

Efecto de la cirugía precoz versus el enfoque de tratamiento endoscópico inicial sobre el dolor en pacientes con pancreatitis crónica: Ensayo clínico aleatorizado ESCAPE

Javier Ignacio Rodríguez G.¹, Macarena Viñuela M.², Camila Tirado A.², Luis Antonio Díaz P.³, Arnoldo Riquelme P.³ y Eduardo Briceño V.^{1,*}

Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial

Pregunta clínica

En los pacientes con dolor por PC, ¿es la cirugía precoz más efectiva que el enfoque de tratamiento por CPRE para reducir el dolor? Para responder a la pregunta clínica se discutirá el siguiente artículo de investigación: Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley JW, Ahmed Ali U, et al. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323:237-47^{6,10}.

Contexto

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad caracterizada por fibrosis e inflamación del páncreas en individuos con susceptibilidad genética, alteraciones metabólicas, y exposición a factores ambientales como tabaco y alcohol¹. En particular, la PC es gatillada por la inflamación crónica y repetida del páncreas, lo que da origen a distorsión y obstrucción de los conductos pancreáticos, inflamación, fibrosis y en etapas avanzadas destrucción irreversible del parénquima¹. El síntoma cardinal es el dolor recurrente en el hemiabdomen superior, presente en un 80-90% de los pacientes². Su diagnóstico y manejo son complejos, con gran impacto en la calidad de vida^{3,4}. Asimismo, el dolor sigue siendo la razón más frecuente de hospitalización e intervención (endoscópica o quirúrgica)⁵.

El tratamiento de la PC es complejo y contempla enfoques terapéuticos escalonados. El enfrentamiento actual prioriza el uso de endoscopia mediante una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), con el fin de remover cálculos y manejar

estenosis del conducto pancreático mediante dilataciones y/o uso de endoprótesis. Por otro lado, la cirugía (efectuada en más del 50% de los pacientes) se reserva generalmente para pacientes con dolor refractario al tratamiento endoscópico^{6,7}. Algunos estudios observacionales y ensayos clínicos de la última década han señalado que el tratamiento quirúrgico tendría algunas ventajas comparativas frente al tratamiento endoscópico⁸. Estos señalan que la cirugía podría ser superior en mitigar la progresión de la enfermedad, reducir el dolor, mejorar la función pancreática y la calidad de vida de los pacientes⁹. Sin embargo, aún no se ha establecido el mejor momento para su realización.

Métodos

Características generales

Pacientes: 313 pacientes con PC confirmada, conducto pancreático dilatado (≥ 5 mm) y dolor moderado (sin necesidad de opioides) fueron registrados y seguidos mensualmente como posibles candidatos para el ensayo en 30 hospitales de los Países Bajos, desde abril de 2011 hasta septiembre de 2016. Después de evaluar los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1) se incluyeron 88 pacientes en el análisis.

Intervención: Se crearon dos grupos:

- A. Cirugía precoz (n = 44).
- B. Enfoque de tratamiento endoscópico inicial (ETEI) (n = 44).

La cirugía precoz contemplaba un drenaje quirúrgico dentro de las 6 semanas posteriores a la aleatorización. Los pacientes con una cabeza de páncreas no

¹Departamento de Cirugía Digestiva, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

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

³Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido 21 de diciembre de 2021
Aprobado: 4 de junio de 2022

Correspondencia a:
Dr. Eduardo Briceño V.
Departamento de Cirugía Digestiva
Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad de Chile
Diagonal Paraguay
362, 4° piso
Santiago, Chile
Tel: +56 223543472
ebriceno@uc.cl

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios inclusión	Criterios exclusión
Edad > 18 años	Pancreatitis autoinmune
Diagnóstico confirmado de pancreatitis crónica según los criterios M-ANNHEIM: <ul style="list-style-type: none"> Historia clásica de pancreatitis crónica Una o más de las siguientes tres: calcificaciones pancreáticas, lesiones ductales moderadas o marcadas^a, insuficiencia exocrina marcada y persistente^b 	Necesidad de uso prolongado de opioides en los últimos 2 años: <ul style="list-style-type: none"> Opioides fuertes por un período total de más de 2 meses. Opioides débiles por un período total de más de 6 meses.
Conducto pancreático dilatado ≥ 5 mm en imágenes ^c . Con o sin crecimiento de la cabeza pancreática.	Cirugía pancreática o intervención endoscópica del conducto pancreático previa.
Dolor intenso con requerimiento de opioides (opioides fuertes durante aproximadamente 2 meses u opioides débiles durante aproximadamente 6 meses).	Obstrucción biliar en los 2 meses previos a la randomización (definido como ictericia o Bilirrubina ≥ 25 $\mu\text{mol/L}$) o la presencia de un stent en el colédoco.
	Cálculos o estenosis del conducto pancreático exclusivamente en la cola pancreática, con cabeza y cuerpo relativamente normales.
	Litiasis intrapancreáticas impactadas a través de todo el conducto pancreático (cabeza a cola) y sus ramas.
	Presencia de obstrucción duodenal con indicación quirúrgica o de un pseudoquistes mayor a 6 cm que requiera intervención ^d .
	Contraindicación de cirugía ^d .
	Tumor maligno del páncreas sospechado o confirmado.
	Expectativa de vida < 1 año.
	Embarazo.

^aSegún la clasificación de Cambridge, visualizadas en una colangiografía, tomografía computada o endosonografía. ^bEsteatorrea pancreática claramente aliviada por la suplementación enzimática y/o niveles de elastasa fecal de ≤ 200 microgramos/gramo). ^cVisualizado en una colangiografía, tomografía computada o endosonografía. ^dEvaluado por comité de expertos.

agrandada (< 4 cm) fueron sometidos a un drenaje del conducto pancreático mediante una pancreatoyeyunostomía lateral según técnica Partington y Rochelle. Los pacientes con una cabeza agrandada (> 4 cm) fueron sometidos a una resección de la cabeza con preservación del duodeno según la técnicas de Frey y Beger^{11,12}.

El protocolo del ETEI fue elaborado por consenso del Panel de Expertos en Pancreatitis Crónica Holandés y estuvo basado en las guías de tratamiento recientes¹³⁻¹⁵, incluyendo 3 pasos. Primero, un tratamiento médico óptimo (opioides, coadyuvantes para el dolor neuropático, manejo en la dieta, manejo de la insuficiencia pancreática), cuyo fracaso fue definido como dolor en escala visual análoga (EVA) > 4 durante más de 6 semanas o efectos secundarios intolerables. Segundo, una CPRE y esfinterotomía con o sin los siguientes procedimientos: dilatación de estenosis (en caso necesario), instalación de endoprótesis (en caso de extracción de cálculos incompleta o dilatación de estenosis) o litotricia extracorpórea para cálculos intraductales grandes. El fracaso del tratamiento en-

doscópico fue definido por EVA > 4 durante más de 6 semanas (a pesar de un máximo de 3 intervenciones endoscópicas) o cuando todavía era necesario instalar una endoprótesis para aliviar el dolor después de 1 año de su instalación. El tercer paso correspondía a la intervención quirúrgica.

Resultados evaluados (Outcomes)

El outcome primario fue el dolor medido por la puntuación de Izbicki cada dos semanas durante un período de seguimiento de 18 meses^{8,16}. Los principales *outcomes* se detallan en las Tablas 2 y 3.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico prospectivo randomizado, multicéntrico (30 hospitales en los Países Bajos).

Randomización: Sistema de asignación automática que ocultaba la asignación, con randomización en bloques variables. La aleatorización se estratificó por agrandamiento de la cabeza pancreática (≥ 4 cm frente a < 4 cm).

Tabla 2. *Outcome* primario del estudio

<i>Outcome</i>	Grupo Cirugía ^a (n = 44)	Grupo EDA ^a (n = 44)	Diferencia entre grupo cirugía temprana frente a EDA (IC del 95%)	Valor p
Dolor ^{b,c}	37 (25)	49 (25)	-12 (-22 a -2)	0,02

^aDatos presentados como media (desviación estándar). ^bDe acuerdo al score de dolor de Izbicki y presentado como la media del área bajo la curva durante los 18 meses de seguimiento. ^cLa escala varía de 0 a 100 puntos (el aumento de la puntuación indica una mayor intensidad del dolor). Las preguntas constan de 4 elementos relacionados con la frecuencia del dolor, la intensidad del dolor, el uso de analgésicos y la incapacidad para trabajar relacionada con la enfermedad.

Tabla 3. *Outcomes* secundarios del estudio

<i>Outcomes secundarios</i>	Grupo Cirugía	Grupo EDA	Diferencia entre grupo cirugía temprana frente a EDA (IC del 95%)	Valor p
Pacientes con alivio del dolor completo o parcial al final del seguimiento ^a	23 / 40 (35 %)	16 / 41 (39%)	NS	0,10
Progresión de la enfermedad ^a				
- Pseudoquistes	2 / 44 (5%)	6 / 44 (14%)	NS	0,27
- Uso crónico de opioides	20 / 42 (47%)	26 / 42 (60%)	NS	0,20
- Episodios de pancreatitis	18 / 44 (41%)	20 / 44 (46%)	NS	0,67
Insuficiencia pancreática exocrina ^a	37 / 40 (93%)	37 / 41 (90%)	NS	> 0,99
Insuficiencia pancreática endocrina ^a	12 (27)	19 (43)	NS	0,12
Intervenciones por paciente ^b	1 (1 a 1)	3 (2 a 4)	-2 (-3 a -1)	< 0,001*
Readmisiones hospitalarias ^b	2 (1 a 2)	2 (1 a 4)	NS	0,15
Calidad de vida ^c	83 (23)	77 (20)	NS	0,21
Mortalidad	0	0	NA	NA

^aDatos presentados como número/ número total de pacientes (%). ^bDatos presentados como mediana (intervalo intercuartil). ^cEncuesta de salud de formulario de 36 elementos (SF-36). Rango de escala: 0 (discapacidad máxima) a 100 (sin discapacidad). Una puntuación de 50 representa la población holandesa en general. NS: diferencia no significativa. *Significancia estadística NA: no aplica.

Análisis de las características basales de los grupos: Se exponen las características basales de los dos grupos y se menciona que las características basales fueron comparables excepto por la edad (-7 años a favor la cirugía precoz).

Ciego: Estudio sin ciego en el tratamiento. El análisis del *outcome* primario fue realizado por un estadístico ciego.

Seguimiento: 18 meses. 3 pacientes se perdieron durante el seguimiento (a los meses 1, 8 y 13). Un paciente en el grupo de la cirugía precoz y uno en el grupo del ETEI debido a que ya no estaban interesados en el estudio. El otro paciente del grupo del ETEI decidió dejar de participar en el estudio tras el diagnóstico de cáncer de páncreas.

Interrupción precoz: No.

Resultados

La puntuación media de dolor medida en la escala de Izbicki durante 18 meses (*outcome* primario) fue menor en el grupo de cirugía que en el grupo de enfoque de tratamiento endoscópico inicial (37 frente a 49; p=0,02)(Tabla 2). Se observó alivio completo o parcial del dolor al final del seguimiento en 23 de 40 pacientes (58%) en el grupo de cirugía precoz y en 16 de 41 (39%) en el grupo de endoscopia (p=0,10) (Tabla 3).

En relación a los *outcomes* secundarios, el grupo de cirugía precoz se sometió a un número significativamente menor de intervenciones (1 versus 3; p < 0,001), pero no hubo diferencias entre ambos grupos en otros *outcomes* como mortalidad, ingresos hospitalarios, insuficiencia pancreática exocrina o endocrina y calidad de vida (Tabla 3).

Ocurrieron eventos adversos en 12 de 44 pacientes

(27%) en el grupo cirugía frente a 11 de 44 pacientes (25%) en el grupo tratamiento endoscópico, sin diferencias significativas.

El análisis de subgrupos mostró que, en el grupo de ETEI, los pacientes con aclaramiento del conducto pancreático tenían una puntuación media de dolor de Izbicki durante el seguimiento total de 40 (IC del 95%, 31 a 50) en comparación con 60 (IC del 95%, 48 a 72) en pacientes sin aclaramiento del conducto pancreático.

Comentarios

Riesgo de sesgo

Se realizó una randomización adecuada con un sistema *web* automatizado. Las características basales fueron comparables excepto por la edad. La puntuación de dolor utilizada es una puntuación válida y diseñada específicamente para PC, sin embargo, el componente subjetivo del dolor y las preguntas de manera repetidas sobre este podría haber provocado un sesgo. Por otro lado, es un estudio no ciego a la terapia y sin un grupo control, por lo que el efecto beneficioso podría ser efecto placebo, no obstante, sería éticamente cuestionable evitar que los pacientes con dolor severo reciban intervenciones que han demostrado tener beneficios.

Resultados

La cirugía precoz tuvo una puntuación de dolor más baja y con menos intervenciones. Sin embargo, al final del seguimiento las puntuaciones de dolor en un único punto temporal y la proporción de pacientes con alivio del dolor completo o parcial no fueron significativamente diferentes. Junto con esto, no se observó beneficios en los otros *outcomes* secundarios. La inclusión de 88 pacientes en este estudio se basó en el cálculo del poder estadístico para el *outcome*

primario, pero este pequeño tamaño de muestra impidió conclusiones definitivas con respecto a los *outcomes* secundarios debido a la falta de poder estadístico.

Este estudio se suma a la evidencia existente de que la cirugía precoz podría tener beneficio para controlar el dolor en pacientes con PC, sin embargo, los resultados de la terapia endoscópica fueron inferiores en este estudio en comparación con otros.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento endoscópico, el análisis *post hoc* mostró que el aclaramiento del conducto pancreático se asoció con menos dolor (casi similares al grupo de cirugía temprana), lo que deja abierta la posibilidad a que nuevas técnicas endoscópicas que pueden conducir a mayores tasas de aclaramiento completo sean consideradas para su uso futuro.

Aplicabilidad externa

Estos resultados no deben generalizarse a los centros con poca experiencia en PC y que carezcan de un equipo multidisciplinario adecuado, los cuales son cruciales en las primeras etapas del curso de la enfermedad. Llevar a cabo este estudio en nuestro contexto nacional es difícil, tanto por el volumen de pacientes como por la disponibilidad de recursos en todas las regiones del país. Es por esto que, a pesar de los potenciales beneficios de la cirugía, es probable que la endoscopia seguirá siendo la terapia de primera línea en estos pacientes debido a su amplia disponibilidad.

Conclusiones

Entre los pacientes con PC, la cirugía temprana en comparación con un ETEI tuvo puntuaciones de dolor más bajas cuando se integró durante 18 meses. Sin embargo, se necesita más evidencia para evaluar la persistencia de las diferencias en el tiempo y replicar los hallazgos del estudio.

Referencias

1. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA* 2019;322:2422-34.
2. Ammann RW. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med* 2001;40:368-75.
3. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305:160-4.
4. Pezzilli R, Bini L, Fantini L, et al. Quality of life in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:6249-51.
5. Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, et al. Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain, Disability/Unemployment, Current Smoking, and Associated Co-Morbidities. *Am J Gastroenterol* 2017;112:633-42.
6. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, et al. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:237-47.
7. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2011;141:1690-95.
8. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007;356:676-84.
9. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, et al. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD007884.

10. Ratnayake CBB, Kamarajah SK, Loveday BPT, et al. A Network Meta-analysis of Surgery for Chronic Pancreatitis: Impact on Pain and Quality of Life. *J Gastrointest Surg* 2020;24:2865-73.
11. Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987;2:701-7.
12. Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, et al. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery* 1985;97:467-73.
13. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2017;17:720-31.
14. Löhr JM, Matthias Löhr J, Dominguez-Munoz E, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal* 2017;5:153-199. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2050640616684695>.
15. Dumonceau J-M, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy* 2018;50:910-30.
16. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, et al. Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis: prospective evaluation of a new surgical procedure. *Ann Surg* 1998;227:213-9.