

Comparación de administración de indometacina con sulfato de magnesio versus indometacina para la prevención de pancreatitis post-CPRE

Comparison of administration of indometacine with magnesium sulphate versus indometacine for the prevention of post-ERCP pancreatitis

Jesús Barraza-Valenzuela*, Luis R. De León-Zamora, Laura L. Estrada-Castillo

Servicio de Endoscopia Gastrointestinal, División de cirugía, Hospital General del Estado de Sonora, Hermosillo, Sonora, México

Resumen

Introducción: La pancreatitis post-CPRE se define como el cuadro clínico de pancreatitis con amilasa 3 veces por encima del límite del valor normal 24 horas posteriores a la CPRE, que requiere hospitalización o prolongación de la misma. Estudiar la posibilidad rentable del sulfato de magnesio como fármaco profiláctico de pancreatitis post-CPRE independientemente la indicación médica. **Objetivos:** Comparar la eficacia de indometacina vs sulfato de magnesio/indometacina como profiláctico para pancreatitis post-CPRE en el Hospital General del Estado de Sonora "Dr. Ernesto Ramos Bours". Determinar la incidencia los niveles de amilasa, presencia de dolor clásico y la incidencia de pancreatitis post-CPRE. **Métodos:** Se realizó un estudio tipo ensayo clínico, prospectivo, comparativo, para determinar la incidencia de pancreatitis post-CPRE en pacientes en el periodo de mayo a junio del 2018. **Resultados:** Se incluyeron 22 pacientes, 2 grupos. Grupo A con 11 pacientes (50%), se administró indometacina, se cursó con 1 (4.045%) de pancreatitis. Grupo B con 11 pacientes (50%), se administró indometacina con sulfato de magnesio, se cursó con 1 (4.045%) de pancreatitis. Incidencia de pancreatitis post-CPRE del 9.09%. **Conclusiones:** No se obtiene diferencia estadística significativa entre la frecuencia de pancreatitis post-CPRE en ambos grupos estudiados. La muestra de este estudio es pequeña, se requiere un tamaño mayor.

Palabras clave: Indometacina. Sulfato de magnesio. Prevención. Pancreatitis. Post-CPRE.

Introducción

La pancreatitis post-CPRE es la complicaciones más frecuentes a pacientes que se les realiza una colangio-pancreatografía retrograda endoscópica, la incidencia descrita va por lo mínimo del 1% hasta un máximo del 30% según bibliografía consultada. En esta institución se cuenta con una incidencia del 6.8%.

Se han descrito gran cantidad de fármacos como profilaxis para la pancreatitis post-CPRE, hoy en día

los AINE se consideran el estándar de oro con resultados favorables, por mencionar los más frecuentes son indometacina y diclofenaco.

Un protocolo de estudio reciente señala que en base a la fisiopatología de la pancreatitis el sulfato de magnesio podría reducir la pancreatitis post-CPRE

Se pretende con este estudio disminuir esta complicación mediante la prevención farmacológica añadiendo sulfato de magnesio, disminuyendo la estancia hospitalaria y los costos que representa.

Correspondencia:

Jesús Barraza-Valenzuela

E-mail: doctorjesusbarraza@gmail.com

0188-9893/© 2020. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, publicado por Permayer México SA de CV, todos los derechos reservados.

Fecha de recepción: 31-07-2020

Fecha de aceptación: 14-08-2020

DOI: 10.24875/END.M20000304

Endoscopia. 2020;32(Supl 2):617-624

www.endoscopia-ameg.com

Estudiar la posibilidad rentable del sulfato de magnesio como fármaco profiláctico de pancreatitis post-CPRE independientemente la indicación médica.

Se dice que la prevención farmacológica ideal de la pancreatitis post-CPRE debe cumplir 3 criterios: a) ser eficaz, b) que no requieran administración prolongada, c) económico. Poon et al. Gut. 2003;52: 1768-1773.

La colangiopancreatografía retrograda endoscópica es uno de los procedimientos endoscópicos más realizados en el Hospital General del Estado de Sonora.

La incidencia de pancreatitis post-CPRE en el Hospital General del Estado de Sonora, es 6.8% dentro de los niveles normales aceptados a nivel internacional.

La pancreatitis aguda, es una entidad que se asocia a una importante morbilidad y mortalidad, se piensa que combinando el sulfato de magnesio y el profiláctico de elección en la actualidad, se daría tendencia a un esquema superior y por ende disminuir los costos de las complicaciones.

La colangiopancreatografía endoscópica, es un procedimiento diagnóstico y terapéutico en enfermedades de tracto biliar y páncreas. Fluhr et al. BMC Gastroenterology 2013, 13:11. Esta incidencia aumenta si se asocia a la esfinterotomía o dilatación papilar.

La pancreatitis post-CPRE se define como el cuadro clínico de pancreatitis con amilasa 3 veces por encima del límite del valor normal 24 horas posteriores a la CPRE, que requiere hospitalización o prolongación de la misma. Dumonceau Jean-Marc et al. Endoscopy 2014; 46: 799–815

Sin embargo, un aumento transitorio de las enzimas pancreáticas en suero puede ocurrir en hasta 75% de los pacientes sin presentar pancreatitis aguda. Anderson et al. Gastrointest Endos. 2012;75(3):467-473

Más de 35 fármacos se han estudiado para la profilaxis. Erwin-Jan et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2010; 45: 1116-1120

Un protocolo de estudio reciente señala que en base a la fisiopatología de la pancreatitis el sulfato de magnesio podría reducir la pancreatitis postCPRE.

Se pretende con este estudio disminuir esta complicación mediante la prevención farmacológica añadiendo sulfato de magnesio, disminuyendo la estancia hospitalaria y los costos que representa.

Un evento crítico para el desarrollo de la pancreatitis aguda es la activación prematura del zimógeno intracelular conduciendo a la autodigestión pancreática, así como a las concentraciones de calcio intracelular, se ha demostrado que juegan un papel importante en el inicio de la activación de la proteasa pancreática intracelular y en el inicio de la pancreatitis. Además, se ha

demostrado que las señales de calcio patológicas sostenidas reducen fuertemente la secreción de bicarbonato de las células de los conductos pancreáticos, que pueden ser relevante para el inicio de la pancreatitis post-CPRE. El magnesio, un cofactor del calcio en el páncreas exocrino y puede contrarrestar el efecto de las señales de calcio patológicas sobre la activación prematura de la proteasa intracelular y la necrosis celular. Fluhr et al. BMC Gastroenterology 2013, 13:11

En modelos animales de pancreatitis aguda, la administración de Mg²⁺ no solo redujo la activación intrapancreática de las enzimas digestivas sino que también mejoró el daño local y sistémico asociado con la enfermedad. Venglovecz V, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Tiszlavicz L, Nardi A, Grunnet M, et al: Gut 2011, 60:361–9.

La selección de indometacina como profiláctico para pancreatitis post-CPRE se debe a que actualmente se considera de elección. Jean-Marc et al. Endoscopy 2014; 46: 799–815

La pancreatitis post-CPRE es la complicación más frecuente, en la cual la profilaxis es obligada en cada procedimiento, ocurre de un 2 a 9%, siendo la complicación más frecuente. Fluhr et al. BMC Gastroenterology 2013, 13:11.

Objetivos

General

- Comparar la eficacia de indometacina vs sulfato de magnesio/indometacina como profiláctico para pancreatitis post-CPRE en el Hospital General del Estado de Sonora “Dr. Ernesto Ramos Bours”.

Específicos

- Niveles de amilasa en pancreatitis post-CPRE
- Presencia de dolor clásico pacientes postCPRE
- Describir la incidencia de pancreatitis postCPRE

Materiales y método

Diseño del estudio

Ensayo clínico, prospectivo, comparativo.

Población y periodo de estudio

Pacientes que se les realiza colangiopancreatografía retrograda endoscópica por anomalías del tracto biliar,

comparando indometacina y sulfato de magnesio versus indometacina como profiláctico de pancreatitis post-CPRE.

Mayo a junio 2018.

- Bradicardia sintomática
- Coagulopatía
- Enfermedades de la conducción cardíaca
- Cirrosis hepática, Child C

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de muestreo y elección del tamaño de muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico de 22 pacientes en el periodo de mayo a junio del 2018 en el servicio de endoscopia del Hospital General de Estado Sonora.

Criterios de selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- CPRE
- >18 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- CPRE previa
- Reacción alérgica a indometacina o sulfato de Mg
- Pancreatitis aguda o crónica
- Que no otorgue su consentimiento
- Litiasis renal
- Hipertiroidismo
- Miastenia gravis
- ERC K/DOQI 4, TFG <30ml/min/1.73m²

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Llenado de instrumento de medición incompleto

Análisis estadístico

Descripción metodológica del estudio

Se realizó un muestreo no probabilístico de pacientes que se les realizó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Desarrollo metodológico

1. Administración de:
 - MGSO4 1gr/10ml en 100cc de NaCl 0.9% IV, 1 hora antes de procedimiento
 - Indometacina 100mg vía rectal, 10 minutos antes de procedimiento
2. Pase a quirófano a CPRE
3. Medición de amilasa a la 6 y 24 horas
4. Presencia de dolor abdominal intenso
5. Registro de datos

Categorización de las variables según la metodología

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador o unidad de medición	Tipo
Edad	Años cumplidos de la persona desde la fecha de su nacimiento	Edad señalada en la historia clínica del paciente, la cual se señala en el cuestionario	Años cumplidos	Naturaleza: Cuantitativa discreta Función: Independiente Medición: Ordinal
Sexo	Características biológicas que diferencian a un hombre de una mujer	Sexo señalado en la historia clínica del paciente, la cual se señala en el cuestionario	Masculino (1) Femenino (0)	Naturaleza: Cualitativa nominal Función: Independiente Medición: Nominal
Diagnóstico	Calificación que da el médico a la enfermedad según a los signos que advierte	Indicación de la CPRE, la cual se señala en el cuestionario	Lo señalado en la solicitud de CPRE	Naturaleza: Cualitativa nominal Función: Independiente Medición: Nominal

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador o unidad de medición	Tipo
Amilasa 6 horas	Enzima hidrolasa que tiene la función de catalizar la reacción de hidrólisis de los enlaces 1-4 del componente α -amilasa al digerir el glucógeno y el almidón para formar azúcares simples	Medición de amilasa sérica que se solicitara 6 horas posteriores a la realización de la CPRE, la cual se señala en el cuestionario	U/L	Naturaleza: Cuantitativa discreta Función: Independiente Medición: Razón
Amilasa 4 horas	Enzima hidrolasa que tiene la función de catalizar la reacción de hidrólisis de los enlaces 1-4 del componente α -amilasa al digerir el glucógeno y el almidón para formar azúcares simples	Medición de amilasa sérica que se solicitara 24 horas posteriores a la realización de la CPRE, la cual se señala en el cuestionario	U/L	Naturaleza: Cuantitativa discreta Función: Independiente Medición: Razón
Dolor	Experiencia sensorial y emocional (subjetiva), desagradable, que pueden experimentar todos aquellos seres vivos que disponen de un sistema nervioso central	Dolor abdominal localizado en epigastrio y con irradiación a espalda, de intensidad progresiva, el cual se interroga dentro de las 24 horas posteriores de la CPRE, se consigna al cuestionario	Presente (1) Ausencia (0)	Naturaleza: Cualitativa nominal Función: Independiente Medición:
Pancreatitis post-CPRE	Cuadro clínico de pancreatitis con amilasa 3 veces por encima del límite del valor normal 24 horas posteriores a la CPRE, que requiere hospitalización o prolongación de la misma	Se valora la presencia del dolor clásico descrito de pancreatitis, con las mediciones de amilasa a las 6 y 24 horas, y se consignará al cuestionario	Presente (1) Ausencia (0)	Naturaleza: Cualitativa nominal Función: Independiente Medición: Nominal
Sulfato de magnesio	Compuesto químico que contiene magnesio, y cuya fórmula es $Mg SO_4 \cdot 7H_2O$, catión principalmente intracelular, disminuye la excitabilidad neuronal y la transmisión neuromuscular.	Se administra al grupo caso, 1gr de sulfato de magnesio en 100cc durante la hora previo a la realización de la CPRE, y se consignará al cuestionario	Presente (1) Ausencia (0)	Naturaleza: Cualitativa nominal Función: Dependiente Medición: Nominal
Esfinterotomía	Sección del esfínter de Oddi mediante duodenoscopia de visión lateral, con el objeto de extraer cálculos del colédoco, tomar biopsias de la ampolla de Vater, seccionar estenosis benignas o introducir endoprótesis biliares	Descripción de dicho procedimiento durante la CPRE reportada en el expediente clínico, y se consignará al cuestionario	Presente (1) Ausencia (0)	Naturaleza: Cualitativa nominal Función: Confusión Medición: Nominal
Barrido con balón	Técnica opcional en la CPRE para extraer las cálculos de la vía biliar. Se introduce una cánula que tiene un balón inflable en su punta. El balón pasa estando desinflado y se coloca distal a la piedra, entonces se infla y con esto se jala la piedra extrayéndola.	Descripción de dicho procedimiento durante la CPRE reportada en el expediente clínico, y se consignará al cuestionario	Presente (1) Ausencia (0)	Naturaleza: Cualitativa nominal Función: Confusión Medición: Nominal
Endoprótesis	Colocación de stent es un procedimiento para abrir una obstrucción en su conducto (tubo) biliar. Durante el procedimiento, se coloca un stent dentro del conducto biliar con la obstrucción. Un stent es un tubo pequeño, plástico o de metal que se usa para mantener su conducto biliar abierto.	Descripción de colocación de endoprotesis durante la CPRE reportada en el expediente clínico, y se consignará al cuestionario	Presente (1) Ausencia (0)	Naturaleza: Cualitativa nominal Función: Confusión Medición: Nominal

Análisis de datos

Todas las variables se depositarán en una hoja de cálculo de Excel donde se establecerán valores de código a las variables cualitativas y se ordenarán los datos con la finalidad de categorizarlos. Las variables categóricas serán analizadas por medio del paquete estadístico IBM SPSS V.25 para Windows. Se obtendrán las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Además, se elaborarán tablas de distribución de frecuencias entre las variables y se expresaron de manera gráfica. Cada uno de los objetivos presentará el siguiente plan de análisis, el cual dependerán del tamaño de muestra y la distribución de las variables (según prueba de normalidad Kolmogorov o Shapiro-Wilk dependiendo de N).

Aspectos éticos de la investigación

Se tomó en cuenta las normas de la declaración de Helsinki actualizada en la asamblea general de la asociación médica mundial en Brasil en el año 2013.

- Respeto del anonimato de los pacientes y de su historial clínico.
- Consentimiento informado para la participación voluntaria.
- Se sometió a evaluación como investigación de riesgo mínimo con base a lo establecido por la ley general de salud de salud (Art 17).

Se solicitó la inscripción, evaluación y aprobación del Comité de Investigación del Hospital General así como de la División de Enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora.

Resultados y discusión

Del 1ro de mayo al 30 de junio del 2018 se incluyó un total de 22 pacientes del servicio de endoscopia, a quienes se les realizó a una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Se curso con una incidencia del 9.09% de pancreatitis post-CPRE.

Se excluyeron a pacientes con antecedentes de CPRE previa o diagnóstico de pancreatitis concomitante.

En base a grupo de edades los 22 pacientes, 13 son del sexo femenino (59.09%) y 9 son del sexo masculino (40.91%). En base a los grupos de edad el de mayor cantidad se encuentra entre los 51 a 90 años, con 9 pacientes (40.91%).

La mayor indicación de CPRE fue la coledocolitiasis con 54.55%.

De los 22 pacientes, solo 2 pacientes cursaron con pancreatitis post-CPRE (2.02%), uno en cada grupo

(caso y control), siendo la coledocolitiasis como indicación de CPRE en ambos eventos.

Dividiendo a estos por grupos de edad, de 18 a 30 años se encuentra un caso lo cual equivale a 14.29% y otro caso en el grupo de 31 a 50 años que equivale a 16.67%, sin casos que reportar en el grupo de 51 a 90 años. (Tablas 5 y 6)

Del total de hombres el 11.11% curso con pancreatitis post-CPRE y 7.69% en las mujeres (tablas 6 y 7)

A todos los pacientes se les realizó esfinterotomía y barrido con globo a un 81.18%, a un 18.18% se les colocó endoprótesis, los pacientes que cursaron con pancreatitis post-CPRE, se les realizó esfinterotomía, barrido con globo y no se colocó endoprótesis.

Se valoraron además los niveles de amilasa a las 6 y 24 horas en ambos grupos mediante pruebas de normalidad (cuadro 1), se encontró una distribución no homogénea, que van desde los 19 a los 2012U/L. Solo el 27.27% (6 pacientes del total del estudio) de los pacientes cursaron con hiperamilasemia a las 6 horas, solo documentándose que un paciente curso con pancreatitis post-CPRE. En cuanto a la medicina de 2 horas 7 pacientes (31.82% de total de pacientes) curso con hipereamilasemia solo documentándose que un paciente curso con pancreatitis post-CPRE.

En cuanto al dolor de los 22 pacientes únicamente 3 (13.64%) cursaron con dolor típico de pancreatitis, 2 de ellos cursaron con hiperamilasemia por lo que se integra el diagnóstico de pancreatitis post-CPRE.

Las pruebas de hipótesis se evaluaron mediante un estadístico U de Mann Whitney dependiendo el caso y con base al tipo de distribución de las variables. Esto nos permite reconocer que para la muestra evaluada no existen diferencias significativas entre grupos.

Al realizar una comparativa de los resultados en este estudio, la incidencia es del 9.09%, muy discretamente por encima del 9% aceptado en rangos internacionales actualmente, tomando en cuenta estudios que alcanzan hasta el 20%, sobre todo una mejoría comparando con un estudio similar realizado en esta institución que arrojo un 16.36% en pacientes con pancreatitis post-CPRE.

No se obtiene diferencia estadística significativa entre la frecuencia de pancreatitis post-CPRE en ambos grupos estudiados. La muestra de este estudio es pequeña, se requiere un tamaño mayor.

Bibliografía

1. Fluhr et al. Pre-Study protocol MagPEP: a multicentre randomized controlled trial of magnesium sulphate in the prevention of post-ERCP pancreatitis, *BMC Gastroenterology* 2013, 13:11
2. Venglovecz V, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Tiszlavicz L, Nardi A, Grunnet M, et al Pathophysiological relevance of apical large conductance Ca²⁺ -activated potassium channels in pancreatic duct epithelial cells. *Gut* 2011, 60:361–9.

3. Dumonceau Jean-Marc et al Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated June 2014. Endoscopy 2014; 46: 799–815
4. Erwin-Jan et al Endoscopic treatment of acute biliary pancreatitis: A national survey among Dutch gastroenterologist.. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2010; 45: 1116-1120
5. Anderson et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guidelines: Complications of ERCP. Gastrointest Endos. 2012;75(3):467-473
6. Poon et al. Intravenous bolus somatostatin after diagnostic cholangiography reduces the incidence of pancreatic associated with therapeutic endoscopic retrograde cholangiography procedutes; a randomised controlled trial. Gut. 2003;52: 1768-1773.

Anexos

Tabla 1. Relación de CPRE´s de acuerdo al sexo del paciente

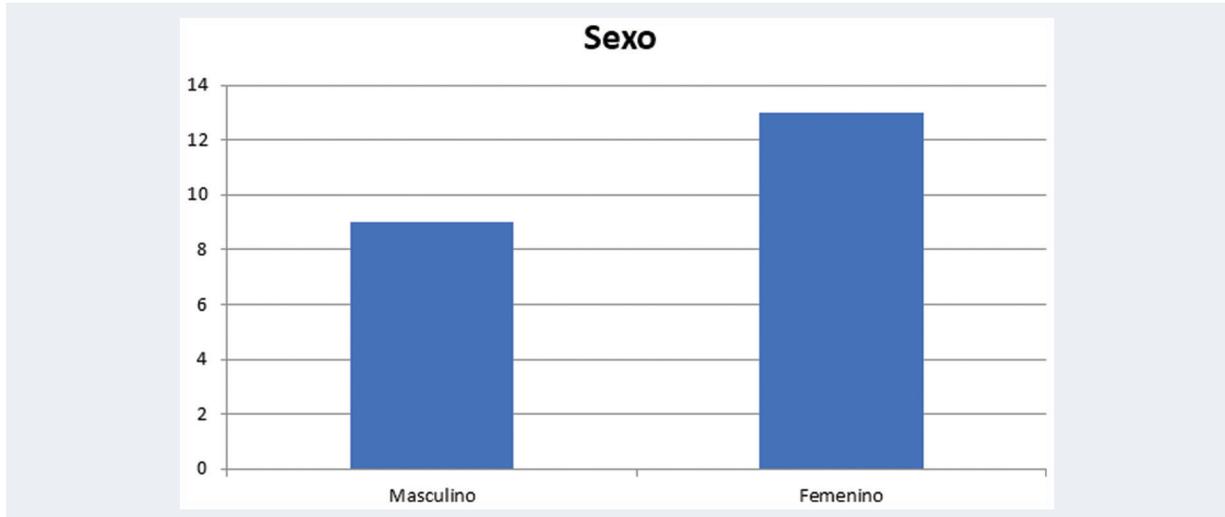


Tabla 2. Relación de CPRE´s de acuerdo a la edad de los pacientes

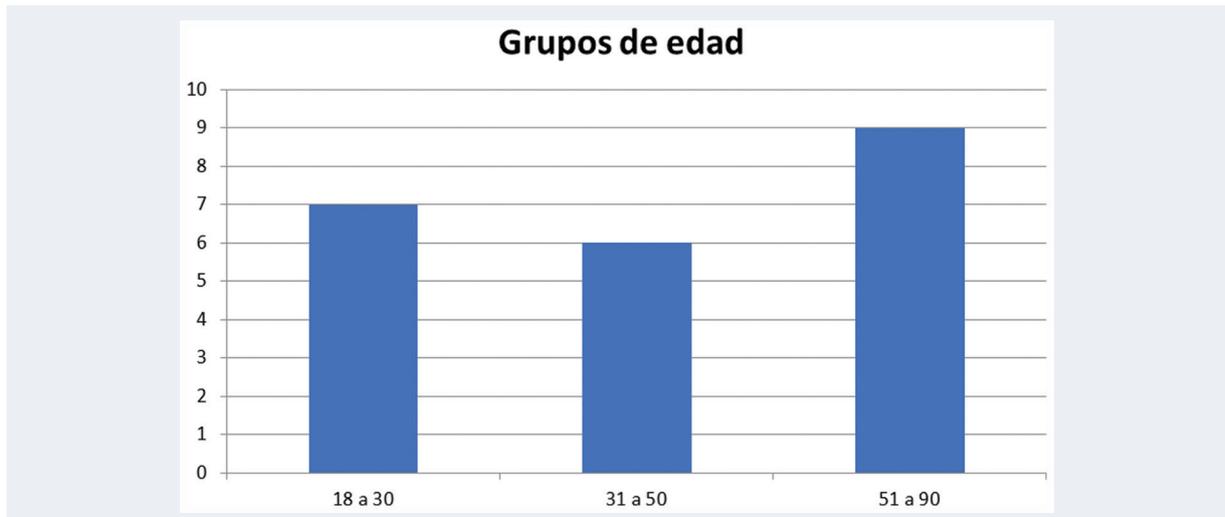


Tabla 3. Relación de indicación de CPRE

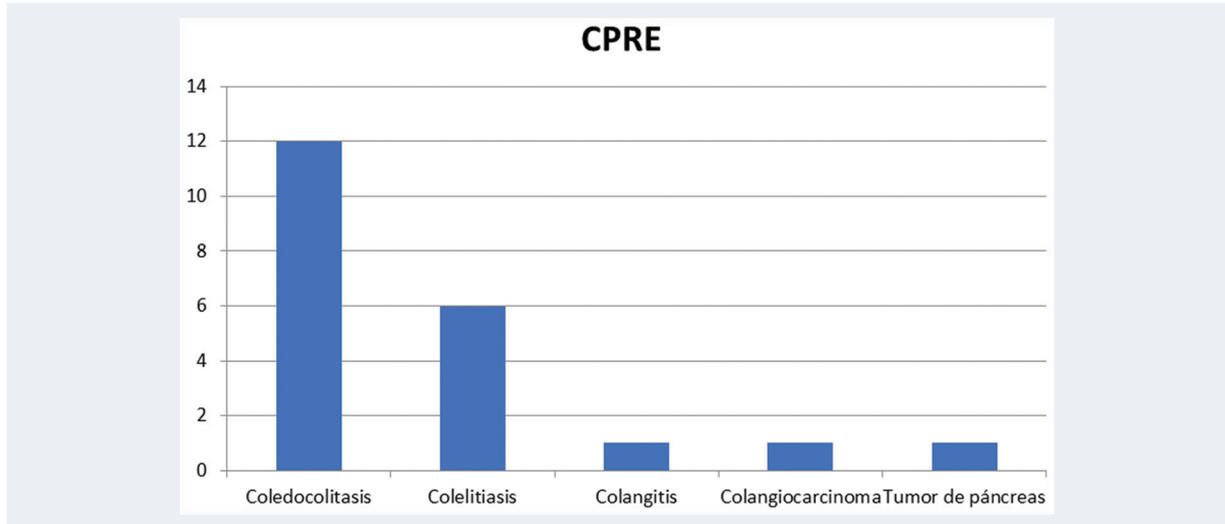


Tabla 4. Relación de paciente los cuales desarrollaron pancreatitis post-CPRE

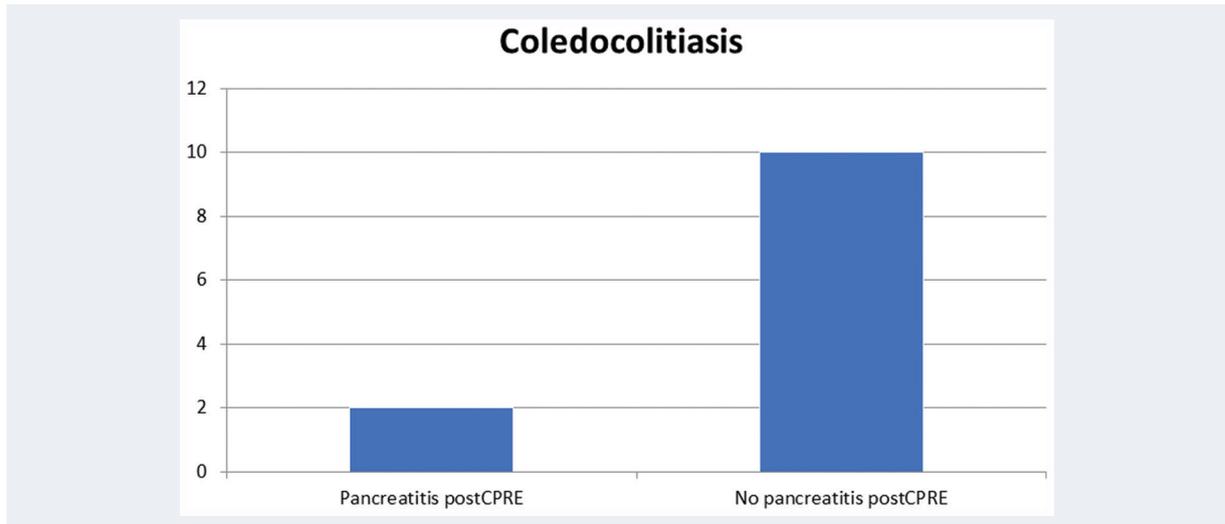


Tabla 5. Relación de paciente los cuales desarrollaron pancreatitis post-CPRE en grupo de edad de 18 a 25 años

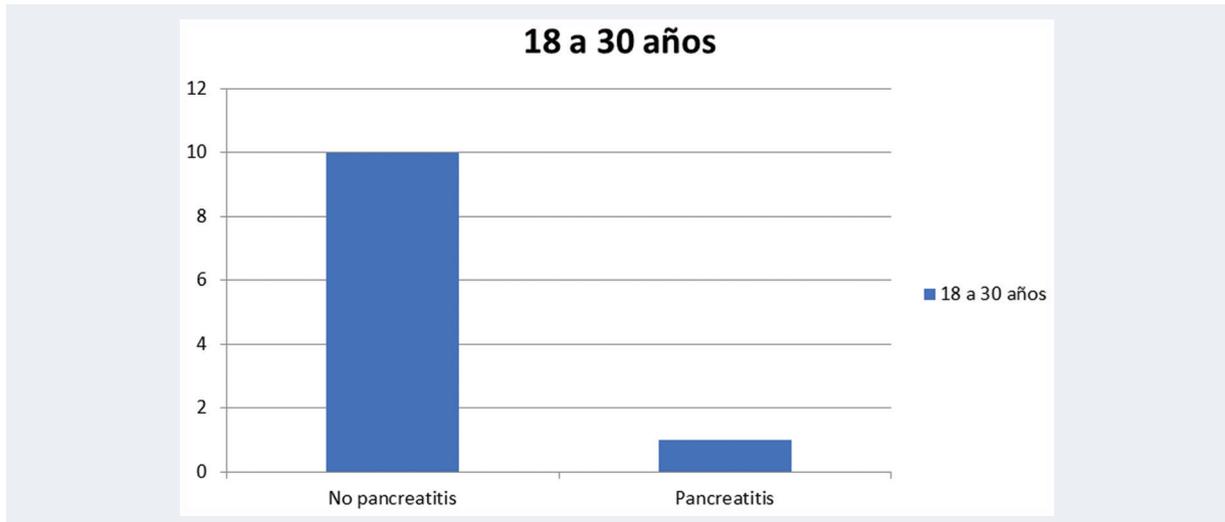


Tabla 6. Relación de paciente los cuales desarrollaron pancreatitis post-CPRE en grupo de hombres

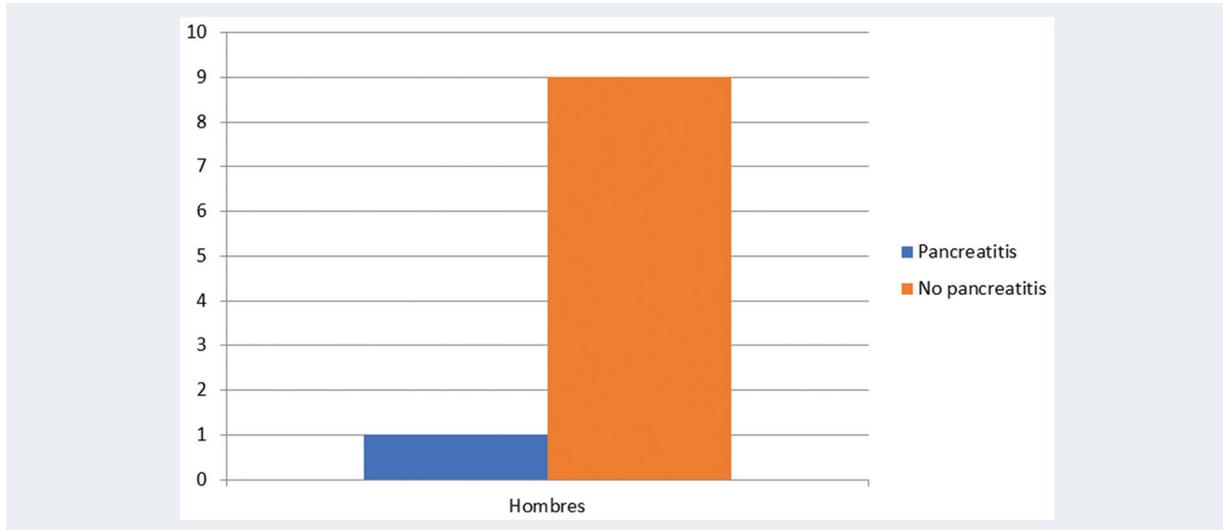
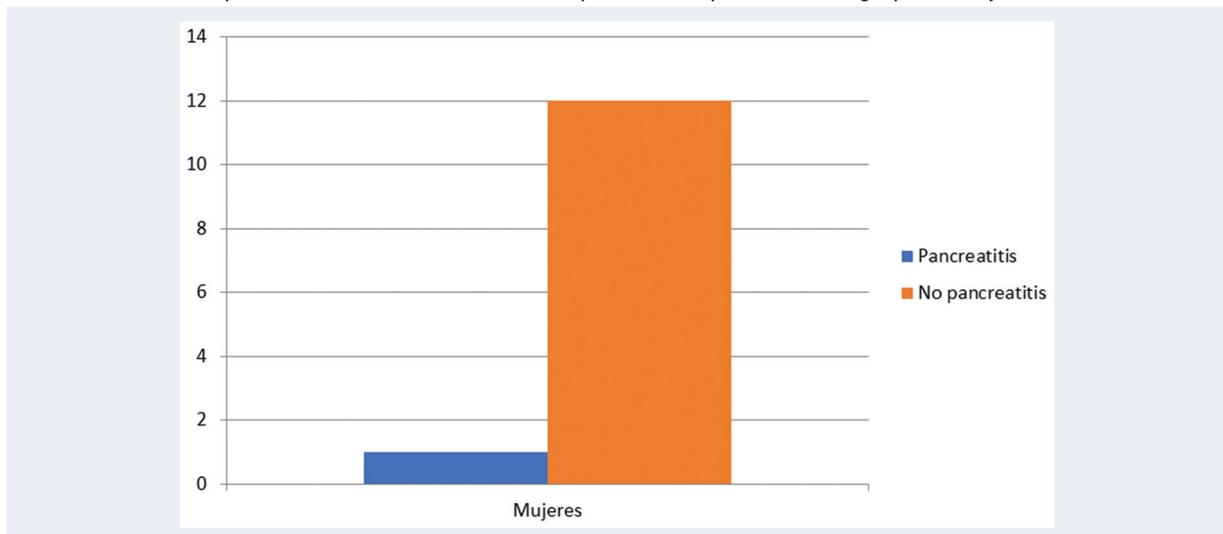


Tabla 7. Relación de paciente los cuales desarrollaron pancreatitis post-CPRE en grupo de mujeres



Cuadro 1. Pruebas de normalidad para los valores de amilasa

Pruebas de normalidad							
	Grupo	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Amilasa Seis horas	Grupo Control	.290	11	.010	.601	11	.000
	Grupo con intervención	.382	11	.000	.521	11	.000
Amilasa 24 horas	Grupo Control	.268	11	.026	.812	11	.014
	Grupo con intervención	.289	11	.011	.610	11	.000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Consentimientos informados/ recolección de datos

- Consentimiento informado (Anexo A)
- Instrumento de Recolección de Datos (Anexo B)

(Anexo A)

Comparación de administración de indometacina con sulfato de magnesio versus indometacina para la prevención de pancreatitis post-CPRE: Ensayo clínico.

A través de este documento queremos hacerle una invitación a participar voluntariamente en el estudio de un estudio de investigación clínica. Tiene como objetivo valorar la eficacia del uso indometacina versus sulfato de magnesio con indometacina en la prevención de pancreatitis post-CPRE

Antes de usted aceptar su participación en este estudio, se le presenta este documento de nombre "consentimiento informado" que tiene como objetivo comunicarle de los objetivos benéficos para que usted pueda tomar una decisión informada.

El consentimiento informado le proporciona información sobre el estudio al que se le está invitando a participar por ello es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de tomar alguna decisión y si usted lo desea, puede comentarlo con quien lo desee, si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente a su médico tratante o al personal del estudio quienes le ayudaran a resolver cualquier inquietud.

Propósito del Estudio

Valorar la eficacia del sulfato de magnesio como profiláctico para la pancreatitis post-CPRE

Aclaraciones

- Su decisión de participar en el estudio es voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable en caso de aceptar.
- No tendrá que hacer gasto alguno.
- No recibirá pago por su participación.
- Puede solicitar información en cualquier momento.
- El estudio será confidencial.

Se considera que no hay preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea formar la carta de consentimiento informado que forma parte de este documento.

Yo _____
_____ he comprendido las

explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar las observaciones y condiciones que consideré necesarias, así mismo me ha aclarado todas las dudas que he planteado. También comprendo que en cualquier momento, sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora doy, siempre y cuando sea antes del procedimiento anestésico.

He sido informado (a) y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados y difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Por ello manifiesto que estoy satisfecho (a) con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del manejo y tratamiento propuesto. Y en tales condiciones DOY MI CONSENTIMIENTO para participar en este estudio.

Hermosillo Sonora a ____ de _____
del 2018

Nombre y Firma del Medico

Nombre y Firma del Paciente

(Anexo B)

Comparación de administración de indometacina con sulfato de magnesio versus indometacina para la prevención de pancreatitis postCPRE: Ensayo clínico

Hoja de Recolección de Datos

Nombre del Paciente: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Indicación: _____

Grupo Control()/Estudio ()		
Amilasa 6 horas	Amilasa 24 horas	Dolor abdominal intenso

Esfinterotomía: _____

Barrido/Globo: _____

Endoprótesis: _____

Pancreatitis post-CPRE: _____

Fecha _____

Médico: _____