

# Prevención de la pancreatitis aguda severa con inhibidores de la ciclooxigenasa-2: un ensayo clínico controlado aleatorizado

Rodrigo Arias Z.<sup>1</sup>, Nicolás Canelo R.<sup>1</sup>, Luis Antonio Díaz P.<sup>2</sup>

Prevention of Severe Acute Pancreatitis with Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Randomized Controlled Clinical Trial

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 10 de diciembre 2021  
Aceptado: 22 de diciembre 2021

## Correspondencia a:

Dr. Luis Antonio Díaz Piga  
Departamento de Gastroenterología  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad de Chile  
Diagonal Paraguay 362, Santiago, Chile  
Tel: +56 223543820  
luisdiazpiga@gmail.com

## Contexto

La pancreatitis aguda (PA) se encuentra entre las patologías gastrointestinales hospitalarias más<sup>1</sup>. La incidencia global de PA va en aumento, con una incidencia actual de 34 casos por 100.000 habitantes al año, mientras que la mortalidad ha disminuido, con una mortalidad de 1,16 por 100.000 habitantes por año<sup>2</sup>.

Estratificar la gravedad de la PA permite identificar y establecer precozmente un tratamiento de soporte a los pacientes con cuadros potencialmente graves. De acuerdo a la clasificación de Atlanta 2012, existen tres grados de gravedad de PA: leve, moderadamente severa y severa<sup>3</sup>. La principal diferencia entre cada grado radica en que la PA moderadamente severa presenta insuficiencia orgánica transitoria (< 48 h) o complicaciones locales/sistémicas (en ausencia de insuficiencia orgánica persistente), mientras que la PA grave presenta una falla orgánica múltiple (FOM) que persiste más de 48 h<sup>3</sup>. La PA puede ser localizada y autolimitada, o ser complicada en alrededor del 20% de los pacientes. La PA grave se asocia con una alta mortalidad (10%-85%) junto con una estadía hospitalaria prolongada, que puede llegar a 3 meses en pacientes sometidos a necrosectomía pancreática<sup>4,5</sup>. Por lo tanto, la PA es una patología con elevada morbilidad y mortalidad, y altos costos hospitalarios asociados<sup>6</sup>.

En Chile, la principal causa corresponde a etiología biliar (61,4%), seguido del consumo de alcohol (8,5%)<sup>7,8</sup>. Otras causas infrecuentes de PA incluyen hipercalcemia, hipertrigliceridemia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), medicamentos e infecciones. En relación a la clasificación de gravedad de la PA en Chile, se establece que un 73,4% son leves, 13,5% moderadamente grave, y 13,1% grave<sup>7</sup>.

En cuanto a la fisiopatología de la pancreatitis se ha determinado que en el páncreas existen eventos a nivel celular, generalmente provocados por toxinas como el alcohol, nicotina o ácidos biliares, que generan daño de las células acinares<sup>9</sup>. Estas lesiones acinares provocan una respuesta inmune mediante la liberación de citocinas (interleucinas 1, interleucina 6 [IL-6] y factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]), quimiocinas y moléculas de adhesión para reclutar células inmunes al sitio de la lesión<sup>10</sup>. Una vez reclutadas, se activan las células inmunes para amplificar una respuesta inflamatoria. Posteriormente, existe la activación de múltiples vías que culminan en la activación de los neutrófilos y monocitos, provocando activación del tripsinógeno, estrés oxidativo, obstrucción ductal e inflamación sistémica, que pueden desencadenar una FOM<sup>9</sup>. Algunos metabolitos de ácido araquidónico que contribuyen a la inducción de la respuesta inflamatoria sistémica en la pancreatitis aguda<sup>11</sup>. Se ha visto que hay un aumento de los niveles de ARNm y proteínas de ciclooxigenasa-2 (COX-2) durante la inducción de pancreatitis de forma experimental<sup>12</sup>. Además, se ha observado que la inhibición selectiva de COX-2 mejora la gravedad de la pancreatitis inducida en un modelo animal<sup>13</sup>. Asimismo, la supresión genética de COX-2, así como la inhibición farmacológica de COX-2 demostraron reducir la gravedad de la pancreatitis inducida por secretagogos<sup>14</sup>.

En base a la evidencia previamente expuesta, la inhibición de la vía inflamatoria parece ser un enfoque prometedor para prevenir la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, es posible plantear, que el uso de inhibidores selectivos de COX-2, es potencialmente una alternativa terapéutica para prevenir la progresión a un cuadro grave, la presencia de complicaciones y disminuir los costos económicos. A continuación, se analiza un estudio que tiene como objetivo evaluar

el uso de inhibidores de COX-2 en pacientes con pancreatitis aguda y alto riesgo de desarrollar una pancreatitis aguda grave.

### Pregunta

En pacientes que debutan con una pancreatitis aguda ¿es útil el uso de inhibidores de COX-2 para reducir la progresión a pancreatitis aguda severa? Para poder responder a la pregunta se revisará el siguiente artículo: Huang Z, Ma X, Jia X, Wang R, Liu L, Zhang M, et al. Prevention of severe acute pancreatitis with cyclooxygenase-2 Inhibitors: A randomized controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2020;115:473-80.<sup>15</sup>

### Métodos

#### Características generales

**Pacientes:** Se incluyeron 190 pacientes en la aleatorización. Dos pacientes no completaron el protocolo, por lo tanto, se incluyeron 188 pacientes en el análisis final. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la Tabla 1.

**Intervención:** Se realizaron dos grupos. El grupo control recibió la terapia convencional aislada, mientras que el grupo intervención recibió terapia convencional, sumada a un esquema secuencial de Parecoxib 40 mg endovenoso al día durante 3 días, seguido de Celecoxib 200 mg vía enteral (oral o sonda) cada 12 h por 7 días. Este esquema secuencial se suministró en forma paralela al tratamiento convencional.

**Comparación:** La intervención se comparó con la terapia convencional aislada, la que recibieron todos los pacientes inscritos en el estudio. Está consistía en reanimación con cristaloides, oxígeno suplementario, ventilación mecánica y soporte nutricional. Este último, se basó en utilizar alimentación por vía oral o sonda nasogástrica/nasoyeyunal cuando se aliviara el dolor abdominal o se recuperaran los ruidos intestinales. Si al quinto día no se alcanzaban los objetivos nutricionales con la nutrición vía enteral, esta se complementaba con nutrición parenteral (emulsión de lípidos, aminoácidos y glucosa al 11% Kabiven PI). Para el manejo del dolor, se utilizó Meperidina 50-100 mg intramuscular en caso de dolor abdominal severo con intervalos de 4 h o más. Además, de acuerdo a las guías de manejo de la PA Chinas, la terapia convencional incluía el uso de ocreotide en infusión endovenosa a 50 µg/h por 3 días para todos los pacientes de ambos grupos, lo cual no se usa de forma estándar en occidente<sup>16</sup>.

### Resultados (Outcome)

- **Outcome** primario: Ocurrencia de PA grave, la cual se definió como la presencia de falla orgánica persistente por más de 48 h.
- **Outcome** secundarios: Se evaluaron la evolución del puntaje APACHE II y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el dolor abdominal, duración y costo de la hospitalización, los niveles plasmáticos de proteína c reactiva (PCR), TNF- $\alpha$ , IL-6 y complicaciones locales tardías, que incluyen la aparición de pseudoquistes pancreáticos y colecciones necróticas detectadas por tomografía computada con contraste 4 semanas después del inicio de la PA.

### Evaluación de la validez interna

**Diseño:** Estudio clínico prospectivo aleatorizado en centro único. Se realizó una adecuada estimación del tamaño muestral.

**Aleatorización:** Los sujetos fueron aleatorizados en una razón 1:1 entre un grupo de tratamiento convencional y otro grupo de tratamiento convencional + inhibidores COX-2. Se utilizó un algoritmo computacional para la aleatorización. Dos enfermeras no involucradas en el cuidado médico fueron asignadas para distribuir los pacientes en ambos grupos y ocultar la secuencia de aleatorización en un contenedor.

**Grupos de estudio:** Las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se distribuyeron de manera equilibrada, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

**Ciego:** Fueron ciegos los investigadores que manejaban los datos, junto con los técnicos encargados de la medición de citoquinas. Dado que el estudio no utilizó placebo, los médicos tratantes y los pacientes no fueron ciegos.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad entre 18-70 años	Embarazo
Diagnóstico de PA mediante los criterios de Atlanta 2012	Lactancia
Cuadro clínico con < 48 h de evolución	Enfermedad crónica grave*
Score de APACHE II $\geq$ 8	Úlcera péptica
Obtención por escrito de un consentimiento informado	Pancreatitis aguda por trauma
	Alergia a medicamentos
	Abuso de sustancias
	Psicosis

\* Insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal y neoplasias.

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

**Seguimiento:** En el grupo convencional, uno de los pacientes se perdió en el seguimiento luego del alta, mientras que en el grupo convencional + inhibidores de COX-2, uno de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a importante mejoría clínica al 5to día. Por lo tanto, se mantuvo seguimiento a 188 pacientes del total de 190 inicialmente incluidos en la aleatorización (98,9%).

**Escenario:** El estudio fue diseñado y dirigido en el departamento de gastroenterología del Hospital de China Occidental, de la universidad de Sichuan, China.

**Tipo de análisis:** Se realizó un análisis por protocolo, ya que se excluyó del análisis estadístico a dos pacientes, uno perteneciente al grupo intervención que solicitó traslado a su hospital local, y una mujer del grupo control que se perdió durante el seguimiento después del alta. No hubo análisis de intención por tratar.

**Tiempo de seguimiento:** Los sujetos fueron seguidos durante 6 meses por contacto telefónico cada 2 semanas y se realizó una tomografía computada con contraste a los 28-30 días posterior al alta para pesquisar complicaciones tardías.

**Interrupción precozmente por beneficio:** No documentada.

### Resultados principales

Respecto al *outcome* primario, se observó que los pacientes tratados con inhibidores de la COX-2, presentaron una menor aparición de PA grave, lo cual fue estadísticamente significativo (21,05% vs. 39,78%,  $p = 0,005$ ). El *odds ratio* (OR) para desarrollar PA grave utilizando inhibidores COX-2 fue 0,404 (IC 95%: 0,212-0,769). Se calculó el puntaje de FOM utilizando el sistema de puntuación de Marshall modificado<sup>17</sup>. En el grupo tratado con inhibidores de COX-2, los puntajes fueron significativamente más bajos, tanto en el día 4 como en el día 8, en comparación con el grupo control (día 4: 2 *versus* 1; día 8: 0 *versus* 0). En cuanto a la aparición de falla orgánica y a la tasa de mortalidad entre los dos grupos, no hubo diferencias significativas (Tabla 2).

En relación a los *outcomes* secundarios, se observó una disminución significativa del *score* de APACHE II (3 *versus* 5,  $p = 0,009$ ), de la ocurrencia de SIRS (1 *versus* 2,  $p = 0,014$ ) y de las complicaciones locales (18,95% *versus* 34,41%,  $p = 0,016$ ) tras el uso de inhibidores COX-2. En cuanto al dolor abdominal, se observó que al ingreso ambos grupos presentaban 8/10 puntos en la escala de dolor. Se midió el tiempo transcurrido desde el ingreso, hasta la obtención de un puntaje de 3/10 en la escala.

Se observó que esta disminución ocurrió en forma más rápida en el grupo intervención (32 h desde el ingreso) comparado con el grupo control (60 h desde el ingreso). Adicionalmente, se observó una disminución significativa del consumo de meperidina en quienes usaron inhibidores COX-2 (43,16% vs. 66,67%,  $p = 0,002$ ). No hubo diferencias significativas en el uso total de cristaloides a las 72 h ni el tipo de soporte nutricional requerido al comparar ambos grupos (Tabla 3).

Respecto a los parámetros inflamatorios, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos al momento del ingreso. Posteriormente, se vio una disminución de los niveles de PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6 al cuarto y al octavo día de tratamiento. Esta disminución, fue significativamente mayor en el grupo intervención en comparación con el control. Finalmente, en cuanto a la estadía hospitalaria, ésta fue significativamente menor en el grupo intervención (13,21  $\pm$  3,38 días vs. 21,39  $\pm$  4,57 días), al igual que los costos asociados (Tabla 3).

### Comentarios

#### General

El presente estudio pretende establecer la efectividad del uso de inhibidores de COX-2 en pacientes con PA y alto riesgo de desarrollar una PA grave. Esto es de vital importancia ante la elevada incidencia, la importante morbimortalidad de este cuadro, los costos económicos, y la falta de terapias específicas para la pancreatitis aguda.

#### Riesgo de sesgo

El diseño metodológico fue adecuado para los objetivos del estudio. Los pacientes fueron aleatorizados mediante el uso de números de aleatorización generados por computadora, sin existir diferencias significativas en las variables clínico-demográficas entre los distintos grupos. En este estudio se realizó un seguimiento estricto a todos los pacientes, por tanto, no hubo detención precoz. En base al análisis estadístico realizado, si cumplieron con el tamaño muestral requerido. Cabe destacar que aunque la pérdida de seguimiento fue baja, no hubo análisis por intención de tratar. El estudio menciona que existe ciego por parte de los investigadores que participaron en el manejo de los datos y los técnicos que midieron las citoquinas. Sin embargo, no se utilizó placebo, por lo tanto, pacientes como médicos tratantes posiblemente no fueron ciegos a la intervención. Otras limitaciones del estudio que pueden generar sesgo, corresponden a que se realizó en un centro único, y que la cohorte en estudio tenía una menor incidencia de patología biliar.

Tabla 2. Comparación de *outcomes* primarios entre grupo con manejo convencional y grupo con manejo convencional + inhibidores de COX-2

Variable	Manejo convencional	Convencional + Inhibidores COX-2	Valor P
Pancreatitis aguda severa, n°(%)	37 (39,78%)	20 (21,05%)	0,005
Muertes, n°(%)	3 (3,23%)	2 (2,11%)	0,633
Falla orgánica (FO), n° pacientes (%)	54 (58,06%)	51 (53,68%)	0,545
Duración < 48 h, n°(%)	17 (31,48%)	31 (60,78%)	0,003
Duración ≤ 48 h, n°(%)	37 (68,52%)	20 (30,22%)	0,003
Única/Múltiple, n°	45/9	44/7	0,675
Puntaje FO			
Día 4, media (rango)	2 (0-7)	1 (0-6)	0,031
Día 8, media (rango)	0 (0-6)	0 (0-5)	0,002

Tabla 3. Comparación de *outcomes* secundarios entre grupo con manejo convencional y grupo con manejo convencional + inhibidores COX-2

Variable	Manejo convencional	Convencional + Inhibidores COX-2	Valor P
<i>Score</i> APACHE II			
Día 4, media (rango)	5 (0-16)	3 (0-14)	0,009
Día 8, media (rango)	3 (0-14)	2 (0-13)	0,016
Puntaje SIRS			
Día 4, media (rango)	2 (0-4)	1 (0-4)	0,014
Día 8, media (rango)	1 (0-3)	0 (0-3)	0,027
PCR			
Día 4, media ± DS	205,37 ± 55,36	178,35 ± 41,36	0,013
≥ 150 mg/L, n°	45	41	0,508
Día 8, media ± DS	176,23 ± 43,71	113,58 ± 36,59	0,006
≥ 150 mg/L, n°	39	23	0,011
Complicaciones locales, n°(%)	32 (34,41%)	18 (18,95%)	0,016
Necrosis, n°	23	12	0,040
Estéril/Infectada, n°	13/10	7/5	0,603
Drenaje o necrosectomía, n°	8	4	0,247
Pseudoquiste, n°	9	6	0,432
Drenaje, n°	5	3	0,495
Fluidoterapia en las primeras 72 h (mL), media ± DS	13.872,15 ± 3016,26	12.965,28 ± 2873,39	0,719
Soporte nutricional vía oral/sonda nasogástrica	65/28	72/23	
Inyecciones de meperidina, n°(%)	62 (66,67%)	41 (43,16%)	0,002
Estadía hospitalaria (días) media ± DS	21,39 ± 4,57	13,21 ± 3,38	0,017
Costos hospitalarios (USD \$), media ± DS	51.87,38 ± 262,10	3.840,48 ± 121,45	0,002

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

### *Relevancia de los datos*

Los datos son relevantes ya que el estudio demuestra que el uso de inhibidores de COX-2 disminuye la progresión de una pancreatitis aguda a una pancreatitis grave, por lo tanto, se entrega evidencia sobre una alternativa terapéutica de bajo costo y ampliamente disponible. También, se demostró que existe un beneficio adicional en el manejo del dolor.

### *Validez externa*

Los criterios de inclusión y exclusión seleccionaron adecuadamente una población de pacientes que representa al grupo susceptible de requerir esta intervención. El estudio incluyó población de edad media, de ambos sexos, en la cual sus dos primeras causas fueron la etiología biliar y por alcohol. Esto es similar a lo que ocurre en los pacientes chilenos. Sin embargo, en Chile existe una mayor proporción de pacientes con etiología biliar que la que presenta la población estudiada. En cuanto al alcohol, Chile es uno de los países con mayor prevalencia de consumo de alcohol en Latinoamérica, lo que genera que sea la segunda etiología más frecuente de PA, especialmente en hombres<sup>18</sup>. Por lo tanto, la población chilena tiene diferencias considerables a la población asiática, donde se realizó la intervención del estudio. La magnitud del efecto fue significativa a favor del uso de inhibidores de COX-2. Ahora bien, el estudio no fue doble ciego y no utilizó placebo. Además, fue realizado en un centro único y tiene un número limitado de pacientes, lo que podría explicar el intervalo de confianza amplio observado, por lo cual, la estimación del efecto puede ser imprecisa.

Los inhibidores de COX-2, son fármacos disponibles, de relativo bajo costo y tienen un bajo nivel de efectos adversos en su uso a corto plazo, y una menor cantidad de eventos adversos gastrointestinales, en comparación con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)<sup>19,20</sup>. Aunque existe evidencia que establece que hay un riesgo cardiovascular asociado a algunos inhibidores de COX-2, parece prudente utilizar esta intervención por períodos cortos y evaluar su utilidad en pacientes con elevado riesgo cardiovascular<sup>21</sup>. No

se reportaron reacciones adversas asociadas directamente al uso de inhibidores de COX-2 durante el estudio. No obstante, es importante mencionar que existen reportes de casos sobre reacción cruzada al usar un inhibidor de COX-2 en pacientes alérgicos a sulfas<sup>22</sup>.

En base a todo lo anterior, el estudio demuestra que el uso de inhibidores de COX-2 para la prevención de PA potencialmente grave, es una intervención efectiva, segura y factible de aplicar dado su buena relación de costo-efectividad.

Otros tratamientos tienen un potencial rol en la prevención de pancreatitis. Por ejemplo, se ha visto que la indometacina y el diclofenaco por vía rectal o intramuscular, son efectivos para disminuir el riesgo de la pancreatitis post-CPRE en pacientes no seleccionados<sup>23-25</sup>. También, se ha visto que los nitratos (como el isosorbide) podrían disminuir la incidencia de pancreatitis post-CPRE tanto en su uso aislado, como en combinación con AINEs por vía rectal<sup>26,27</sup>. Esto da cuenta de que existen formas para prevenir la PA y frenar su progresión, lo cual abre nuevas posibilidades para investigaciones futuras en esta área.

### **Conclusiones**

La administración secuencial de parecoxib y celecoxib, disminuyó la ocurrencia de PA grave en pacientes con alto riesgo de desarrollarla. Además, se observó beneficios adicionales con el uso de inhibidores de COX-2, como la disminución de las complicaciones locales de las PA, un mejor manejo del dolor, disminución de los días de hospitalización y de los costos asociados a la atención. Debido al razonable costo y bajo perfil de efectos adversos de esta intervención, se puede plantear su uso en pacientes cursando pancreatitis aguda con alto riesgo de evolucionar a un cuadro grave. No obstante, es necesario contar con nuevos estudios prospectivos con uso de placebo, multicéntricos y que incluyan otras etnias para confirmar estos hallazgos.

## Referencias

- van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials [Internet]. Vol. 66, Gut. 2017. p. 2024-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313595>.
- Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:175-84.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [Internet]. Vol. 62, Gut. 2013. p. 102-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
- Beenen E, Brown L, Connor S. A comparison of the hospital costs of open vs. minimally invasive surgical management of necrotizing pancreatitis. *HPB*. 2011;13:178-84.
- Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2014;20:13879-92.
- Wadhwa V, Patwardhan S, Garg SK, Jobanputra Y, Lopez R, Sanaka MR. Health Care Utilization and Costs Associated With Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2017;46:410-5.
- Berger Z, Mancilla C, Tobar E, Morales MP, Baró M, Carrasco M, et al. Acute pancreatitis in Chile: A multicenter study on epidemiology, etiology and clinical outcome. Retrospective analysis of clinical files. *Pancreatol*. 2020;20:637-43.
- Gullo L, Migliori M, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*. 2002;24:223-7.
- Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:479-96.
- Watanabe T, Kudo M, Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol*. 2017;10:283-98.
- Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis [Internet]. Vol. 332, BMJ. 2006. p. 1072-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7549.1072>.
- Song AM, Bhagat L, Singh VP, Van Acker GGD, Steer ML, Saluja AK. Inhibition of cyclooxygenase-2 ameliorates the severity of pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283:G1166-74.
- Polito F, Bitto A, Irrera N, Squadrito F, Fazzari C, Minutoli L, et al. Flavocoxid, a dual inhibitor of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase, reduces pancreatic damage in an experimental model of acute pancreatitis. *Br J Pharmacol*. 2010;161:1002-11.
- Ethridge RT, Chung DH, Slogoff M, Ehlers RA, Hellmich MR, Rajaraman S, et al. Cyclooxygenase-2 gene disruption attenuates the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology*. 2002;123:1311-22.
- Huang Z, Ma X, Jia X, Wang R, Liu L, Zhang M, et al. Prevention of Severe Acute Pancreatitis With Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:473-80.
- Ru N, Zou WB, Wu H, Hu LH, Li XB, Liu GF, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency (2018 edition). *J Dig Dis*. 2019;20:567-71.
- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23:1638-52.
- Díaz LA, Idalsoaga F, Fuentes-López E, Márquez-Lomas A, Ramírez CA, Roblero JP, et al. Impact of public health policies on alcohol-associated liver disease in Latin America: An ecological multinational study. *Hepatology* [Internet]. 2021 Jun 16; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.32016>
- Cicconetti A, Bartoli A, Ripari F, Ripari A. COX-2 selective inhibitors: a literature review of analgesic efficacy and safety in oral-maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(2):139-46.
- Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2013 Jul;48:830-8.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001;286:954-9.
- Ch'ng A, Lowe M. Celecoxib allergies and cross-reactivity [Internet]. Vol. 36, Internal Medicine Journal. 2006. p. 754-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01184.x>
- Sajid MS, Khawaja AH, Sayegh M, Singh KK, Philipose Z. Systematic review and meta-analysis on the prophylactic role of non-steroidal anti-inflammatory drugs to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2015 25;7:1341-9.
- Patai Á, Solymosi N, Mohácsi L, Patai ÁV. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2017;85:1144-56.e1.
- Shen C, Shi Y, Liang T, Su P. Rectal NSAID s in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in unselected patients: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc*. 2017;29:281-90.
- Bang UC, Nøjgaard C, Andersen PK, Matzen P. Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 15;29:1078-85.
- Tomoda T, Kato H, Ueki T, Akimoto Y, Hata H, Fujii M, et al. Combination of Diclofenac and Sublingual Nitrates Is Superior to Diclofenac Alone in Preventing Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography [Internet]. Vol. 156, Gastroenterology. 2019. p. 1753-60.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.267>