

11215



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

EFFECTO DE INDOMETACINA Y DICLOFENACO EN LA
PREVENCION DE LA PANCREATITIS AGUDA POST-
COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADA
ENDOSCOPICA. ENSAYO CLINICO CONTROLADO,
ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO.

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGIA
PRESENTA
DR. EDGAR VAZQUEZ BALLESTEROS

TUTOR: DR. GUILLERMO ROBLES DIAZ

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

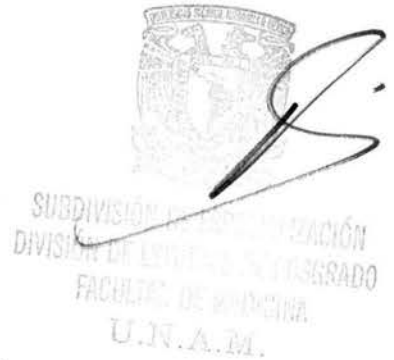
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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


Dr. Guillermo Robles Díaz

TUTOR

INVESTIGADOR TITULAR ADSCRITO AL
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN "




Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"


Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"


INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

ÍNDICE

Introducción	1
- Patogénesis	2
- Pancreatitis aguda post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	7
Definición del problema y justificación	11
Hipótesis	11
Objetivo	12
Material y métodos	12
Resultados	17
Discusión	21
Conclusiones	22
Referencias	24

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio que se caracteriza clínicamente por dolor abdominal y elevación de enzimas pancreáticas séricas. Puede presentarse insuficiencia exocrina y endocrina durante los eventos agudos, en casos leves existe una rápida recuperación histológica y funcional de la glándula. La función endocrina vuelve a la normalidad después de la fase aguda, antes que la función exocrina, que puede tardar hasta un año en recuperarse. Algunos autores han informado que casi la mitad de los pacientes que desarrollan pancreatitis severa o necrotizante pueden presentar insuficiencia endocrina o exocrina permanente.¹

La patogénesis de la PA no está definida de forma completa, aunque se conocen un gran número de condiciones que inducen esta enfermedad, siendo la litiasis biliar y el consumo de alcohol causantes de un 75% de todos los casos. En la tabla 1 se muestran las principales causas de PA.

La incidencia de PA varía del 4.8 al 24.2 por 100 000 habitantes en poblaciones de Europa y Estados Unidos. La mortalidad durante las primeras dos semanas se debe a una respuesta inflamatoria sistémica y falla orgánica, mientras que después de dos semanas se debe a sepsis y sus complicaciones.²

Tabla 1. Etiologías de PA agrupadas de acuerdo a los posibles mecanismos de daño

Mecánico	Litiasis y lodo biliar, ascariis, divertículo periampular, cáncer pancreático o periamplular, estenosis ampular, estenosis duodenal. Congénitas-Coledococoele tipo V, páncreas divisum
Tóxico	Alcohol, metanol, veneno de alacrán
Metabólico	Hiperlipidemia (Tipo I, II, IV), hipercalcemia
Drogas	Didanosido, pentamidina, metronidazol, tetraciclina, furosemida, tiazidas, sulfasalazina, 5-ASA, L-asparginasa, azatioprina, ácido valproico, sulindaco, salicilatos, calcio, estrógenos
Infecciones	Virus-Parotiditis, Coxsackie, hepatitis B, CMV, Varicella-zoster, herpes simple, VIH; Bacteria-Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella; Hongos-Aspergillus; Parásitos-Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris
Trauma	Contuso o penetrante, iatrogenia durante cirugía o CPRE
Hereditario	Mutaciones genéticas del tripsinógeno y del inhibidor de la tripsina secretora pancreática (PSTI o SPINK1), otras
Vascular	Isquemia, aterotrombosis, vasculitis (poliarteritis nodosa, LES)
Misceláneo	Post-CPRE, embarazo, trasplante renal, deficiencia alfa-1-antitripsina, autoinmune
Idiopático	

Los avances en el diagnóstico y tratamiento tienen como consecuencia una disminución en la mortalidad asociada a PA, especialmente en aquellos con pancreatitis severa o necrotizante. La mortalidad promedio en pacientes hospitalizados por PA es del 10% (rango 2-22%), mientras que la mortalidad en pacientes con pancreatitis severa es del 30%.²

Patogénesis

Se ha observado que los cambios estructurales y bioquímicos en fases iniciales de la PA son similares en los diferentes modelos animales, y concordantes con los observados en humanos. Además, los eventos clínicos y patológicos son también similares en la PA independientemente del evento inicial. Estudios en animales han demostrado que esta cascada de procesos sólo puede detenerse de forma

satisfactoria si se inicia tratamiento de forma profiláctica o en las primeras horas de iniciado el evento. No está bien establecido en estos estudios porque algunos pacientes desarrollan sólo pancreatitis intersticial o edematosa, mientras que otros presentan la forma necrotizante.

EVENTOS INICIALES. Aunque un gran número de situaciones pueden precipitar PA en humanos, sólo un pequeño porcentaje de pacientes con estos factores de riesgo desarrollan la enfermedad; sólo del 3 al 7% con litiasis biliar, 10% de los alcohólicos y pocos pacientes con hipercalcemia.

El mecanismo exacto de la inducción por estos agentes no es conocido. Se desconoce porque la PA inducida por alcohol ocurre solo después de muchos años de abuso de alcohol y no después de una sola exposición en pacientes no habituados al alcohol. En la PA biliar se ha propuesto que existe reflujo de bilis al conducto pancreático por obstrucción transitoria del ámpula al paso de litos u obstrucción del ámpula secundaria a litiasis o edema resultante del paso de una piedra.³ En la hiperlipidemia los ácidos grasos libres son liberados de los triglicéridos séricos en concentraciones tóxicas por la acción de la lipasa pancreática dentro de los capilares pancreáticos.⁴

CAMBIOS AGUDOS TEMPRANOS. El páncreas exocrino sintetiza y secreta una gran variedad de enzimas digestivas que normalmente son activadas después de alcanzar el duodeno. Pequeñas cantidades de tripsinógeno son activadas espontáneamente, pero el páncreas tiene mecanismos para eliminar rápidamente la tripsina activada: La primera línea de defensa es el inhibidor de la tripsina secretora pancreática (PSTI o SPINK1), el cual se une e inactiva el 20% de la

actividad de la tripsina. La segunda línea de defensa es la autólisis de la tripsina activada prematuramente, la ausencia de este mecanismo se ha postulado como causal de la pancreatitis hereditaria. Otro mecanismo de defensa involucra a la mesotripsina y enzima Y, las cuales lisan e inactivan la tripsina. También existen en el intersticio pancreático antiproteasas como la alfa-1-antitripsina y alfa-2-macroglobulina.

ACTIVACIÓN INTRAACINAR DE ENZIMAS PROTEOLÍTICAS. Uno de los eventos iniciales en los modelos de PA es el bloqueo en la secreción de enzimas pancreáticas mientras la síntesis continúa. Cada vez se ha hecho más aparente que el requisito central para inducir PA es la activación intraacinar de estas enzimas proteolíticas, las cuales llevan a daño por autodigestión de la glándula. Se ha propuesto el siguiente mecanismo de activación intraacinar en modelos animales: El evento inicial permite la generación de grandes cantidades de tripsina activada dentro del páncreas, existe una reclicación de las enzimas lisosomales, como la catepsina B y enzimas digestivas incluyendo al tripsinógeno, en vacuolas inestables dentro de la célula acinar; en la pancreatitis temprana la catepsina B favorece la activación del tripsinógeno dentro de las vacuolas acinares, llevando a la activación intrapancreática de tripsina.⁵ Las vacuolas se rompen liberando la tripsina activada y el mecanismo de defensa del páncreas es sobrepasado por las grandes cantidades de tripsina. Además la activación intraacinar favorece la activación de más tripsina y otras enzimas pancreáticas como fosfolipasa, quimotripsina y elastasa. La tripsina activa también otras cascadas enzimáticas como la del complemento, calicrenina-cinina, coagulación y fibrinólisis. La

liberación intrapancreática de enzimas activadas lleva a autodigestión, estableciendo un círculo vicioso de daño celular, llegando a involucrar el tejido peripancreático.

En la PA inducida en animales, la activación del tripsinógeno en el páncreas ocurre a los 10 minutos de la inducción con ceruleína, el cual es un análogo de colecistocinina, esta activación ocurre antes de que se haga evidente un daño bioquímico o morfológico a las células acinares. Un estudio reciente in vitro encontró que la inhibición de la actividad de catepsina B con E-64d, previene la activación de tripsinógeno inducida por ceruleína, por lo que se ha propuesto que la inhibición completa de catepsina B puede ser útil en la prevención o tratamiento de la PA.⁶

DAÑO A LA MICROCIRCULACIÓN. La liberación de enzimas pancreáticas lesiona el endotelio vascular, el intersticio y las células acinares. Los cambios en la microcirculación, que incluyen vasoconstricción, estasis capilar, disminución en la saturación de oxígeno e isquemia progresiva, ocurren en forma temprana. Estos cambios llevan a un aumento en la permeabilidad vascular y edema de la glándula (pancreatitis edematosa o intersticial). El daño vascular puede llevar a falla en la microcirculación y aumentar el daño pancreático. Existe duda del papel deletéreo de la reperfusión en el páncreas, la cual puede asociarse a liberación de radicales libres y citocinas inflamatorias en la circulación, aumentando el daño.⁷

CITOCINAS Y ESTRÉS OXIDATIVO. Estudios microscópicos y con leucocitos marcados con Indio-111 han demostrado una importante invasión glandular por macrófagos y leucocitos polimorfonucleares en etapas iniciales de PA en animales

y humanos. La activación del complemento y la liberación subsecuente de C5a tienen un papel importante en el reclutamiento de estas células inflamatorias. La activación de granulocitos y macrófagos causan la liberación de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleucinas 1, 6 y 8), metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, factor activador de plaquetas y leucotrienos), enzimas proteolíticas y lipolíticas, y metabolitos reactivos de oxígeno que sobrepasan la capacidad de los sistemas antioxidantes endógenos. Estas sustancias también interactúan con la microcirculación pancreática para aumentar la permeabilidad vascular e inducir trombosis y hemorragia, llevando a necrosis pancreática.⁸

RESPUESTA SISTÉMICA. Algunos pacientes desarrollan complicaciones sistémicas incluyendo fiebre, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA), derrame pleural, insuficiencia renal, choque y falla miocárdica. La respuesta inflamatoria sistémica es mediada probablemente por enzimas pancreáticas activadas (fosfolipasa, elastasa, tripsina, etc.) y citocinas (factor de necrosis tumoral, factor activador de plaquetas) liberadas a la circulación por el páncreas.

El SIRPA, además de ser secundario a la trombosis microvascular, puede ser inducido por la fosfolipasa A activada (lecitinasa), que digiere lecitina, la cual es un componente esencial del surfactante. La depresión miocárdica y el choque se cree que son secundarios a péptidos vasoactivos y a un factor depresor del miocardio. La insuficiencia renal se ha explicado por la hipovolemia e hipotensión. Las complicaciones metabólicas incluyen hipocalcemia, hiperlipidemia, hiperglicemia y

cetoacidosis diabética. La patogénesis de la hipocalcemia es multifactorial e incluye la formación de jabones de calcio, desequilibrios hormonales (paratiroides, glucagon, calcitonina), unión de calcio a complejos de ácidos grasos libres-albúmina y traslocación intracelular de calcio. Estas complicaciones sistémicas son poco comunes y menos graves en pacientes con pancreatitis intersticial que en pancreatitis necrotizante. Aunque sólo el 50% de las pancreatitis necrotizantes desarrollan falla orgánica, y esta complicación no se puede predecir con certeza por el grado de necrosis pancreática.⁹

TRASLOCACIÓN BACTERIANA. El intestino normal previene la traslocación de bacterias a la circulación sistémica a través de una compleja barrera que consiste de componentes inmunológicos, bacteriológicos y morfológicos. Durante el curso de una PA existe alteración de la barrera intestinal, llevando a traslocación bacteriana, pudiendo resultar en infecciones locales y sistémicas. Se cree que esta alteración es secundaria a isquemia por hipovolemia y cortocircuitos arteriovenosos inducidos por la pancreatitis.

La mayoría de las infecciones en PA son acusadas por organismos entéricos, lo cual sugiere que se originan en el tracto gastrointestinal. La infección bacteriana local se presenta en el 30% de los pacientes con PA severa, pudiendo asociarse a falla multiorgánica y sus secuelas.¹⁰

PA post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

La PA es la complicación más frecuente de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).^{11,12} Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan

elevación en amilasa sérica después de la CPRE.¹³ La frecuencia con que se presenta la PA post-CPRE es variable (1-40%), ya que depende de la definición de pancreatitis usada en los estudios, experiencia de los centros donde se realizan los procedimientos, población incluida, así como las indicaciones del procedimiento e instrumentación realizada.^{11,12,14} Se ha reportado una frecuencia del 0% hasta el 11.7% de PA post-CPRE en estudios realizados en población mexicana.^{15,16} Se han propuesto diversos factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación; tanto asociados al procedimiento como al paciente (Tabla 2).¹⁷

Tabla 2. Factores de riesgo asociados al desarrollo de PA

Relacionados al procedimiento	Canulación difícil, inyección repetida de medio de contraste en el conducto pancreático, esfinterotomía pancreática, esfinterotomía con precorte, dilatación con balón o manometría del esfínter de Oddi y opacificación de los acinos pancreáticos (acinarización)
Relacionados al paciente	Historia de PA reciente o episodios previos de PA post-CPRE, sexo femenino, bilirrubinas séricas totales normales, páncreas divisum, ausencia de pancreatitis crónica y disfunción del esfínter de Oddi

También se ha asociado la experiencia del médico que realice el estudio, ya que en aquellos centros en donde se realizan menos de 40 procedimientos de CPRE al año, se presenta esta complicación con mayor frecuencia. Todos estos factores actúan y confieren riesgo para desarrollar PA post-CPRE de manera independiente, sin embargo en múltiples estudios han demostrado tener un efecto aditivo, es decir el riesgo de PA incrementa de manera directa al número de factores de riesgo que se presenten en cada caso en particular.

Existen diversos mecanismos de daño propuestos en el desarrollo de PA post-CPRE, incluyendo, trauma instrumental al esfínter pancreático con obstrucción al flujo del jugo pancreático y daño hidrostático, introducción de agentes infecciosos, daño térmico y toxicidad acinar por exposición al medio de contraste.^{18,19} Estos mecanismos favorecen la activación intracelular prematura de enzimas proteolíticas y la cascada de la inflamación, incluyendo quimiocinas y citocinas inflamatorias que producen una respuesta inflamatoria local y sistémica.^{20,21} Se ha propuesto que la fosfolipasa A₂ (FLA₂) juega un papel crítico en el inicio de la cascada de la inflamación en PA, al modular mediadores pro-inflamatorios, incluyendo prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas.²² Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) son inhibidores potentes de la actividad de la FLA₂ en el suero de pacientes con PA grave, siendo la indometacina el más potente.⁸ Es más, en un estudio realizado en ratones se observó que la indometacina atenúa la gravedad de la pancreatitis hemorrágica.²³ El mesilato de gabexato que es un inhibidor de proteasas con capacidad para inhibir la FLA₂ entre otras, ha demostrado ser clínicamente útil para disminuir la incidencia de PA post-CPRE.²⁴ También se han encontrado resultados satisfactorios con otros productos predominantemente en estudios experimentales en animales, pero con éxito limitado en la práctica clínica. Entre ellos, se ha informado que el uso de interleucina 10, una interleucina anti-inflamatoria, por vía intravenosa aplicada antes del inicio del procedimiento previene la pancreatitis, pero esto no ha sido posible reproducir en otros estudios.²⁵ Se ha descrito una disminución en la incidencia de PA post-CPRE en pacientes en tratamiento con heparina, lo cual

puede explicarse por los efectos anti-inflamatorios y las alteraciones en la microcirculación de este medicamento.¹⁴ Más recientemente, se informó disminución en la incidencia de PA post-CPRE con el uso de diclofenaco administrado posterior al procedimiento en forma de supositorios, proponiéndose como mecanismo la inhibición de la FLA₂.¹² La FLA₂ cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana celular, produciendo numerosos mediadores inflamatorios, se cree que juega un papel crucial en el inicio de la cascada de inflamación en PA al generar prostaglandinas, leucotrienos, cininas y factor activador de plaquetas, desarrollando daño tisular y autodigestión del páncreas.²⁶ Existen otros estudios realizados que proponen como agentes profilácticos para el desarrollo de PA post-CPRE a los bloqueadores enzimáticos como calcitonina,²⁷ promotores de la relajación del esfínter de Oddi como glucagon,²⁸ nifedipina²⁹ y el trinitrito de glicerina,¹⁸ fármacos que alteran la secreción pancreática como el octeótido³⁰ y agentes anti-inflamatorios como corticoesteroides y pentoxifilina con resultados negativos.^{11,31} Uno de los inconvenientes con la administración de estos agentes es que se deben dar antes del procedimiento, son caros, poco disponibles y/o requieren su administración en forma de infusión, por lo que el paciente permanece hospitalizado. El empleo de AINES, como el diclofenaco o indometacina, tienen la ventaja de ser baratos, accesibles, y fácilmente administrados por vía rectal, al mismo tiempo también permiten su uso después del procedimiento y pueden ser administrados sólo a aquellos pacientes que se han identificado durante el estudio con factores de riesgo para desarrollar PA post-CPRE.

Definición del problema y justificación

La PA es una complicación que se presenta del 0% al 11.7% posterior a la CPRE,^{15,16} desarrollando cuadros de diversas magnitudes, con una mortalidad informada del 0.2% al 0.6%.¹² Su desarrollo está asociado a factores de difícil control y que pueden ser tanto del paciente, como del procedimiento y de quien lo realiza. En un estudio previo en nuestro Instituto no fue posible disminuir la incidencia de PA post-CPRE con pentoxifilina,³¹ por lo que deben seguirse buscando nuevas alternativas de acuerdo con los conocimientos actuales de la fisiopatología de PA y resultados de ensayos terapéuticos. Consideramos que el uso de la indometacina y el diclofenaco, con fundamento teórico y de estudios *in vitro* e *in vivo*, pueden ser útiles en la prevención de la PA post-CPRE. Inclusive el diclofenaco ha mostrado resultados alentadores en la práctica clínica y puede ofrecer ventaja terapéutica por su disponibilidad amplia, siendo ambos medicamentos conocidos y de uso frecuente, bajo costo, facilidad de administración, y sobre todo, podrían usarse en población seleccionada de pacientes de acuerdo a los factores de riesgo identificados durante el desarrollo del estudio.

Hipótesis

1. El uso de AINES, como la indometacina o diclofenaco disminuye la incidencia y/o severidad de la PA post-CPRE.
2. El efecto profiláctico de la indometacina o del diclofenaco en la PA post-CPRE, se presenta aún en presencia de factores de riesgo.

Objetivos

General

1. Determinar si el uso de indometacina o diclofenaco administrado por vía rectal durante los 60 minutos posteriores a la realización de CPRE disminuye la incidencia y severidad de la PA post-CPRE.
2. Determinar si el efecto profiláctico de indometacina o diclofenaco es independiente de la presencia de factores de riesgo.

Secundarios

1. Determinar la incidencia de la PA post-CPRE.
2. Establecer los factores de riesgo del paciente y del procedimiento para el desarrollo de PA asociada a CPRE.

Material y métodos

Diseño

Ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego. Se incluyeron en forma consecutiva a todos los pacientes a quienes se les realizó una CPRE en el Departamento de Endoscopia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ). Aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para el estudio, se les administro de forma aleatorizada (1:1:1) indometacina, diclofenaco o placebo en forma de supositorio en un lapso no mayor de 60 minutos después del procedimiento. Se determinaron las

características demográficas, clínicas y de laboratorio en cada caso previo al estudio, así como la indicación y características con las que se desarrolló el procedimiento. Se subdividieron los pacientes en grupos con y sin factores de riesgo conocidos para desarrollar PA post-CPRE (Tabla 3). Se analizaron los resultados de los pacientes que desarrollen PA en los diferentes grupos en forma independiente y se compararon entre ellos.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años a quienes se les vaya a realizar una CPRE en el INCMNSZ, con consentimiento escrito para participar en estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- Evidencia clínica o bioquímica de PA o pancreatitis crónica.
- Proctitis.
- Contraindicación para el uso de AINES (historia de sangrado de tubo digestivo reciente, alteraciones en la agregación plaquetaria, embarazo, insuficiencia renal o hepática severas, hipersensibilidad a la indometacina o diclofenaco, historia de alergia, asma o rinitis asociado a AINES).
- Uso de AINES durante la semana previa al procedimiento.

Desarrollo

Se realizó historia clínica a los pacientes con indicación para estudio endoscópico.

En un lapso no mayor a 60 minutos posterior al procedimiento, la enfermera del servicio de endoscopia aplicó en forma aleatorizada un supositorio de indometacina de 100 mg o diclofenaco 100 mg o glicerina (placebo) a los pacientes que se incluyeron en el estudio. Los supositorios fueron preparados, sellados y distribuidos de forma aleatoria por personal de laboratorio del departamento de gastroenterología ajenos al estudio (ninguno de los participantes o investigadores del estudio tuvo acceso a la información sobre la distribución de los medicamentos).

La CPRE fue realizada por médicos del servicio de endoscopia terapéutica de acuerdo al programa habitual de dicho servicio. Un observador independiente proporcionó la información respecto a la indicación del procedimiento, duración, maniobras realizadas y hallazgos durante la CPRE, identificando los factores de riesgo para el desarrollo de PA post-CPRE (canulación difícil, opacificación de acinos pancreáticos con medio de contraste, realización de esfinterotomía o precorte, etc).

Se determinó la presencia de dolor abdominal, niveles séricos de amilasa total, amilasa pancreática y lipasa de forma basal antes del procedimiento, a las cuatro y ocho horas posteriores a la CPRE. Los pacientes fueron evaluados por un lapso de 24 horas posterior al procedimiento. Los casos que cumplieron con criterios de PA siguieron el protocolo institucional de manejo de la enfermedad, analizando en cada caso la gravedad con las escalas de Ranson³² y del INCMNSZ,³³ evolución, días de hospitalización y desarrollo de complicaciones de acuerdo a los criterios de Atlanta.³⁴ Aquellos que no cumplieron con criterios para PA post-CPRE fueron

datos de alta a las 8 horas posterior al estudio y se entrevistaron vía telefónica a las 24 horas, en caso necesario se solicitó una nueva revisión clínica y exámenes de laboratorio.

Se determinaron los posibles efectos adversos asociados al uso de indometacina o diclofenaco.

Definiciones operacionales

1. PA post-CPRE: Dolor abdominal tipo pancreático (dolor persistente en epigastrio y/o región periumbilical con irradiación a espalda o hipocondrio izquierdo) de inicio dentro de las primeras 4-8 horas posterior al procedimiento, que persiste por un lapso de 24 horas y se asocia a niveles de amilasa o lipasa 5 veces por arriba del límite superior normal.
2. PA grave: Cuadros de PA que desarrollen complicaciones locales o sistémicas de acuerdo a los criterios de Atlanta.
3. Hiperamilasemia / hiperlipasemia: Elevación de amilasa o lipasa dos veces por arriba del límite superior o de los niveles basales.
4. Dolor abdominal: Dolor tipo pancreático que aparece posterior al procedimiento, requiere la administración de analgésicos para su control y que persiste por más de 4 horas sin elevación de enzimas pancreáticas. Será evaluado por el paciente en una escala del 0 al 10 (0: sin dolor y 10: dolor no tolerable).
5. Grado de dificultad de la canulación: Número de intentos al canular la papila mayor o menor antes de la canulación final del conducto deseado,

excluyendo los cambios de guía. Fácil (1 a 5 intentos), moderadamente difícil (6 a 15 intentos) y difícil (más de 15 intentos).

6. Número de inyecciones de contraste al conducto pancreático: Número total de veces que cualquier volumen de material de contraste fue inyectado en el conducto pancreático.

Ética

El estudio contó con la aprobación del Comité Institucional de Bioética. Todos los casos a estudiar tenían indicación médica para la realización del estudio endoscópico. Se explicaron los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios del estudio a cada uno de los pacientes, obteniendo carta de consentimiento informado por escrito. El procedimiento y la vigilancia de los pacientes fue el habitual, con la excepción de las tomas de muestras de sangre de vena periférica y vigilancia en la sala de recuperación por 8 horas posteriores al procedimiento.

Análisis Estadístico

Las variables categóricas y cuantitativas se analizaron en términos de frecuencias, medianas e intervalo mínimo-máximo. Las variables categóricas (género, desarrollo de PA, complicaciones, etc.) se analizaron con χ^2 . Las variables cuantitativas (edad, niveles de enzimas pancreáticas, volumen inyectado, etc.) se analizaron con prueba de ANOVA obteniendo la variancia global, las diferencias se analizaron con t ponderada. Se determinaron riesgos relativos (RR), intervalos de confianza 95% (RR, IC 95%) con una p significativa ≤ 0.05 . Se utilizó el paquete estadístico SPSS 10.0 para Windows.

Resultados

Se incluyeron un total de 45 pacientes, 15 pacientes por grupo recibieron indometacina, diclofenaco o placebo. La mediana de edad en los pacientes de los tres grupos fue 44 años (intervalo 18-82 años). Se incluyeron 26 mujeres (58%) en el estudio. No hubo diferencias entre los grupos en edad, género e indicación del estudio (Tabla 3).

Tabla 3. Género e indicación del procedimiento

		Diclofenaco N=15	Indometacina N=15	Placebo N=15	Total N=45
Género (F/M)		8/7	11/4	7/8	26/19
Indicaciones del procedimiento	Coledocolitiasis	4	7	8	19
	Estenosis biliar	4	4	1	9
	Estenosis pancreática	1	0	1	2
	Dolor biliar	1	0	0	1
	Colangitis	0	2	2	4
	Discinecia Oddie	1	0	0	1
	Neoplasia	0	1	1	2
	Pancreatitis recurrente	2	0	1	3
	Fistula Biliar	0	1	1	2
	Colangiopatía por VIH	1	0	0	1
	Quiste colédoco	1	0	0	1

En cuanto a los factores de riesgo para PA post CPRE evaluados, no se presentaron diferencias significativas al compararlos entre los tres grupos (Tabla 4). Sin embargo, los pacientes dentro del grupo de indometacina tuvieron una mayor duración del estudio, volumen de material de contraste inyectado al conducto biliar y mayor número de esfinterotomías (2 al conducto biliar y pancreático); alcanzando significancia estadística al comparar la duración y el número de esfinterotomías entre el grupo de indometacina y diclofenaco (Tabla 4).

Tabla 4. Factores de riesgo para PA post-CPRE*

		Diclofenaco N=15	Indometacina N=15	Placebo N=15	Total N=45
Hx PA	No	11	14	12	37
	Biliar	2	1	2	5
	Idiopática	2	0	1	3
Intentos de canulación (mediana, intervalo)		3 (1-15)	4 (1-20)	3 (1-10)	4 (1-20)
Duración del estudio (mediana, intervalo)		40 (30-90)	50 (40-200)	40 (20-60)	40 (20-200)
Precorte	No	10	11	13	34
	Si	5	4	2	11
Esfinterotomía	No	7	7	10	24
	Biliar	8	6	5	19
	Ambas	0	2	0	2
Ampliación de esfinterotomía	No	12	14	12	38
	Biliar	3	1	3	7
Canulación	Fácil	8	9	10	27
	Moderada	5	5	5	15
	Difícil	2	1	0	3
Prótesis	No	11	10	12	33
	Biliar	4	5	3	12
Uso de guía	No	1	0	3	4
	Biliar	12	14	10	36
	Pancreática	1	0	1	2
	Ambas	1	1	1	3
Extracción de litos	No	13	10	11	34
	Canastilla	2	4	3	9
	Mecánica	0	1	1	2
Daño papila	No	1	3	5	9
	Edema	9	4	7	20
	Hemorragia	2	0	0	2
	Edema + Hemorragia	3	7	3	13
	Edema + infiltración	0	1	0	1

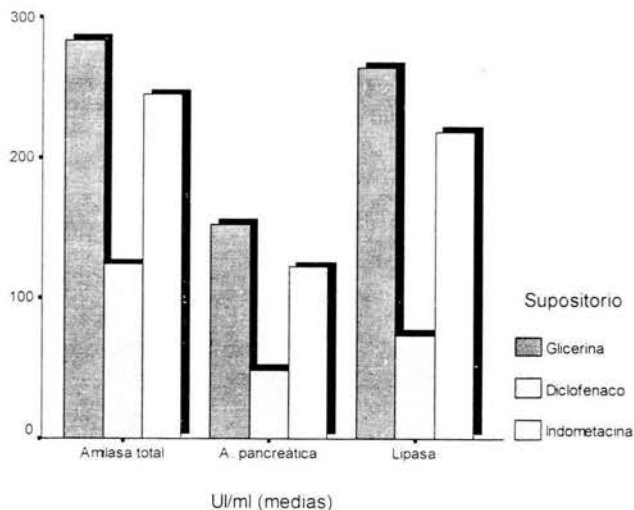
* Ningún paciente fue evaluado por páncreas divisum o cumplió criterios definitivos de disfunción del esfínter de Oddie.

Seis pacientes (13%) desarrollaron PA post-CPRE, tres en el grupo de indometacina y tres con placebo. No se observaron diferencias significativas al analizarlos por grupos, pero se observó una tendencia a ser significativos ($p=0.06$) al realizar el análisis entre diclofenaco vs. indometacina y diclofenaco vs. placebo. Al analizar los grupos sólo en los pacientes con factores de riesgo observamos

una diferencia significativa entre diclofenaco vs. indometacina ($p=0.05$, RR 0.14, IC 0.01-1.4) (Tabla 5). Todos los casos de PA se presentaron en los pacientes con factores de riesgo, excepto uno del grupo placebo que no tuvo factores de riesgo durante el procedimiento.

A las cuatro horas posteriores al procedimiento los niveles séricos de amilasa, amilasa pancreática y lipasa fueron menores en los grupos de diclofenaco e indometacina, pero sin ser estadísticamente significativos. El grupo con un descenso mayor en enzimas pancreáticas posteriores a la CPRE fue el de diclofenaco (Figura 1, tabla 5).

Figura 1. Enzimas pancreáticas a las 4 horas posteriores a CPRE



La duración del procedimiento fue significativamente menor solo al comparar los grupos de diclofenaco vs. indometacina ($p=0.02$).

Los pacientes que desarrollaron PA post-CPRE tuvieron una mediana de amilasa sérica de 521 UI/ml (intervalo 419-1429), amilasa pancreática 348 UI/ml (intervalo

204-804) y lipasa 878 UI/ml (intervalo 264-1520) a las cuatro horas posterior al procedimiento, las cuales fueron significativamente mayores con respecto a los pacientes que no desarrollaron PA ($p < 0.001$).

Los casos de PA que se diagnosticaron fueron clasificados como leves sin desarrollo de complicaciones graves o mortalidad. La media de estancia hospitalaria de los pacientes que desarrollaron PA fue de 2 días, con un intervalo mínimo-máximo de 1-5 días en los pacientes con placebo y de 2-3 días en el grupo de indometacina.

Solamente dos pacientes en el grupo de indometacina presentaron diarrea autolimitada (2-3 evacuaciones) como efecto adverso.

Los resultados de las variables analizadas que presentaron una tendencia o diferencia estadísticamente significativa al compararse entre los grupos se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Análisis entre los grupos

	D N=15	I N=15	P N=15	<i>p</i> (D vs. I)	RR (IC 95%)	<i>P</i> (D vs.P)	RR (IC 95%)
PA	0/15	3/15	3/15	0.06	0.14(0.01-1.5)	0.06	0.14(0.01-1.5)
PA (con factor riesgo)	0/9	3/9	2/9	0.05	0.14 (0.01-1.4)	0.13	0.20 (0.02-2.5)
Amilasa (4hr) UI/ml	124	244	283	0.70	NR	0.35	NR
Amilasa pancreática (4hr) UI/ml	49	122	152	0.60	NR	0.22	NR
Lipasa (4hr) UI/ml	74	218	264	0.76	NR	0.40	NR
Duración (minutos)	44	79	40	0.02	NR	0.1	NR
Volumen material contraste biliar (ml)	10.6	18.9	12.6	0.35	NR	1.0	NR
Esfinterotomías	4	7	2	0.09	NR	0.27	NR

(D) Diclofenaco. (I) Indometacina. (P) Placebo. (NR) No realizado

Discusión

Este reporte preliminar sugiere que el diclofenaco administrado por vía rectal después del procedimiento puede disminuir la incidencia de PA post-CPRE, aunque la incidencia global de esta complicación no fue menor a la reportada en un estudio previo en nuestra institución (13% vs 10%).³¹ Al realizar el análisis en el grupo con factores de riesgo fue posible observar una disminución de PA en pacientes que recibieron diclofenaco respecto a placebo e indometacina (0% vs. 22 y 33% respectivamente), alcanzando sólo diferencia significativa al comparar diclofenaco contra indometacina; esta diferencia no se observó al comparar con placebo, ya que un paciente desarrolló PA dentro del grupo sin factores de riesgo. Encontramos una disminución importante en los niveles séricos de enzimas pancreáticas en el grupo con diclofenaco, con respecto a los otros grupos, aunque no alcanzó diferencia significativa, siendo un hallazgo similar a los reportados en otros estudios de prevención de PA post-CPRE. Esta observación puede estar asociada a un proceso inflamatorio localizado con liberación limitada de mediadores inflamatorios sistémicos; disminuyendo las posibilidades para desarrollar un cuadro clínico de PA.

La indometacina, a pesar de tener mejor actividad in vitro para inhibir la FLA₂, no demostró efectos protectores para desarrollar PA post-CPRE en este primer estadio clínico. Estos resultados se pueden explicar por diversos factores, entre los que encontramos una mayor duración en tiempo para la realización del procedimiento, lo que sugiere mayor dificultad técnica y manipulación de la vía biliar. También encontramos que al grupo con indometacina se le realizaron mayor

número de esfinterotomías, incluso en 2 pacientes del conducto pancreático, y se inyectó más cantidad de material de contraste a la vía biliar, siendo ambos, factores de riesgo para desarrollar PA post-CPRE, aunque esta asociación no alcanzó significado estadístico. Deberá aumentarse la muestra con objeto de establecer una conclusión definitiva.

Se ha observado que el tiempo promedio para desarrollar síntomas secundarios a PA post-CPRE es de 4.5 horas,²¹ por lo que puede ser de utilidad el empleo de medicamentos que modulen la activación intracelular de enzimas proteolíticas y disminuya el daño a los acinos, asociado a una respuesta inflamatoria con liberación de citocinas a la circulación sistémica.^{5,8} Los AINES tienen la capacidad de inhibir la FLA₂, la cual participa en la formación de múltiples mediadores inflamatorios. Estudios en modelos experimentales de PA no han demostrado efectos protectores para disminuir el daño tisular, aunque no existen modelos animales adecuados. Se ha reportado que los AINES inhiben la unión neutrófilo-endotelio, previniendo el acúmulo de neutrófilos, también se ha observado que inhiben procesos asociados a la activación de neutrófilos, como, la síntesis de 3',5'-monofosfato cíclico, producción de radicales superóxido y liberación de enzimas lisosomales.³⁵

Conclusiones

El diclofenaco mostró tendencia a disminuir la frecuencia de PA post-CPRE. Aunque sin diferencia estadísticamente significativa, los niveles séricos de enzimas pancreáticas también fueron menores en el grupo de diclofenaco. La ineficacia de indometacina para prevenir la PA puede estar asociada a

diferencias en el mecanismo y sitio de acción en la cascada inflamatoria comparada con el del diclofenaco, pero también a mayor riesgo en la población estudiada.

Se requiere de un mayor número de pacientes para corroborar estos hallazgos, siendo de utilidad un análisis bioquímico, farmacológico y costo beneficio detallado, así como una selección adecuada de pacientes.

Referencias

- ¹ Tsiotos, GG, Luque-de León, E, Sarr, MG. Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *Br J Surg* 1998; 85:1650.
- ² Gloor, B, Muller, CA, Worni, M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88:975.
- ³ Lerch, MM, Saluja, A, Runzi, M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 104:853.
- ⁴ Toskes, PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19:783.
- ⁵ Steer, ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion* 1997; 58 Suppl 1:46.
- ⁶ Saluja, AK, Donovan, EA, Yamanaka, K, et al. Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology* 1997; 113:304.
- ⁷ Klar, E, Messmer, K, Warshaw, AL, Herfarth, C. Pancreatic ischemia in experimental acute pancreatitis: Mechanism, significance, and therapy. *Br J Surg* 1990; 77:1205.
- ⁸ Kingsnorth, A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40:1.
- ⁹ Tenner, S, Sica, G, Hughes, M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113:899.
- ¹⁰ Schmid, SW, Uhl, W, Friess, H, et al. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45:311.
- ¹¹ De Palma GD, et al. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis: results of a controlled prospective study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:982-985.
- ¹² Murray B, et al. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003;124:1786-1791
- ¹³ Pieper-Bigelow C, Stocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:793
- ¹⁴ Rabenstein T, et al. Complications of endoscopic sphincterotomy: can heparin prevent acute pancreatitis after ERCP?. *Gastrointest Endosc* 2002;55:47-83
- ¹⁵ Güitron A, et al. Esfinterotomía de precorte: Eficacia y complicaciones. *Rev Gastroenterol Mex* 1998;63:148-152
- ¹⁶ Moran S, et al. Pancreatitis post colangiopancreatografía endoscópica (CPE). Estudio prospectivo de frecuencias y factores asociados. *Endoscopia* 1996;7:37-43
- ¹⁷ Freeman ML, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;34:991-997.
- ¹⁸ Sudhindran S, et al. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:1178-1182.
- ¹⁹ Dumot JA, et al. Pretreatment with methylprednisolone to prevent ERCP-induced pancreatitis: a randomised, multicenter, placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 1998;93:61-65.

-
- ²⁰ Wildenhain PM, et al. Acute haemorrhagic pancreatitis in mice: improved survival after indomethacin administration. *Digestion* 1989;44:41-51.
- ²¹ Messman H, et al. Post-ERCP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis. *Gut* 1997;40:80-85.
- ²² Mäkelä A, et al. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:401-408.
- ²³ Wildenhain PM, et al. Acute haemorrhagic pancreatitis in mice: improved survival after indomethacin administration. *Digestion* 1989;44:41-51.
- ²⁴ Cavallini G, et al. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *N Engl J Med* 1996;335:919-923.
- ²⁵ Devière J, et al. Interleukin-10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2001;120:498-505.
- ²⁶ Niederau C, Schulz HU. Current conservative treatment of acute pancreatitis: evidence of animal and human studies. *Hepatology* 1993;40:538-549.
- ²⁷ Odes HS, et al. Effect of calcitonin on serum amylase levels after ERCP. *Digestion* 1977;16:180-184.
- ²⁸ Silvis SE, et al. The role of glucagon in ERCP. *Gastrointest Endosc* 1975;21:162-163.
- ²⁹ Sand J, Nordback I. Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Digestion* 1993;54:105-111.
- ³⁰ Andriulli A, et al. Medical treatment can diminish pancreatic damage after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:1-7.
- ³¹ Peláez-Luna M, et al. Does pentoxifylline prevent acute pancreatitis post endoscopic retrograde cholangiopancreatography?. *Pancreas* 2002;25:444.
- ³² Ranson JHC, et al. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1982;77:633-38.
- ³³ Uscanga L, et al. Criterios pronósticos en pancreatitis aguda. Una alternativa útil y aplicable en nuestro medio. *Rev Gastroenterol Mex* 1988;53:67-72.
- ³⁴ Bradley EL, et al. A clinical based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis. Atlanta, Ga, Sept 11-13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-590.
- ³⁵ Simon LS. Actions and toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:169-175.