

# Alimentación por sonda nasointestinal precoz *versus* según demanda en pancreatitis aguda

Constanza Diez de M.<sup>1</sup>, Florencia Terc T.<sup>1</sup>, Luis Antonio Díaz P.<sup>2</sup>,  
Rodrigo Mansilla V.<sup>3</sup> y Adolfo Parra B.<sup>4</sup>

Early *versus* on-demand nasointestinal tube feeding in acute pancreatitis

## Pregunta

En pacientes con pancreatitis aguda y alto riesgo de complicaciones ¿la alimentación con sonda nasointestinal precoz comparada con la alimentación enteral según demanda, disminuye el riesgo de infecciones o muerte?

Para responder a la pregunta se revisa el siguiente artículo de investigación: Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester, et al. Early *versus* on-demand nasointestinal tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1983-93<sup>1</sup>.

## Contexto

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad caracterizada por inflamación aguda del páncreas, que puede llegar a causar necrosis glandular y periglandular. Tiene una mortalidad que fluctúa entre 2 y 7%, cifras que se ha mantenido estables estos últimos años. En Chile, las principales etiologías son la enfermedad litiasica biliar (75%) y la ingesta excesiva de alcohol (15 a 20%)<sup>2,3</sup>. También existen etiologías de menor frecuencia, como la hipertrigliceridemia, drogas, hipercalcemia, post procedimientos, entre otras.

Ya que esta enfermedad puede alcanzar una mortalidad importante, se ha intentado diseñar diversos *scores* para predecir la gravedad en pacientes con PA. Uno de los más utilizados en nuestro medio es el APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), pues tiene el mejor valor predictivo positivo de mortalidad con un 69%<sup>4</sup>. Otros *scores* empleados son los niveles de proteína C reactiva y el IMRIE o Glasgow modificado. Este último *score* considera edad > 55 años, leucocitosis > 15.000 mm<sup>3</sup>, glicemia > 180 mg/dL, uremia > 45 mg/dL, calcemia < 8 mg/dL, albúmina < 3,2 g/dL, GOT > 100 UI/L, LDH > 600 UI/L y PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, donde se determina una pancreatitis grave con un puntaje ≥ 3.

Uno de los pilares del manejo de la PA es el soporte nutricional. Este tiene como principal objetivo com-

pensar el estado de hipercatabolismo, contribuyendo a disminuir la desnutrición y mortalidad. El soporte nutricional puede ser realizado mediante nutrición enteral (vía oral o sonda nasointestinal) o parenteral. Una revisión sistemática realizada el año 2008 concluyó que ambas vías de administración (enteral o parenteral), disminuyen las complicaciones infecciosas y mortalidad. Sin embargo, la nutrición enteral presentó menos riesgo de infecciones respecto a la nutrición parenteral<sup>5</sup>. Esta disminución en las complicaciones infecciosas se puede explicar, en parte, porque la alimentación enteral estimula la motilidad y aumenta el flujo sanguíneo al territorio esplácnico, preservando así la mucosa intestinal<sup>6,7</sup>.

Otro aspecto a considerar es el momento en el que se inicia la alimentación. Respecto a este punto, estudios previos sugieren que el inicio de la alimentación a través de una sonda nasointestinal en las primeras 36-48 h del ingreso disminuye las infecciones mayores<sup>8,9</sup>. Debido a estos hallazgos, las sociedades americanas y europeas de nutrición recomiendan instalar una sonda nasointestinal e iniciar la alimentación enteral precozmente<sup>10-12</sup>.

Por todo lo anteriormente expuesto, se desarrolló el protocolo PYTHON (*Pancreatitis, very early compared with normal start of enteral feeding*), cuyo objetivo fue evaluar la utilidad de instalar una sonda nasointestinal e iniciar alimentación enteral precozmente (< 36 h del ingreso), *versus* esperar a las 72 h para iniciar alimentación vía oral, y utilizar sonda nasointestinal sólo en aquellos que no toleren la alimentación oral<sup>13</sup>.

## Métodos

### Características generales

**Pacientes:** Se incluyeron 205 pacientes con el diagnóstico de pancreatitis aguda y alto riesgo de sufrir complicaciones. El diagnóstico de pancreatitis se realizó con al menos 2 de las siguientes 3 características: dolor abdominal típico, lipasa o amilasa mayor de 3 veces el límite superior del rango normal,

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>4</sup>Digestive Diseases Centre, Nottingham University Hospitals NHS Trust. Nottingham, United Kingdom.

Recibido: 14 de mayo de 2015

Aceptado: 11 de junio de 2015

### Correspondencia a:

Dr. Luis Antonio Díaz Piga  
Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. Marcoleta 367, Santiago, Chile.  
Teléfono: [+56 2] 23543820  
luisdiazpiga@gmail.com

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

o hallazgos característicos en imágenes de abdomen. Además, se definió alto riesgo de complicaciones según *score* APACHE II  $\geq 8$  (en una escala de 0 a 71), *score* de Imrie  $\geq 3$  (en una escala de 0 a 8), o un nivel de proteína C reactiva  $> 150$  mg/l en las primeras 24 h del ingreso en el servicio de urgencia. Se excluyeron los pacientes con PA recurrente o crónica, pancreatitis debido a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), pacientes con nutrición enteral o parenteral en su hogar, embarazadas, los pacientes evaluados (o transferidos desde otros hospitales) más de 24 h después de llegar a la urgencia, o los pacientes que acudieron al servicio de urgencia más de 96 h después de la aparición de los síntomas.

**Intervención:** A los pacientes de dieta precoz se les instaló una sonda nasoyeyunal y comenzaron la alimentación enteral dentro de las primeras 24 h tras la aleatorización. Se utilizó la fórmula enteral Nutrison Protein Plus™ (Nutricia), con una infusión inicial a 20 ml/h, que fue aumentando progresivamente. Por otro lado, los pacientes asignados a dieta tardía sólo recibieron sueros intravenosos estándar durante las primeras 72 h después de acudir al servicio de urgencia. Se hicieron excepciones para los pacientes que solicitaron alimentos por vía oral durante este período. Al alcanzar las 72 h, este grupo comenzaba su alimentación vía oral; si no presentaban buena tolerancia se intentaba nuevamente a las 24 h. Si a las 96 h del ingreso persistían sin alimentación vía oral se les instalaba una sonda nasoyeyunal. Las sondas fueron instaladas endoscópica o radiológicamente de acuerdo con la disponibilidad local. En ambos grupos se definió nutrición completa con 25 kcal por kg de peso corporal por día (kcal/kg/día) para los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y 30 kcal/kg/día para los pacientes de bajo riesgo.

**Resultado (outcome):** El *outcome* primario fue un resultado compuesto por infección mayor o muerte dentro de los 6 meses después de la aleatorización. Se definió como infección mayor la necrosis pancreática infectada, bacteriemia o neumonía. Los *outcomes* secundarios predefinidos incluyeron: desarrollo de pancreatitis necrotizante diagnosticada por Tomografía computada (TC) realizada 5 a 7 días después del ingreso (debido a que la necrosis pancreática puede tomar hasta 72 h para desarrollarse) y el desarrollo de falla orgánica luego de la aleatorización.

### Evaluación de la validez interna

- Diseño: Estudio clínico multicéntrico randomizado, en grupos paralelos.
- Randomización: Sí.

- Secuencia de randomización: Oculta (randomización centralizada mediante secuencia generada por computador).
- Grupos similares en relación a variables conocidas: Sí. Sólo se observó diferencia en la media ( $\pm$  DE) del índice de masa corporal (IMC) ( $29 \pm 5$  en el grupo de alimentación nasointestinal precoz vs  $27 \pm 5$  en el grupo de alimentación vía oral,  $p = 0,01$ ).
- Ciego: Ya que la intervención en un grupo consistía en instalar precozmente una sonda nasoyeyunal, los pacientes, los tratantes y los adjudicadores del *outcome* no fueron ciegos. Sin embargo, los investigadores que analizaron los datos sí fueron ciegos.
- Escenario: en 6 centros médicos y 13 hospitales universitarios de Holanda.
- Tipo de análisis de resultados: Por intención de tratar.
- Seguimiento: Se realizó un seguimiento de 6 meses, donde se logró seguir al 100% de los pacientes.
- Interrupido precozmente por beneficio: No.

### Resultados principales

Se observó el *outcome* primario en 30% del grupo precoz y en 27% del grupo según demanda, sin diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se observaron diferencias significativas al comparar infecciones, muerte y pancreatitis necrotizante. En la Tabla 1 se detallan los principales resultados de este estudio.

Adicionalmente, 72 pacientes (69%) en el grupo según demanda toleraron la dieta vía oral. De los otros 32 pacientes, 9 requirieron utilizar sonda nasoyeyunal por el uso de ventilación mecánica. La estrategia según demanda logró disminuir el número de días hasta alcanzar tolerancia oral completa (9 días promedio en el grupo precoz contra 6 días en el grupo según demanda,  $p = 0,001$ ). Por otro lado, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de proteína C reactiva basal ni en la duración de los síntomas gastrointestinales.

### Comentarios

**Riesgo de sesgo:** Desde el punto de vista metodológico, la randomización fue adecuada y hubo ocultamiento de la secuencia de randomización. Sin embargo, no fueron ciegos los tratantes, pacientes y adjudicadores; sólo fueron ciegos quienes realizaron el análisis estadístico. Además, hubo diferencias significativas respecto al IMC de cada grupo el cual fue mayor en el grupo de nutrición nasointestinal precoz.

Tabla 1. *Outcomes* primarios y secundarios de acuerdo al análisis por intención de tratar

<i>Outcome</i>	Alimentación nasointestinal precoz (n = 101)	Alimentación enteral tardía (n = 104)	Riesgo relativo (IC 95%)	Reducción del riesgo absoluto (IC 95%)	Valor p
<i>Outcome</i> primario (infección o muerte)	30 (30%)	28 (27%)	1,07 (0,79-1,44)	3% (-9-15)	0,76
Infección	25 (25%)	27 (26%)	0,97 (0,70-1,34)	1% (-11-13)	0,87
Muerte	11 (11%)	7 (7%)	1,27 (0,85-1,89)	4% (-4-12)	0,33
Pancreatitis necrotizante	64 (63%)	65 (62%)	1,06 (0,77-1,47)	1% (-12,3-14,3)	0,76
Ingreso a UCI luego de randomización	18 (18%)	20 (19%)	0,95 (0,66-1,38)	1% (-8,6-10,6)	0,86

Estos dos aspectos podrían generar sesgo en este estudio.

**Resultados:** En este estudio los resultados difieren de los análisis observacionales y ensayos clínicos previos en la literatura. Algunas explicaciones para los resultados obtenidos son, por ejemplo, que la alimentación precoz no disminuya realmente la inflamación intestinal y mejore los *outcomes* en pacientes con pancreatitis aguda, ya que las variables de inflamación en ambos grupos fueron similares (aunque no fue posible evaluar la permeabilidad intestinal ni la translocación bacteriana). Otra explicación es que quizás la alimentación precoz debería haber comenzado aún antes, aunque esto no es posible en muchos centros, ya que se requiere de tecnología y recursos humanos para la instalación de la sonda al lado de la cama del paciente. Por otra parte, aunque éste es el estudio más grande sobre nutrición en pacientes con PA hasta este momento, podría requerir un mayor tamaño muestral para demostrar beneficios. Por último, los *scores* para determinar la gravedad de la PA son sólo parcialmente exactos, lo que podría haber influido en la categorización de algunos pacientes.

En conclusión, este trabajo trae nuevas controversias en este tema, ya que los resultados no apoyan a las guías clínicas actuales que recomiendan la alimentación enteral precoz en todos los pacientes con PA

grave. Por lo tanto, se necesitan nuevos estudios que confirmen estos resultados para poder excluir de manera sustancial el beneficio de la alimentación precoz.

**Aplicabilidad externa:** Aunque la literatura ha mostrado la importancia de la nutrición enteral dentro de los primeros 5-7 días del cuadro, la alimentación muy precoz mediante sondas nasointestinales en pacientes con PA, con alto riesgo de sufrir complicaciones, sigue siendo controversial. Además, la utilización de sondas nasointestinales frecuentemente traen molestias y consecuencias a los pacientes. Por lo tanto, si la instalación de sondas fuese restringida sólo a los pacientes que no pueden tolerar la alimentación oral, se disminuiría sustancialmente la incomodidad de los pacientes y los costos de atención.

## Conclusiones

Este estudio no mostró superioridad de la alimentación por sonda nasointestinal precoz, en comparación con alimentación enteral (oral o por sonda) después de 72 h, para la reducción de la tasa de infección o muerte en pacientes con PA con alto riesgo de complicaciones. Por lo tanto, la alimentación vía oral dentro de las primeras 72 h podría ser el manejo de elección, restringiendo el uso de sonda sólo a aquellos pacientes que no toleren la vía oral.

## Referencias

- 1.- Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester, et al. Early *versus* on-demand nasointestinal tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1983-93.
- 2.- Castillo P. Pancreatitis aguda. *Cuad cir (Valdivia)* 2000; 14: 62-9.
- 3.- Gompertz M, Lara I, Fernández L, Miranda JP, Mancilla C, Watkins G, et al. Mortalidad de la pancreatitis aguda: experiencia de 20 años en el Hospital Clínico Universidad de Chile. *Rev Med Chile* 2013; 141: 562-7.
- 4.- Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM, et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the

**Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología**

- published evidence. *Pancreatology* 2009; 9: 601-14.
- 5.- Petrov MS, Pylypchuk RD, Emelyanov NV. Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 704-12.
- 6.- Marik PE. What is the best way to feed patients with pancreatitis? *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 131-8.
- 7.- McClave SA, Heyland DK. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 305-15.
- 8.- Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29: 2264-70. [Erratum in: *Crit Care Med* 2002; 30: 725].
- 9.- Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br J Nutr* 2009; 101: 787-93.
- 10.- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 277-316.
- 11.- Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25: 275-84.
- 12.- Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 284-91.
- 13.- Bakker O, van Santvoort H, van Brunschot S, Ahmed Ali U, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Pancreatitis, very early compared with normal start of enteral feeding (PYTHON trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial. *Trials* 2011; 12: 73.