



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“EFICACIA DEL USO DE OCTREÓTIDA PARA LA PREVENCIÓN DE LA
PANCREATITIS POST-CPRE EN PACIENTES CON SÍNDROME ICTÉRICO DEL
SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

P R E S E N T A

DR. JUAN RICARDO MENDIOZA CONTRERAS

ASESOR DE TESIS:

DR. JAVIER GARCÍA ÁLVAREZ



México, Distrito Federal a 25 de Julio del 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

**DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
JEFE DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA**

**DR. JAVIER GARCÍA ÁLVAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
DE CIRUGÍA GENERAL UNAM**

**DR. JAVIER GARCÍA ÁLVAREZ
ASESOR DE TESIS**

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por su apoyo y amor incondicional.

*A todos mis maestros, en especial al Dr. Javier García Álvarez,
por su paciencia y comprensión.*

Gracias.

*Dr. Juan Ricardo Mendioza Contreras
Cirujano General, Julio 2013.*

TITULO

**“EFICACIA DEL USO DE OCTREÓTIDA PARA LA PREVENCIÓN
DE LA PANCREATITIS POST-CPRE EN PACIENTES CON
SÍNDROME ICTÉRICO DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”.**

No. De Registro: HJM-2201/12-R.

ÍNDICE

Título	4
Fundamento Teórico	6
Justificación	14
Planteamiento del Problema	14
Objetivos	15
Metodología	16
Hipótesis	19
Análisis Estadístico	19
Resultados	20
Discusión y Conclusiones	25
Referencias Bibliográficas	26
Anexos:		
Apéndice 1. Cuestionario	30
Apéndice 2. Consentimiento informado	32
Apéndice 3. Ficha técnica: Octreótida (Proclose®)	35
Apéndice 4. Estadística en SPSS®	38

FUNDAMENTO TEÓRICO

Existen muchos elementos ambiguos en las definiciones de la terminología asociada con pancreatitis aguda a pesar de los consensos obtenidos hasta la fecha desde las conferencias internacionales de Marsella (1963), Cambridge (1983), Marsella (1984), Marsella-Roma (1988) y Atlanta (1992), así como los de Japón (1987) y los de la Sociedad Británica de Gastroenterología (1998).⁽¹⁾

Pancreatitis post-CPRE se define como la pancreatitis aguda (PA) que se ha desarrollado de novo posterior a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), sin embargo, un aumento transitorio de las enzimas pancreáticas en suero puede ocurrir en hasta el 75% de los pacientes posterior a una CPRE sin que esto signifique necesariamente la presencia de PA.⁽⁹⁾ Por lo que la mayoría de los países (a excepción de Japón)⁽¹⁾ se basan en las guías del consenso propuesto por Cotton et. al. en 1991, en el cual se define a la Pancreatitis post-CPRE como la presencia de un nuevo dolor abdominal del tipo pancreático asociado a un aumento en la concentración de amilasa sérica de al menos tres veces sobre su valor normal 24 horas después de una CPRE y con dolor lo suficientemente severo como para requerir el ingreso al hospital o para extender su tiempo de estancia hospitalaria. Que aun que se reconoce que existen varios problemas asociados con la misma, como la falta de criterios estandarizados sobre el momento ideal para la toma muestra sanguínea,^(2,5) también es utilizada para clasificarla como leve, moderada o severa.⁽⁵⁾

La pancreatitis es la complicación más común de la CPRE, con tasas que varían del 1 al 40%, con una tasa promedio de alrededor del 5%.⁽¹²⁾ Mediante el uso de la definición de Cotton, la incidencia de la Pancreatitis post-CPRE en un meta-análisis de 21 estudios

prospectivos fue de aproximadamente 3.5%, pero varió ampliamente (1.6%-15.7%) dependiendo sobretodo de la selección de pacientes.⁽⁹⁾ La incidencia mundial de la Pancreatitis post-CPRE diagnóstica y terapéutica es del 0.4-1.5% y del 1.6-5.4% respectivamente. La Pancreatitis post-CPRE grave inducida por la CPRE diagnóstica es del 0.4-0.7%. Los procedimientos endoscópicos que inducen pancreatitis más frecuentemente son la esfinterotomía endoscópica (EE) y la dilatación papilar endoscópica con balón (DPEB). El riesgo de PA asociada a DPEB es alta en comparación con la que se asocia a la EE (RR 1.98, IC 95% 1.35-2.90)⁽²⁾.

Por otro lado, en Japón –uno de los países que más realiza endoscopias-, se reporta una incidencia de Pancreatitis post-CPRE del 1.1%, con 0.8% para la diagnóstica y 1.9% para la terapéutica, así como Pancreatitis post-CPRE grave en el 0.07% en el caso de la CPRE diagnóstica y 0.1% con la terapéutica. Reportando una tasa de mortalidad global del 0.007% y del 0.02% cuando los casos se limitaron a CPRE terapéutica.^(1,2) En México se ha descrito que la Pancreatitis post-CPRE ocupa del 5-20% de los todos los casos de PA en general.⁽¹⁹⁾ En un estudio publicado en el 2012, Romero et. al. reportaron de un total de 1,308 procedimientos 601 (46%) casos de hiperamilasemia y 78 (6%) casos de Pancreatitis post-CPRE, en una población que en su mayoría fueron mujeres (57.1%), en edad promedio de 64 años, cuyo principal hallazgo fue la coledocolitiasis (28.2%, resuelta en el 80% de los casos) y en donde el principal tratamiento fue la EE, seguida de la extracción de litos y la colocación de prótesis.⁽²⁰⁾

Los factores identificados que colocan a los pacientes en un riesgo relativamente mayor son acumulativos e incluyen tanto los relacionados con el paciente como los relacionados con el procedimiento. Los análisis multivariados han ayudado a identificar factores independientes asociados con la Pancreatitis post-CPRE que se han encontrado ser

significativos en uno o más estudios los cuales incluyen la edad joven (menores de 60 años de edad), la disfunción del esfínter de Oddi (DEO) (RR 4,09, IC 95%: 3.37-4.96), ser del sexo femenino (RR 2,23, IC del 95% 1.75-2.84), y contar con antecedente de pancreatitis (RR 2,46, IC del 95% 1.93-3.12).^(2, 4, 5, 10, 11) Es difícil determinar si el género femenino es un factor de riesgo independiente ya que la DEO es una condición que se produce casi exclusivamente en las mujeres, sin embargo, las mujeres representan la mayor parte de los casos de Pancreatitis post-CPRE grave o fatal, por lo que cualquier tipo de CPRE es potencialmente riesgosa en este grupo. Por otro lado, a pesar de que el antecedente de Pancreatitis post-CPRE aumenta el riesgo sustancialmente (18-26%), la pancreatitis crónica grave y el cáncer de páncreas confieren cierta inmunidad contra la Pancreatitis post-CPRE, tal vez a causa de la atrofia glandular. Muchos estudios anteriores habían sugerido como factores de riesgo el diámetro del colédoco <1cm y la ausencia de dilatación del mismo, sin embargo, los estudios más recientes han demostrado que no hay influencia independiente. También se ha reportado que los consumidores de alcohol, así como los ex fumadores, tienen un riesgo de 2-3 veces mayor de presentar Pancreatitis post-CPRE.^(4, 10, 11)

La prevención de la Pancreatitis post-CPRE ha sido y sigue siendo un área de investigación activa en curso. Al observar que ciertas poblaciones de pacientes tienen un riesgo significativamente mayor, la identificación de los factores de riesgo relacionados con este procedimiento son consideraciones importantes en la prevención o minimización de la Pancreatitis post-CPRE.⁽⁴⁾ La identificación del mecanismo de lesión y la subsecuente cascada de eventos que conducen a la manifestación clínica de la pancreatitis también ha resultado en el uso de las intervenciones farmacológicas para reducir el riesgo de esta complicación.⁽⁵⁾ Ha habido numerosos agentes farmacológicos

propuestos aun que todos ellos con resultados generalmente mixtos o negativos.⁽⁹⁾ La profilaxis farmacológica de la Pancreatitis post-CPRE está dirigida hacia la interrupción o la mejora de algún aspecto de la cascada inflamatoria que acompaña y potencia la PA.

Teóricamente, la inhibición de la secreción pancreática exocrina podría prevenir la Pancreatitis post-CPRE. La somatostatina y su análogo sintético, la octreótida, son potentes inhibidores de la secreción pancreática. A pesar de que varios estudios han demostrado la eficacia de la somatostatina en la reducción de la tasa de Pancreatitis post-CPRE, la mayoría de los estudios no apoyan el uso rutinario de este medicamento. En un meta-análisis publicado en 2007, Andriulli et al. evaluó 16 ensayos de somatostatina y llegó a la conclusión de que el único efecto estadísticamente significativo de este medicamento es en la reducción de la hiperamilasemia post-CPRE (RR: 0.67, IC 95%: 0.57-0.81).⁽⁷⁾ Sin embargo, cuando uno excluye los estudios pequeños y heterogéneos, la somatostatina administrada en bolo o como infusión por 12hrs esta parece ser eficaz en la prevención de la Pancreatitis post-CPRE con una diferencia de riesgo de 2.1% (95% CI: 0.7-3.6, p=0.004). En el 2000, Andriulli et al. realizaron un meta-análisis de 10 ensayos sobre la prevención de la Pancreatitis post-CPRE y llegaron a la conclusión de que de forma similar a la somatostatina, la octreótida sólo era efectiva en la reducción de la hiperamilasemia post-CPRE y que no redujo la incidencia de Pancreatitis post-CPRE. Sin embargo, dos estudios publicados recientemente informaron un efecto beneficioso de la octreótida para reducir la tasa de Pancreatitis post-CPRE (2% vs 8.9%, p=0.03) y (2.4% vs 5.3%, p=0.046), respectivamente.⁽²²⁾

Meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados han demostrado que la somatostatina es eficaz en la prevención de pancreatitis post-CPRE, pero sólo si se aplica como un bolo de macro dosis o como una infusión prolongada que dure hasta 12hrs después de la

CPRE, mientras que las infusiones más cortas son generalmente ineficaces,^(10,11, 13, 14) presentándose Pancreatitis post-CPRE en mucho menos pacientes que con placebo (3.6% vs 9.6% respectivamente, $p=0.02$).⁽²¹⁾ En un meta-análisis que examina la eficacia de la somatostatina en la prevención de la pancreatitis post-CPRE utilizando exclusivamente estudios controlados con placebo, aleatorizados, homogéneos, más recientes publicados y realizados por investigadores independientes no involucrados en alguno de los estudios analizados. Encontró que la somatostatina administrada en forma de bolo o en infusión durante 12hrs después del procedimiento reduce hasta aproximadamente cuatro veces las tasas de Pancreatitis post-CPRE (RRR del 75.8%). Esta reducción coincide con una reducción en las tasas de ocurrencia de hiperamilasemia, indicando su efecto benéfico sobre la lesión pancreática. Sorprendentemente, cuando se administra como una infusión durante menos de 12hrs, la somatostatina no protegió contra la pancreatitis post-CPRE. Como posible explicación se ha sugerido que la somatostatina cuando se administra como bolo alcanza un nivel pico en un punto crítico del procedimiento, lo que le permite ejercer su efecto protector y evitar la lesión pancreática (este punto crítico pudiera ser la introducción del catéter a la papila); en contraste, una infusión continua de somatostatina falla en alcanzar los niveles pico, lo que conduce a su ineficacia a corto plazo. Sin embargo, la infusión continua a dosis mayores de 750 μg con una duración mínima de 2.5hrs, puede ejercer un efecto persistente que aminora la lesión del tejido pancreático aliviando la inflamación existente. Concluyendo que la somatostatina administrada como bolo o como infusión de 12hrs parecen ser eficaces en la prevención de pancreatitis post-CPRE, siendo el primer caso más aplicable a la práctica clínica. Aun que también concluyen que se requieren más estudios antes de su introducción en la atención de rutina.⁽³⁾

El octreótido, un octapéptido sintético, análogo de la somatostatina y de acción prolongada, ha sido indicado para la regulación de la respuesta inmune inflamatoria y para la supresión de la liberación de citocinas pro-inflamatorias además de su efecto inhibitor sobre la secreción pancreática exocrina. Los efectos anti-inflamatorios del octreótido sugieren que puede ser una opción terapéutica potencial para la PA, ya que puede mejorar las consecuencias perjudiciales de la PA a través de sus efectos supresores sobre la liberación de IL-6 y TNF- α . Se sabe que la aplicación de octreótido a altas dosis dentro de las 48hrs de la aparición de PA puede reducir de manera eficiente el riesgo de desarrollo de PA severa.⁽⁶⁾

La octreótida es otro fármaco que ha sido evaluado por su capacidad para prevenir la Pancreatitis post-CPRE. En general, la evidencia sugiere que la somatostatina reduce la incidencia de Pancreatitis post-CPRE, mientras que la octreótida no. Se ha sugerido que esto es debido a que tienen un efecto diferente en el esfínter de Oddi ya que se cree que la octreótida causa estimulación del esfínter mientras que la somatostatina provoca relajación. Además de que por ser una molécula más pequeña, también pudiera tener una afinidad variable para los diferentes subtipos de receptores de somatostatina⁽²¹⁾.

En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se comparo el efecto de 500 μ g de octreótida administrada 3 veces al día por vía subcutánea comenzando 24 horas antes del procedimiento, con la de un placebo, en pacientes que fueron sometidos a CPRE diagnóstica y/o terapéutica. Reportando una incidencia de Pancreatitis post-CPRE significativamente menor en el grupo de octreótida en comparación con el grupo placebo (2% vs a 8.9%, $p=0.03$). Apoyando el uso de profilaxis con alta dosis de octreótida en la prevención de la pancreatitis post-CPRE.⁽⁸⁾

Las dosis altas de octreotide también pueden prevenir la pancreatitis post-CPRE. La eficacia de ambos fármacos en este contexto aún esta pendiente de ser confirmada por grandes estudios clínicos aleatorizados de alta calidad en el futuro.⁽¹⁵⁾

Según las guías de Tokio del 2010 en lo referente a somatostatina y octreótida, la infusión de larga duración (12hrs) se ha asociado con una disminución de pancreatitis post-CPRE hasta en un 7.7% (95% IC 3.4-12.0%, $p=0.0001$) al igual que para la hiperamilasemia ($p=0.017$). La infusión a corto plazo (menor a 12hrs) no ha mostrado utilidad para ninguna de las dos. El estudio de casos en los que se llevó a cabo la inyección en bolo ($4 \mu\text{g}/\text{kg}$ ó $250 \mu\text{g}$ justo antes de la inserción del catéter o justo después de la CPRE diagnóstica) encontró que la inyección en bolo reduce la pancreatitis post-CPRE en un 8.2% (95 % CI 4.4-12.0%, $p=0.0001$) y de la misma manera la hiperamilasemia ($p=0.001$).⁽²⁾

En ese mismo año la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) en sus guías para la prevención de Pancreatitis post-CPRE no recomendaron la administración profiláctica universal de la somatostatina en pacientes con riesgo promedio sometidos a CPRE. Propusieron que la administración de somatostatina pudiera ser más eficaz mediante la aplicación de dosis en horarios específicos, basado en su efecto sobre la reducción de la secreción pancreática y en la reducción de la reacción inflamatoria de la PA mediante la modulación de la cascada de citocinas y la inducción de apoptosis en células acinares pancreáticas. La somatostatina puede modular la respuesta inmune inflamatoria y el grado de la PA severa a través de los mecanismos de apoptosis probablemente correlacionados con la inducción (activación) del gen Bax proapoptótico, así como la adhesión leucocitaria. Más aún, la somatostatina inhibe de manera dosis-dependiente la secreción de IL-6 inducida por TNF- α , por lo que algunas de las acciones

terapéuticas de la somatostatina en la PA pueden ser mediadas por la reducción de la secreción local de IL-6 en el páncreas. Por otro lado, no recomiendan la profilaxis con octreótida, sin embargo, sugieren que la eficacia de la administración profiláctica de octreótida deben ser evaluada en futuros estudios usando dosis $\geq 0.5\text{mg}$.^(17,18)

La pancreatitis aguda es la complicación más temida de la CPRE. Las cuestiones relacionadas a la selección de los pacientes en mayor riesgo de presentar Pancreatitis post-CPRE y la constitución de un régimen eficaz para la profilaxis contra la Pancreatitis post-CPRE todavía requiere de estudios de alta calidad a gran escala.⁽¹³⁾ Y mientras que la búsqueda del fármaco ideal para la profilaxis de la pancreatitis post-CPRE continua, una estrategia combinada para reducir la Pancreatitis post-CPRE seguirá consistiendo en la identificación de pacientes de alto riesgo, la adopción de técnicas endoscópicas meticulosas y la inserción stent pancreático profiláctico en pacientes de alto riesgo.⁽¹²⁾

La prevención farmacológica ideal de la Pancreatitis post-CPRE debe cumplir con los siguientes tres criterios: 1) ser eficaz en pacientes que corren realmente el riesgo de desarrollar Pancreatitis post-CPRE; 2) que no requiriera la administración prolongada en el período posterior al procedimiento; y 3) ser lo más económico posible para que sea rentable.⁽¹⁶⁾

JUSTIFICACIÓN

Estudiar posibilidades rentables de profilaxis farmacológica que sean practicas, menos costosas y eficaces en la disminución de la incidencia de pancreatitis post-CPRE en los pacientes con síndrome icterico en estudio sometidos a CPRE que permita una practica más segura disminuyendo la morbimortalidad de este procedimiento endoscópico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pancreatitis post-CPRE sigue siendo la complicación grave más frecuente de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y que además se encuentra asociada con una importante morbilidad y mortalidad después del procedimiento. De acuerdo con los conocimientos y la practica actual en nuestro medio, en cuanto a prevención se refiere, la colocación de stents pancreáticos en grupos bien seleccionados de alto riesgo es lo que ha demostrado ser útil. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica forma parte de las herramientas de las que hacemos uso diario en el diagnostico y tratamiento de los pacientes con síndrome icterico en estudio por lo que su realización es bastante frecuente y a pesar de ello no se cuenta con una estadística que nos permita conocer la incidencia de pancreatitis post-CPRE y mucho menos con estrategias de profilaxis farmacológica que cuenten con evidencia científica aplicada a nuestra población y que sean más practicas y menos incomodas para los pacientes como lo es el uso AINE vía rectal del tipo de la indometacina.

OBJETIVOS

Generales:

1. Demostrar la eficacia del péptido sintético de larga duración y análogo de la somatostatina (octreótida) como tratamiento medico profiláctico para la pancreatitis post-CPRE en pacientes con síndrome icterico del servicio de cirugía general del Hospital Juárez de México.

Particulares:

1. Describir la incidencia de pancreatitis post-CPRE en pacientes con síndrome icterico del servicio de cirugía general del Hospital Juárez de México.
2. Estimar la morbilidad y mortalidad de pancreatitis post-CPRE en el servicio de cirugía general del Hospital Juárez de México.
3. Identificar pacientes en grupos de alto riesgo para presentar pancreatitis post-CPRE y comparar nuestros hallazgos con lo reportado por la literatura internacional.
4. Evaluar la eficacia del tratamiento medico profiláctico en los grupos de alto riesgo.
5. Valorar el costo-beneficio de la aplicación del uso rutinario del tratamiento medico profiláctico con octreótida en pacientes del servicio de cirugía general del Hospital Juárez de México con síndrome icterico sometidos a una CPRE.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y ciego en el que se comparó el uso profiláctico de la octreótida contra placebo en pacientes del servicio de cirugía general quienes presentaron diagnóstico de síndrome icterico en estudio y fueron sometidos a una colangiopancreatografía retrograda endoscópica.

Se formaron dos grupos: uno de placebo (A) y uno de intervención (B) cuya asignación fue de forma aleatoria. La intervención fue la administración intra venosa de (500µg) de octreótida en bolo único previo al inicio de la colangiopancreatografía retrograda endoscópica.

A todos los pacientes se les realizó determinación de amilasa y lipasa un día previo a la CPRE y dentro de las primeras 24hrs posteriores a la misma (periodo durante el cual el paciente permaneció en ayuno). Se realizó un cuestionario de sintomatología: 1. dolor abdominal (epigástrico, terebrante y transfictivo) 2. asociado a náusea y/o vómito dentro de las 24hrs subsecuentes a la CPRE (ver anexos - apéndice 1).

Se consideró como pancreatitis post CPRE a la presencia de dolor abdominal asociado a náusea y/o vómito más la presencia de la elevación de amilasa y/o lipasa tres veces por encima de su valor normal de referencia. Todo valor de amilasa ≤ 150 UI/l se consideró normal. Y todo valor de amilasa >150 UI/l pero en ausencia de sintomatología se consideró solamente como hiperamilasemia.

Se registraron las características de la población y los detalles del estudio endoscópico especificando dificultad para la canulación, número de inyecciones al conducto pancreático, tipo de intervención terapéutica (p.ej. esfinterotomía), características de la vía

biliar, impresión diagnóstica, así como definir si el procedimiento fue únicamente diagnóstico o terapéutico.

Tamaño de muestra:

Con un nivel de fiabilidad (t)= 95% (valor estándar de 1.96).

Con una prevalencia estimada de pancreatitis post-CPRE (p)= 2%.

Y con un margen de error (m)= 5% ($\alpha=0.05$).

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2}$$

n= 30

*Con un corte al mes de Julio del 2013 para reporte de resultados preliminares en tesis.

Variables:

Independiente: Aplicación intra venosa de Octreótida (análogo de la somatostatina).

Dependiente: Presencia o Ausencia de pancreatitis post-CPRE (cualitativa ordinal).

Criterios de exclusión y No inclusión: Pacientes con pancreatitis crónica, pancreatitis aguda activa o hiperamilasemia previo a la realización de la CPRE; pacientes alérgicos al octreotide o al medio de contraste; pacientes embarazadas y pacientes que no aceptaron el tratamiento.

Criterios de eliminación: Pacientes a quienes por cualquier razón se haya suspendido o cancelado la CPRE.

Consideraciones bioéticas: Todo procedimiento endoscópico y administración de medicamento se realizó con previo consentimiento informado. Al día de hoy no existe un tratamiento farmacológico con evidencia suficiente y estadísticamente significativa como para recomendar el uso generalizado y rutinario de algún medicamento para la prevención de pancreatitis post-CPRE, a excepción de los AINEs, por lo que se descartan conflictos bioéticos para el grupo de pacientes que no reciban octreótida y en cambio reciban placebo.

*NOTA: En México la somatostatina no se encuentra en el mercado farmacológico dirigido a los seres humanos, pero la octreótida (Proclose®, Probiomed S.A. de C.V. ®) un análogo de la somatostatina si esta disponible. Para mayores detalles favor de dirigirse al apéndice 3.

HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

H_1 : La administración de octreótida en bolo único a los pacientes con síndrome icterico del servicio de cirugía general del HJM previo a la realización de colangiografía retrograda endoscópica es eficaz para reducir la prevalencia de pancreatitis post-CPRE.

H_0 : La prevalencia de pancreatitis post-CPRE en pacientes con síndrome icterico del servicio de cirugía general del HJM es independiente de la administración de octreótida en bolo único previo al procedimiento.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados están expresados como el valor de su media, porcentaje y desviación estándar. Las diferencias fueron probadas para su significancia estadística a través de la prueba de Chi cuadrada para variables cualitativas y T de Student para las cuantitativas con ayuda del programa SPSS®.

RESULTADOS

Del 1o de abril al 20 de julio del 2013 se incluyó a un total de 34 pacientes del servicio de cirugía general que fueron sometidos a una colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) con una incidencia global de pancreatitis post CPRE de 11.76%. De esta población fueron 18 (52.9%) los casos considerados como pacientes con alto riesgo de presentar pancreatitis post CPRE; de quienes en este primer cohorte (para reporte de el resultados preliminares en tesis) y de acuerdo a la aleatorización, 11 (61.11%) pacientes fueron placebo y 7 (38.88%) pacientes fueron intervención. Ningún paciente presento, hiperamilasemia, pancreatitis aguda o crónica previo al momento del estudio endoscópico. 14.7% presentaron hiperamilasemia post CPRE. La edad promedio de los pacientes de alto riesgo a quienes se les realizó la CPRE fue de 46 ± 22 años, siendo en su mayoría mujeres (11 pacientes, 61%) (Tabla 1). A todos los pacientes se les canuló de manera selectiva la vía biliar opacificando la misma con medio de contraste y se les realizó esfinterotomía más barrido con globo; no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de octreótida contra el grupo placebo en cuanto al número de litos ($p=0.175$) y el tamaño de los mismos ($p=0.778$); sin embargo si existió diferencia significativa en cuanto al tamaño del colédoco (9.2 ± 1.4 vs 14.8 ± 7.6 ; IC 95% -10.77 a -0.28; $p=0.04$) (Figura 2, Tabla 2). 16.66% de los pacientes contaban con el antecedentes de pancreatitis biliar aguda leve al momento de su ingreso, la cual ya había resuelto al momento de la realización de su CPRE; cabe mencionar que ninguno de estos pacientes presentó pancreatitis post CPRE. Los diagnósticos principales fueron coledocolitiasis (14 casos, 77.77%), estenosis benigna (1 caso, 5.55%), estenosis maligna (1 caso, 5.55%), fístula biliar (1 caso, 5.55%) y síndrome de Mirizzi (1 caso, 5.55%) (Tabla 1). De los pacientes que presentaron pancreatitis post CPRE todos fueron pacientes de alto riesgo;

todas ellas mujeres a quienes la canulación requirió de más de tres intentos e incluso en dos de ellas se canuló el Wirsung. Una de ellas presentó una alteración anatómica de la vía biliar extrahepática (conducto cístico en espiral) y otra de ellas fue el único caso de estenosis maligna secundaria a probable tumor de Klatskin. De las pacientes que presentaron pancreatitis post CPRE solo a una se le colocó endoprótesis. En cuanto a la gravedad de la pancreatitis post CPRE solo una paciente evoluciono a pancreatitis grave y requirió de terapia intensiva con resolución posterior de la misma (Tabla 3). No existió muerte alguna asociada a la CPRE.

Tabla 1. Características de los pacientes y diagnóstico durante CPRE.

	GRUPO A INDOM+PLACEBO n=11	GRUPO B INDOM+OCTR n=7
Sexo		
Masculino	5 (44%)	2 (29%)
Femenino	6 (56%)	5 (71%)
Edad (años)	Media±DS=48±22	Media±DS=42±21
Diagnóstico		
Coledocolitiasis	9 (82%)	5 (71%)
Fistula Biliar	1 (9%)	-
Estenosis Benigna	-	1 (9%)
Estenosis Maligna	-	-
Mirizzi	1 (9%)	1 (9%)

Figura 1. Niveles de enzimas pancreáticas posterior a CPRE ambos grupos.

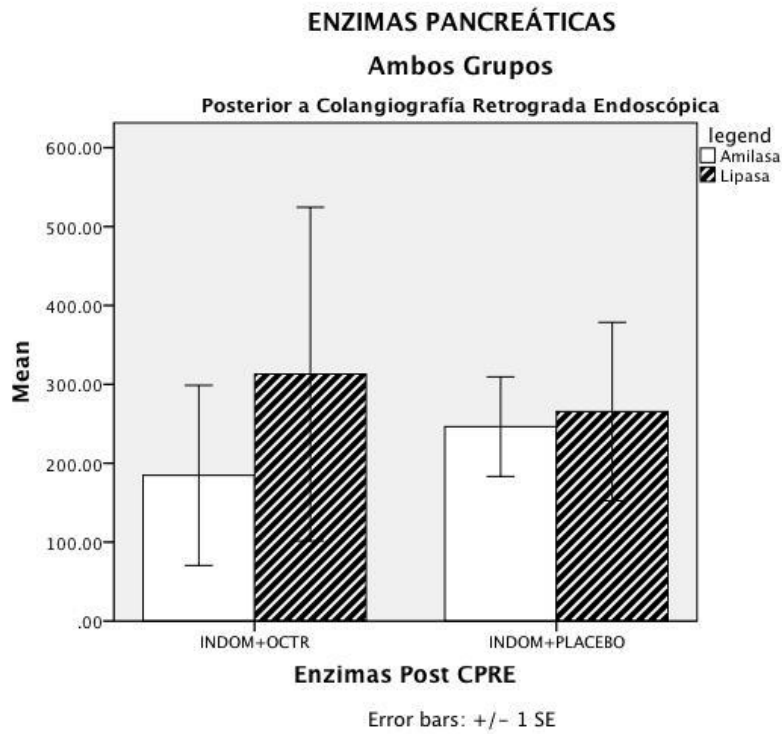


Figura 2. Hallazgos endoscópicos durante CPRE ambos grupos.

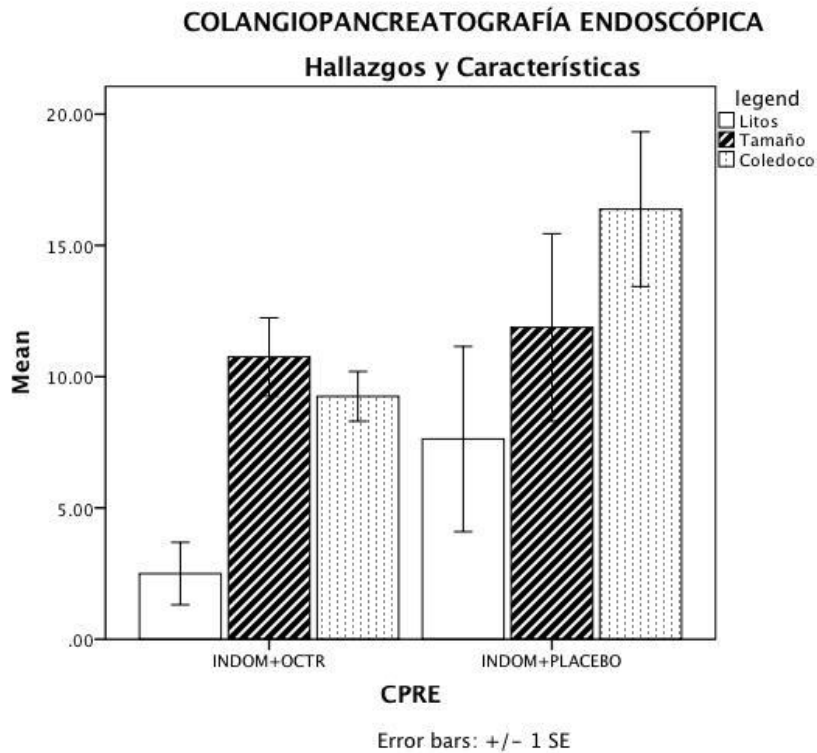


Figura 3. Riesgo Relativo de grupo con octreótida (RR=0.524, IC 95% 0.06 a 4.09).

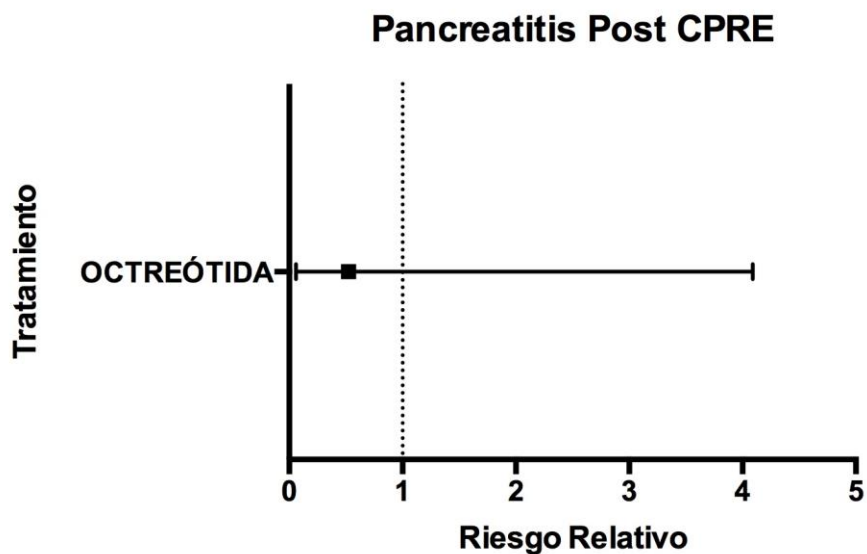


Tabla 2. Hallazgos y procedimientos endoscópicos durante CPRE.

	GRUPO A INDOM+PLACEBO n=11	GRUPO B INDOM+OCTR n=7	Valor de p IC 95%
Procedimientos			
Esfinterotomía	11 (100%)	7 (100%)	-
Barrido/Globo	11 (100%)	5 (71%)	-
Endoprótesis	4 (36%)	3 (43%)	-
Dilatación	0 (0%)	1 (14%)	-
Litotripsia	3 (27%)	1 (14%)	-
Hallazgos	Media±ES	Media±ES	
[Coledocolitiasis]	14.8±2.3	9.2±0.5	0.040
Ø Colédoco (mm)	6.6±2.8	2.2±0.9	0.778
Ø Lito (mm)	11.8±3.5	10.7±1.4	0.175
# de Litos			

Tabla 3. Incidencia y severidad de pancreatitis post CPRE.

	GRUPO A INDOM+PLACEBO n=11	GRUPO B INDOM+OCTR n=7
Incidencia		
Pancreatitis Post CPRE	3 (27%)	1 (14%)
Hiperamilasemia	3 (27%)	0 (0%)
Severidad		
Leve	2 (18%)	0 (0%)
Moderada	0 (0%)	1 (14%)
Severa	1 (9%)	0 (0%)

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El péptido sintético de larga duración y análogo de la somatostatina (octreótida) en coadyuvancia con la indometacina demostró ser eficaz como tratamiento medico profiláctico para la pancreatitis post-CPRE en pacientes con factores de alto riesgo, reduciendo de manera estadísticamente significativa el riesgo relativo de desarrollar pancreatitis post-CPRE de hasta en un 47.6% (RRR= 0.4761) en comparación con los pacientes que recibieron únicamente indometacina (RR=0.524, IC 95% 0.06 a 4.09) (Figura 3).

La incidencia global de pancreatitis post-CPRE fue del 11.76%. La cual se encuentra aparentemente en los rangos normales altos en comparación con otras series publicadas en nuestro país; sin embargo, cabe mencionar que la pancreatitis post-CPRE solo se manifestó en pacientes de alto riesgo.

Se encontró que en el grupo de alto riesgo en el que se agrego la intervención con octreótida no solo fue menor la incidencia de pancreatitis post-CPRE sino que también fue mucho menor la gravedad de la misma.

Los principales factores de riesgo asociados a la pancreatitis post-CRPE observados en la población estudiada fueron el sexo femenino, alteraciones anatómicas de la vía biliar extrahepática (conducto cístico en espiral) y la canulación del conducto pancreático.

Por lo que, aun que la muestra de este estudio es aún pequeña y falta por completarse, considero es justificable el costo-beneficio de la aplicación del uso rutinario del tratamiento medico profiláctico con octreótida en pacientes del servicio de cirugía general del Hospital Juárez de México con síndrome icterico sometidos a una CPRE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Takada T, et al. Cutting-edge information for the management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:3-12.
2. Arata S, et al. Post-ERCP pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:70-78.
3. Rudin D. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:977-983.
4. Feurer ME, Adler DG. Post-ERCP pancreatitis: review of current preventive strategies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(3):280-286.
5. Donnellan F, Byrne MF. Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;1-12.
6. Wang R, et al. High-dose versus low-dose octreotide in the treatment of acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Peptides.* 2013;40:57-64.
7. Andriulli A. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2007;65(4): 624-632.
8. Thomopoulos KC, et al. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:726-73.
9. Anderson MA, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guideline: Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(3):467-473.
10. Freeman ML. Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Tech Gastrointest Endosc.* 2012;14:148-155.

11. Freeman ML. Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Avoidance and Management. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2012;22:567-586.
12. Bhasin DK. Protocol-based management strategy for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Can it make a difference? *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:385-392.
13. Chen C. Somatostatin for Prevention of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Never-ending Story? *J Chin Med Assoc.* 2009;72(2):57-59.
14. Rudin D, et al. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:977-983.
15. Omata F, et al. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2010;45:885-895.
16. Poon R, et al. Intravenous bolus somatostatin after diagnostic cholangiopancreatography reduces the incidence of pancreatitis associated with therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures: a randomised controlled trial. *Gut.* 2003;52:1768-1773.
17. Dumonceau JM, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy.* 2010;42:503-515.
18. Katsinelos P, et al. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endoscopy.* 2012;44:53-59.
19. Montaña-Loza A, et al. Efecto de la administración de indometacina rectal sobre los niveles séricos de amilasa posteriores a colangiopancreatografía retrógrada

endoscópica y su impacto en la aparición de episodios de pancreatitis secundaria.

Rev Esp Enferm Dig. 2007;99(6):330-336.

20. Romero-López A. Experiencia en la realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica como procedimiento diagnóstico y terapéutico. Análisis de 1308 casos en 6 años. Endoscopia. 2012;24(4):149-153.
21. Lee KT, et al. The prophylactic effect of somatostatin on post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized, multicenter controlled trial. Pancreas. 2008;37:445-448.
22. Badalov N, et al. The Prevention, Recognition and Treatment of Post-ERCP Pancreatitis. Pancreas. 2009;10(2):88-97.

CONTACTO:

Juan Ricardo Mendioza Contreras
Domicilio: General Tomás Mejía #2, Residencial Lomas Verdes,
Lomas Verdes 6ª Sección, Naucalpan de Juárez,
Estado de México, México, C.P. 53126.
Teléfono: +52 (55) 5393 6525 / +52 (55) 53939975
Celular: 044 55 2272 2085
e-mail: rmendioza@prodigy.net.mx / rmendioza@hotmail.com

ANEXOS



Folio No.

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO HISTORIA CLÍNICA

CUESTIONARIO

Fecha de Ingreso: ____/____/2013 Expediente: ____-____-____ Cama: ____
Tipo de Interrogatorio: Directo Indirecto Edad: ____ Sexo: M F
Nombre: _____

APNP: Tabaquismo si no Alcoholismo si no Toxicomanías si no

APP: (Alérgicos, quirúrgicos, **Pancreatitis previa, CPRE previa, Terapéuticos**, otros crónico degenerativos)

AGO: G__ P__ C__ A__, FUM_____, Embarazada si no

PA: (Motivo de la consulta, factores precipitantes y/o causales; inicio, sintomatología, secuencia cronológica, estado actual).

VALORACIÓN PRE-CPRE (Al ingreso) IDx. (Pre-CPRE): _____

Náusea si no Vómito si no Otros _____

síntomas: _____

* **Dolor** si no

- **Localización.** _____
- **Modo de inicio** súbito gradual
- **Tipo cólico** opresivo lacerante punzante quemante urente transictivo
- **Intensidad (subjetiva).** 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- **Irradiación.** _____
- **Duración.** _____
- **Frecuencia** constante intermitente
- **Factores agravantes, atenuantes, acompañantes.** _____

Temp. ____°C TAM. ____mmHg FC. ____x' FR. ____x' pH Arterial. ____ FiO₂. ____ paO₂ ____ Déficit de Base. ____mEq/L
Glasgow. (Ocular 4 puntos) ____ (Verbal 5 puntos) ____ Motor (6 puntos) ____: Total ____ puntos. IMC. ____ Kg/m²
EF (Dirigida): _____

AMILASA SÉRICA _____ U/L

LIPASA SÉRICA _____ U/L

Hemoglobina: ____g/dl, Hematocrito: ____%, Leucocitos: ____ mm³, Neutrófilos: ____%, Glucosa: ____ mg/dl;
BUN: ____ mg/dl, Creatinina_{sérica}: ____ mg/dl, Ca⁺⁺: ____ mmol/L, Na⁺: ____ mmol/L, K⁺: ____ mmol/L, BT: _____,
BI: _____, TGO: _____, TGP: _____, DHL: _____, FA: _____, TP: _____, TPT: _____.
(Solo si se cuenta con ellos):: VCG: _____ Pro calcitonina: _____ Proteína C reactiva: _____

VALORACIÓN POST-CPRE

IDx. (Post-CPRE): _____

Náusea si no Vómito si no Otros _____

síntomas: _____

* **Dolor** si no

- **Localización.** _____
- **Modo de inicio** súbito gradual
- **Tipo cólico** opresivo lacerante punzante quemante urente transfictivo
- **Intensidad (subjetiva).** 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- **Irradiación.** _____
- **Duración.** _____
- **Frecuencia** constante intermitente
- **Factores agravantes, atenuantes, acompañantes.** _____

Temp. _____ °C TAM. _____ mmHg FC. _____ x' FR. _____ x' pH Arterial. _____ FIO₂. _____ paO₂. _____ Déficit de Base. _____ mEq/L
 Glasgow.(Ocular 4 puntos) _____ (Verbal 5 puntos) _____ Motor (6 puntos) _____: Total _____ puntos. IMC. _____ Kg/m²
 EF (Dirigida): _____

AMILASA SÉRICA _____ U/L **LIPASA SÉRICA** _____ U/L
 Hemoglobina: _____ g/dl, Hematocrito: _____ %, Leucocitos: _____ mm³, Neutrófilos: _____ %, Glucosa: _____ mg/dl;
 BUN: _____ mg/dl, Creatinina_{sérica}: _____ mg/dl, Ca⁺⁺: _____ mmol/L, Na⁺: _____ mmol/L, K⁺: _____ mmol/L, BT: _____,
 BI: _____, TGO: _____, TGP: _____, DHL: _____, FA: _____, TP: _____, TPT: _____.
 (Solo si se cuenta con ellos):: VCG: _____ Pro calcitonina: _____ Proteína C reactiva: _____

Cirugía (Tipo de Intervención y Fecha) N/A

Días de estancia en UCI: N/A

FECHA DE EGRESO: ____ / ____ / 2013

Nombre y Firma del investigador

Notas:

* Favor de agregar copia del reporte de CPRE.



**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA
COMITÉ DE ETICA E INVESTIGACIÓN**

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación clínica para determinar si la octreótida (medicamento análogo de la somatostatina) ayuda disminuir la incidencia de casos de pancreatitis posterior a la realización de colangiopancreatografía endoscópica en los pacientes con síndrome icterico del servicio de cirugía general del Hospital Juárez de México, lo cual podría tener como beneficio directo el mejorar sus síntomas, disminuir su riesgo y mejorar su recuperación. Es importante que usted lea y entienda toda la información que se le presenta en este documento. Si tiene dudas puede preguntar al investigador principal o al personal medico relacionado con el proyecto. No tema preguntar ya que es importante que usted se sienta con la confianza y seguridad de su participación en este estudio, se le responderá cualquier duda que tenga. Mientras dure su hospitalización usted deberá seguir estrictamente las instrucciones del medico responsable de su tratamiento. En este documento se describen todos los procedimientos del estudio que se realizaran si usted decide participar. Se incluye una explicación de las posibles molestias que pueden llegar a aparecer, así como los riesgos que implica su participación. Además se le proporcionara una copia de este documento para que pueda conservarlo. Es importante mencionar que por una cuestión de metodología estadística de manera aleatoria se seleccionaran dos grupos de pacientes: el grupo de control (A) y el grupo de intervención (B). Mientras que al grupo de intervención se le aplicara un bolo intravenoso único de 500mcg de octreótida previo a su estudio endoscópico, al grupo de control no, es decir, que existe la posibilidad de que usted sea o no seleccionado para recibir el tratamiento con octreótida. Todos los pacientes recibirán la atención medica e intervenciones que hasta ahora han demostrado ser el tratamiento estándar para disminuir y tratar los riesgos relacionados con el estudio endoscópico. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS: Este estudio tiene el propósito de demostrar que la octreótida es eficaz en la prevención de pancreatitis post-CPRE, disminuyendo su incidencia y gravedad. Además permitirá estudiar posibilidades rentables de profilaxis farmacológica que sean practicas, menos costosas y eficaces en la disminución de la incidencia y gravedad de pancreatitis post-CPRE en los pacientes con síndrome icterico sometidos a CPRE, que permita una practica más segura disminuyendo la morbimortalidad.

BENEFICIOS POSIBLES: Existe la posibilidad de que usted reciba el beneficio de disminuir el riesgo de presentar pancreatitis posterior a la realización de su colangiopancreatografía endoscópica o de incluso disminuir su gravedad en caso de presentarse. Es posible que la información obtenida durante el estudio permita la aplicación de tratamientos médicos que prevengan la incidencia y gravedad de pancreatitis post-CPRE.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO: Participaran aproximadamente 60 pacientes con síndrome icterico del servicio de cirugía general del Hospital Juárez de México. Mientras dure el tratamiento usted deberá apegarse a las instrucciones de su medico de forma estricta. De lo contrario, se podrá dar por terminada su participación en el estudio. El investigador revisara los requisitos para participar y le informara en caso de que exista o sobrevenga alguna circunstancia que impida su participación. El protocolo contara con 3 fases.

Fase 0

- a) Selección del paciente.
- b) Evaluar criterios de inclusión.
- c) Aleatorización.

Fase 1

- a) El paciente será atendido en el servicio de cirugía general y endoscopia del Hospital Juárez de México.
- b) Se tomara una muestra de sangre previo a la realización de la colangiopancreatografía endoscópica.
- c) Valoración medica (Historia clínica completa).
- d) El procedimiento a seguir con usted es: El día de su estudio amanecerá en ayuno, con una vía venosa permeable para posteriormente pasar a la sala de endoscopia donde previo al inicio de su estudio se le aplicara el tratamiento antes mencionado.

Fase 2

- a) Valoración y tratamiento "seguimiento" (ambos grupos).
- b) El medico revisara posterior a su endoscopia su evolución clínica y de laboratorio.

Fase 3

- a) Valoración final del paciente y final del protocolo.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO: El producto que se emplea ofrece ventajas mayores a los riesgos que pudiera presentar ya que no es toxico. La probabilidad de que usted sea afectado es mínima de conformidad con: LA FRACCION III DEL ARTICULO 17 DEL REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD. "**ARTICULO 17.-** Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías; III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las

que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros”.

El producto que se le aplicara no tiene reportes de toxicidad, por ello se considera muy poco probable que le ocasionen molestias. Los riesgos/molestias de la toma de sangre es mínimo, ya que se lleva a cabo con las medidas de desinfección previas, usando equipo nuevo, desechable y con aguja estéril. Algunas personas experimentan mareo, pequeños sangrados o molestias menores en el lugar de la punción, moretones o dolor.

Terminación de la participación en el estudio.

Su participación en el estudio podrá ser terminada por el personal médico o de investigación en los siguientes casos:

1. Si llega a presentar manifestaciones patológicas asociadas a la administración de octreótida.
2. Si se le diagnostica embarazo durante el curso del estudio.
3. Si presenta alguna enfermedad psiquiátrica desarrollada durante el transcurso del estudio.
4. Si llegara a presentar cualquier evento clínico grave aunque no este relacionado con el tratamiento.

Tratamiento de complicaciones y atención médica.

Evaluación y reporte de casos adversos: El médico investigador que supervisara el tratamiento tratara los eventos, los incidentes adversos y las sospechas de incidentes de conformidad con los procedimientos regulatorios aplicables, incluyendo notificar al centro nacional de fármaco-vigilancia de todos los eventos e incidentes adversos dentro de las 24hrs siguientes en que se tengan conocimientos de estos. Si usted sufre alguna lesión, incidente adverso o cualquier otra experiencia de salud inusual durante este estudio, asegúrese de comunicarse de inmediato con el Dr. Ricardo Mendozo o a alguno de sus co-investigadores al teléfonos del Hospital Juárez de México las 24hrs del día los 365 días del año.

MANEJO DE INFORMACIÓN PERSONAL Y MUESTRAS: Durante el estudio, el personal médico involucrado le solicitará datos personales y de salud. Los datos de salud son considerados datos personales sensibles. Con la firma de este consentimiento informado usted autoriza al personal médico involucrado en este estudio a tratar sus datos personales sensibles con fines de la evaluación médica y científica de la eficacia del tratamiento profiláctico con octreótida previo a la realización de la colangiopancreatografía endoscópica con el fin de evaluar sus posibles efectos en la disminución de la incidencia y gravedad de la pancreatitis post-CPRE; ello contempla la investigación médica y científica en relación con el tratamiento. El investigador principal es el responsable del manejo de sus datos personales. Para proteger sus datos personales, el responsable implementará medidas de seguridad conforme a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, su reglamento y las demás disposiciones aplicables. El personal médico y científico que participa en este estudio, observará un deber de confidencialidad respecto de sus datos personales, en particular sobre aquellos datos que permitan su identificación. Durante el estudio, el personal médico tomará muestras de sangre de todos los participantes (muestras biológicas). Estas muestras biológicas serán usadas para fines de investigación clínica; para garantizar el respeto a la privacidad y el resguardo de su identidad, los datos de identificación de las muestras serán anonimizados. Al término de la investigación sus muestras biológicas serán destruidas de conformidad con los procedimientos regulatorios aplicables. Toda información médica y científica generada en este estudio podrá ser usada con fines regulatorios así como para publicaciones científicas, respetando en todo momento su privacidad y resguardo de su identidad.

ACLARACIONES: Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética del Hospital Juárez de México a través del Dr. Gustavo Acosta Altamirano o Dra. Sonia Chávez Ocaña. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México. Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento. Su participación también podrá ser suspendida por el médico investigador, en caso de no seguir las instrucciones, si le sobreviene cualquier evento clínico grave aunque no este relacionado con el tratamiento, si se evalúa riesgo mayor y si ha tenido efectos indeseables importantes relacionados con la intervención médica profiláctica. En todo caso se le indicarán las razones y se le darán las indicaciones para continuar el tratamiento de su enfermedad.

He leído y entendido la información contenida en esta forma de consentimiento informado. Se me ha dado la oportunidad de preguntar lo que no había quedado claro. Estoy de acuerdo de participar en el estudio y por eso firmo esta forma de consentimiento de la que recibiré una copia. Entendemos que la firma de este consentimiento no implica una renuncia a los derechos que a mí corresponden según las leyes vigentes en México. Entiendo que el estudio no tiene costo adicional para mí y que la atención médica que se me proporciona no se verá afectada por mi participación en el estudio. Los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que al momento de firmar la presente no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación. Los Doctores se ofrecieron a responder cualquier duda al respecto. Además me ha ofrecido confidencialidad con la información obtenida. Se me ha garantizado que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin que ello signifique que la atención médica que se me proporciona se vea afectada por este hecho. Estoy de acuerdo en participar en este estudio, por lo que firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos, uno de mi confianza. En base a la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental en sus artículos 1o, 2o, 4o, 5o, 6o, 10o, 18o, 19o, 20o, 21o y 22o fracción V, autorizo a las partes contratantes a utilizar la información obtenida de mi participación en el estudio para su inclusión en los informes científicos correspondientes así como para presentarla en reuniones científicas o publicarla.

Nombre y Apellidos del Paciente.

Firma del Paciente.

Nombre y Firma de(los) Testigos:

Lugar y fecha: México Distrito Federal, a ____ de _____ del 2013.

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.
Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre y Firma del investigador

Hospital Juárez de México, Av. Instituto Politécnico Nacional No.5160, Magdalena de las Salinas, Gustavo A. Madero, México D.F., C.P.07760, Tel. +52 (55) 5747-7632.



PROCLOSE® La BIOfarmacéutica de México

Solución inyectable
(Octreótida)

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

El frasco ampula contiene:

Octreótida 1.0 mg

Vehículo, c.b.p. 5 ml.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: En el tratamiento concomitante paliativo de tumores gastrointestinales endocrinos como el carcinoide, tumores secretores de polipéptido intestinal vasoactivo (VIPoma), gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison: acromegalia, glucagonomas, insulinomas, control de la diarrea refractaria asociada a SIDA, profilaxis de complicaciones posteriores a cirugía pancreática y manejo de urgencia para detener el sangrado y re-sangrado de várices gastroesofágicas en pacientes con cirrosis.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA: La octreótida se absorbe en forma rápida y completa tras la inyección. Su unión a proteínas es moderada en pacientes acromegálicos (41.2%) y alta en el resto de los pacientes (65%). Su vida media de eliminación es, para la vía S.C.: 1.7 horas y para la I.V.: 10 min en fase a y \approx 90 min en fase β . Estos tiempos pueden incrementarse en pacientes ancianos o insuficientes renales que requieran diálisis. La concentración pico máxima es de 5.2 ng/ml con dosis de 100 μ g, la cual se alcanza en \approx 30 min. Su efecto farmacológico dura hasta 12 horas, dependiendo del tipo de tumor. Su eliminación es por vía renal.

Mecanismo de acción: La octreótida actúa de manera similar a la somatostatina endógena, pero de manera más prolongada. Su acción es la de suprimir la secreción de serotonina y péptidos gastroenteropancreáticos incluyendo la gastrina, motilina y secretina. También estimula la absorción de líquidos y electrolitos y prolonga el tiempo de tránsito intestinal. Disminuye el flujo carcinoide, desciende las concentraciones circulantes del ácido 5-hidroxiindolacético, metabolito de la serotonina y controla otros síntomas relacionados con el síndrome carcinoide.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a la octreótida o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

PRECAUCIONES GENERALES: No existen estudios controlados de uso de octreótida en embarazadas y se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna, por lo que no se recomienda su uso en ambas situaciones a reserva de valoración del riesgo potencial/beneficio. Ya que los tumores de la glándula pituitaria que secretan HC aumentan de volumen causando complicaciones serias (por ejemplo, defectos del campo visual), es esencial que todos los pacientes se realicen campimetrías. Si parece haber evidencia de expansión del tumor, puede ser aconsejable realizar procedimientos alternos. Los cálculos vesiculares con el tratamiento con octreótida comúnmente se presentan entre 15 y 30%. La incidencia en la población general es de 5-20%.

Los ultrasonidos de la vesícula antes, y a intervalos de 6 a 12 meses durante la terapia con octreótida son por lo tanto, recomendados. La presencia de cálculos vesiculares en los

pacientes tratados con octreótida es en su mayor parte asintomático. Los cálculos vesiculares sintomáticos deberán ser tratados, ya sea por terapia de disolución con ácidos biliares o por cirugía.

En pacientes con insulinomas, la octreótida, debido a su potencia relativa mayor en inhibir la secreción de HC y glucagón que de insulina, y debido a la duración más corta de su acción inhibitoria en la insulina, puede aumentar la profundidad y alargar la duración de la hipoglucemia.

Estos pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados durante el inicio de la terapia con octreótida y en cada cambio de dosis. Las fluctuaciones marcadas en la concentración sanguínea de glucosa pueden ser posiblemente disminuidas por dosis más pequeñas administradas a mayor frecuencia. Los requisitos de insulina de pacientes con terapia de la diabetes mellitus tipo 1 puede ser disminuida por la administración de octreótida. En no-diabéticos y diabéticos tipo 2 con reservas parcialmente intactas de insulina, la administración de octreótida puede resultar en aumentos prandiales de glucemia, ya que, posterior a los episodios de sangrado debido a várices esofágicas, hay un riesgo aumentado del desarrollo de la diabetes insulino dependiente o de cambios en el requisito de insulina en pacientes con diabetes preexistente, un monitoreo apropiado de los niveles de glucosa sanguínea es obligatorio.

Durante el tratamiento de los tumores endocrinos GEP, podrán haber instancias raras de escapes del control sintomático de octreótida, con la recurrencia rápida de los síntomas severos.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Síntomas gastrointestinales: Anorexia, náuseas, vómito, dolor, cólico abdominal, flatulencia, heces blandas, diarrea y esteatorrea. Aunque la excreción de grasa fecal medida puede aumentar, no hay evidencia hasta la fecha que el tratamiento a largo plazo con octreótida ha conllevado a la deficiencia nutricional debido a la malabsorción. En casos raros, los efectos colaterales gastrointestinales pueden asemejarse a la obstrucción intestinal aguda, con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico severo y sensibilidad abdominal, disfunción hepática también puede afectar la regulación de glucosa. La tolerancia de la glucosa posprandial puede estar dañada y, en algunas instancias, el estado de hiperglucemia persistente puede ser introducido como resultado de la administración crónica. Se ha observado también hipoglucemia.

En raras instancias, se han reportado casos de pancreatitis aguda. Generalmente, este efecto es observado durante las primeras horas o días del tratamiento con octreótida y se resuelve con la suspensión del fármaco. Además, la pancreatitis inducida por colelitiasis ha sido reportada en pacientes tratados por largo plazo con octreótida.

Reacciones locales: El dolor o la sensación de ardor, hormigueo o quemadura en el sitio de la inyección S.C., con enrojecimiento y edematización, raramente dura más de 15 minutos. El malestar local puede ser disminuido al permitir que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la inyección o al inyectar un menor volumen utilizando una solución más concentrada.

Frecuentes: Arritmias, bradicardia, hiperglucemia, hipoglucemia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: La octreótida puede interactuar con las siguientes drogas: agentes antidiabéticos, sulfonil urea, diazóxido, glucagón, hormona de crecimiento o insulina. Bloqueadores ÅY-adrenérgicos, ciclosporina, cimetidina, bromocriptina. Además se ha reportado una interacción con las isozimas del CYP-450, por lo que medicamentos metabolizados por este medio deben administrarse con precaución.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO: No se han reportado a la fecha.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS,

TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Estudios hechos en ratones hembra y macho a los que se les administró de por vida octreótida S.C. a dosis de 0.4, 1.2 y 2 mg/kg/día demostraron un incremento en la incidencia de hiperplasia de la mucosa duodenal en hembras. En estudios en ratas de ambos sexos a las que se les administró octreótida S.C. hasta por 116 semanas, demostraron un incremento en la incidencia de sarcoma subcutáneo en machos que recibieron dosis de 0.24 y 1.25 mg/kg/día. En hembras se observó endometriosis y alteraciones ováricas y en general hubo pérdida de peso corporal, relacionado a la dosis.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Indicación	Inicio	Ajuste	Observaciones
Acromegalia	0.05-1.0 mg cada 8 ó 12 h. vía S.C.	Según valoración mensual de HC el IGF-1. En pacientes recibiendo dosis estables de octreótida, la valoración de HC será cada 6 meses.	En la mayoría de los pacientes la dosis óptima es de 0.3 mg. No exceder de 1.5 mg diarios. De no aparecer respuesta clínica a los 3 meses de tratamiento, considerar discontinuarlo. En ocasiones excepcionales, podrían requerirse dosis altas. Ajustar la dosis de sostén de forma individual.
Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos	0.05 mg o.d. o b.i.d. vía S.C.	Según respuesta clínica, se puede aumentar la dosis gradualmente hasta 0.10.2 mg, t.i.d.	Si no hay respuesta en tumores carcinoides a la semana de tratamiento discontinuarlo. Ajustar en función de evacuaciones y tolerancia al medicamento. Si a la semana, a dosis de 0.25 mg no hay respuesta, suspender tratamiento.
Diarrea refractaria secundaria a SIDA	0.1 mg t.i.d. vía S.C.	Ajustar hasta 0.25 mg, t.i.d.	Iniciar el día de la cirugía por lo menos una hora antes de la misma.
Complicaciones por cirugía pancreática	0.1 mg t.i.d., por 7 días vía S.C.		
Várices esofágicas sangrantes	25 Åµg/h por 5 días vía infusión I.V. continua.		Puede aplicarse diluido en solución fisiológica. Se han llegado a utilizar dosis de hasta 50 Åµg/h por 5 días con buena tolerancia.

Pacientes especiales:

Ancianos: Pueden tratarse de la manera sugerida, sin necesidad de ajustes a las dosis.

Niños: No existe experiencia de uso en niños.

Disfunción hepática: Al realizar el ajuste, puede aumentarse la vida media del fármaco.

Disfunción renal: No requiere de ajuste en las dosis.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: Aunque se ha reportado buena tolerancia a dosis S.C. de hasta 2,000 Åµg, hay un reporte de sobredosis accidental vía I.V. de 1 mg, en donde se presentó dolor abdominal, bradicardia leve, rubor facial, sensación de vacío estomacal y náuseas. Otros casos no han tenido efectos colaterales.

El tratamiento en estos casos debe ser la suspensión temporal del fármaco y tratamiento de los síntomas.

PRESENTACIONES: Caja con un frasco ampula con 1 mg/5 ml.

Caja con 4 frascos ampula con 1 mg/5 ml cada uno.

Caja con 6 frascos ampula con 1 mg/5 ml cada uno.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO: Para uso prolongado, conservar a temperatura entre 2 y 8Å°C, protegido de la luz. Para uso diario, el producto se puede mantener a temperatura ambiente hasta por 2 semanas.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo y la lactancia. Su venta requiere receta médica.

PROBIOMED, S. A. de C. V.

Reg. Núm. 330M2002, SSA

LEAR-083300415G0068/RM2008

Clave CBSS: 5181

DATASET ACTIVATE DataSet1.
 DATASET ACTIVATE DataSet1.

SAVE OUTFILE='/Users/Ricardo/Downloads/Tesis PA PostCPRE 2.sav'
 /COMPRESSED.
 T-TEST GROUPS=CPRE(1 2)
 /MISSING=ANALYSIS
 /VARIABLES=Coledoco Litos Tamaño
 /CRITERIA=CI(.95).

T-Test

Notes

Output Created		20-JUL-2013 19:28:19
Comments		
Input	Data	/Users/Ricardo/Downloads/ Tesis PA PostCPRE 2.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	19
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax		T-TEST GROUPS=CPRE(1 2) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=Coledoco Litos Tamaño /CRITERIA=CI(.95).
Resources	Processor Time	00:00:00.01
	Elapsed Time	00:00:00.00

Group Statistics

CPRE		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Coledoco	INDOM+OCTR	7	9.2857	1.49603	.56544
	INDOM+PLACEBO	11	14.8182	7.69179	2.31916
Litos	INDOM+OCTR	5	2.2000	2.16795	.96954
	INDOM+PLACEBO	10	6.6000	9.08234	2.87209
Tamaño	INDOM+OCTR	4	10.7500	2.98608	1.49304
	INDOM+PLACEBO	8	11.8750	10.10569	3.57290

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
Coledoco	Equal variances assumed	7.828	.013	-1.861	16	.081	-5.53
	Equal variances not assumed			-2.318	11.159	.040	-5.53
Litos	Equal variances assumed	4.065	.065	-1.050	13	.313	-4.40
	Equal variances not assumed			-1.452	10.851	.175	-4.40
Tamaño	Equal variances assumed	3.877	.077	-.213	10	.835	-1.12
	Equal variances not assumed			-.291	9.017	.778	-1.12

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			Lower	Upper
Coledoco	Equal variances assumed	2.97325	-11.83548	.77
	Equal variances not assumed	2.38710	-10.77734	-.28
Litos	Equal variances assumed	4.19120	-13.45454	4.65
	Equal variances not assumed	3.03132	-11.08308	2.28
Tamaño	Equal variances assumed	5.27361	-12.87533	10.62
	Equal variances not assumed	3.87231	-9.88231	7.63

CROSSTABS

/TABLES=Intervención BY PA
 /FORMAT=AVALUE TABLES
 /STATISTICS=RISK
 /CELLS=COUNT ROW
 /COUNT ROUND CELL.

Crosstabs

Notes

Output Created		20-JUL-2013 20:16:02
Comments		
Input	Data	/Users/Ricardo/Desktop/Post ERPC Pancreatitis/ESTADISTICA /Tesis PA PostCPRE 3.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	18
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing. Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
	Cases Used	CROSSTABS /TABLES=Intervención BY PA /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=RISK /CELLS=COUNT ROW /COUNT ROUND CELL.
Syntax		
Resources	Processor Time	00:00:00.01
	Elapsed Time	00:00:00.00
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Intervención * PA Post CPRE	18	100.0%	0	0.0%	18	100.0%

Intervención * PA Post CPRE Crosstabulation

			PA Post CPRE		Total
			NO	SI	
Intervención	OCTR	Count	6	1	7
		% within Intervención	85.7%	14.3%	100.0%
	PLACEBO	Count	8	3	11
		% within Intervención	72.7%	27.3%	100.0%
Total	Count	14	4	18	
	% within Intervención	77.8%	22.2%	100.0%	

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Intervención (OCTR / PLACEBO)	2.250	.185	27.369
For cohort PA Post CPRE = NO	1.179	.735	1.889
For cohort PA Post CPRE = SI	.524	.067	4.090
N of Valid Cases	18		

T-TEST GROUPS=PA(1 2)
 /MISSING=ANALYSIS
 /VARIABLES=AMILASA LIPASA
 /CRITERIA=CI(.95).

T-Test

Notes

Output Created		20-JUL-2013 19:39:11
Comments		
Input	Data	/Users/Ricardo/Downloads/ Tesis PA PostCPRE.sav
	Active Dataset	DataSet3
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	18
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax		T-TEST GROUPS=PA(1 2) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=AMILASA LIPASA /CRITERIA=CI(.95).
Resources	Processor Time	00:00:00.01
	Elapsed Time	00:00:00.00

Group Statistics

Enzimas Post CPRE		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Amilasa	INDOM+OCTR	7	184.5714	301.97233	114.13481
	INDOM+PLACEBO	11	246.2727	209.37483	63.12889
Lipasa	INDOM+OCTR	7	313.0000	559.43394	211.44615
	INDOM+PLACEBO	11	265.5455	375.28612	113.15302

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
Amilasa	Equal variances assumed	.069	.796	-.514	16	.614	-61.70
	Equal variances not assumed			-.473	9.689	.647	-61.70
Lipasa	Equal variances assumed	.346	.565	.217	16	.831	47.45
	Equal variances not assumed			.198	9.463	.847	47.45

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			Lower	Upper
Amilasa	Equal variances assumed	119.99403	-316.07727	192.67
	Equal variances not assumed	130.43010	-353.58866	230.18
Lipasa	Equal variances assumed	219.11774	-417.05432	511.90
	Equal variances not assumed	239.81885	-491.03479	585.94