la determinación de IgA total bajo dieta con gluten, evita diagnósticos incorrectos y, como suele ocurrir, retardos en la detección y tratamiento de una EC real.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Benjamin Lebwohl y Peter H.R. Green. Celiaquía. “*Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease*”, 11th edition 107, 1736-1755. Enlace Clinical Key a través de Biblioteca Astursalud: <https://www-clinicalkey-es.bvgcsalud.a17.csinet.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491139492001074>
- [2]. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023 Jan 1;118(1):59-76. doi: 10.14309/ajg.0000000000002075



- [3]. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019 Jun;7(5):583-613. doi: 10.1177/2050640619844125
- [4]. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. Am J Med. 2010 Aug;123(8):691-3. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.02.019
- [5]. “Protocolo para el diagnóstico precoz de enfermedad celíaca” Ministerio de Sanidad, 2018.  
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiarquia/enfermedadCeliaca.pdf>