



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA.  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA.  
HOSPITAL DR. DOMINGO LUCIANI.

**USO DEL DICLOFENAC SODICO VIA RECTAL, EN LA PREVENCION DE  
PANCREATITIS POST COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADA  
ENDOSCOPICA.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de  
Especialista en Gastroenterología.

Esther Alicia, Mariña Rivas  
Raquel Cristina, Villarroel Vieira

**Tutor:** Aura Rosalía Vásquez Quintero

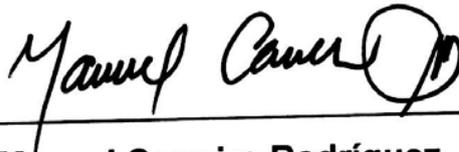
Caracas, 22 de Septiembre de 2016.



---

**Aura Rosalía Vásquez Quintero**

Tutor



---

**Manuel Carreiro Rodríguez**

Director del curso



---

**María José Rojas**

Coordinador del curso

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b>	1
<b>INTRODUCCIÓN</b>	2
<b>MÉTODOS</b>	16
<b>RESULTADOS</b>	18
<b>DISCUSIÓN</b>	19
<b>REFERENCIAS</b>	25
<b>ANEXOS</b>	29

# USO DEL DICLOFENAC SÓDICO VIA RECTAL, EN LA PREVENCIÓN DE PANCREATITIS POST COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADA ENDOSCÓPICA.

**Esther Alicia Mariña Rivas**, Cl. 17.657.742, sexo: femenino.  
Email: [esther\\_alicia85@hotmail.com](mailto:esther_alicia85@hotmail.com). Telf.04249388721. Dirección: Hospital Dr. Domingo Luciani. Programa de Especialización en Gastroenterología

**Raquel Cristina Villarroel Vieira**, Cl. 17.632.403, sexo: femenino.  
Email: [pequitas403@hotmail.com](mailto:pequitas403@hotmail.com). Telf.: 04169066063. Dirección: Hospital Dr. Domingo Luciani. Programa de Especialización en Gastroenterología

**Aura Rosalía Vásquez Quintero**, Cl.7.369.698, sexo: femenino. Email: [auravq6@gmail.com](mailto:auravq6@gmail.com). Telf.04143253737. Dirección: Hospital Dr. Domingo Luciani. Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el efecto del diclofenac sódico vía rectal, en la prevención de pancreatitis aguda post CPRE, en pacientes con patologías biliopancreáticas. **Método:** estudio prospectivo, ensayo clínico controlado, doble ciego, unicéntrico. **Resultados:** La pancreatitis post CPRE se presentó en 11 pacientes (9.90 %), de los cuales 5 (4.50 %) pertenecían al grupo del diclofenac sódico y 6 (5.40 %) al grupo control, resultando no estadísticamente significativo con una p: 0,538. **Conclusiones:** Los AINES fueron eficaces y bien tolerados en la prevención de pancreatitis post CPRE, especialmente en pacientes de bajo riesgo y con un bajo costo de implementación. Por esta razón, son obligatorios más estudios en la eficacia de este tratamiento.

**PALABRAS CLAVES:** pancreatitis, colangiopancreatografía retrograda, AINES.

## ABSTRACT

### USE OF SODIUM DICLOFENAC RECTALLY, IN PREVENTING PANCREATITIS ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY POST

**Objective:** To evaluate the effect of sodium diclofenac rectally, in the prevention of acute pancreatitis post ERCP in patients with biliopancreatic pathologies. **Method:** prospective, controlled clinical trial, double-blind, single-center. **Results:** The post ERCP pancreatitis occurred in 11 patients (9.90 %), of which 5 (4.50%) belonged to the group of diclofenac sodium and 6 (5.40 %) than the control group, resulting not statistically significant with a p : 0.538 . **Conclusions:** NSAIDs were effective and well tolerated in the prevention of post ERCP pancreatitis, especially in patients at low risk and low cost of implementation. For this reason, further studies are required in the efficacy of this treatment.

**KEYWORDS:** pancreatitis, retrograde cholangiopancreatography, NSAIDS.

## INTRODUCCIÓN

### Planteamiento y delimitación del problema

La pancreatitis aguda (PA) continúa siendo una enfermedad caracterizada por una morbilidad y mortalidad significativa, con diversos reportes que señalan un incremento anual de la incidencia de la enfermedad, <sup>(1)</sup> la cual varía según la población con diferencias desde 10 a 20%, hasta 150-420 casos por cada millón de habitantes. En las últimas dos décadas su incidencia ha aumentado considerablemente, incluso en algunos países en más de 30%. Aunque en los últimos años han aumentado los casos de pancreatitis aguda, su mortalidad y la duración de días de hospitalización han disminuido. <sup>(2)</sup>

La pancreatitis aguda tiene innumerables causas, pero no se han identificado los mecanismos por los cuales se desencadena la inflamación del páncreas. <sup>(3)</sup>

Los cálculos vesiculares siguen siendo la causa principal de pancreatitis aguda en (30 a 60%). El alcohol constituye la segunda causa y origina 15 a 30% de los casos de pancreatitis. La incidencia de pancreatitis en alcohólicos es sorprendentemente baja (5/100,000), lo cual denota que además del volumen del alcohol ingerido, otros factores desconocidos afectan la susceptibilidad de la persona a sufrir inflamación del páncreas. La hipertrigliceridemia es la causa de pancreatitis aguda en 1.3 a 3.8% de los casos, los valores de triglicéridos séricos por lo común son mayores de 1,000 mg/100mL. Muchos de los sujetos con hipertrigliceridemia, cuando se les explora en mayor detalle muestran signos de una alteración en el metabolismo de lípidos, quizá sin relación con la pancreatitis. Los individuos con diabetes mellitus o que reciben algunos fármacos en particular, también pueden presentar pancreatitis aguda. <sup>(3)</sup>

Se sabe que 2 a 5% de los casos de pancreatitis aguda son causados por fármacos; el mecanismo causal puede ser una reacción de hipersensibilidad o la generación de un metabolito tóxico, aunque en algunos casos no se sabe cuál de los dos mecanismos intervienen. La pancreatitis aguda se observa en 5 a 20% de

las personas que han sido sometidas a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).<sup>(3)</sup>

Estudios recientes han sugerido que la pancreatitis es una enfermedad que surge y evoluciona en tres fases. La primera o inicial se caracteriza por la activación intrapancreática de enzimas digestivas y por la lesión de células acinares. La activación del zimógeno al parecer es mediada por hidrolasas lisosómicas como la catepsina B, que termina por «compartir» dentro de las organelas celulares un sitio con las enzimas digestivas; se piensa hoy día que la lesión de las células acinares es consecuencia de la activación del zimógeno.<sup>(4-5)</sup>

La segunda fase comprende la activación, quimiotracción y secuestro de neutrófilos en el páncreas, que origina una reacción inflamatoria intrapancreática de intensidad variable. Se ha demostrado que la depleción de dichas células inducida por la administración previa de un suero antineutrófilo, atenúa la intensidad de la pancreatitis experimental. También hay datos en pro del concepto que el secuestro de neutrófilos activa el tripsinógeno. Por todo lo expuesto, la activación del tripsinógeno en las células acinares del interior del páncreas pudiera ser un fenómeno bifásico, es decir, con una fase que no depende de neutrófilos y otra que depende de ellos.<sup>(4-5)</sup>

La tercera fase de la pancreatitis se debe a los efectos de las enzimas proteolíticas y de mediadores activados, liberados por el páncreas inflamado, en órganos distantes. Las enzimas proteolíticas activadas y en particular la tripsina, además de digerir tejidos pancreáticos y peripancreáticos también activan otras enzimas como la elastasa y la fosfolipasa. Como paso siguiente, las enzimas activas digieren las membranas celulares y originan proteólisis, edema, hemorragia intersticial, daño vascular, necrosis coagulativa de tipo graso y necrosis de células del parénquima.<sup>(4-5)</sup>

El daño y la muerte de las células hacen que se liberen péptidos de bradisinina, sustancias vasoactivas e histamina, que originarán vasodilatación, mayor permeabilidad vascular y edema, con profundos efectos en varios órganos, en particular el pulmón. Pueden ocurrir como consecuencia de la cascada de

efectos locales y a distancia el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, (systemic inflammatory response syndrome) SIRS y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (acute respiratory distress syndrome, ARDS).<sup>(4-5)</sup>

El diagnóstico de pancreatitis aguda usualmente se sospecha basado en características clínicas: dolor abdominal, náuseas y vómitos. Se ha estimado que en 40-70% de los pacientes el patrón clásico de irradiación del dolor hacia la región dorsal está presente. El dolor habitualmente alcanza su máximo en 30-60 minutos y persiste por días o semanas. Está claro que no todos los pacientes puedan experimentar dolor, o alternativamente que la presencia de dolor pueda no ser apreciada por el clínico que atiende al paciente. Varios análisis retrospectivos de pancreatitis aguda grave han observado que en 30-40% de los pacientes, el diagnóstico de pancreatitis aguda se hizo solo durante la autopsia.<sup>(5-6)</sup>

La sospecha clínica de pancreatitis aguda se apoya en el hallazgo de elevaciones de amilasa sérica y/o niveles de lipasa. La medición de amilasa es más ampliamente empleada. El páncreas es responsable de la producción de cerca de 40% de la amilasa sérica total, con el resto originándose primariamente en las glándulas salivales. Las elevaciones de la amilasa sérica no son por lo tanto específicos de pancreatitis y un número de otras patologías intraabdominales deben ser consideradas. La mayoría de los textos y de las opiniones expertas sugieren un nivel de cuando menos tres veces el límite superior de lo normal, como el punto de corte más preciso.<sup>(7)</sup>

La amilasa sérica como herramienta diagnóstica puede ser entorpecida por el hecho que las elevaciones pueden no ocurrir (o no ser detectadas, dependiendo del momento de la recolección del suero) en ataques leves, en agudizaciones sobrepuestas a la pancreatitis crónica (especialmente la pancreatitis alcohólica crónica), y en algunos pacientes con una hipertrigliceridemia marcada (los niveles elevados de triglicéridos pueden interferir con la prueba). La amilasa puede estar falsamente elevada en varias condiciones no pancreáticas, incluyendo la insuficiencia renal y la macroamilasemia.<sup>(8)</sup>

Se afirma que la elevación de la lipasa en suero es más específica que la de la amilasa para el diagnóstico de pancreatitis aguda. La especificidad superior

puede probablemente ser explicada por el hecho que no hay otras fuentes significativas de lipasa que lleguen al suero. La lipasa puede ser un poco más sensible que la amilasa, debido al hecho que permanece elevada en el suero más tiempo que la amilasa. <sup>(8-9)</sup>

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es un procedimiento importante en el diagnóstico y el tratamiento de varias patologías biliares y pancreáticas, es una modalidad esencial para el diagnóstico y la terapia de estas enfermedades. La pancreatitis, es una complicación potencial y a veces grave de la CPRE. La incidencia de pancreatitis post-CPRE ha oscilado entre el 2% y el 30%, con una incidencia promedio de 2% al 8%. La incidencia de la pancreatitis aguda asociado con la CPRE diagnóstica y terapéutica es 0,4-1,5% y 1.6 a 5.4%, respectivamente; Además, la tasa de pancreatitis aumenta a 10-40% en los casos con factores de riesgo. <sup>(10)</sup>

Una cuestión no resuelta de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es la identificación de factores de riesgo, ya que puede ayudar a los médicos en la adopción de medidas en situaciones con alto riesgo. Hace una década, Freeman et al, meticulosamente evaluó un gran número de riesgos potencialmente relevantes, que se pueden dividir en relación a las características de los pacientes y las relacionadas con el procedimiento. <sup>(11)</sup>

La frecuencia de pancreatitis post CPRE es variable, debido a una serie de factores incluyendo la definición utilizada, la población de pacientes, el tipo de maniobras durante el procedimiento, la duración de seguimiento de los pacientes y el personal que realiza la CPRE. Los factores de riesgos más importantes incluyen la disfunción del esfínter de Oddi, el sexo femenino, y antecedentes de pancreatitis post-CPRE. <sup>(11)</sup>

Así también se han propuesto mecanismos subyacentes que solos o en combinación pueden inducir pancreatitis post-CPRE, la instrumentación del orificio papilar causando edema, lesiones enzimáticas a partir del contenido intestinal o el contraste, lesión hidrostática por inyección del conducto pancreático, y la lesión térmica del electrocauterio. Probablemente hay otros mecanismos implicados que aún no se han identificado. <sup>(10)</sup> La lesión de la papila y del conducto pancreático como resultado de los procedimientos de la CPRE, o las inyecciones de contraste

con instrumentación repetitiva de la vía biliopancreática, causan inflamación local. Esto puede conducir a la activación intracelular prematura de enzimas proteolíticas, por consiguiente el aumento de los niveles de citoquinas y el posible inicio de una respuesta inflamatoria sistémica con afectación de múltiples órganos. <sup>(12)</sup>

Existe un efecto interactivo en relación con los factores de riesgo del paciente y el procedimiento, estos factores son acumulativos e incluso sinérgicos. Estudios han confirmado que los pacientes con múltiples factores tienen una probabilidad extremadamente alta hasta 40% de el desarrollo de pancreatitis post CPRE. Además, este efecto acumulativo puede influir en la gravedad, así como la incidencia de la pancreatitis post CPRE. <sup>(13)</sup>

La definición ampliamente utilizada para la pancreatitis post CPRE: dolor abdominal y/o exacerbación del mismo, prolongación del tiempo de hospitalización de al menos 2 días o más, los niveles de amilasa sérica de tres veces o más por encima del límite superior de lo normal, que se mide 24 horas después del procedimiento. <sup>(10)</sup>

Es importante distinguir entre la pancreatitis aguda y la hiperamilasemia después de la CPRE. La hiperamilasemia se define como la elevación de los niveles séricos de amilasa, sin sintomatología clínica, y se estima que ocurre en más del 75% de los pacientes sometidos a CPRE y por sí mismo no tiene consecuencias clínicas. <sup>(14)</sup>

La pancreatitis aguda después de la CPRE es un trastorno uniforme y varía en intensidad. La mayoría de los casos son leves y se resuelven con el tratamiento adecuado sin ninguna secuela. Sin embargo, una minoría es grave. Es una complicación temida de la CPRE y puede resultar con alta morbilidad y mortalidad significativa. Por lo tanto la prevención ha sido de gran interés para los endoscopistas y han dedicado tiempo y esfuerzo en la búsqueda de medios farmacológicos de prevención. <sup>(15)</sup>

Hasta ahora, los primeros ensayos aleatorios que evaluaban la colocación de stent en el conducto pancreático, al momento de la CPRE para la prevención de la pancreatitis post CPRE fueron llevados a cabo en la década de 1990. La

colocación de stents en el conducto pancreático y el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), han demostrado ser eficaces para la profilaxis de pancreatitis post CPRE. Estudios posteriores han confirmado la eficacia de este enfoque en la disminución de la tasa y la gravedad de la pancreatitis post CPRE, especialmente en pacientes de alto riesgo. El uso de AINES para la profilaxis es relativamente nuevo. La justificación de la administración de AINES en la prevención de la pancreatitis post CPRE radica en su capacidad para inhibir sustancias tales como las prostaglandinas, fosfolipasa A2 y neutrófilos endoteliales, que se cree que juegan un papel importante en procesos inflamatorios graves, incluyendo pancreatitis aguda. <sup>(10)</sup>

Eventos celulares que conducen a la pancreatitis y que implican un proceso inflamatorio con la activación prematura de tripsina en las células acinares así como la fosfolipasa A2, se cree juegan un papel crítico en la cascada inflamatoria inicial de la pancreatitis aguda, mediante la regulación de una serie de mediadores proinflamatorios incluyendo el ácido araquidónico y los factores de activación de plaquetas. La prevención o interrupción de esta cascada puede prevenir el desarrollo de la pancreatitis y sus consecuencias. Aunque el desarrollo de las drogas ha sido impresionante, la disponibilidad de fármacos eficaces en la prevención y gestión de pancreatitis es limitada. La quimioprevención de la pancreatitis todavía sigue siendo una cuestión debatida. La prevención farmacológica de pancreatitis post CPRE ha sido el tema de varias investigaciones en los últimos años. El diclofenac es un potente inhibidor de la actividad de la fosfolipasa A2, administrado inmediatamente después del procedimiento puede ser eficaz en la prevención de la pancreatitis. Las ventajas de esta profilaxis son el bajo costo y la posibilidad del tratamiento. La adición de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) también ha demostrado tener efectos beneficiosos y son potentes inhibidores de fosfolipasa A2, en pacientes con pancreatitis aguda. <sup>(16)</sup>

Los resultados de varios estudios controlados donde se han utilizado agentes profilácticos como glucagón, calcitonina, nifedipina, octreótide y corticosteroides han sido poco alentadores. Sin embargo, aunque los ensayos iniciales fallaron en mostrar reducción de la incidencia de pancreatitis post-CPRE, estudios recientes han detectado un efecto benéfico preventivo. Se considera que la fosfolipasa A juega un papel importante en la cascada inflamatoria inicial de

pancreatitis aguda mediante la regulación de proinflamatorios, incluyendo prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas. La inhibición de fosfolipasa A ha sido objetivo de varios agentes terapéuticos usados para tratar pancreatitis aguda no inducida por CPRE con resultados alentadores. <sup>(17)</sup>

En relación con profilaxis farmacológica, han sido estudiados más de 35 agentes, sin embargo, no existen datos de alta calidad que respalden el uso de drogas específicas. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) han demostrado jugar un importante rol en la patogenia de la pancreatitis aguda. Por esta razón por su perfil de riesgo aceptable, se plantea que los AINES son una interesante opción para la profilaxis de la pancreatitis aguda post-CPRE. Estudios preliminares han mostrado resultados positivos con el uso de indometacina y diclofenac en dosis única por vía rectal. Un meta-análisis publicado el 2008 sugiere que serían beneficiosos como profilaxis de pancreatitis aguda post-CPRE. <sup>(18)</sup>

En vista de todo lo planteado anteriormente se decide realizar un estudio de investigación, con el objetivo de determinar el efecto del diclofenac sódico administrado vía rectal, sobre los niveles de amilasa y prevención de pancreatitis aguda posterior a CPRE, en pacientes del servicio de Gastroenterología, en el Hospital IVSS Dr. Domingo Luciani, Caracas-Estado Miranda.

## **Justificación e importancia**

La pancreatitis aguda continúa siendo una enfermedad caracterizada por una morbilidad y mortalidad significativa, con reportes que señalan un incremento anual de la incidencia de la enfermedad. Se observa en 5 a 20% de los pacientes que han sido sometidos a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), siendo una complicación potencial y a veces grave. Por lo tanto el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ha demostrado ser eficaz para la profilaxis de pancreatitis post CPRE.

## **Antecedentes**

Fernández (2002). Demostraron el efecto del alopurinol previo a la CPRE, que mantuvieron concentraciones séricas de amilasas dentro de los valores normales después de pancreatografía retrógrada endoscópica. <sup>(19)</sup>

Murray (2003). Este ensayo muestra que el diclofenac rectal dado inmediatamente después la CPRE puede reducir la incidencia de la pancreatitis aguda. <sup>(20)</sup>

Ming (2009). Los beneficios del efecto farmacológico en el tratamiento de la pancreatitis aguda son claros. Aunque el uso profiláctico de AINES para la reducción del riesgo de lesión pancreática después de la CPRE ha sido evaluado, sigue siendo discutible. Con base en los hallazgos de la presente revisión sistemática, los AINES son eficaces y bien tolerados en la prevención de la pancreatitis post CPRE, especialmente en pacientes de bajo riesgo. <sup>(21)</sup>

Imran (2014). La pancreatitis post-CPRE es la complicación más común asociada con la CPRE. Esta revisión introduce el mecanismo de la lesión pancreática y el papel de la prevención farmacológica. Los AINES y especialmente la colocación de stents profiláctico en el conducto pancreático. <sup>(22)</sup>

Según Guan Way (2015). La profilaxis con diclofenac rectal, no disminuyó significativamente la incidencia de pancreatitis post CPRE, entre los pacientes con alto riesgo. Sin embargo, la administración de diclofenac era bastante segura con pocos eventos adversos clínicos. <sup>(23)</sup>

### **Marco teórico**

La pancreatitis es la complicación más frecuente asociada a la CPRE. En el 90% de los casos es leve o moderada, según los criterios de Ramson. La mortalidad relacionada con dicha complicación es del 3%.<sup>(8)</sup>

La clasificación de la gravedad de la pancreatitis está basada fundamentalmente en la duración de la estancia hospitalaria: leve: <4 días, moderada: 4-10 días y grave >10 días. También se consideran graves las pancreatitis complicadas o aquellas que requieren drenaje percutáneo o intervención quirúrgica. <sup>(10)</sup>

Existen mecanismos potenciales de injuria sobre el páncreas durante la CPRE como: mecánicos, químicos, hidrostáticos, enzimáticos, microbiológicos y térmicos. Aunque la relativa contribución de estos mecanismos no es conocida,

recientes análisis multivariantes han ayudado a identificar factores de riesgo independientemente asociados con pancreatitis, bien sea relacionados con el paciente o con el procedimiento. <sup>(24)</sup>

Para la comprensión de la patogénesis de la pancreatitis post CPRE, con la identificación de varios factores de riesgo que se asocian de forma independiente para el desarrollo de la pancreatitis. Factores de riesgo relacionados con el paciente y los factores relacionados con el procedimiento. Por otro lado, la pancreatitis crónica, parece tener un efecto protector contra pancreatitis post CPRE, probablemente a causa de la disminución de la actividad enzimática exocrina y atrofia del parénquima pancreático, así como el páncreas divisum, el divertículo periampular, gastrectomía Billroth II, alergia al contraste, y las intervenciones biliares en pacientes con una esfinterotomía biliar preexistente no están asociados con un mayor riesgo de pancreatitis post CPRE. <sup>(25)</sup>

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, permite la visualización radiológica de las vías biliares y del páncreas. Se introdujo en 1968 como prueba diagnóstica y en 1974 como terapéutica, cuando se realizó la primera esfinterotomía. <sup>(26)</sup>

En la actualidad, teniendo en cuenta la existencia de múltiples pruebas diagnósticas no invasivas (ecografía, TAC, RM con efecto colangiográfico, etc.) y las posibles complicaciones de la CPRE, esta técnica se debe reservar a las indicaciones terapéuticas. <sup>(27)</sup>

Para la realización de una CPRE es preciso el ingreso hospitalario del paciente, por lo menos durante las primeras 6 horas post-CPRE, ya que es cuando se presentan la mayoría de las complicaciones potencialmente graves. Un 10-20% de los pacientes pueden tener alguna complicación que requiera un seguimiento y control más prolongado. <sup>(27)</sup>

La principal indicación de la CPRE es el tratamiento de la obstrucción de la vía biliar en pacientes con coledocolitiasis o estenosis benigna o maligna, ya que

es resolutive en más del 90% de los casos. La coledocolitiasis es la causa más frecuente de obstrucción de la vía biliar y la CPRE tiene una sensibilidad superior al 95% para su diagnóstico. <sup>(28)</sup>

La CPRE se puede realizar después de la colecistectomía, aunque en pacientes con ictericia, elevación de enzimas hepáticas, empeoramiento o presencia de pancreatitis o colangitis, se debería realizar de forma urgente en estos pacientes con sospecha de persistencia del cálculo en el conducto biliar. El tratamiento inicial de la coledocolitiasis es la esfinterotomía o la esfinteroplastia con extracción de la litiasis. Estos procedimientos son efectivos en más de un 90%, con un riesgo de complicaciones de aproximadamente el 5% y una mortalidad inferior al 1%. <sup>(29)</sup>

Teniendo en cuenta los datos de un extenso metaanálisis, 3 factores relacionados con el paciente y 2 relacionados con el procedimiento han sido considerados como factores definitivos de riesgo para presentar pancreatitis, los relacionados con el paciente son: disfunción del esfínter de Oddi, pancreatitis previa, sexo femenino y los relacionados con el procedimiento son: el precorte y la inyección pancreática. <sup>(26)</sup>

La revisión de otros estudios prospectivos, controlados y aleatorizados no incluidos en dicho metaanálisis, define estos factores de riesgo para pancreatitis como factores probables los relacionados con el paciente: edad joven, no dilatación biliar, ausencia de pancreatitis crónica, bilirrubina sérica normal; y con el procedimiento: alto número de intentos de canulación, esfinterotomía pancreática, dilatación biliar papilar, no extracción total de la litiasis. <sup>(24)</sup>

Hay que tener en cuenta que la presencia de más de un factor en el mismo paciente tiene un efecto acumulativo. <sup>(24)</sup>

Existen otros factores que, si bien no han sido incluidos en los estudios anteriores, son factores de riesgo conocidos para presentar pancreatitis post-CPRE, como son la realización de ampulectomía o la canulación asistida de la vía biliar mediante canulación con guía del conducto pancreático. <sup>(27)</sup>

Sin embargo, otros factores no han demostrado influir en la aparición de pancreatitis post-CPRE: la posición del paciente, la osmolaridad del contraste usado, el uso de CO<sub>2</sub> o el tipo de corriente utilizada para realizar la esfinterotomía (corte puro o mixto). Aunque estudios iniciales indicaron que el volumen de CPRE realizadas en un centro hospitalario y la experiencia del endoscopista eran factores de riesgo, la literatura no demuestra que exista una relación con el volumen de pruebas realizadas en un centro y existe controversia acerca de la asociación con la experiencia del endoscopista. <sup>(28)</sup>

La CPRE es útil en la evaluación y tratamiento de la estenosis de la vía biliar. Las estenosis pueden ser benignas (inflamatorias, congénitas o posquirúrgicas) o malignas. Por otro lado, podremos tratar estas estenosis mediante técnicas como la dilatación o la colocación de prótesis. En muchas ocasiones requerirá diversas sesiones de CPRE. <sup>(25)</sup>

En pacientes con patología tumoral, el drenaje de la vía biliar está indicado en caso de colangitis aguda, prurito importante o retraso en la cirugía. El drenaje es efectivo hasta en un 90% de los casos de estenosis de colédoco medio y distal. En lesiones más proximales como el tumor de Klatskin el éxito suele ser inferior y el drenaje biliar puede ser incompleto, requiriendo en muchas ocasiones el drenaje selectivo de ambos conductos hepáticos. <sup>(29)</sup>

En pacientes con disfunción del esfínter de Oddi tipo 1 (dolor biliar tipo cólico biliar, colestasis y dilatación del colédoco), está indicada la esfinterotomía mediante CPRE, con un éxito clínico superior al 90%. Aquellos con disfunción tipo 2 (dolor pero únicamente colestasis o dilatación), responderán mayoritariamente a la esfinterotomía en caso de tener una manometría del esfínter de Oddi anómala. Aun así, esta técnica no está disponible en todos los centros y conlleva un elevado riesgo asociado de pancreatitis, por lo que muchos grupos realizan este tratamiento de forma empírica. Solo algunos pacientes con disfunción tipo III (dolor típico sin otras alteraciones) y con manometría anómala responderán a la esfinterotomía. Es importante tener en cuenta que los pacientes con esta patología tienen un mayor riesgo de complicaciones post CPRE, especialmente pancreatitis aguda. <sup>(30)</sup>

Los adenomas ampulares se diagnostican frecuentemente mediante gastroscopia o CPRE y algunos pueden ser tratados con esta misma técnica. El riesgo de pancreatitis post-resección puede llegar al 20%, aunque, según algunos estudios, se podría reducir mediante la colocación de una prótesis pancreática en el momento de la resección. <sup>(26)</sup>

El diagnóstico y manejo de la patología pancreática es una de las áreas más controvertidas dentro de la patología digestiva. Diferentes afectaciones, tanto benignas como malignas, pueden ser diagnosticadas y/o tratadas mediante la CPRE. A pesar de ello, la evidencia científica es muy escasa en este campo. El tratamiento endoscópico de la patología pancreática benigna es viable y costo-efectivo al compararlo con técnicas quirúrgicas o radiológicas. En el caso de patología maligna, la CPRE permite un tratamiento paliativo eficaz. <sup>(31)</sup>

El páncreas divisum como causa de pancreatitis aguda recurrente es controvertido, puesto que esta afectación está presente hasta en un 7% de la población. Aun así, en pacientes con clínica compatible y sin otras causas, la papilotomía de la papila menor puede ser un tratamiento efectivo. Al realizar esta esfinterotomía se debe tener en cuenta que existe un riesgo aumentado de pancreatitis, por lo que la colocación temporal de una prótesis pancreática en el mismo acto podría reducir este riesgo. En algunos pacientes con pancreatitis aguda recurrente sin causa conocida se puede realizar una manometría del esfínter de Oddi. Esta técnica tiene un riesgo aumentado de desarrollar pancreatitis, por lo que se debe limitar a pacientes seleccionados y realizar por endoscopistas experimentados. <sup>(31)</sup>

Por otro lado, en pacientes con sospecha de disfunción del esfínter de Oddi y pancreatitis aguda recurrente se puede efectuar un tratamiento dirigido al conducto pancreático (esfinterotomía o colocación de prótesis) con respuesta variable de entre el 28 y el 91%. Algunos autores recomiendan la realización de esfinterotomía biliar y pancreática en el mismo procedimiento, ya que parece disminuir el riesgo de nuevos episodios de pancreatitis. <sup>(31)</sup>

La CPRE es útil para el diagnóstico y tratamiento de colecciones líquidas del páncreas, como los pseudoquistes agudos, crónicos o necrosis pancreática. <sup>(30)</sup>

Las tasas de eventos adversos informados varían ampliamente, incluso entre estudios prospectivos. En dos grandes estudios prospectivos, las tasas de pancreatitis oscilaron entre 0,74% para CPRE diagnóstica y el 1,4% para terapéutica, respectivamente, en comparación con el 5,1% (Alrededor de 7 veces más altas) para CPRE diagnóstica y el 6,9% (5 veces superior) para CPRE terapéutica en otro estudio prospectivo. Las razones para esta variación incluyen: definiciones utilizadas, minuciosidad de detección, los factores relacionados con el paciente y las variables de procedimiento, como el uso de stents pancreáticos, o el nivel de la terapia. Por todas estas razones, no debería ser asumido que una tasa de eventos adversos menores en un centro necesariamente refleja mejor calidad de la práctica. <sup>(24)</sup>

Se han evaluado diferentes terapias farmacológicas como prevención de la pancreatitis post-CPRE. Hasta el momento, solamente el uso de diclofenac o indometacina rectal (100 mg, monodosis) administrados de 30 a 60 minutos antes o inmediatamente después de la exploración, reduce la aparición de pancreatitis de 12,5% a 4,4%, con un riesgo relativo estimado de 0,36% independientemente del riesgo pre-procedimiento del paciente. <sup>(3)</sup>

Aunque un único estudio de calidad metodológica limitada demostró una reducción significativa de pancreatitis post-CPRE con la administración de ceftazidima (2g endovenosa, 30 minutos antes del procedimiento), son necesarios más estudios con este fármaco para determinar su verdadera eficacia. <sup>(25)</sup>

Existen fármacos que si bien demostraron eficacia, la revisión global de la literatura ha demostrado que no son eficaces. De esta manera, la somatostatina, el octreotide, los fármacos antiproteasas (gabexato, ulinastatina) y la nitroglicerina transdérmica no se recomiendan con esta indicación. Otros fármacos se han demostrado totalmente ineficaces: glucocorticoides, antioxidantes (alopurinol, N-acetilcisteína, betacarotenos), fármacos que reducen la presión del esfínter de Oddi

(toxina botulínica, epinefrina, lidocaína, nifedipino), otros fármacos con acción antiinflamatoria (pentoxifilina, semapimod y factor activador plaquetario), heparina de bajo peso molecular e interleuquina.<sup>(10)</sup>

Se necesitan más estudios que evalúen si podría extenderse la recomendación de realizar profilaxis farmacológica con antiinflamatorios rectales a pacientes no considerados de alto riesgo.<sup>(13)</sup>

### **Objetivo general**

Evaluar el efecto del diclofenac sódico vía rectal, en la prevención de pancreatitis aguda post CPRE, en pacientes con patologías biliopancreáticas, en el servicio de Gastroenterología, del Hospital Dr. Domingo Luciani.

### **Objetivos específicos**

1. Comparar la frecuencia de pancreatitis aguda post CPRE, entre los pacientes que recibieron diclofenac sódico y glicerina.
2. Establecer la relación de pancreatitis aguda post CPRE, según edad y sexo.
3. Correlacionar la indicación y el procedimiento terapéutico de la CPRE, con la pancreatitis post CPRE.
4. Determinar las complicaciones que se presentan en los pacientes post CPRE, de los grupos a evaluar.
5. Evaluar la severidad de la pancreatitis post CPRE, según los días de hospitalización, de ambos grupos.

### **Hipótesis:**

El diclofenac sódico, un antiinflamatorio no esteroideo, al inhibir la cascada inflamatoria, podría prevenir la pancreatitis post CPRE. La lesión de la papila y del conducto pancreático como resultado de los procedimientos de la CPRE o las inyecciones de contraste con instrumentación repetitiva de la vía biliopancreática, causan inflamación local. Esto puede conducir a la activación intracelular prematura de enzimas proteolíticas, por consiguiente el aumento de los niveles de citoquinas y el posible inicio de una respuesta inflamatoria.

### **Aspectos éticos:**

Para llevar a cabo este trabajo de investigación el acceso a las historias clínicas, se realizó siguiendo la normativa de acceso a la documentación clínica para los profesionales de la salud establecidas por el centro hospitalario.

La investigación se realizó bajo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la declaración de Helsinki y se cumplió con el anonimato de los pacientes en el estudio.

Los datos se obtuvieron mediante el uso de un formulario de recolección de datos, solo se utilizaron con fines docentes, para llevar a cabo el trabajo de investigación. Y con consentimiento informado, firmado por la población sometida al estudio.

### **METODOS:**

**Tipo de estudio:** estudio prospectivo, ensayo clínico controlado, doble ciego, unicéntrico.

#### **Población y muestra:**

- **Población:** Pacientes ingresados en el Hospital Dr. Domingo Luciani.
- **Muestra:** Pacientes ingresados con patología biliopancreática en el Servicio de Gastroenterología, del Hospital Dr. Domingo Luciani, en el periodo comprendido entre septiembre 2014 y mayo 2015.

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con patologías biliopancreáticas.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes alérgicos a los AINES.
- Pacientes con pancreatitis aguda, previa a la CPRE.

- Pacientes que hayan sido sometidos a cirugías biliodigestivas.
- Pacientes sometidos a CPRE, referidos de otros Centros Hospitalarios.
- Pacientes con antecedente de pancreatitis crónica.

### **Procedimiento**

Se elaboró un instrumento para la obtención de los datos que consta de las siguientes variables: identificación, sexo, edad, localidad de procedencia, síntomas, diagnóstico, niveles de amilasa sérica, tratamiento, procedimientos terapéuticos, días de hospitalización, complicaciones (anexo 2). Además de una carta de autorización dirigida a los pacientes sometidos a estudio (anexo 1). Se realizó la validación interna y otra externa de la ficha de datos, por parte de especialistas gastroenterólogos, además de una prueba piloto en los pacientes con indicación para CPRE y se le realizaron las correcciones necesarias.

Posteriormente se administró vía rectal el supositorio correspondiente a cada paciente, (supositorio 1: glicerina, supositorio 2: diclofenac sódico), que fueron asignados por una tabla de números aleatorios, y colocados por enfermería 30 minutos previo a la realización del procedimiento, el tiempo del procedimiento fue variable de acuerdo a los procedimientos realizados durante el mismo, teniendo en cuenta que los estudios fueron realizados por un solo operador endoscopista experto. Finalmente se tomaron, procesaron los datos y se copiaron los resultados obtenidos, luego de cumplidos los requisitos administrativos y éticos en el periodo comprendido entre el 01 septiembre de 2014 hasta el 31 de mayo de 2015, lo cual permitió evaluar la clínica y valores de laboratorios según el procedimiento realizado en los pacientes, en el servicio de gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani.

### **Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se resumieron utilizando la frecuencia y el porcentaje. Las variables cuantitativas en base al promedio y a la desviación estándar. Las variables cualitativas se compararon utilizando la prueba de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas de acuerdo con el tipo de distribución utilizando la t de Student. Se consideró un valor de  $p \leq 0,05$

estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Epistat, versión 2,1 desarrollado por Tracy L. Gustafson, Round Rock, Texas. Disponible a través de la pagina web <http://archives.math.utk.edu/software/msdos/statistics/epistat/>.

## RESULTADOS

En este ensayo clínico, se registraron un total de 111 pacientes con riesgo de presentar pancreatitis aguda post CPRE, los cuales fueron elegibles para el estudio y fueron asignados aleatoriamente a cada uno de los 2 grupos a estudiar, 54 pacientes recibieron una dosis única de 50 mg de diclofenac sódico en supositorio vía rectal y los otros 57 pacientes se le administró supositorios de glicerina siendo este el grupo control; treinta minutos previos a la realización de la CPRE. La pancreatitis post CPRE se presentó en 11 pacientes (9,90 %), de los cuales 5 (4,50 %) pertenecían al grupo del diclofenac sódico y 6 (5,40 %) al grupo control, resultando no estadísticamente significativo (p: 0,538). (Ver tabla 1).

La edad media de los pacientes en el grupo de diclofenac sódico y del grupo control fueron 54.16 +/- 18.81 años y 48.64 +/- 17.39 años, respectivamente. Lo cual no fue estadísticamente significativo entre ambos grupos (p: 0,111).

En relación al sexo, 28 pacientes del sexo femenino y 26 del sexo masculino pertenecían en el grupo del diclofenac sódico y en el grupo control 30 pacientes fueron del sexo femenino y 27 del sexo masculino, no demostrando diferencia significativa en cuanto al sexo entre los grupos del estudio (p: 0,933).

De acuerdo al sexo, de los 11 pacientes que presentaron pancreatitis post CPRE, 9 eran del sexo femenino (81.8%) de los cuales 4 pertenecían al grupo de diclofenac y 5 al grupo control, y 2 pertenecían al sexo masculino (18.18%), correspondiendo uno a cada grupo en estudio.

Del mismo modo no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos teniendo en cuenta la indicación terapéutica, el procedimiento realizado y las características del estudio, que podrían aumentar el riesgo de pancreatitis aguda post CPRE. La indicación más frecuente para CPRE fue litiasis biliar con 41 pacientes en el grupo de diclofenac sódico y 40 pacientes en el grupo

de glicerina  $p: 0,32$  (Ver tabla 2). De acuerdo al procedimiento realizado, se canuló e instrumentó el conducto de Wirsung en 28 pacientes (51,85 %) del grupo que recibió diclofenac sódico y en 23 pacientes (40,35%) del grupo control, también se le realizó esfinterotomía endoscópica a 35 vs 30 pacientes de los grupos en estudio, donde la diferencia estadística no fue significativa ( $p: 0,13$ ). (Ver tabla 3)

En este estudio no se evaluó el tiempo o la duración del estudio, como factor predisponente para la pancreatitis aguda post CPRE, a pesar de ello se tomaron en cuenta la hora de inicio y de culminación de canulación, menor a 10 min y/o mayor o igual a 10 min, en relación si tuvieron pancreatitis post CPRE o no, lo cual no resultó estadísticamente significativa entre ambos grupos  $p: 0,514$  (Ver tabla 4).

Dentro de las complicaciones de la CPRE la más frecuente fue la pancreatitis aguda, la cual se presentó en 5 pacientes del grupo de diclofenac sódico, siendo mayor en la del grupo de glicerina con 6 pacientes, resultando no estadísticamente significativo ( $p: 0,53$ ).

Se determinó la media de los niveles de amilasa sérica en  $212.67 \pm 236.84$  UI/L en el grupo de diclofenac sódico y  $396.70 \pm 807.47$  UI/L en el grupo control. Los valores medios de amilasa eran bajos en el grupo de diclofenac sódico, pero la diferencia estadística no fue significativa. ( $p: 0,110$ ). No registrándose ninguna otra complicación como hemorragias digestivas, muerte y/o perforación intestinal relacionada al procedimiento. (Ver tabla 5).

La clasificación de la severidad de la pancreatitis post CPRE según los días de hospitalización entre ambos grupos, no tuvo diferencia estadísticamente significativa ( $p: 0.06$ ), con una media para el grupo de diclofenac de  $8.74 \pm 6.44$  días y de  $12.12 \pm 9.99$  días para el grupo de glicerina.

## **DISCUSIÓN**

En los últimos años ha aumentado el número de procedimientos de CPRE que se realizan anualmente. La pancreatitis post CPRE ocurre en 1-10% de los pacientes sometidos a este procedimiento y puede acercarse a 25% dependiendo de la presencia de factores de riesgo. <sup>21</sup>

Diferentes intervenciones se han evaluado para la prevención de la pancreatitis post CPRE. Entre ellas se ha descrito la utilización de AINES, los cuales han demostrado un alto potencial en la prevención de la pancreatitis post CPRE, basándose en los resultados de ensayos clínicos de alta calidad. Los AINES son conocidos potenciales agentes inhibidores de la fosfolipasa A2, ciclooxigenasa, e interacciones neutrófilo-endotelial, factores involucrados en la cascada inflamatoria de la pancreatitis aguda.<sup>23</sup> Es un agente asequible y de fácil administración. Murray et al, llevo a cabo un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego, controlado, para determinar si una dosis de 100 mg de diclofenac vía rectal, administrada dos horas luego de la CPRE reduce la incidencia de la pancreatitis post CPRE. La pancreatitis post CPRE se produjo en el 6,4% de los pacientes en el grupo de diclofenac y en el 15,5% de los que recibieron placebo (p: 0,049).<sup>20</sup>

Khoshbaten et al, realizaron un estudio aleatorizado, controlado, que comparó la administración de 100 mg de diclofenac vía rectal con placebo, en pacientes de alto riesgo para pancreatitis post CPRE, el cual se administraba, luego del procedimiento. La incidencia global de pancreatitis fue de 15%.<sup>21</sup>

Hui Luo et al, en abril del 2016, realizaron un ensayo multicéntrico, simple ciego, aleatorizado y controlado en seis centros en China. El objetivo fue evaluar si la administración previa al procedimiento de indometacina rectal en todos los pacientes es una medida preventiva mayor que el uso post-procedimiento para prevenir la pancreatitis post-CPRE, demostrando que la administración previa al procedimiento de indometacina rectal en pacientes reduce la incidencia global de la pancreatitis post-CPRE.<sup>(34)</sup>

En este ensayo clínico, se registraron un total de 111 pacientes con riesgo de presentar pancreatitis post CPRE, se asignaron aleatoriamente a un grupo que recibió 50 mg de diclofenac sódico en supositorio vía rectal y otro grupo que se le administró supositorios de glicerina, previo a la realización de CPRE. La pancreatitis post CPRE se presentó en 11 pacientes (9.90 %), de los cuales 5 (4,50 %) pertenecían al grupo del diclofenac sódico y 6 (5,40 %) al grupo control, resultando no estadísticamente significativo con una p: 0,538. Hemos demostrado que en el grupo de diclofenac sódico se observó menos pacientes que presentaron pancreatitis post CPRE que en el grupo control, pero esto no fue estadísticamente

significativo. La ausencia de la diferencia estadística puede haber sido causado por el pequeño número de pacientes.

Los factores de riesgo que han sido reconocidos como predictores independiente en más de un estudio incluyen: pacientes jóvenes, de sexo femenino, con pancreatitis previa, o anomalías biliopancreáticas como: páncreas divisum y disfunción de esfínter de Oddi. En nuestro estudio, en el análisis de subgrupos, no hubo diferencia significativa en la incidencia de pancreatitis cuando se compararon diclofenac sódico versus glicerina, aunque en el grupo de diclofenac fue menor el número de casos con pancreatitis post CPRE ( $p: 0,93$ ).

La mayoría de los casos de pancreatitis post CPRE son leves, sin embargo puede ocurrir pancreatitis severa hasta en 20% definida como desarrollo de necrosis, pseudoquiste, absceso o falla multiorgánica. Mientras la mayoría (22/24; 92%) de los pacientes que desarrollaron pancreatitis post CPRE en el grupo de Murray tuvieron pancreatitis leve, 8% (2/24) de los que la desarrollaron tuvieron la forma severa.<sup>32</sup> En nuestro ensayo todos los casos fueron de la forma leve, sin evidencia clínica de necrosis pancreática o peripancreática.

La práctica de técnicas eficientes y no traumáticas durante la CPRE son fundamentales para reducir al mínimo el riesgo de pancreatitis. Es importante mencionar que estas intervenciones inherentes al procedimiento endoscópico, han sido estudiadas como factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis. Muchos de los factores de riesgo relacionados con el procedimiento, aunque predisponen a pancreatitis post CPRE, son elementos obligatorios para resolver el caso. Incluso aunque estas intervenciones de alto riesgo son inevitables, ciertas estrategias objetivas se pueden utilizar para minimizar el riesgo relacionado con el procedimiento. La canulación difícil e inyección del conducto pancreático son factores de riesgo independientes para pancreatitis post CPRE. Como tales, las intervenciones que mejoran la eficiencia de la canulación y el límite de la inyección de contraste en el páncreas permiten disminuir el riesgo de pancreatitis.<sup>33</sup>

Además de la farmacoterapia han sido utilizados métodos mecánicos para prevenir la pancreatitis, incluyendo la colocación de endoprótesis en el conducto pancreático de pacientes con alto riesgo. Las evidencias disponibles demuestran

un importante efecto protector, aunque son apenas alentadoras, requieren la confirmación a través de estudios controlados.<sup>32</sup>

En nuestro estudio, teniendo en cuenta la indicación terapéutica, el procedimiento realizado y las características del estudio. Evidenciamos que la indicación más frecuente para la realización de la CPRE fue el diagnóstico de litiasis biliar, con 41 pacientes en el grupo de diclofenac sódico y 40 pacientes en el grupo de glicerina ( $p: 0,32$ ), entre otros como: Tumor de cabeza de páncreas, colangiocarcinoma, tumor de papila duodenal, fistulas, trauma biliar y colangitis esclerosante primaria. Durante la CPRE se instrumentó el conducto de Wirsung en 28 pacientes (51,85 %) del grupo que recibió diclofenac sódico y en 23 pacientes (40,35%) del grupo control, así como también se le realizó esfinterotomía endoscópica a 35 vs 30 pacientes de los grupos en estudio, donde no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p: 0,13$ ). Es importante mencionar que estas u otras intervenciones inherentes al procedimiento endoscópico también fueron evaluadas como el precorte endoscópico y la instrumentación de la vía biliar, han sido estudiadas como factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda post CPRE.

En nuestros resultados el uso de diclofenac sódico vía rectal previo a la realización de la CPRE, disminuyó la incidencia de hiperamilasemia y pancreatitis clínica, con valores de amilasa menores que el grupo control, aunque no fue estadísticamente significativo con una  $p: 0,110$  por lo que sugerimos utilizar los AINES especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis post CPRE.

En conclusión, además de la complejidad de los procedimientos de la CPRE, se pone de manifiesto los factores de riesgo para desarrollar la pancreatitis post CPRE, que pueden ser divididos en relación con el paciente y los relacionados con el procedimiento.

La profilaxis con la colocación del stent pancreático, se ha convertido en un protocolo estándar de cuidado en los pacientes de alto riesgo, es útil según los conocimientos actuales y en cuanto a la profilaxis farmacológica los AINES rectales sean recomendados en términos de costo, efectividad y facilidad de uso. Dado que

el estudio que hemos llevado a cabo, aunque se refiere a un pequeño número de casos, podría ser un candidato potencial para prevenir la pancreatitis post CPRE.

Sin embargo la pancreatitis es todavía la complicación más frecuente y más temida de la CPRE. Es necesario evaluar la eficacia de otros agentes antiinflamatorios o combinaciones de fármacos con diferentes mecanismos de acción en base a los hallazgos de la presente revisión.

Los AINES fueron eficaces y bien tolerados en la prevención de pancreatitis post CPRE, especialmente en pacientes de bajo riesgo y con un bajo costo de implementación. Por esta razón, son obligatorios más estudios en la eficacia de este tratamiento.

En la última década, las indicaciones de la CPRE han sido estrictamente para modalidades terapéuticas, utilizando otros métodos diagnósticos, para así minimizar los riesgos, maximizar los beneficios y el uso de técnicas endoscópicas meticulosas con medidas preventivas óptimas.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios todopoderoso por permitirnos alcanzar este logro, quien con su bondad y apoyo ha estado alentándonos en toda nuestra carrera, permitiendo confiar en él y poner en sus manos todo lo que hemos logrado.

A nuestros profesores y doctores, quienes han sido fuente de inspiración, que con sus enseñanzas, conocimientos y dedicación, han formado las herramientas y la base fundamental de nuestro saber, en especial a Dra. Aura Vásquez, apreciada tutora, fuente de inspiración, nos sentimos orgullosas de ella y al Dr. Manuel Carreiro, por su especial dedicación, constancia y grandes conocimientos, gracias a ellos nos permitió culminar con este proyecto. Sin dejar de agradecer infinitamente a todo el servicio de Gastroenterología, enfermeras, camilleros y todos los que día a día trabajan y colaboran por el bienestar de los pacientes.

Sin dejar de mencionar a los pilares de nuestra vida; A nuestros padres, quienes incondicionalmente han estado a nuestro lado, con su amor, entusiasmo y apoyo, dándonos los recursos para encaminar lo que hemos deseado alcanzar, gracias por luchar junto a nosotras, siempre apoyándonos en sus hombros para continuar, y recibir el aliento que en algún momento creímos perdido.

## REFERENCIAS

1. Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J, Maisonneuve P. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 90-5.
2. Kipworth J, Pereira S. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 172-8.
3. Gutiérrez I, Domínguez A, Acevedo J. Mecanismos fisiopatogénicos de la pancreatitis aguda. *Cir Gen* 2003; 25: 95-102.
4. Working Party of the British Society of Gastroenterology. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54(Suppl. 3): iii1-iii9.
5. Whitcomb D. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142-50.
6. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC. Acute pancreatitis; a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26: 724-9.
7. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked?. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 322-6.
8. Kempainen EA, Hedstrom JI, Puolakkainen PA, Sainio VS, et al. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1394-5.
9. Gwozdz GP, Steinberg WM, Werner M, Henry JP, Pauley C. Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin Chim Acta* 1990; 187: 243-54.
10. Freeman Mi, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: A comprehensive review. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59:845-864.
11. Freeman ML. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1354-1365.

12. Dumonceau JM, Rigaux J, Kahaleh M, Gomez CM, Vandermeeren A, Devière J. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a practice survey. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 934-939 [PMID: 20226455 DOI: 10.1016/j.gie.2009.10.055].
13. Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 793-810.
14. Freeman ML. Prevention of post-ERCP pancreatitis: pharmacologic solution or patient selection and pancreatic stents? *Gastroenterology* 2003; 124: 1977-1980.
15. Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, Gambassi G, Villani MR, Facciorusso D, Conoscitore P, Spirito F, DeMaio G. Medical treatment can diminish pancreatic damage after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:1-7.
16. Makela A, Kuusi T, Schroder T. Inhibition of serum phospholipase A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 4017.
17. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SMA, Higgins PDR. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 1262-7.
18. Nebel OT, Silvis SE, Rogers G, Sugawa C, Mandelstam P. Complications associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Results of the 1974 A/S/G/E survey. *Gastrointest Endosc* 1975; 22: 34-36.
19. Fernandez et al. Efecto del alopurinol via rectal, en la colangiopancreatografia retrograda endoscópica. 2002.
20. Murray T, Pezzilli R, Romboli E, Campana D, Corinadelsi R. Mechanisms involved in the onset of post- ERCP pancreatitis. *JOP*.2003; 3 (6):162-8.
21. Ming et al. (2009) Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post- ERPC pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(32): 3999-4004 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/15/3999>. Asp DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.3999>.

22. Imran et al. Non steroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2014;76:1152-1159.
23. Guan Way Lua, Raman Muthukaruppan, Jayaran Menon. Can Rectal Diclofenac Prevent Post Endoscopy (ESGE) Guideline: Prorophylaxis of post ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42: 503-515.
24. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: Prophylaxis of post ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42: 503-515.
25. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 445-461.
26. Takero Mazaki, Kazunari Mado, Hideki Masuda et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol* 2013. April. 24: 34-765.
27. Tse S, Yuan Y, Moayyedi P et al. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane database Syst Rev.* 2012, Dec. 18: 357-785.
28. Bakman Y, Freeman ML. Update on biliary and pancreatic sphincterotomy. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28:420–6.
29. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, et al. Standards of Practice Committee of American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005 Jul;62(1):1-8.
30. Christodoulou DK, Tsianos EV. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pancreatic diseases. *World J Gastroenterol.* 2010 Oct 14; 16(38): 4755-61.

31. Buxbaum J. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with pancreatic disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012 Mar; 41(1):23-45.
  
32. Montaña Loza A, Rodríguez Lomelí, García Correa J.E, Dávalos Cobián, et al. Efecto de la administración de indometacina rectal sobre los niveles séricos de amilasa posteriores a colangiopancreatografía retrograda endoscópica y su impacto en la aparición de episodios de pancreatitis secundaria. *Revista española de enfermedades digestivas.* Dic 2007; 99 (6): 330-336.
  
33. Joseph Elmunser B. Preventing postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gastrointest endoscopy.* (2015) 725-736.
  
34. Hui Luo, Lina Zhao, Joseph Leung. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *The lancet*, 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30310-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30310-5).

## **ANEXO**

## ANEXO 1

# Consentimiento informado para investigación clínica

### A. DATOS DE IDENTIFICACION

1. NOMBRE DEL PACIENTE:

FECHA:

2. PROCEDIMIENTO A REALIZAR: C.P.R.E. (Colangiopancreatografía Retrograda endoscópica)

3. TIPO DE ANESTESIA Y MEDICACION:

4. INDICACIÓN:

### B. DECLARACION DEL PACIENTE

1. Me han explicado y he comprendido satisfactoriamente la naturaleza y propósitos de este procedimiento. También me han aclarado todas las dudas y me han dicho los posibles riesgos y complicaciones, así como las otras alternativas de tratamiento. Además, me han explicado los riesgos posibles de la anestesia y efectos adversos a la medicación a utilizar en este estudio que me van a aplicar. Soy consciente que no existen garantías absolutas del resultado del procedimiento ni del estudio a realizar. Comprendo perfectamente en lo que va a consistir el procedimiento y de sus posibles riesgos.

2. Doy mi consentimiento para que me efectúen el procedimiento descrito arriba, y los procedimientos complementarios que sean necesarios o convenientes durante la realización de éste, a juicio de los profesionales que lo lleven a cabo.

3. Doy mi consentimiento para que me administren los medicamentos necesarios durante el procedimiento, así como las medidas complementarias que se estimen oportunas.

4. Entiendo que en caso de no aceptar el tratamiento aquí propuesto, puedo continuar recibiendo atención médica en esta institución.

Firma del Paciente

Testigo

CI N°

CI N°

### C. DECLARACIONES Y FIRMAS

1. Médico (s) responsable (s): He informado al paciente del propósito y naturaleza del procedimiento descrito arriba, de sus alternativas, posibles riesgos y de los resultados que se esperan.

Firma del profesional:

2. Tutor legal o familiar: El médico me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se hace y para qué sirve este procedimiento. También se me han explicado sus riesgos y complicaciones. He comprendido todo lo anterior perfectamente y por ello YO, con CI: \_\_\_\_\_ doy mi consentimiento para que el (los) doctor (a) (es) y el personal auxiliar que él/ella (os) precise (n) le realicen este procedimiento. Puedo revocar este consentimiento cuando en bien del paciente se presuma oportuno.

**ANEXO 2**

**Ficha de recolección de datos**

<p><b>Datos de identificación:</b>  <b>Fecha:</b> _____                  Nombres y Apellidos: _____                  _____                  CI: _____                  TLF: _____</p>	<p><b>Datos de identificación:</b>  <b>Fecha:</b> _____                  Nombres y Apellidos: _____                  _____</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis post CPRE: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</li> </ul>	<p>Dolor post CPRE: <input type="checkbox"/> SI: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Severo <input type="checkbox"/> NO</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hora de inicio _____ Hora de Culminación _____</li> <li>• Minutos: _____</li> <li>• Tiempo de Canulación: <input type="checkbox"/> &lt; 10 min <input type="checkbox"/> &gt;10min</li> <li>• Canulación de Conducto Pancreático:</li> </ul>	<p>Duración: _____ Tiempo luego de la CPRE _____</p>
<p><input type="checkbox"/> SI : N° de veces: _____                  Guía <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                  Contraste <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                  Ambos: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                  Stent pancreático: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Dolor Abdominal</li> <li><input type="checkbox"/> Vómitos <input type="checkbox"/> Diarrea</li> <li>• Amilasa: _____</li> <li>• Lipasa: _____</li> <li><input type="checkbox"/> &gt; 5 veces el valor normal</li> <li><input type="checkbox"/> &gt; 4 ""</li> <li><input type="checkbox"/> &gt; 3 ""</li> <li><input type="checkbox"/> &gt; 2 ""</li> <li>• Transfusión: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</li> <li>• Rx de _____</li> </ul>
<p><input type="checkbox"/> NO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esfinterotomía Endoscópica: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</li> <li>• Precorte: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</li> <li>• Instrumentación de la vía biliar: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                      : <input type="checkbox"/> CESTA <input type="checkbox"/> BALON</li> <li>• Perforación: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</li> <li>• Esfinter de Oddi:</li> <li>• Dilatación con dolor de la papila: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</li> </ul>	<p><b>Abdomen:</b> _____                  _____</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• US a las 24 horas: _____</li> </ul>
	<p>Pancreatitis Post CPRE: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                  complicaciones: <input type="checkbox"/> hemorragia  <input type="checkbox"/> hiperamilasemia asintomática  <input type="checkbox"/> depresión cardiopulmonar  <input type="checkbox"/> sepsis  <input type="checkbox"/> muerte</p>
	<p>PATOLOGIA BILIAR BENIGNA                  MALIGNA                  DIAS DE HOSPITALIZACION: 5-7      7-10      MAS DE 10                  REALIZADO POR: _____</p>

**ANEXO 3**

**TABLA 1**

**FRECUENCIA DE PANCREATITIS POST CPRE**

<b>GRUPOS EN ESTUDIO</b>				
<b>Pancreatitis POST CPRE</b>	<b>DICLOFENAC SODICO</b>	<b>GLICERINA</b>	<b>Nº de Casos</b>	<b>%</b>
<b>SI</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>11</b>	<b>9.90</b>
<b>NO</b>	<b>49</b>	<b>51</b>	<b>100</b>	<b>90.09</b>
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>57</b>	<b>111</b>	<b>100</b>

**ANEXO 4****TABLA 2****FRECUENCIA DE LAS INDICACIONES TERAPEUTICAS.**

<b>INDICACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>GRUPOS EN ESTUDIO</b>		
	<b>DICLOFENAC SODICO</b>	<b>GLICERINA</b>	
<b>LITIASIS BILIAR</b>	41	40	p=0,3203
<b>TUMOR DE PANCREAS</b>	4	5	p=0,534
<b>COLANGIOCARCINOMA</b>	7	5	p=0,3428
<b>TUMOR DE PAPILA DUODENAL</b>	1	3	p=0,329
<b>FISTULA O TRAUMA BILIAR</b>	1	3	p=0,329
<b>COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA</b>	0	1	p=0,5135
<b>COLANGITIS</b>	3	4	p=0,5303
<b>TOTAL</b>	54	57	111

**ANEXO 5****TABLA 3****PROCEDIMIENTOS TERAPEUTICOS APLICADOS**

<b>PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO</b>	<b>GRUPOS EN ESTUDIO</b>		
	<b>DICLOFENAC</b>	<b>GLICERINA</b>	
	<b>SODICO</b>		
<b>CANULACION DEL WIRSUNG</b>	<b>28</b>	<b>23</b>	<b>P=0,1335</b>
<b>ESFINTEROTOMIA ENDOSCOPICA</b>	<b>35</b>	<b>30</b>	<b>P=0,1335</b>
<b>PRECORTE ENDOSCOPICO</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>P=0,2057</b>
<b>INSTRUMENTACION CON BALON Y CESTA</b>	<b>35</b>	<b>33</b>	<b>P=0,2903</b>
<b>DILATAACION PAPILAR CON BALON</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>P=0,1305</b>

**ANEXO 6**

**TABLA 4**

**TIEMPO DE DURACIÓN DEL ESTUDIO CPRE**

<b>Tiempo canulación</b>	<b>Pancreatitis post PCRE +</b>	<b>Pancreatitis post PCRE -</b>	<b>Total</b>
< de 10 minutos	8	75	83
Mayor igual a 10 minutos	3	23	26
	11	98	109

ANEXO 7

TABLA 5

**DETERMINACION DE LOS NIVELES DE AMILASA SERICA**

<b>GRUPOS EN ESTUDIO</b>			
	<b>DICLOFENAC SODICO</b>	<b>GLICERINA</b>	
<b>AMILASA</b>	212,67 ± 236,84	396,70 ± 807,47	T:1.6010
	(18-1163 UI/L)	(13-4552 UI/L)	p= 0,110