

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**EFFECTO DE LA INDOMETACINA SOBRE LA INCIDENCIA DE PANCREATITIS POST-CPRE  
COMPARADO CON PLACEBO EN EL CENTRO MÉDICO LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS:  
ENSAYO CLÍNICO DOBLE CIEGO ALEATORIZADO**

**INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO**

**CENTRO MÉDICO LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS**

TESIS:

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN CIRUGIA  
GENERAL

PRESENTA:

M.C. DULCE MARIA CASTILLO ESPINOSA

DIRECTOR DE TESIS:

M.E.CG MARCO SINUHE ESCALONA DELGADO

REVISORES:

M.E.CG. CÉSAR JARAMILLO MARTÍNEZ

M.E.CG MARIO ALFREDO JARAMILLO GARCÍA

M.E.CG GERMÁN MÉNDEZ CHAVEZ

M.E.CG. JOSÉ LUIS FLORES MORALES

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2016

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	3
2. MARCO TEÓRICO .....	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	19
4. JUSTIFICACIÓN .....	20
5. HIPÓTESIS.....	21
6. OBJETIVOS .....	22
7. METODOLOGÍA .....	23
a) Tipo de estudio.....	23
b) Diseño del estudio.....	23
c) Universo de trabajo.....	23
d) Tamaño de la muestra.....	23
e) Tipo de muestreo.....	23
f) Criterios de selección: inclusión, exclusión, eliminación.....	23
g) Procedimientos.....	25
h) Operacionalización de variables.....	28
i) Límite de tiempo y espacio.....	32
j) Cronograma de actividades.....	32
8. IMPLICACIONES ÉTICAS .....	33
9. RECOLECCIÓN DE DATOS .....	35
10. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO .....	36
11. RESULTADOS .....	37
12. ANALISIS DE RESULTADOS .....	46
13. CONCLUSIONES .....	51
14. CONFLICTO DE INTERESES .....	53
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	54
16. ANEXOS .....	58

## 1. RESUMEN.

**INTRODUCCION:** La pancreatitis es la complicación más común causada por la CPRE, que incrementa la estancia hospitalaria y el costo per cápita. Nuestro trabajo se realizó en busca de nuevas alternativas farmacológicas que nos permitan disminuir la incidencia de episodios de pancreatitis post-CPRE, ya que existen estudios que sugieren la administración de algunos AINES como profilaxis para pancreatitis post-CPRE

**OBJETIVO:** Comparar la incidencia de pancreatitis Post-CPRE en pacientes tras la administración de una dosis de 100 mg de Indometacina intrarrectal y sin administración de esta.

**METODOS:** Se realizó un estudio clínico controlado doble ciego, aleatorizado, en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de ictericia obstructiva en el CMLALM, que se someten a CPRE, comparando la administración de Indometacina 100mg vía rectal vs placebo dosis única para determinar si la administración de Indometacina disminuye de manera estadísticamente significativa la incidencia de pancreatitis post-CPRE

**RESULTADOS:** se incluyeron 70 pacientes divididos en 2 grupos de 35 cada uno para placebo e Indometacina respectivamente. En el grupo placebo se registraron 5 pacientes que desarrollaron pancreatitis post-CPRE, mientras que en el grupo Indometacina fueron 4. Se realizó análisis estadístico con Chi Cuadrada sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. También se analizaron comorbilidades asociadas y sexo. Se encontró una incidencia de pancreatitis post-CPRE mayor a la reportada en la literatura.

**ANALISIS:** Se elaboró estadística descriptiva con media y desviación estándar para variables continuas y números y proporciones con intervalos de confianza para nominales y ordinales, para la comparación de los grupos se utilizó Chi cuadrada.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 1.1 Anatomía

#### Páncreas

El páncreas es un órgano intrabdominal, situado en su mayor parte posterior al estómago. Ocupa la parte retroperitoneal del abdomen desde el duodeno, por la derecha, al bazo, en la izquierda. El páncreas es retroperitoneal excepto en una pequeña porción de la cola, y está formado por la cabeza, el proceso unciforme, el cuello, el cuerpo y la cola. <sup>(1)</sup>

- La cabeza del páncreas está dentro de la concavidad en forma de C del duodeno. De la parte inferior de la cabeza del páncreas sale el proceso unciforme, posterior a los vasos mesentéricos superiores. <sup>(2)</sup>
- El cuello del páncreas es anterior a los vasos mesentéricos superiores; posterior al cuello del páncreas las venas mesentérica superior y esplénica se unen para formar la vena porta. <sup>(2)</sup>
- El cuerpo del páncreas es alargado y se extiende desde el cuello hasta la cola del páncreas. <sup>(2)</sup>
- La cola del páncreas termina cuando pasa entre las capas de ligamento esplenorrenal. <sup>(2)</sup>

El conducto pancreático principal empieza en la cola del páncreas. Se dirige hacia la derecha y a través del cuerpo y después de entrar en la cabeza de páncreas, cambia de dirección inferiormente. Alcanza al colédoco en la proximidad de la pared duodenal y termina con él en la ampolla hepatopancreática. Ésta se abre en el duodeno a través de la papila duodenal mayor. La terminación del conducto pancreático, está rodeada por la porción pancreática del esfínter de la ampolla pancreática. Durante su trayecto recibe innumerables conductos que lo abordan por todas sus caras. Drena los acinos de la cola, el cuerpo y la porción posterior de la

cabeza del páncreas. El conducto pancreático accesorio [de Santorini] se separa del conducto pancreático a nivel de la cabeza del páncreas. Se dirige horizontalmente hacia la derecha y termina atravesando la pared posteromedial del duodeno, a unos 2 o 3 cm por encima del conducto pancreático principal. Su orificio levanta la mucosa formando la papila duodenal menor. Este conducto drena la porción anterior de la cabeza del páncreas. Alrededor de la papila está el esfínter de Oddi que es un cúmulo de músculo liso. <sup>(1)</sup>

Los conductos pancreáticos principal y accesorio habitualmente están comunicados. La presencia de estos dos conductos refleja el origen embriológico del páncreas a partir de los procesos dorsal y ventral del intestino anterior. <sup>(1)</sup>

La irrigación del páncreas incluye:

- La arteria gastroduodenal originada en la arteria hepática común (rama de tronco celiaco) <sup>(1)</sup>
- La arteria pancreaticoduodenal anterosuperior y posterosuperior originada en la arteria gastroduodenal <sup>(1)</sup>
- La arteria pancreática dorsal originada en la arteria pancreática inferior (rama de la arteria esplénica) <sup>(1)</sup>
- La arteria pancreática mayor originada en la arteria pancreática inferior (una rama de la arteria esplénica) <sup>(1)</sup>
- Las arterias pancreáticas dorsal y mayores (ramas de la arteria esplénica) <sup>(1)</sup>
- La arteria pancreaticoduodenal antero inferior y posteroinferior originada en la arteria pancreaticoduodenal inferior <sup>(1)</sup>

En el drenaje venoso, las venas no son exactamente satélites de las arterias. A la derecha existe: un arco pancreatoduodenal anterior que une la vena gastrointestinal derecha con la vena mesentérica superior, a través de la anastomosis de la vena pancreatoduodenal superior anterior con la vena pancreatoduodenal inferior anterior; un arco venoso pancreatoduodenal posterior que une la vena porta

hepática con la vena mesentérica superior, a través de la anastomosis de la vena pancreatoduodenal superior posterior con la vena pancreatoduodenal inferior posterior, y varias venas pancreáticas que van directamente desde la cabeza del páncreas hasta la vena mesentérica superior en su trayecto de adelante hacia atrás por la incisura pancreática. A la izquierda las venas son menos sistematizadas; se observan numerosas venas pancreáticas que van directamente a la vena esplénica y venas dirigidas hacia el origen de la vena porta hepática <sup>(1)</sup>

## **1.2 Pancreatitis Aguda**

La pancreatitis aguda es una condición inflamatoria del páncreas que se caracteriza por dolor abdominal característico (dolor abdominal de inicio súbito, muy intenso, continuo y colapsante localizado en el epigastrio, irradiado en hemicinturón que se vuelve progresivamente generalizado) y elevación de los niveles de enzimas pancreáticas en la sangre que puede o no cursar con cierto grado de afección en la función del páncreas.<sup>(3)</sup> La importancia de ésta enfermedad probablemente radica en la posibilidad potencial de complicaciones y de mortalidad durante los eventos.<sup>(3)</sup> Los cálculos biliares son la principal causa de esta enfermedad y el tratamiento de éste tipo de pancreatitis, además de las medidas generales ya establecidas, amerita consideraciones especiales. <sup>(3)</sup> La utilidad de la Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en esta entidad, ha sido evaluada en gran medida y aunque existen controversias, la evidencia existente está a favor de su uso en algunas situaciones específicas. Se estima que la mortalidad de la pancreatitis en pacientes hospitalizados puede llegar a ser del 10% y en casos de pancreatitis severa, la cifra puede llegar a ser tan alta como de un 30%. <sup>(5)</sup>

Aunque 35% de los ataques de pancreatitis aguda son causados por cálculos biliares, solamente del 3 al 7% de los pacientes con cálculos biliares desarrollan pancreatitis. <sup>(3)</sup> El mecanismo exacto por el cual el paso de los cálculos en el tracto biliar induce pancreatitis es en parte desconocido. <sup>(3)</sup> Hay dos principales factores que se han sugerido como los posibles eventos iniciales en la pancreatitis biliar. En primer lugar, el reflujo de bilis en el conducto pancreático principal después de la obstrucción del Ámpula de Váter por el cálculo, y en segundo lugar la obstrucción

del ámpula secundario al mismo cálculo o a edema en ese sitio después del paso del cálculo. <sup>(3)</sup> El tamaño del cálculo que se ha sugerido según la evidencia como factor de riesgo para llevar a pancreatitis, es de un diámetro de menos de 5mm. Es más probable que un cálculo pequeño pase el conducto cístico y pueda llegar a obstruir el Ámpula de Váter y llevar a pancreatitis. <sup>(3)</sup> Es importante mencionar que la presencia de lodo biliar es también un factor de riesgo importante, debido a que se ha demostrado que el lodo biliar puede contener cálculos pequeños. <sup>(5)</sup>

El tratamiento de la pancreatitis aguda está encaminado a la corrección de los factores subyacentes predisponentes y a la inflamación pancreática por sí misma. Independientemente de cuál sea la etiología de la pancreatitis aguda, hay medidas establecidas en el tratamiento; por ejemplo, es de suma importancia el control del dolor, el manejo de los líquidos intravenosos y otras medidas de soporte. <sup>(16)</sup> Sin embargo, la pancreatitis aguda biliar merece especial atención y consideraciones terapéuticas específicas, junto con las recomendaciones generales. <sup>(16)</sup>

Se ha demostrado tanto en modelos animales y humanos que la intervención quirúrgica o endoscópica temprana para eliminar los cálculos del tracto biliar puede disminuir la severidad de la pancreatitis. Cerca del 70% de los pacientes con pancreatitis aguda biliar que se someten a cirugía biliar o Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) durante un ataque agudo, tienen cálculos en el conducto biliar común. <sup>(20)</sup>

### **1.3 Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)**

La Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica por sus siglas CPRE, es un procedimiento endoscópico gastrointestinal reportado por primera vez en 1968 por McCune, con una rápida aceptación como técnica directa para evaluar enfermedades biliares. Con la introducción de la esfinterotomía endoscópica en 1974 reportada por Kawai, la endoscopia terapéutica tuvo un desarrollo acelerado, siendo actualmente una técnica de alto uso. <sup>(19)</sup> La CPRE se puede llevar a cabo de manera ambulatoria bajo sedación y analgesia intravenosa. El endoscopista debe estar preparado y ser competente para realizar esta intervención debido a que gran

parte de los hallazgos revelan el diagnóstico definitivo y puede incluso ser esta intervención parte de la terapéutica. <sup>(19)</sup>

La CPRE tiene sus indicaciones precisas. Está indicada para la eliminación de los cálculos en el ducto biliar en pacientes con pancreatitis severa o colangitis, aquellos que son pobres candidatos para colecistectomía o que se encuentran post-colecistectomía y aquellos con evidencia fuerte de obstrucción biliar persistente. <sup>(19)</sup> Se indica también en pacientes con alta sospecha de cálculos en el ducto biliar (cálculos visibles en el conducto biliar común en estudios de imagen no invasivos, conducto biliar común persistentemente dilatado o ictericia). <sup>(19)</sup> La CPRE de rutina debe ser evitada en pacientes con sospecha baja o intermedia de cálculos en el ducto biliar retenidos en quienes se planea la colecistectomía. <sup>(19)</sup>

El ultrasonido endoscópico o la Colangiografía magnética pueden ser utilizados para detectar cálculos en el conducto biliar común y determinar la necesidad de CPRE en situaciones clínicamente ambiguas. <sup>(19)</sup>

#### **1.4 Pancreatitis Post-CPRE**

La pancreatitis es la complicación más común causada por la CPRE, con una incidencia reportada que va desde el 1.8% al 7.2% en la mayoría de las series prospectivas. <sup>(5)</sup> Los criterios aceptados para su diagnóstico fueron propuestos por el Dr. Peter Cotton e incluyen el dolor abdominal característico asociado a un incremento de por lo menos 3 veces el valor de referencia de la amilasa o la lipasa, estos dos factores deben ocurrir a las 24 horas posteriores a la CPRE, teniendo como valor de referencia amilasa 25-125u/L y lipasa de 10-190 u/L como valores normales. <sup>23</sup> El dolor y los síntomas serán lo suficientemente severos para requerir admisión al hospital o prolongación de la estancia hospitalaria actual. <sup>(23)</sup>

Aunque el 80% de los episodios de pancreatitis post CPRE son leves, un número de pacientes va a desarrollar pancreatitis severa requiriendo hospitalización prolongada, unidad de cuidados intensivos, y utilización de mayor cantidad de recursos hospitalarios. <sup>(5)</sup> Diversos estudios han identificado un número de factores de riesgo específicos, relacionados tanto con el paciente como con el

procedimiento. Algunos factores técnicos son, la canulación e inyección del medio de contraste dentro del conducto pancreático principal o de Wirsung, especialmente cuando la canulación del ducto biliar es difícil, así como la presión y la velocidad con la que se inyecta el medio, el número de intentos de canulación del conducto biliar, el trauma de la esfinterotomía y el tipo de corriente utilizado.<sup>(20)</sup> Así mismo se han identificado algunos factores de riesgo relacionados con el paciente como la presencia y número de cálculos en las vías biliares, el género femenino, la edad menor a 50 años y el antecedente previo de pancreatitis.<sup>(20)</sup>

Por otra parte la hiperamilasemia y la hiperlipasemia no significan necesariamente un episodio de pancreatitis si no hay dolor, aunque por este desconocimiento en la práctica clínica se considera siempre que el paciente tiene pancreatitis si cursa con elevación de enzimas, lo cual puede llevar a retrasar el manejo (dar de alta, llevar a colecistectomía, etc.).<sup>(20)</sup> Aunque los factores de riesgo para pancreatitis post CPRE sean descritos en diferentes publicaciones su comportamiento varía entre una población y otra, motivo por el cual se hace importante su estudio en nuestro medio con el fin de poder identificar aquellos pacientes con mayor probabilidad de presentar pancreatitis y/o hiperamilasemia post CPRE para poder hacer recomendaciones que tengan aplicabilidad clínica.<sup>(5)</sup>

Uno de los pasos más importantes para prevenir la pancreatitis post CPRE ha sido el estudio de la administración de fármacos que impliquen una disminución en la incidencia de esta complicación. <sup>(8)</sup>

Factores de riesgo asociados al paciente.

Los predictores relacionados con el paciente que se encontraron ser significativos en uno o más estudios incluyen pacientes jóvenes, sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, historia de pancreatitis post CPRE. previas, ausencia de elevación de bilirrubinas séricas y posiblemente género femenino. Pacientes con múltiples factores de riesgo tienen un incremento dramático del mismo. <sup>(20)</sup>

La disfunción del esfínter de Oddi, más frecuentemente sospechada en mujeres jóvenes con dolor abdominal post colecistectomía, es asociada con un riesgo de

pancreatitis post CPRE alrededor del 10 – 30% posterior a cualquier clase de CPRE, incluyendo diagnóstica, manométrica o terapéutica. El páncreas divisium es solo un factor de riesgo si hay intento de canulación de la papila menor, tal vez por la atrofia y la disminución de la actividad enzimática. <sup>(20)</sup>

#### Factores de riesgo relacionados con la técnica del procedimiento

Los factores técnicos son importantes en la etiología de la pancreatitis post CPRE. El trauma papilar inducido por una canulación difícil tiene un efecto independiente del número de inyecciones del ducto pancreático y la pancreatitis puede ocurrir sin ninguna instrumentación pancreática evidente. <sup>(20)</sup> Por otro lado la esfinterotomía pancreática ha sido encontrada como factor de riesgo significativo para pancreatitis en los estudios multivariados en los cuales fue evaluada, aunque el riesgo de pancreatitis severa fue muy bajo (menor al 1%), probablemente porque casi todos estos pacientes tienen un drenaje pancreático mediante un stent. La esfinterotomía para acceder al ducto biliar común está asociado a un riesgo mayor de pancreatitis en estudios multicéntricos que involucran endoscopistas con experiencia variable. <sup>(20)</sup>

### **1.5 Mecanismos fisiopatológicos de la pancreatitis post CPRE**

Se han involucrado muchas teorías acerca de los mecanismos de pancreatitis post CPRE. La teoría más ampliamente aceptada es el trauma mecánico de la papila o del esfínter pancreático, causada durante la instrumentación que crea una obstrucción transitoria al flujo del contenido del ducto pancreático.<sup>(5)</sup> Esta teoría ha ganado más aceptación posterior a los hallazgos en múltiples estudios prospectivos randomizados en donde se ha demostrado que la colocación de un stent en el ducto pancreático en pacientes de alto riesgo ha reducido el riesgo de esta complicación.<sup>(8)</sup> Otra teoría sugiere que el incremento de la presión hidrostática en el ducto pancreático causada por la inyección de contraste puede causar lesión del mismo o del parénquima.<sup>(8)</sup> La lesión inicial causa la activación prematura de enzimas proteolíticas causando lesión directa del páncreas y altera la secreción

acinar, la cual evita la actividad protectora de lavado del ducto pancreático.<sup>(5)</sup> Estas lesiones llevan a la activación de la cascada inflamatoria causando inflamación local y sus consecuentes efectos sistémicos.<sup>(5)</sup>

### **1.5 Uso de AINES en la prevención de pancreatitis post-CPRE.**

Indometacina.

La indometacina fue introducida en 1963 para el tratamiento de la artritis reumatoide y trastornos relacionados. Tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas semejantes a los salicilatos. Los efectos terapéuticos son consecuencia de su propiedad para inhibir la producción de prostaglandinas.<sup>(8)</sup>

La primera enzima en la vía sintética de las prostaglandinas es la endoperóxido sintetasa o ciclooxigenasa de ácidos grasos; esta transforma al ácido araquidónico en productos intermediarios inestables. Se sabe ahora que hay dos formas de ciclooxigenasa llamadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La primera es una isoforma constitutiva que aparece en vasos sanguíneos, estómago y riñones, en tanto que la segunda se presenta en situaciones de inflamación por citocinas y mediadores inflamatorios. La biotransformación de los productos de ciclooxigenasas PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> difiere de un tejido a otro y depende de las actividades enzimáticas metabolizantes de PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> particulares existentes. El ácido araquidónico también puede ser transformado por vía de la 5-lipooxigenasa en diversos leucotrienos. La Indometacina y el resto de los AINE inhiben la enzima ciclooxigenasa y la producción de prostaglandinas, pero no suprimen las vías de la lipooxigenasa ni la formación de leucotrienos. También inhibe la motilidad de los leucocitos polimorfonucleares. A diferencia de otros AINE, desacopla la fosforilación oxidativa a concentraciones supratrapéuticas y deprime la biosíntesis de los mucopolisacáridos.<sup>(35)</sup>

La Indometacina y la mayor parte de los AINE son ácidos orgánicos y a diferencia del ácido acetilsalicílico constituyen inhibidores competitivos reversibles de la actividad de ciclooxigenasa. En la forma de ácidos orgánicos, dichos compuestos casi siempre se absorben después de la ingestión, luego se ligan ávidamente a las

proteínas plasmáticas y se excretan por filtración glomerular o secreción tubular. Por esa razón la Indometacina, la aspirina y otros AINE se acumulan en sitios de inflamación, lo cual constituye una propiedad farmacocinética atractiva de los productos que se pretenden usar como antiinflamatorios. <sup>(35)</sup>

Tras la administración de dosis orales únicas de 25 o 50 mg, la Indometacina se absorbe fácilmente y alcanza concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 1 y 2 mcg/ml respectivamente unas dos horas después de la administración. Tiene una biodisponibilidad de prácticamente 100% y a las cuatro horas se absorbe el 90% de la dosis administrada. La eliminación es por excreción renal, transformación metabólica, excreción biliar y experimenta una considerable circulación enterohepática. Se ha calculado que su semivida media es de alrededor de 4,5 horas. La absorción por vía rectal es ligeramente mayor (80-90%) que la absorbida de la administración vía oral. <sup>(35)</sup>

Dentro de los límites de variación de las concentraciones plasmáticas terapéuticas alrededor de 99% de la Indometacina se une a las proteínas plasmáticas. También atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta. En cuanto a los mecanismos del daño pancreático, la fosfolipasa A2 (FLA2) juega un papel importante en la cascada inflamatoria inicial por medio de la regulación de mediadores proinflamatorios, incluyendo prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas. La inhibición de FLA2 ha sido el objetivo de varios agentes terapéuticos usados para tratar pancreatitis aguda no inducida por CPRE con resultados decepcionantes. En estudios previos solo el mesilato de gabexato ha demostrado prevenir el daño pancreático relacionado con la CPRE y reduce la incidencia. <sup>(35)</sup>

Diversos estudios han informado de los resultados de ensayos clínicos controlados de pacientes con pancreatitis aguda, en el que la administración de Indometacina vía rectal disminuyó el dolor y la necesidad de uso de analgésicos opiáceos en el grupo tratado. <sup>(35)</sup>

## Efectos adversos

La mayoría de los efectos adversos de la Indometacina se presentan a nivel gastrointestinal, los más frecuentes son úlceras y hemorragia gástrica, duodenal o intestinal. En algunos casos se han reportado muertes por estas causas, rara vez, la ulceración intestinal se ha asociado con estenosis y obstrucción. Ha ocurrido sangrado y perforación gastrointestinal sin formación de úlceras y perforación de lesiones sigmoidales preexistentes (divertículos, carcinomas, etcétera).<sup>(35)</sup>

Ocasionalmente se ha observado aumento de dolor abdominal en pacientes con colitis ulcerativa e ileitis regional. Debido a la severidad de las reacciones gastrointestinal con Indometacina, en todos los pacientes con factores de riesgo para sangrado del tubo digestivo se debe evaluar si se continúa con la terapia considerando los efectos adversos frente a los posibles beneficios para el paciente.<sup>(35)</sup>

No se debe administrar Indometacina a pacientes de alto riesgo con lesiones gastrointestinales activas o con antecedentes de lesiones gastrointestinales recurrentes<sup>(35)</sup>

Otros efectos adversos son náusea con o sin vómito, dolor epigástrico, dispepsia, diarrea y constipación.<sup>(35)</sup>

Algunas reacciones menos frecuentes son flatulencia, anorexia, úlcera péptica, gastroenteritis, proctitis, estomatitis ulcerativa, estrechamiento intestinal.<sup>(35)</sup>

Algunos efectos renales de la administración a largo plazo de indometacina en animales de laboratorio han producido necrosis papilar renal. En humanos existen reportes de nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente, síndrome nefrótico.<sup>(35)</sup>

También se ha reportado hipercalcemia, estos efectos se han atribuido a un estado hiporeninémico-hipoaldosteronémico.<sup>(35)</sup>

Así mismo, se ha observado que en pacientes, con condiciones prerrenales, como disfunción renal o hepática, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva, septicemia, pielonefritis o uso concomitante de cualquier nefrotóxico o en pacientes que toman diuréticos, ancianos y en cualquier otra condición que provoque una reducción en el flujo sanguíneo renal o en el volumen sanguíneo, la Indometacina puede causar reducción de la dosis dependiente en la formación de prostaglandinas y precipitar una descompensación renal. <sup>(35)</sup>

Efectos oculares: en algunos pacientes que reciben terapia prolongada con Indometacina se han observado dolor orbitario y pre orbitario, depósitos en la córnea y trastornos retinianos, incluyendo alteraciones maculares. Se recomendó suspender la terapia si se presentan estos cambios. <sup>(35)</sup>

La visión borrosa puede ser un síntoma importante y requiere que el paciente sea sometido a un examen oftalmológico completo. <sup>(35)</sup>

A nivel del sistema nervioso central, se pueden presentar fatiga, depresión, somnolencia, vértigo y mareo o cefalea. En menor frecuencia insomnio, nerviosismo, ansiedad, debilidad muscular, movimientos musculares involuntarios, síncope, parestesias, agravamientos de epilepsia y parkinsonismo, episodios psicóticos, confusión mental, despersonalización, neuropatía periférica, convulsiones y disartria. <sup>(35)</sup>

En el sistema cardiovascular esporádicamente se presenta hipertensión, taquicardia, dolor torácico, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias o palpitaciones. <sup>(35)</sup>

Efectos dermatológicos: prurito, rash, dermatitis exfoliativa, eritema nodoso, alopecia, eritema multiforme, necrólisis epidérmica toxica, síndrome de Stevens Johnson, petequias, estado de choque y anafilaxia aguda, edema angioneurótico, disnea súbita, asma y edema pulmonar. <sup>(35)</sup>

Efectos hematológicos: la Indometacina inhibe la agregación plaquetaria prolongando el tiempo de sangrado en sujetos normales. Leucopenia, depresión de

la medula ósea, anemia secundaria a sangrado gastrointestinal evidente u oculto, anemia aplásica, anemia hemolítica, agranulocitosis, púrpura trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada. <sup>(35)</sup>

Genitourinario y efectos varios: hematuria, sangrado vaginal, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, epistaxis, ginecomastia. Se ha reportado que la Indometacina causa retención de líquidos y edema por lo que debe usarse con precaución en pacientes con función cardíaca comprometida, hipertensión o en otras condiciones que predisponen a retención de líquidos. Al igual que con otros AINE puede presentarse un aumento hacia los límites superiores de los intervalos normales en una o más de las pruebas de función hepática. Se han reportado reacciones hepáticas severas incluyendo ictericia y hepatitis. <sup>(35)</sup>

Contraindicaciones del uso de Indometacina.

No se debe administrar Indometacina a pacientes con hipersensibilidad al producto, ni en pacientes con antecedentes de ataques agudos asmáticos, urticaria o rinitis, precipitados por AINE o ácido acetilsalicílico. No debe administrarse en pacientes con úlcera péptica o con antecedentes de ulceración gastrointestinal recurrente. <sup>(35)</sup>

Restricciones del uso de Indometacina durante el embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Indometacina durante el embarazo. Al igual que otros AINE, induce el cierre del conducto arterioso en el producto. Además, se ha observado incompetencia tricuspídea e hipertensión pulmonar. Cambios miocárdicos degenerativos, disfunción plaquetaria con sangrado, hemorragia intracraneal, disfunción o insuficiencia renal, oligohidramnios, incremento en el riesgo de enterocolitis necrosante. <sup>(35)</sup>

La Indometacina se excreta en leche materna por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia. <sup>(35)</sup>

## Efecto de medicamentos en la prevención de episodios de pancreatitis post-CPRE

Se han identificado efectivas medidas para disminuir la incidencia de episodios de pancreatitis post-CPRE incluyendo avances en las técnicas de canulación y colocación de stents, y más recientemente la aplicación de fármacos. La terapia farmacológica está siendo cuidadosamente estudiada en la prevención de la pancreatitis post-CPRE, aunque su efecto aun no es concluyente. Aunque la terapia farmacológica es atractiva, los avances para encontrar una droga ideal están incompletos. La mayoría de los datos disponibles sobre la eficacia de agentes farmacológicos para la profilaxis se han obtenido de pacientes con factores de riesgo para desarrollar pancreatitis post-CPRE. Diversos estudios aleatorios controlados han sugerido la eficacia en el uso de Indometacina rectal para reducir la incidencia de la pancreatitis post-CPRE significativamente. Sin embargo, estudios adicionales con AINE son necesarios para confirmar el efecto profiláctico de estos fármacos y establecer así si actúan de forma sinérgica con otras intervenciones profilácticas, incluyendo la colocación de stents, ya que se han reportado resultados contradictorios a partir de estudios multicéntricos más grandes. <sup>(35)</sup>

Si la profilaxis con un fármaco barato y con administración peri-procedimiento podría disminuir la incidencia de pancreatitis post-CPRE, esto se traduciría en mayores beneficios médicos y económicos. <sup>(35)</sup>

Un agente farmacológico que impide el desarrollo de pancreatitis post-CPRE ha sido un objetivo de los investigadores durante muchos años. La razón de este esfuerzo se centra en la interrupción de uno o más de los diversos mecanismos postulados de daño. En general, los estudios quimiopreventivos se han dirigido a cinco áreas:

1. La prevención de la activación de tripsinógeno intraacinar.
2. La reducción de la secreción de enzimas pancreáticas.
3. Relajación del esfínter de Oddi.

4. La interrupción de la reacción inflamatoria.

5. La prevención de la infección.

Aunque la profilaxis farmacológica ha sido objeto de investigación, la mayoría de los datos disponibles de los estudios realizados tienen insuficiente poder estadístico o resultan no concluyentes para demostrar la eficacia del fármaco estudiado. Aunado a esto, se han observado resultados contrastantes con respecto a la eficacia de drogas entre los diferentes estudios. <sup>(35)</sup>

Interrupción de la cascada inflamatoria de los AINE.

Los AINE tienen mecanismos antiinflamatorios de acción más allá de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, han demostrado ser potentes inhibidores de la actividad de la fosfolipasa A2 (PLA2) en el suero de los pacientes con pancreatitis aguda cuando se ensayan in vitro. La PLA2 cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana celular, que conduce a la producción de numerosos mediadores inflamatorios, y se cree que juegan un papel fundamental en la reacción inflamatoria inicial en la pancreatitis aguda mediante la generación de prostaglandinas, leucotrienos, cininas, y el factor de activación de plaquetas, que, a su vez, conduce a daño tisular y la muerte de las células del páncreas. Por lo tanto, el uso de inhibidores de fosfolipasa A2 (PLA2) se ha considerado una estrategia terapéutica atractiva en el tratamiento de enfermedades relacionadas con inflamación y lesión tisular. Diclofenaco e Indometacina son dos fármacos con actividad potente inhibidora de fosfolipasa A2 en los pacientes sometidos a CPRE <sup>(35)</sup>. Si la vía de administración de los AINE profilácticos afecta a la eficacia clínica es todavía un área de incertidumbre.

Medicamentos en supositorios han reducido de manera relativa la biodisponibilidad en comparación con formulaciones orales para la mayoría de las drogas, atribuible a la absorción errática y la pérdida a través del esfínter anal. Por otro lado, por vía oral, los fármacos pueden ser destruidos por la acidez gástrica además de experimentar metabolismo de primer paso a nivel hepático tras su absorción

gastrointestinal. Otra ventaja de la administración vía rectal es su alcance de concentración plasmática máxima en menor tiempo. Estas diferencias de tiempo pueden ser significativas clínicamente.<sup>(35)</sup>

Varios medicamentos que teóricamente podrían tener un papel en la prevención de la pancreatitis post-CPRE se han mostrado prometedores en estudios con animales o incluso estudios clínicos aleatorizados. Sin embargo, en la profilaxis de pancreatitis post-CPRE sólo ha sido demostrado el uso de diclofenaco o Indometacina administrada por vía rectal. De hecho, hoy en día en algunos estudios, la rutina de la administración rectal de diclofenaco o Indometacina inmediatamente antes o después de la CPRE se recomienda para la prevención de la pancreatitis post-CPRE. Sin embargo, aún se requieren más estudios para confirmar la eficacia de la profilaxis de estos fármacos.<sup>(35)</sup>

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

**¿Cuál es la incidencia de pancreatitis Post-CPRE en pacientes tras la administración de una dosis de 100 mg de Indometacina intrarrectal comparado con placebo?**

#### **4. JUSTIFICACIÓN.**

La pancreatitis es la complicación más común causada por la CPRE, con una incidencia reportada que va desde el 1.8% al 7.2% en la mayoría de las series prospectivas de la literatura

A pesar de la mejoría de la técnica en los años recientes y del crecimiento en la experiencia de los endoscopistas la incidencia de esta pancreatitis no ha disminuido de manera significativa y los esfuerzos aún están dirigidos a identificar los factores que potencialmente están asociados con el riesgo y así minimizar la incidencia y la severidad de la pancreatitis que incluso puede ser mortal. Actualmente se están estudiando la aplicación de fármacos del grupo de los AINE como profilaxis de pancreatitis post-CPRE con resultados prometedores, sin embargo, hacen falta más estudios que apoyen y demuestren su eficacia terapéutica.

El presente trabajo se desarrolló en busca de nuevas alternativas que nos permitan disminuir la incidencia de episodios de pancreatitis post-CPRE en pacientes con diagnóstico de ictericia obstructiva en el CMLALM, teniendo en cuenta que se presenta con gran frecuencia dentro de nuestra población, independientemente de su etiología. De comprobarse la disminución en la incidencia de pancreatitis post-CPRE, la Indometacina al ser un fármaco de bajo costo y de fácil administración evitaría una mayor estancia hospitalaria, así como una disminución en la morbimortalidad en los pacientes y los costos implicados.

## **5. HIPÓTESIS.**

El grupo de pacientes que reciben una dosis de 100mg de Indometacina intrarrectal posterior a la realización de CPRE tendrán menor incidencia de pancreatitis post-CPRE comparado con los que reciban placebo.

## **6. OBJETIVOS.**

### **GENERAL**

**Comparar la incidencia de pancreatitis Post-CPRE en pacientes tras la administración de una dosis de 100mg de Indometacina intrarrectal comparado con placebo.**

### **ESPECÍFICOS**

- 1. Describir el número de pacientes que presentan pancreatitis posterior a la realización de CPRE con administración de Indometacina**
- 2. Describir el número de pacientes que presentan pancreatitis posterior a la realización de CPRE con la administración de placebo.**
- 3. Comparar la incidencia de pancreatitis post-CPRE en ambos grupos.**
- 4. Describir y comparar la incidencia de efectos adversos relacionados a la administración de una dosis de 100mg de Indometacina intrarrectal o placebo posterior a la realización de CPRE.**
- 5. Describir y comparar las comorbilidades que presentan los pacientes en ambos grupos de estudio**

## **7. MATERIAL Y MÉTODO**

**a) Tipo de Estudio:** Experimental

**b) Diseño de Estudio:** Ensayo Clínico, doble ciego, aleatorizado

**c) Universo de trabajo:** Pacientes de 18-90 años de edad con diagnóstico de ictericia obstructiva a los cuales se les realice CPRE en el Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos".

**d) Tamaño de la Muestra:**

Porcentaje de error:5%

Nivel de Confianza: 95%

Distribución de las Respuestas: 50%

Muestra: 70 pacientes estratificados en dos grupos (35 pacientes por grupo)

**e) Tipo de Muestreo:** Aleatorización Simple

**f) Criterios de selección.**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- I. Pacientes de 18 a 90 años.
- II. Pacientes de cualquier sexo
- III. Pacientes hospitalizados en el servicio de Cirugía General.
- IV. Pacientes con sospecha de ictericia obstructiva de cualquier etiología
- V. Pacientes con al menos uno de los factores de riesgo para pancreatitis post-CPRE.
  - a. Antecedente de pancreatitis post-CPRE previo
  - b. Disfunción del esfínter de Oddi
  - c. Páncreas divisum
  - d. Canulación de la vía biliar difícil
  - e. Canulación del conducto pancreático principal
  - f. Esfinterotomía

VI. Pacientes que firmen la hoja de consentimiento informado aceptando participar en el estudio.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- I. Pacientes que tengan antecedente de pancreatitis previo a la realización de CPRE.
- II. Pacientes embarazadas, o aquellos que presenten algún grado de insuficiencia renal o insuficiencia cardiaca previa diagnosticada
- III. Pacientes alérgicos a los componentes del medio de contraste o bien alérgicos a los AINES
- IV. Pacientes con antecedente de uso de AINES previo a la CPRE durante las últimas 2 semanas.
- V. Pacientes que no firmen consentimiento informado para ingresar al estudio
- VI. Pacientes con antecedente de sangrado de tubo digestivo en los últimos 2 meses.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- I. Pacientes que decidan no continuar participando en el estudio.

**Recursos Materiales**

- Sala de endoscopia.
- Sala de recuperación.
- Camas censables del servicio de Cirugía General del CMLALM.
- Supositorios de Indometacina de 100mg
- Tubos de sangre para toma de muestras.
- Equipo de laboratorio del CMLALM.
- Hojas de consentimiento informado.
- Hojas de recolección de datos.
- Todo el material y personal requerido para esta investigación utilizara insumos propios del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”.

**Recursos Humanos**

- Médico Endoscopista.
- Médicos residentes.

- Médico anesthesiólogo.
- Investigador titular.
- Médicos internos de pregrado.
- X pacientes con diagnóstico de ictericia obstructiva

### **Procedimiento**

Se realizó un ensayo clínico doble ciego aleatorizado controlado que se llevó a cabo por medio de elaboración de tablas de registro en poder del M.E.C.G. Marco Sinuhé Escalona Delgado mismo quien preparó los sobres conteniendo las instrucciones para realizar dicho protocolo. Una vez identificado al paciente, se le informó acerca del estudio, sus objetivos, riesgos y posibles beneficios, si acepta considerar su participación, se le entregó el consentimiento informado a él y sus testigos para lectura, aclarando dudas si las hubiera y aceptando firmaron este consentimiento, posterior a esto se seleccionó aleatoriamente un sobre de una urna por el médico Endoscopista en el momento de realizar el estudio de CPRE, sin conocer previamente la respuesta contenida en el sobre.

Se procedió a realizar la CPRE administrando posterior a esta un supositorio de 100mg de Indometacina vía rectal como dosis única en los pacientes cuyo sobre así lo indicó. Para los pacientes en los que su sobre salió seleccionado la administración de placebo se aplicó un supositorio de Glicerina vía rectal dosis única. Este fue suministrado por personal de enfermería ajeno al estudio; el médico endoscopista llevó un listado de los pacientes y el tratamiento recibido el cual fue desconocido por el investigador hasta el final del estudio, salvo en el caso de que fuera necesario ante una emergencia. (Ver medidas de seguridad)

Durante el transcurso de las 24hrs posteriores se evaluó la presencia de episodio de dolor abdominal de tipo pancreático, así como determinaciones de enzimas pancreáticas: amilasa y lipasa.

Se correlacionó la presencia de dolor y elevación de enzimas pancreáticas para determinar si se trataba de un episodio de pancreatitis post-CPRE

Los criterios para determinar pancreatitis post-CPRE son:

- a) Aparición de dolor abdominal de tipo pancreático característico (dolor abdominal de inicio súbito, muy intenso, continuo y colapsante localizado en el epigastrio, irradiado en hemicinturón que se vuelve progresivamente generalizado) asociado a:
- b) Incremento de por lo menos 3 veces el límite superior normal de la amilasa o la lipasa a las 24 horas posteriores a la CPRE, teniendo como valor de referencia normales amilasa 25-125u/L y lipasa de 10-190 u/L

Se estadificaron los episodios de pancreatitis post-CPRE de acuerdo a los criterios de la Revisión de Atlanta 2013

Se registraron eventos adversos relacionados con la administración de una dosis de 100mg de Indometacina intrarrectal.

**Medida de seguridad.**

**En caso de algún evento adverso o necesidad de adjudicación (pancreatitis) se determinó comunicar inmediatamente con el medico endoscopista para revelar el tratamiento recibido.**

## h) Operacionalización de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	ANALISIS ESTADISTICO
Variables Dependientes					
Pancreatitis	Condición inflamatoria del páncreas que se caracteriza por dolor abdominal y elevación de los niveles de enzimas pancreáticas en la sangre	Dolor abdominal tipo Pancreático + Elevación de enzimas pancreáticas (3 veces por encima de su límite superior normal) a) Si b) No	Nominal Dicotómica	Nominal	Números y proporciones

Amilasa sérica	Enzima hidrolasa que tiene la función de catalizar la reacción de hidrólisis de los enlaces 1-4 del componente $\alpha$ -Amilasa al digerir glucógeno y almidón para formar carbohidratos simples.	Unidades por Litro (U/L)	Numérica Discreta	De Razón	Media y desviación estándar
Lipasa sérica	Enzima hidrolasa que cataliza la reacción de hidrólisis de triacilglicerol a glicerol y ácidos grasos libres.	Unidades por Litro (U/L)	Numérica Discreta	De Razón	media y desviación estándar

Diagnósticos PreCPRE	Etiología que condiciona Ictericia previa al estudio de CPRE	1: Coledocolitiasis 2. Tumores de Páncreas/Vía Biliar 3. Disfunción del Esfínter de Oddi 4. Malformaciones de la Vía Biliar 5. Otras	Nominal Politémica	Nominal	Números y proporciones
Eventos Adversos	Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis del fármaco normalmente usada en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento.	0. No 1. Si ¿Cuál?	Nominal Dicotómica	Nominal	Números y proporciones
Variables Epidemiológicas					
Edad	Número de años cumplidos al momento del estudio	Número de años cumplidos (años)	Nominal	De Razón	Media desviación estándar y
Sexo	Condición orgánica, anatómica y fisiológica, masculina o femenina, determinada genéticamente	0. Mujer 1. Hombre	Nominal Dicotómica	Nominal	Números y proporciones

Variables Independientes					
Tratamiento	Conjunto de medios higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos, los cuales tienen como finalidad la curación o el alivio de enfermedades o algunos síntomas de éstas	<p>Dos grupos:</p> <p>1.- Indometacina Fármaco del tipo antiinflamatorio no esteroideo derivado del indol metilado que inhibe la producción de prostaglandinas, por lo que se indica para el alivio de pacientes con enfermedades inflamatorias, dolor o fiebre.</p> <p>2.- Glicerina Compuesto alcoholado con tres grupos hidroxilo, es un compuesto higroscópico, con capacidad de ceder o absorber la humedad presente en el ambiente que lo rodea. Su aplicación vía rectal estimula el peristaltismo al traer agua desde la mucosa, lubricando y ablandando las heces</p>	Nominal Dicotómica con dos valores: 1. Activo 2. Placebo	Nominal	Números y proporciones

### i) Límite de tiempo y de espacio

El presente protocolo de investigación se realizará dentro de la sala de endoscopia y hospitalización del Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos siguiendo la siguiente calendarización de actividades.

### j) Cronograma de actividades

Actividad	Me s	JUL				AGO				SEPT				OCT				NOV				DIC				ENE				FEB			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Presentación del protocolo				x	x																												
Captación de pacientes						x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	X																
Recolección de datos						x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	X																
Periodo de mediciones						x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	X	X															
Análisis y estadísticas																		X	X	x	X												
Presentación de resultados																						x	X	x	x								
Tesis terminada																										x	X	x	x				

## **8. IMPLICACIONES ÉTICAS**

Dado que el programa actual de bioética incluye 3 principios básicos para su práctica: La Beneficencia, La Justicia y la Autonomía, tomando en cuenta que en este estudio se tiene la intención positiva para el paciente y la promoción de su bienestar, realizando así el primer principio: la Beneficencia. Se realiza Justicia debido a que garantizamos la distribución justa y equitativa de los beneficios en ambos grupos a estudiar y la autonomía donde garantizamos respetar la libertad de acción y determinación del paciente y sus familiares.

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-026-SSA3-2012 para la práctica de la cirugía mayor ambulatoria, es necesario tomar en cuenta, invariablemente, los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, especialmente el de la libertad prescriptiva del personal médico, a través de la cual los profesionales y auxiliares de las disciplinas de salud, habrán de prestar sus servicios a su leal saber y entender, en beneficio del paciente, atendiendo circunstancias de modo, tiempo y lugar en que presten sus servicios.

En las investigaciones que participen seres humanos es indispensable su consentimiento informado por escrito, este estudio se realizará en base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de investigación clínica, ofreciendo seguridad y bienestar a los pacientes, realizaremos una declaración escrita de que se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, La declaración de Helsinki, el informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla común).

Se le explicará ampliamente al paciente en estudio, en qué consistirá dicho estudio y su participación en éste; en cuanto a la aprobación de la administración de medicamentos, sus posibles efectos secundarios y los beneficios que tendrá tras la aplicación de los mismos. Dándose por enterado y aprobando su participación, con la firma del acta de consentimiento informado.

Debido a todo lo anterior, se ha decidido realizar una Carta de Consentimiento Informado, anexándola a la presente. (Anexo 1)

## **9. RECOLECCIÓN DE DATOS**

Los datos fueron recolectados conforme a la hoja de recolección de datos incluida en el anexo, llenadas por el investigador, M.C. Dulce María Castillo Espinosa, en el periodo de tiempo contemplado en el Cronograma de actividades.

## **10. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO**

Se estimó un presupuesto de \$10,000 en total de trabajo de investigación. Los recursos materiales fueron proporcionados por el departamento de endoscopia y por el departamento de cirugía general.

El costo de material de papelería, de impresión y encuadernación fueron cubiertos por el investigador.

## 11. RESULTADOS

El objetivo de este estudio fue comparar la incidencia de pancreatitis Post-CPRE en pacientes tras la administración de una dosis de 100mg de Indometacina intrarrectal comparado con placebo. Se incluyó en este estudio 70 pacientes de 18 a 90 años de edad, ambos sexos, divididos en dos grupos de 35 pacientes cada uno

Se realizó un ensayo clínico doble ciego aleatorizado controlado mediante tablas de registro en poder del Dr. Marco Sinuhé Escalona Delgado mismo quien preparó los sobres conteniendo las instrucciones para realizar dicho protocolo. Una vez identificado al paciente, previo consentimiento informado donde se explicó acerca del estudio, sus objetivos, riesgos y posibles beneficios, firmando el paciente de acuerdo, se seleccionó aleatoriamente un sobre de una urna por el medico Endoscopista en el momento de realizar el estudio de CPRE, sin conocer previamente la respuesta contenida en el sobre, donde se encontraba el nombre del fármaco a administrar, ya sea Indometacina o placebo. Una vez realizada la CPRE, se administró dosis única de 100mg de Indometacina vía rectal en los pacientes cuyo sobre así lo indicó, y dosis una de supositorio de Glicerina vía rectal para los pacientes cuyo sobre indicó placebo. El fármaco fue administrado por personal de enfermería ajeno al estudio. El medico Endoscopista llevó un listado de los pacientes y el tratamiento recibido el cual fue desconocido por el investigador hasta el final del estudio.

Durante el transcurso de las 24hrs posteriores a la CPRE se evaluó la presencia de episodio de dolor abdominal de tipo pancreático, así como determinaciones de enzimas pancreáticas: amilasa y lipasa. Correlacionando la presencia de dolor y elevación de enzimas pancreáticas para determinar si se trataba de un episodio de pancreatitis post-CPRE

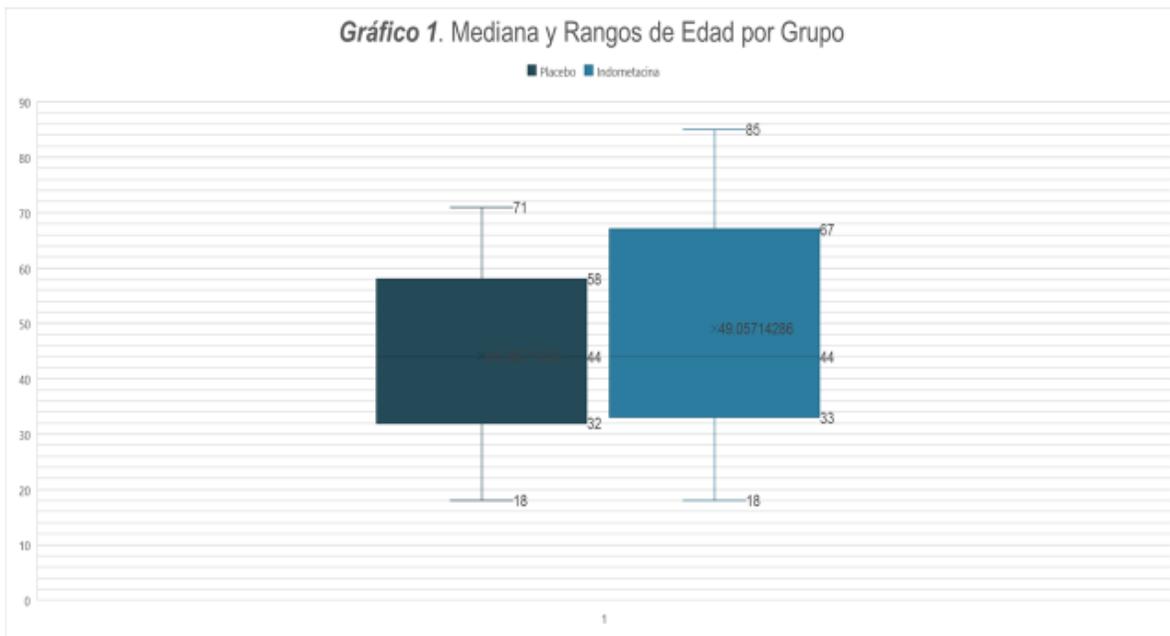
Los criterios para determinar un episodio de pancreatitis post-CPRE fueron:

- a) Aparición de dolor abdominal de tipo pancreático asociado a:
- b) Incremento de por lo menos 3 veces el límite superior normal de la amilasa o la lipasa a las 24 horas posteriores a la CPRE, teniendo como valor de referencia normales amilasa 25-125u/L y lipasa de 10-190 u/L

Se estadificaron los episodios de pancreatitis post-CPRE de acuerdo a los criterios de la Revisión de Atlanta 2013 en leve, moderadamente severa y severa según corresponde. Durante el estudio no se registraron efectos adversos relacionados con la aplicación de los fármacos Indometacina o Glicerina

En la tabla 1 y gráfica 1 se registra Mediana y Rangos de edades por grupo en los cuales se encuentra un valor mínimo de 18 años y máximo de 71 años en el grupo de placebo con una mediana de 44 años y un rango de 53. En el caso del grupo de Indometacina se encuentra un valor mínimo de 18 años y máximo de 85 años con una mediana de 44 años y un rango de 67.

<b>Tabla 1. Rangos y Medianas de Edad por Grupo</b>				
	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Placebo</b>	18	71	44	53
<b>Indometacina</b>	18	85	44	67

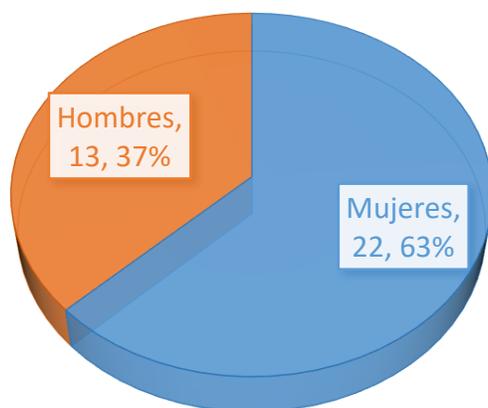


En la tabla 2, gráfica 2 y 3 se muestran la distribución por sexo de cada grupo. En el grupo placebo la cantidad de pacientes del sexo femenino fue de 22 pacientes

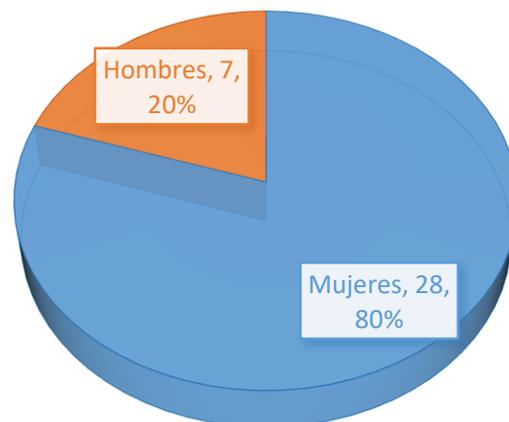
correspondiente al 63% y hombres 13 pacientes correspondiente al 37%. En el grupo Indometacina la cantidad de pacientes de sexo femenino fue 22 pacientes correspondiente al 80% y hombres 7 pacientes correspondiente al 20%.

<b>Tabla 2. Cantidad de Mujeres y Hombres por grupo de Indometacina vs Placebo</b>			
	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>Totales</b>
<b>Placebo</b>	22	13	35
<b>Indometacina</b>	28	7	35
<b>Totales</b>	50	20	70

**GRÁFICA 2. PORCENTAJE DE MUJERES Y HOMBRES EN GRUPO DE PLACEBO**

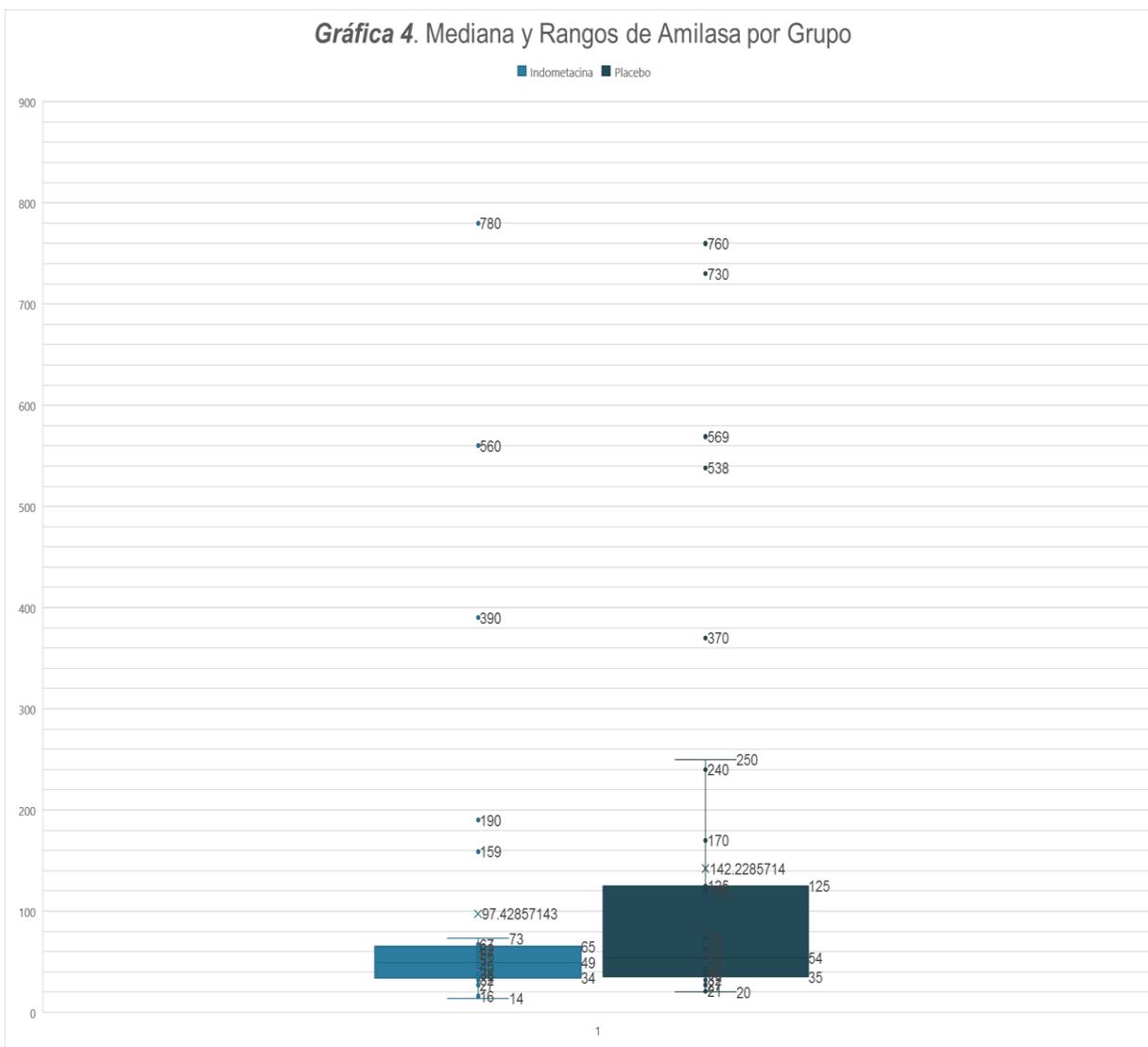


**GRAFICA 3. PORCENTAJE DE MUJERES Y HOMBRES EN GRUPO DE INDOMETACINA**



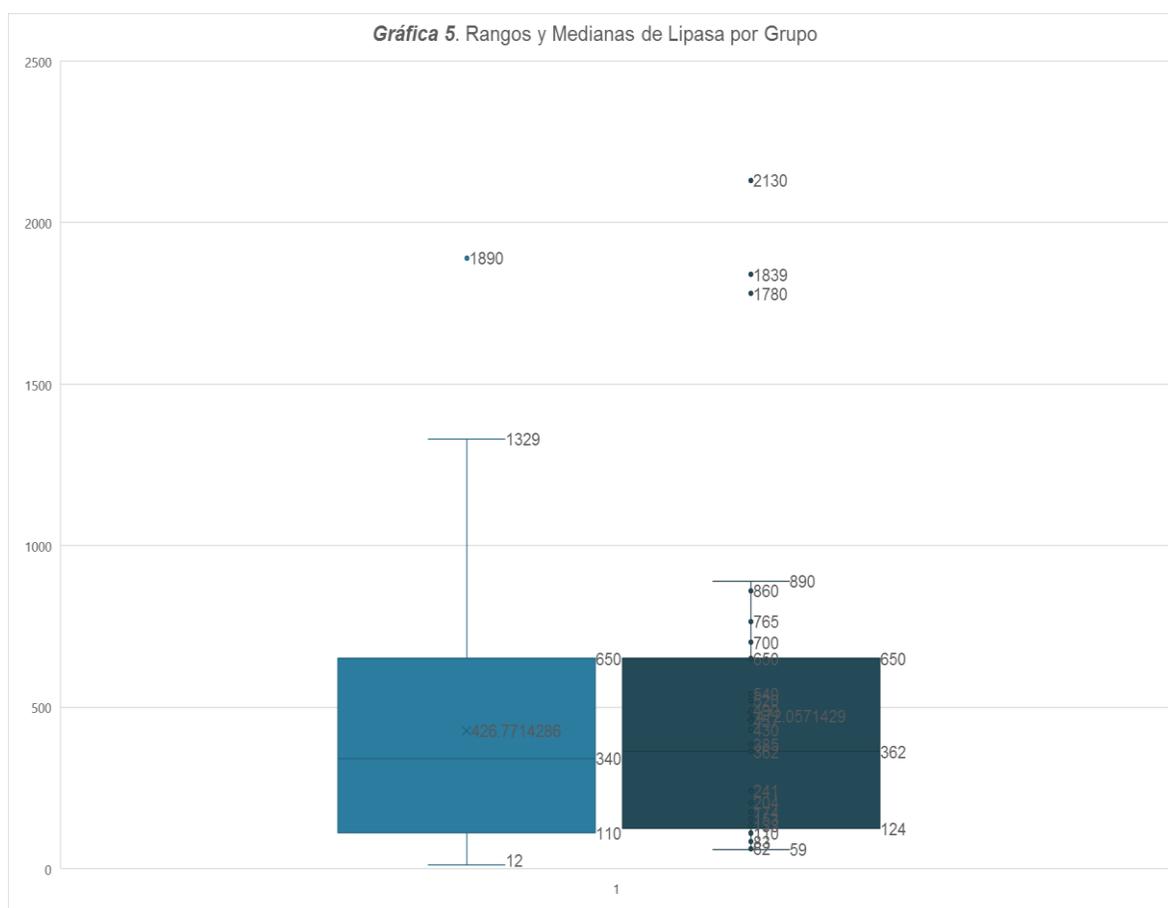
En la tabla 3 y grafica 4 se muestran los valores mínimo y máximo de Amilasa por grupo. Los valores mínimos de placebo fueron de 20 y máximo de 760 con una mediana de 54. En el grupo de Indometacina los valores mínimos fueron de 14 y máximo de 780 con una mediana de 49.

<b>Tabla 3. Rangos y Medianas de Amilasa por Grupo</b>				
	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Placebo</b>	20	760	54	740
<b>Indometacina</b>	14	780	49	766



En la Gráfica 5 y Tabla 4 se muestran los valores mínimo y máximo de Lipasa por Grupo. Los valores mínimos de placebo fueron de 59 y máximo de 2130 con una mediana de 362 y un rango de 2071. En el grupo de Indometacina los valores mínimos fueron de 12 y máximo de 1980 con una mediana de 340 y un rango de 1968.

<b>Tabla 4. Rangos y Medianas de Lipasa por Grupo</b>				
	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Placebo</b>	59	2130	362	2071
<b>Indometacina</b>	12	1980	340	1968



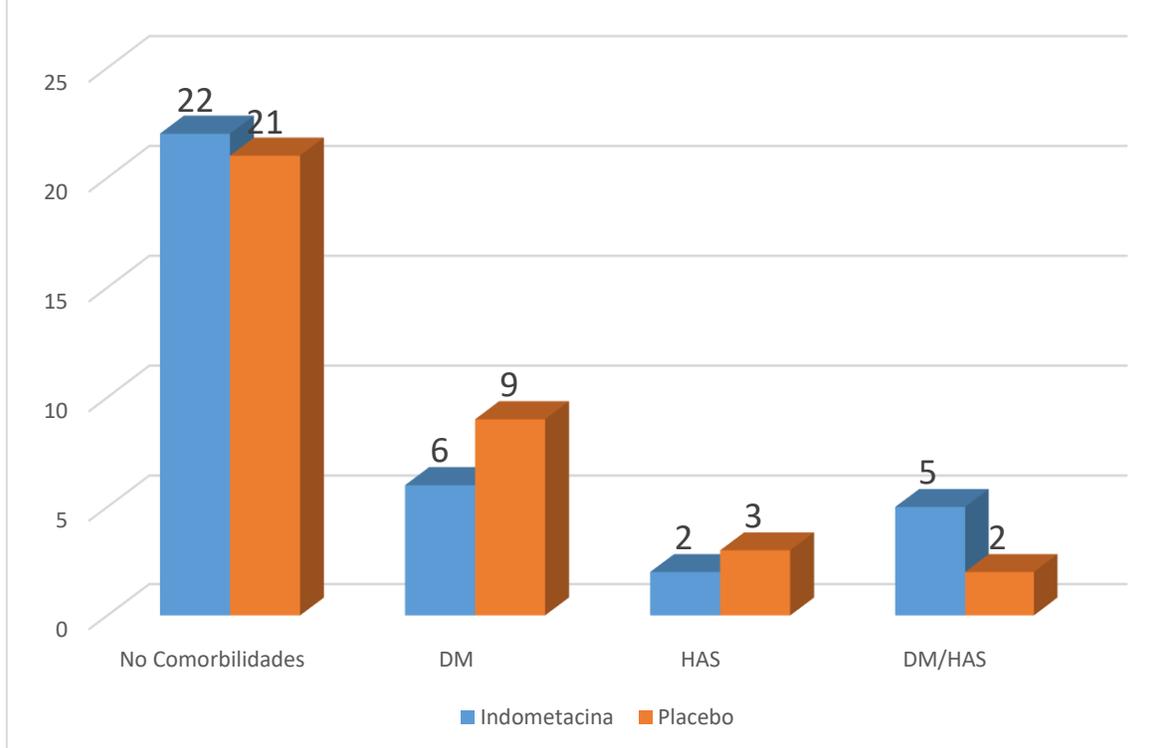
En la Tabla 5 existe una frecuencia absoluta de pacientes sanos en el grupo de Placebo de 30 pacientes (43%) y en el grupo de Indometacina 31 pacientes (44%). Existe una frecuencia absoluta de pacientes con diagnóstico de Pancreatitis PostCPRE en el grupo de Placebo de 5 pacientes (7%) y en el grupo de Indometacina 4 pacientes (6%); Por lo tanto, se encuentra un 87% de pacientes sanos y 13% de pacientes con diagnóstico de Pancreatitis PostCPRE.

	Frecuencia Sanos	Porcentaje Sanos	Frecuencia Pancreatitis	Porcentaje Pancreatitis	Total	Porcentaje Total
<b>Placebo</b>	30	43%	5	7%	35	50%
<b>Indometacina</b>	31	44%	4	6%	35	50%
<b>Total</b>	61	87%	9	13%	70	100%

En la Tabla 6. Se observa una prevalencia de 87% de pacientes sanos para ambos grupos y 13% para los que padecieron Pancreatitis PostCPRE. Estos valores indica que el tratamiento con placebo presenta entre un 38 a un 52% más probabilidades de presentar pancreatitis que en el caso de Indometacina; Sin embargo, al realizar análisis estadístico se encontró una  $p > 0.10$  por lo que no se considera estadísticamente significativo. Por lo que no se puede afirmar que la Indometacina disminuye la incidencia de pancreatitis post-CPRE.

HInv. El tratamiento con Placebo tiene mas probabilidades de presentar Pancreatitis Post CPRE							
H0. No Hay Diferencia							
	Sanos	Pancreatitis	Total	PA	PB	d	
Placebo	30	5	35	0.49	0.56	-0.0637523	
Indometacina	31	4	35			Limite Superior	
Total	61	9	70	NPA	NPB	38%	
Incidencia	87%	13%	100%	14.75	2.8	Limite Inferior	
						62%	
X1	100%	0.01		0.004	0.00	Podemos afirmar que el tratamiento A presenta entre un 38% a un 62% de mas exitos que el B	
X2	-100%	0.06		Error Est	0.087		
X3	-100%	0.01					
X4	100%	0.06		Valor Z	-0.73		
Chi Cuadrada		0.13				IC	0.22

**GRÁFICA 6. COMORBILIDADES PARA EL DIAGNOSTICO DE PANCREATITIS POSTCPRE DE INDOMETACINA VS PLACEBO**

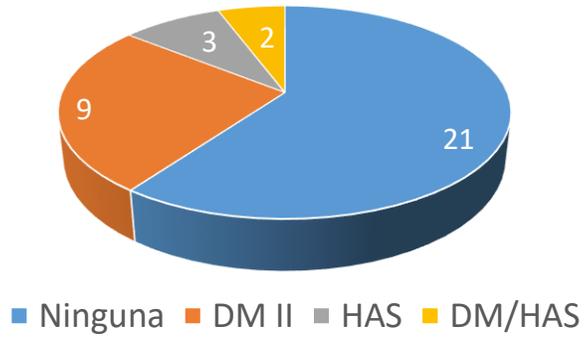


**Tabla 7. Número de Pacientes Sanos y con Comorbilidades por Grupo**

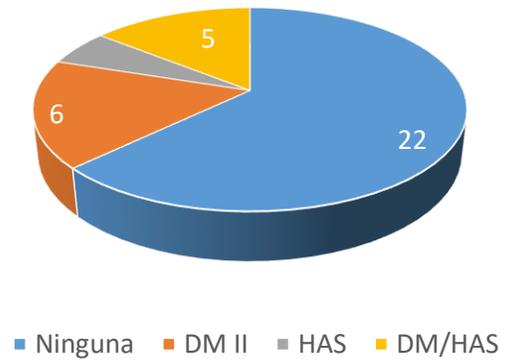
	Ninguna	DM II	HAS	DM/HAS
<b>Placebo</b>	21	9	3	2
<b>Indometacina</b>	22	6	2	5

En la tabla 7 y grafica 6 se encuentra un número de pacientes sanos similar en el grupo de Placebo vs Indometacina (21 pacientes y 22 pacientes respectivamente). En el caso del grupo de Placebo se encuentran 9 pacientes con diabetes mellitus, 3 pacientes con hipertensión y 2 pacientes con ambos trastornos evidenciado en la gráfica 7, mientras que en el de Indometacina se encuentran 6 pacientes con diabetes mellitus, 2 pacientes con hipertensión y 5 pacientes con ambos trastornos evidenciado en la gráfica 8.

**GRÁFICA 7.** COMORBILIDADES PARA EL DIAGNOSTICO DE PANCREATITIS POSTCPRE DE GRUPO PLACEBO



**GRÁFICA 8.** COMORBILIDADES PARA EL DIAGNOSTICO DE PANCREATITIS POSTCPRE DE GRUPO INDOMETACINA



<b>Tabla 8. Incidencias, Razón de Momios y Riesgo Relativo de Indometacina vs Placebo</b>			
	<b>Pancreatitis</b>	<b>Sanos</b>	<b>Total</b>
<b>Indometacina</b>	4	31	35
<b>Placebo</b>	5	30	35
<b>Total</b>	9	61	70
<b>Incidencia Indometacina</b>	0.11		
<b>Incidencia Placebo</b>	0.14		
<b>Razón de Momios</b>	0.80		
<b>Riesgo Relativo</b>	0.77		

En la tabla 8. Se encuentra una incidencia de pacientes con pancreatitis PostCPRE asociados al uso de Indometacina de 0.11, mientras que se encuentra una incidencia de pacientes con pancreatitis PostCPRE asociados al uso de Placebo de 0.14 con lo cual se determina una Razón de Incidencias o Riesgo Relativo de con 0.77 y una razón de momios de 0.8 con lo cual se indica una asociación baja de las personas que usan Indometacina a desarrollar Pancreatitis PostCPRE en relación a los que usan placebo.

## **12. ANALISIS DE RESULTADOS (DISCUSION)**

La pancreatitis post-CPRE se caracteriza por la presencia de dolor abdominal de inicio súbito asociado con el aumento de las enzimas pancreáticas digestivas en sangre, alteraciones de la estructura y función pancreática secundarias a un proceso inflamatorio, posterior a la realización de la Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

Tanto la pancreatitis como la hiperamilasemia/hiperlipasemia son dos escenarios clínicos que se pueden presentar después de la Colangiografía Retrógrada Endoscópica, sin embargo, la primera puede resultar en una entidad seria con consecuencias graves mientras que la segunda tiene una significancia mínima.

Si bien los factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis post-CPRE se han descrito en diferentes publicaciones, entre los que se encuentran edad, sexo femenino, múltiples intentos de canulación, esfinterotomía, inyección de medio de contraste en el conducto pancreático principal, entre otros; no se cuenta con grandes series que estudien la población mexicana en este rubro.

Diversas estrategias se han propuesto para disminuir la incidencia de casos de pancreatitis post-CPRE entre ellas el empleo de algunos fármacos con resultados optimistas sin embargo aún no existe consenso mundial al respecto. De ahí la importancia de realizar este trabajo que busca establecer un preámbulo sobre el efecto farmacológico de los aines como profilaxis para pancreatitis post-CPRE.

La pancreatitis post-CPRE sigue siendo aun en manos expertas la complicación más común derivada de este procedimiento endoscópico. Con una incidencia que varía de 1.8 al 7.2 % y hasta el 10% según diversas series reportadas, con una mortalidad de hasta 1%. Si bien el 80% de los casos de pancreatitis post-CPRE se tratan de episodios de pancreatitis leve, un número de pacientes va a desarrollar pancreatitis severa, necrosis pancreática, hemorragia y falla multiorgánica pudiendo conducir incluso a la muerte, requiriendo de hospitalización prolongada, unidad de terapia intensiva y mayor cantidad de recursos hospitalario

La lesión del tejido pancreático se produce tanto por el factor agresor (fármacos, infección o trastorno metabólico) como por la activación secundaria del tripsinógeno

que desencadena la respuesta inflamatoria subsecuente. Esta se caracteriza por ser de tipo Th1, es decir con la participación primordial de las células CD40, linfocitos B, T y monocitos. El progreso del daño pancreático produce isquemia microvascular y obstrucción de los acinos pancreáticos por lo que se perpetua el daño ocasionado por las enzimas pancreáticas. La fibrosis solo ocurre cuando existe una lesión acinar recurrente con la consecuente liberación de quimioquinas que estimulan las células estelares. Es común que en la pancreatitis aguda se presenten series de complicaciones sistémicas como sepsis, insuficiencia respiratoria y falla orgánica múltiple que frecuentemente llevan a la muerte. Aunque las citocinas no inducen por si mismas la pancreatitis, si participan en la progresión de la misma. Las citosinas pro inflamatorias producidas por el páncreas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) las interleucinas IL1b, IL6, IL8, modulan la respuesta inflamatoria local y sistémica al circular por el sistema porta y estimular las células de Kupffer hepáticas. De esta manera inducen la producción de más citosinas y de proteínas que participan en la reacción inflamatoria aguda. Amplificando así la respuesta. Estas citosinas al entrar en contacto con sus receptores específicos en los diferentes órganos inician un proceso inflamatorio en los mismos que frecuentemente producen un daño grave y da lugar a la falla orgánica múltiple.

Muchos efectos adversos sistémicos de la pancreatitis son el resultado de la degradación de péptidos de importancia biológica como proinsulina, parathormona (PTH) y enzimas de la coagulación, que producen hiperglucemia, hipocalcemia y sangrados, respectivamente. La tripsina y la quimiotripsina pueden causar edema, necrosis y hemorragias; la elastasa destruye la pared de los vasos sanguíneos generando hemorragia; la bradicinina y la calicreina inducen permeabilidad vascular y edema; la fosfolipasa A2 genera daño pulmonar. Estos y otros mediadores pueden producir coagulación intravascular diseminada y choque. La lipasa activada produce necrosis de la grada peri pancreática; las áreas de necrosis tisular y las acumulaciones extravasculares de líquido pueden propiciar un medio de cultivo rico para infecciones bacterianas. La infección, el grado de necrosis pancreática y la

afectación de otros órganos vitales contribuyen en gran medida a la morbilidad y mortalidad que presentan los pacientes con pancreatitis.

Si bien la patogénesis de la pancreatitis Post-CPRE no ha sido completamente aclarada, se ha propuesto que la fosfolipasa A2 juega un papel inicial en la cascada inflamatoria de la pancreatitis regulando varios mediadores pro inflamatorios incluyendo prostaglandinas, leucotrienos y factor activador plaquetario. Se sabe que los AINEs son potentes inhibidores de la actividad de fosfolipasa A2. Por lo que la prevención o interrupción de esta cascada se ha propuesto como un método de prevención de pancreatitis y sus consecuencias. Los AINEs han mostrado también tener efectos benéficos en estudios experimentales de pancreatitis. Con las ventajas de su bajo costo, fácil administración y bajos efectos secundarios cuando se administran en mono dosis, haciéndolos una opción atractiva en la prevención farmacológica de la pancreatitis post-CPRE. A pesar de estos beneficios experimentales, algunos estudios clínicos randomizados han puesto a prueba el papel de los AINEs en la prevención de la pancreatitis post-CPRE con resultados controversiales y algunos no concluyentes.

Dentro de las series de estudios con AINES se han reportado resultados optimistas con el uso del fármaco Indometacina, fármaco que utilizamos en el presente estudio. Así Elmunzer y cols. en su estudio de 2012 realizaron un estudio incluyendo 602 pacientes en 2 grupos comparando Indometacina intrarrectal 100mg posterior a la CPRE comparado con placebo en el cual se encontró con valor estadísticamente significativa que el uso de Indometacina disminuye la incidencia de pancreatitis post-CPRE.

Sotoudehmanesh et. al. realizaron un ensayo clínico controlado en el que compararon 2 grupos de pacientes sometidos a CPRE. En un grupo utilizaron la administración de Indometacina 100 mg en supositorios y un placebo sublingual previo a la realización del estudio. El grupo de intervención utilizó 100 mg de Indometacina rectal y 5 mg de nitratos por vía sublingual. El estudio fue doble ciego

aleatorizado y encontró una diferencia mayor a 50% de casos de pancreatitis en el grupo con placebo que en el grupo con nitratos. La diferencia de ambos grupos fue estadísticamente significativa y la gravedad de la pancreatitis no fue diferente en ambos grupos.

Por otro lado, se realizó un meta-análisis por Hong-Li Sun y cols. sobre la administración de AINEs como diclofenaco e Indometacina como profilaxis para pancreatitis post-CPRE. Se incluyeron 7 series de ensayos clínicos randomizados, 4 de ellos probaron la eficacia de Indometacina intrarrectal antes o después de la realización de CPRE todos ellos concluyendo que la administración de la Indometacina produjo una reducción estadísticamente significativa de los episodios de pancreatitis post-CPRE comparados con placebo.

Con respecto a la edad por grupo de estudio se encontraron distribuciones similares en ambos grupos, teniendo mediana de 44 para los grupos tanto de Indometacina como placebo, con mínimo de 18 y máximo de 71 para el grupo de placebo y mínima de 18 y máxima de 85 para Indometacina. En cuanto al sexo la distribución es 1:2.5 (masculino-femenino) lo que concuerda con lo reportado a la literatura, en la que se observa un predominio franco del sexo femenino de pacientes con patología biliar en ambos grupos: en el grupo Indometacina teniendo 80% de mujeres vs 20% hombres, mientras que el grupo placebo 63% de mujeres vs 37% de hombres.

En relación a los valores de amilasa ambos grupos muestran distribuciones amplias pero similares, con una mediana para el grupo placebo de 54 y para el de Indometacina de 49. Los valores de lipasa muestran distribuciones similares con medianas para el grupo placebo de 362 mientras que para Indometacina de 340

De los 70 pacientes que incluyo el estudio encontramos que 9 de ellos presentaron episodio de pancreatitis post-CPRE que corresponde al 12.85% (7.14% pertenecieron al grupo de placebo y 5.7% al grupo Indometacina) valor superior al reportado en la literatura. En este análisis no se estudiaron los factores de riesgos

asociados a pancreatitis post-CPRE ya que no fueron el objetivo del estudio, sin embargo, valdría la pena identificar cuáles son los factores que elevan el número de casos dentro de nuestra población en estudio.

Todos los casos registrados de pancreatitis post-CPRE se estadificaron de acuerdo a la revisión de los criterios de ATLANTA 2013 catalogándose en todos los casos como episodios de pancreatitis leve. La mortalidad en nuestro estudio fue 0%, inferior a lo reportado en la literatura (1%). Todos los casos de pancreatitis que se presentaron en este estudio tuvieron resolución con manejo conservador. No se reportaron eventos adversos relacionados a la administración de 100 mg de Indometacina intrarrectal dosis única.

A pesar de encontrar en nuestros resultados un número menor de eventos de pancreatitis post-CPRE en el grupo de Indometacina comparado con placebo (4 pacientes vs 5 pacientes) en el análisis estadístico utilizando la prueba Chi cuadrada se obtiene un valor de  $\chi^2$  de 0.13 con un valor de p de 0.72, con lo cual se establece que la diferencia entre ambos grupos NO es estadísticamente significativa por lo que no se puede afirmar que la administración de Indometacina disminuye la incidencia de pancreatitis post-CPRE.

En el cálculo de incidencia de pancreatitis post-CPRE para cada grupo de estudio se obtuvo una incidencia de 0.11 para el grupo Indometacina mientras que para el grupo de placebo de 0.14. Al calcular la razón de momios (RM) para estos grupos el resultado obtenido es de 0.77, que al ser menor a 1 se interpreta que la probabilidad de presentar pancreatitis post-CPRE es menor en el grupo de Indometacina comparado con placebo. El riesgo relativo calculado es de 0.78 considerado también a favor del uso de Indometacina con un riesgo menor de presentar eventos de pancreatitis post-CPRE.

En este estudio analizamos la presencia de comorbilidades Diabetes mellitus, Hipertensión arterial o ambos, tanto en el grupo Indometacina como en placebo. La distribución en ambos grupos es similar.

### 13. CONCLUSIONES

El uso de Indometacina vía rectal de 100 mg dosis única posterior a la realización de CPRE en nuestro estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas tras la aplicación de la prueba Chi cuadrada en cuanto al diagnóstico de pancreatitis aguda postCPRE; a pesar de que el cálculo de Razón de Momios y Riesgo relativo apuntan a favor del uso de Indometacina como factor protector en pancreatitis post-CPRE; sin embargo para obtener finalmente resultados más concluyentes se requiere de una muestra mayor, ya que consideramos que los resultados obtenidos en este estudio están en relación al tamaño de la muestra que se incluyó. Es importante recalcar que hacen falta estudios en población mexicana, ya que en nuestro país no se han reportado grandes series acerca del tema.

La Indometacina vía rectal (supositorios) continua siendo un medicamento de bajo costo, el cual solo requiere la administración de una dosis, con mínimos efectos secundarios, cabe mencionar que en nuestro estudio, el grupo de pacientes al que se le administro una dosis de 100 mg vía rectal, en el seguimiento posterior no se reportaron efectos adversos, aun los más comunes, por lo que consideramos que su administración es segura para efecto de estudios en la posteridad con un grupo de pacientes mayor.

La incidencia de pancreatitis post-CPRE encontrada en nuestro estudio es mayor que la reportada por la literatura, por lo que es pertinente investigar y analizar cuáles son los factores que influyen en este aumento, con el fin de desarrollar estrategias hacia la mejora ya que tampoco se cuentan con muchos estudios en nuestro país que investiguen dichos factores. Sin embargo, todos los casos que se presentaron tanto en el grupo de pacientes a los que fue administrado Indometacina o placebo diagnosticados como pancreatitis post-CPRE se clasificaron de acuerdo a los criterios de la revisión de Atlanta, encontrando que todos se trataron de casos de pancreatitis leve, los cuales tuvieron una evolución favorable con tratamiento conservador. No se presentaron fallecimientos en los pacientes de nuestro estudio

derivados de complicaciones de la CPRE o la administración de fármaco Indometacina, por lo que nuestra mortalidad es menor a lo reportado en la literatura.

En nuestro estudio encontramos un claro predominio del sexo femenino de pacientes con patología biliar tanto en el grupo de pacientes a los que se administró placebo, como al grupo de pacientes que recibió Indometacina; siendo la presencia de cálculos, la patología más común, lo que concuerda con lo reportado en la literatura.

Dentro de las comorbilidades asociadas que se registraron en este estudio ambos grupos presentaron una distribución similar.

#### **14. CONFLICTO DE INTERESES**

El autor no tiene conflicto de intereses en relación con el presente trabajo que se remite para titulación.

## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yousef El-Gohary, George K. Gittes. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. Ed Elsevier 2013, Chapter 87; Pag 1110-1122.
2. Susan Standring., et al. Gray's Anatomy. Ed Elsevier 2008. Chapter 70, Pag 1183-1190.
3. Gonzalez-Ibarra FP, Gallardo-Angulo VE., et al. Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica en Pancreatitis Biliar, Revision de la Literatura. A S Sin. 2009, 3(3): 59-62.
4. Aabakken I. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. Am. Gastrointestinal Endoscopy 2012; 76(3):516-20.
5. Cooper S., Slikva A. Incidence, risk factors, and prevention of post-ercp pancreatitis. Gastroenterol Clin N Am 2007; 36(1):259-76.
6. Koutropakis El., et al. Post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Overview and pathophysiology. Techniques in Gastrointestinal Endoscopy 2014; 16: 150-155.
7. Gomez Suleta M, Delgado I, et. al. Factores de riesgo asociados a pancreatitis e hiperamilasemia poscolangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE). Rev. Col. Gastroenterol. 2012; 27(1): 7-20.
8. Young Koog C. Can Postendoscopic Retrograde Cholangiopancreatography pancreatitis be prevent by a pharmacological approach?. Korean J Intern Med 2013; 28(2): 141-48
9. Ding X.,Chen M. Et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. Am. Gastrointestinal Endoscopy 2012; 76(6): 1152-59.
10. Elmunzer JB.,et. Al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. N. Engl J Med 2012; 366(15):1414-22.

11. Dumonceau JM., Rigaux J., et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a practice survey. *Gastrointestinal Endosc* 2010; 71(6): 934-39
12. Elmunzer BJ. Pharmacologic prevention of pancreatitis after Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: present and future. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2014; 16: 169-174
13. Kubiun NM., Elmunzer JB. Preventing pancreatitis after Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2013; 23: 769-786.
14. Sun H., Han B., et al. Rectal NSAIDS for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Surgeon* 2014; 12: 141-147.
15. Kochar B., et al. Incidence, severity and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 81(1):143-149.
16. Tenner s., et al. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2013:1-16.
17. Rustagi T., et al. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP)-related adverse events. Post- ERCP Pancreatitis. *Gastrointest Endoscop Clin N Am* 2015; 25: 107-121
18. Choksi NS., et al. The risk of post-ERCP Pancreatitis and the protective effect of rectal indomethacin in cases of attempted but unsuccessful prophylactic pancreatic stent placement. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 81(1): 150-155.
19. Quispe-Mauricio A., Sierra-Cahuata W., Callacondo D. Factores asociados a complicaciones de la Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica en un

hospital de alta complejidad. Rev Peru Med Exp salud pública. 2010; 27(2): 201-8.

20. Montaña Loza a. Rodríguez Lomelí x. Et al. Efecto de la administración de indometacina rectal sobre los niveles séricos de amilasa posteriores a la Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica y su impacto en la aparición de episodios de pancreatitis secundaria. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2007; 99(6): 330-36.
21. Rodríguez Muñoz S. Towards safer ERCP: selection, experience and prophylaxis. Rev. Esp. Enferm. Dig 2004; 96(3): 155-62.
22. Murillo Zolezzi A., Vidal Gonzalez p. Et al. Pancreatitis aguda severa temprana Poscolangiopancreatografía Retrograda Endoscópica, presentación de un caso. Asoc. Mex Cir Endosc. 2009; 10(1): 40-44.
23. Magaña Serrano F., Martínez Martínez F., et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de pancreatitis post-CPRE en el hospital Rubén Leñero. Estudio retrospectivo. Trauma en América Latina 2012; 2(2): 60-65.
24. Akbar a., Abu Fsyrrh bk., et al. Rectal Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs are superior to pancreatic duct stents in prevention pancreatitis after Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: a network meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11(7): 788-83.
25. Elmunzer BJ., Waljee AK., et al- a meta analysis of rectal NSAIDS in the prevention of post ERCP-Pancreatitis. Gut 2008; 57(9): 1262-7.
26. Dai HF. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the prevention of post-ERCP Pancreatitis: a meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2009; 8(1): 11-6
27. Sotoudehmanesh R. Khatibian M., et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. Am J Gastroenterol 2007; 102: 978-83.

28. Foster E., Leung J., et al. Pharmacotherapy for the prevention of post-ERCP Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 52-55.
29. Wagh MS., Sherman S. Indomethacin for post-ERCP Pancreatitis prophylaxis: another attempt at the holy grail. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 984-86.
30. Iorgulescu A., Sandu I., et al. Post ERCP acute pancreatitis and its risk factors. *J Med Life* 2013; 6(1): 109-113.
31. Manes G., Ardizzone S., et al. Efficacy of post-procedure administration of gabexate mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Gastrointestinal Endosc* 2007; 65(7): 982-87.
32. Koo Cheon Y., Bum Cho K., et al. Frequency and severity of post-ERCP Pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification. *Gastrointestinal Endosc* 2007; 65(3): 385-93.
33. Wilcox CM., Phadnis M., et al. Biliary Stent Placement is associated with post-ERCP Pancreatitis. *Gastrointestinal Endosc* 2010; 72(3): 546-550.
34. Koo Cheon Y., Bum Cho K., et al efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP Pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointestinal Endosc* 2007; 66(6): 1126-32.
35. Laurence Brunton., et al. Goodman & Gillman's. The pharmacologic basis of therapeutics. 12 ed. Mc Graw Hill New York 2011. Chapter 34. Anti-inflammatory, Antipyretic, and Analgesic agents; pharmacotherapy of gout > indomethacin.

## 16. ANEXOS

### 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: \_\_\_\_\_ Por este medio el que suscribe C. \_\_\_\_\_ declaro, que hemos recibido toda la información necesaria y a entera satisfacción mía y de mis familiares y/o representante legal, sobre mi enfermedad y la forma en que me va a realizar el procedimiento de Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), estudio en el cual, se introduce una lente o cámara hasta la primera porción del intestino donde revisan el conducto mediante el cual drena la bilis, determinando si se encuentra obstruido; así también me han informado el procedimiento anestésico necesario para la realización de dicho procedimiento. Me han invitado a participar en una investigación de la administración del fármaco INDOMETACINA 100mg, que es un medicamento para tratar inflamación, administrado vía rectal, para evaluar si este disminuye la aparición de episodios de pancreatitis, el cual es un problema que se presenta en algunos pacientes que se someten al estudio que se le va a practicar y que consiste en inflamación del páncreas y que puede incluso poner en riesgo su vida, este estudio se realiza en forma aleatoria, comentándome que de ésta forma será al azar la selección de pacientes a los cuales se administrará tal medicamento, como si fuera un sorteo, en el entendido que la información que se obtendrá es para mejorar la atención a mi persona y a los demás pacientes en un futuro, y que al administrarme este medicamento se corre el riesgo de presentar reacciones secundarias o no deseadas como:

- 1.- Reacción alérgica a los componentes del medicamento presentando desde ronchas en la piel hasta dificultad para respirar.
- 2.- Puede empeorar la función del riñón o corazón, en pacientes que padecen alguna enfermedad de estos órganos previa al estudio
- 3.- Sangrado gastrointestinal por úlceras o gastritis.

Una vez administrado el medicamento, se le estará revisando y se tomarán muestras de sangre a las 24 horas, estas pueden causar dolor en sitio de la toma de sangre o incluso moretones, los que se atenderán inmediatamente en caso

necesario, estos estudios se integrarán a su expediente para conocimiento de su médico tratante.

No obstante, a lo anterior, he decidido participar en el estudio y declaro que no he sido manipulado ni obligado a ello, por lo tanto, autorizo al personal del CENTRO MEDICO LIC ADOLFO LOPEZ MATEOS, para que me ingrese en el protocolo de investigación **Disminución en la incidencia de pancreatitis post-CPRE en los pacientes con diagnóstico de ictericia obstructiva tras la administración de 100mg de Indometacina intrarrectal en el Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”**

Los Médicos me han informado también que los datos de mi persona y la investigación serán cuidadosamente y confidencialmente guardados con reserva y no serán dados a conocer a otras personas sin mi consentimiento, también me han informado que tengo el derecho a retirarme del estudio antes de iniciar al procedimiento, sin restricción de mi derecho a ser atendido en esta institución. Sé también que ante cualquier duda y para cualquier información que yo necesite acerca del proceso, puedo comunicarme con la Dra. DULCE MARIA CASTILLO ESPINOSA a su número telefónico 0445540138640.

FIRMA DEL PACIENTE.

TESTIGO

---

---

FIRMA DEL INVESTIGADOR

TESTIGO

---

---

ANEXO 2

CENTRO MEDICO LIC ADOLFO LOPEZ MATEOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Edad. \_\_\_\_\_ # Sobre: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ # Paciente: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Medicamento administrado: \_\_\_\_\_

Elaboro: \_\_\_\_\_

PRESENTA DOLOR ABDOMINAL: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

EVA: ESCALA VISUAL ANÁLOGA \_\_\_\_\_ PUNTOS

VALOR DE AMILASA SÉRICA: \_\_\_\_\_

VALOR DE LIPASA SÉRICA: \_\_\_\_\_

ESTADIFICACION DE LA PANCREATITIS: (MARQUE CON UNA X)

LEVE \_\_\_\_\_

MODERADAMENTE SEVERA \_\_\_\_\_

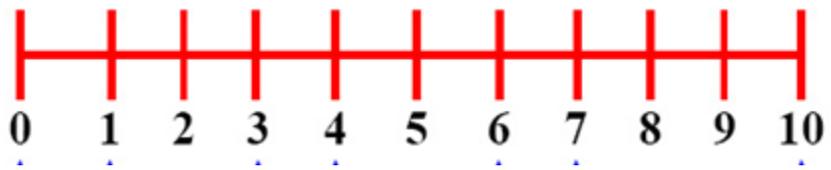
SEVERA \_\_\_\_\_

PRESENTA EFECTOS ADVERSOS A LA ADMINISTRACIÓN DEL  
MEDICAMENTO: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

EFFECTOS ADVERSOS PRESENTADOS POR EL PACIENTE:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

ANEXO 3  
Escala verbal del dolor



**SIN DOLOR**

**EL DOLOR MAS INTENSO  
QUE USTED HA SENTIDO**

## ANEXO 4

### REVISION ATLANTA 2013 PARA LA ESTADIFICACION DE LA PANCREATITIS

#### PANCREATITIS LEVE

Ausencia de falla orgánica

Ausencia de complicaciones locales

#### PANCREATITIS MODERADAMENTE SEVERA

Complicaciones locales y/o

Falla orgánica transitoria (<48hr)

#### PANCREATITIS SEVERA

Falla orgánica persistente (>48hr)

#### MARSHAL SCORE FOR ORGAN FAILURE

Organ System	0	1	2	3	4
<b>Respiratory</b> PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	>300	226–300	151–225	76–150	≤ 75
<b>Renal</b> serum creatinine (μmol/liter)	≤ 100	101-200	201–350	351–500	>500
<b>Hepatic</b> serum bilirubin (μmol/l)	≤ 20	21–60	61–120	121–240	>240
<b>Cardiovascular</b> PAR <sup>1)</sup>	≤ 10,0	10,1–15,0	15,1–20,0	20,1–30,0	>30,0
<b>Hematologic</b> platelets/nl	>120	81–120	51–80	21-50	≤ 20
<b>Neurologic</b> Glasgow Coma Score	15	13–14	10–12	7–9	≤ 6