

Estudio clínico randomizado de indometacina rectal para profilaxis de pancreatitis post-CPRE

Alex Ruiz S.¹, Constanza Cea G.², Luis Díaz P.², Javier Revello P.², Daniela Véliz L.², Adolfo Parra B.¹ y Roberto Candia B.^{1,3}

A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis

Pregunta clínica

En pacientes con alto riesgo de desarrollar pancreatitis aguda post colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica ¿Es útil indometacina rectal para prevenir la PA post-CPRE?

Para responder a esta pregunta se revisará el siguiente artículo: Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414-22¹.

Contexto

La pancreatitis aguda (PA) post colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es la complicación mayor más frecuente relacionada con el procedimiento², determinando un alto riesgo de morbilidad y mayores costos. Su incidencia alcanza en promedio a 3,5% de las CPRE³. Se han descrito factores de riesgo mayores y menores relacionados al procedimiento y al paciente que aumentan su aparición. Entre ellos destacan la sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, género femenino, pancreatitis previa, necesidad de precorte del esfínter, inyección pancreática, etc⁴.

Dada la magnitud del problema, múltiples estrategias se han estudiado para prevenir su aparición, siendo en la actualidad la colocación de un dispositivo (*stent*) pancreático la modalidad más aceptada⁵. En relación con profilaxis farmacológica, más de 35 agentes han sido estudiados, sin embargo, no existen datos de alta calidad que respalden el uso de drogas específicas.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son potentes inhibidores de la fosfolipasa A2, ciclooxigenasa y de la interacción neutrófilo-endotelial, procesos que han demostrado jugar un importante rol en la patogenia de la PA^{4,5}. Por esta razón, y por su perfil de riesgo aceptable, se plantea que los AINEs son una interesante opción para la profilaxis de la PA post-CPRE. Estudios preliminares han mostrado resultados

positivos con el uso de indometacina y diclofenaco en dosis única por vía rectal^{6,7}. Un meta-análisis publicado el 2008 sugiere que serían beneficiosos como profilaxis de PA post-CPRE⁸.

El presente estudio evalúa la eficacia de indometacina rectal como profilaxis de PA post-CPRE en pacientes de alto riesgo.

Métodos

Características generales

Pacientes: Se incluyeron 602 adultos con riesgo elevado de PA post-CPRE, estudiados entre febrero de 2009 y julio de 2011 en 4 hospitales universitarios de EE.UU.

Se definió como paciente de alto riesgo a aquellos con 1 o más criterios mayores y/o 2 o más criterios menores, basados en factores de riesgo relacionados de manera independiente, ampliamente validados y establecidos por consenso. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la Tabla 1.

Intervención: 2 supositorios de 50 mg de indometacina (295 pacientes) o 2 supositorios de placebo (307 pacientes) inmediatamente post-CPRE, en la sala de procedimientos.

Resultados (Outcomes): El *outcome* primario fue el desarrollo de PA post-CPRE, definida como la exacerbación o la aparición de un nuevo episodio de dolor abdominal consistente con pancreatitis más la elevación de amilasa o lipasa \geq a 3 veces el valor normal dentro de las 24 h post procedimiento, más la necesidad de hospitalización o prolongación de ésta.

El *outcome* secundario fue la gravedad de la PA post-CPRE, definida por los días de hospitalización requeridos por la complicación (leve \leq 3 días, moderada 4 a 10 días y grave $>$ 10 días o desarrollo de necrosis, pseudoquiste o necesidad de intervención quirúrgica o percutánea).

Para evaluar la aparición de *outcome* primarios y secundarios los pacientes recibieron observación en sala de recuperación durante los primeros 90 min

¹Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Programa de Salud Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 15 de octubre de 2012
Aceptado: 16 de octubre de 2012

Correspondencia a:

Alex Ruiz S.
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile Marcoleta 367, Santiago, Chile
Tel: +56 2 354 3820
E-mail: ar.ruiz81@gmail.com

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión 1 o más criterios mayores o 2 o más criterios menores	Criterios de exclusión
Criterios mayores Sospecha clínica de disfunción del esfínter de Oddi Esfínterotomía pancreática Precorte del esfínter Más de 8 intentos de canulación Dilatación neumática Ampulectomía	Incapacidad para aceptar consentimiento < 18 años Embarazo Lactancia materna Contraindicaciones para CPRE Alergia a AINES Uso de AINES (1 semana-ASA 325 mg o menos) Falla renal (creatinina > 1,4) Hemorragia digestiva activa o reciente (4 semanas) Pancreatitis aguda en curso (72 h) Pancreatitis crónica conocida Tumor en la cabeza del páncreas <i>Páncreas divisum</i> CPRE para cambio o remoción <i>stent</i> pancreático CPRE en terapia previamente. Imposibilidad de seguimiento al protocolo
Criterios menores Menor de 50 años Género femenino Historia de pancreatitis recurrente Tres o más inyecciones de contraste en ductos pancreáticos Inyección excesiva de opacificación de acinos Cepillado para citología	

post-CPRE en búsqueda de dolor agudo; medición de amilasa y lipasa al menos 1 vez en las primeras 24 h de admisión; contacto telefónico a los 5 días del procedimiento a los pacientes sin eventos adversos post CPRE para considerar el desarrollo tardío de PA; contacto telefónico a los 30 días para evaluar eventos adversos tardíos y determinar la gravedad de la PA post-CPRE.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico controlado, prospectivo y randomizado.

Randomización y ocultamiento de la secuencia de randomización: Se realizó una randomización estratificada por centro, en forma centralizada en la Universidad de Michigan. Lo anterior sugiere que hubo ocultamiento de la secuencia de randomización, sin embargo, esto no se describe explícitamente en el artículo.

Grupos de estudio: Las variables pronósticas conocidas se distribuyeron de manera balanceada entre ambos grupos, sin diferencias significativas en las características precisadas.

Ciego: Los pacientes y los endoscopistas fueron ciegos dada la utilización de un placebo idéntico a la droga de intervención. Se establece explícitamente que los administradores de las bases de datos, analistas y los adjudicadores de *outcomes* también fueron ciegos.

Análisis de resultados: Por intención de tratar.

Seguimiento: Se hizo seguimiento al 100% de los pacientes.

Interrupción precoz: El estudio fue detenido precozmente por beneficio. El tamaño muestral se estimó en 948 pacientes (474 por rama) asumiendo una disminución de riesgo de PA post-CPRE de 10 a 5% con indometacina. El estudio fue detenido al completar 602 pacientes, en base a criterios pre-establecidos para definir beneficio con un tamaño muestral menor.

Resultados principales

La Tabla 2 resume los principales resultados de este estudio.

Comentario

Riesgo de sesgo

El estudio posee un adecuado diseño metodológico. Los participantes del estudio fueron randomizados; se confirmó una distribución balanceada de las variables pronósticas conocidas en ambos grupos; los pacientes, los endoscopistas, los adjudicadores de *outcome* y los analistas de datos fueron ciegos; el seguimiento fue completo y el análisis se realizó por intención de tratar.

Si bien no se detalla en forma explícita el método utilizado para el ocultamiento de la secuencia de randomización, se establece una randomización centralizada, lo que orienta a una técnica adecuada.

Un punto criticable de este estudio es la detención precoz por beneficio. Existe evidencia bien documentada que este tipo de estudios tienden a sobre-estimar los resultados y a generar conclusiones inadecuadas en base a tamaños muestrales pequeños^{9,10}. A pesar de lo anterior, este trabajo fue diseñado para minimizar este riesgo: se estableció una regla de detención precoz *a priori*, con métodos estadísticos validados para

Tabla 2. Distribución de los *outcomes* primarios y secundarios en grupo de indometacina versus placebo

<i>Outcome</i>	RA Grupo indometacina n (%)	RA Grupo placebo n (%)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT
Primario PA post CPRE (n 79)	27 (9,2%)	52 (16,9%)	46% (14 - 77%)	7,7% (2,37 - 13,03%)	13 (8 - 42)
Secundario PA moderada o grave (n 40)	13 (4,4%)	27 (8,8%)	50% (5 - 95%)	4,4% (0,46 - 8,34%)	23 (12 - 217)
Otros eventos adversos					
Hemorragia digestiva (n 11)	4 (36,4%)	7 (63,6%)	NS	NS	NS
Daño renal (n 2)	0	2 (100%)			

RA: Riesgo absoluto. RRR: Reducción del riesgo relativo. RRA: Reducción del riesgo absoluto. NNT: número necesario a tratar. NS: Diferencia estadística no significativa.

ello (método de O'Brien-Fleming y función de gasto del error alfa de Lan-DeMets) y con la asesoría de comité de monitorización de datos externo a los investigadores. Todas estas condiciones permiten disminuir el riesgo de sesgo de estos estudios^{10,11}. Considerando lo anterior, nos parece que el presente estudio tiene un bajo riesgo de sesgo.

Resultados

Respecto al *outcome* primario (desarrollo de PA post-CPRE), los resultados del estudio muestran un riesgo basal más alto que el estimado *a priori* (16,2% en el grupo placebo, mientras que el riesgo estimado era 10%). Esto puede estar condicionado por la experiencia de los endoscopistas involucrados en el estudio o, lo que es más probable, porque se incluyeron pacientes con un riesgo especialmente alto de pancreatitis post-CPRE. La comparación entre los grupos nos muestra que indometacina rectal es superior a placebo en la reducción de pancreatitis post-CPRE ($p = 0,005$), lo que se refleja en una reducción de riesgo absoluto (RRA) de 7,7%, con un número necesario para tratar (NNT) de 13. De todas maneras debe considerarse que en alrededor del 80% de los pacientes se instaló un *stent* pancreático profiláctico.

En cuanto al *outcome* secundario, los resultados muestran que el grupo con indometacina desarrolló menor proporción de episodios de PA post-CPRE moderada a grave, cuantificándose una RRA de 4,4% y un NNT de 23. En relación al análisis de subgrupo, nos parece que no se puede obtener datos confiables dado que se analizaron 39 subgrupos, la mayoría no considerados *a priori*, lo que disminuye considerablemente su validez.

La incidencia de otros eventos adversos reportados no fue estadísticamente significativa entre los grupos.

Aplicabilidad

Los *outcome* medidos son clínicamente relevantes, ya que implican morbilidad, costos y eventualmente

mortalidad para los pacientes en riesgo. El estudio muestra una adecuada validez interna, con un bajo riesgo de sesgo a pesar de su finalización precoz, la cual está bien fundamentada. La intervención estudiada es de bajo costo, de fácil aplicación e implementación y parece ofrecer un beneficio que supera con creces los riesgos potenciales, lo que la convierte en una estrategia muy atractiva. Más aún, los estudios previos con estrategias similares⁸ muestran resultados consistentes, lo que apoya aún más la veracidad de los resultados.

Dado su potencial bajo costo y fácil implementación nos parece que es una intervención aplicable en nuestro medio. A pesar de lo anterior, es necesario considerar el alto porcentaje de instalación de *stent* pancreático en esta serie, que alcanza a 80%. Esta maniobra es una estrategia aceptada para disminuir el riesgo de pancreatitis, pero determina procedimientos de mayor duración y costo. Por lo anterior, es difícil extrapolar directamente los resultados observados a todo paciente con alto riesgo de PA post-CPRE a los que no se instalará *stent*.

Finalmente, a pesar del bajo costo, en Chile no está disponible indometacina en presentación de supositorios, lo que determina la necesidad de importación o evaluar otras alternativas con similar farmacocinética y perfil de efectos adversos.

Conclusiones

La PA post CPRE es la complicación mayor más frecuente asociada a este procedimiento. Para la prevención de dicho evento no existen terapias ampliamente validadas. El uso precoz de indometacina rectal post-CPRE parece disminuir significativamente el riesgo de PA en pacientes de alto riesgo de PA post-CPRE, de manera segura y con un potencial bajo costo de implementación.

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Referencias

- 1.- Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414-22.
- 2.- Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointestinal Endosc* 2004; 59: 845-64.
- 3.- Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, et al. Complications of ERCP. *Gastrointestinal Endosc* 2012; 75: 467-73.
- 4.- Dumonceau J-M, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron T, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42: 503-15.
- 5.- Das A, Singh P, Sivak MV Jr, Chak A. Pancreatic-stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: a cost-effectiveness analysis. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 960-8.
- 6.- Gross V, Leser HG, Heinisch A, Schölmerich J. Inflammatory mediators and cytokines-new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 522-30.
- 7.- Mäkelä A, Kuusi T, Schröder T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 401-7.
- 8.- Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SMA, Higgins PDR. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 1262-7.
- 9.- Pocock S, White I. Trials stopped early: too good to be true? *Lancet* 1999; 353: 943-4.
- 10.- Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005; 294: 2203-9.
- 11.- Candia R, Rada G, Letelier, LM. Estudios randomizados interrumpidos precozmente por beneficio: ¿Muy buenos o muy malos?. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1470-5.