

Artículo original

## Uso de indometacina rectal para prevención de pancreatitis aguda post colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

The use of rectal indomethacin for the prevention of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Carlos Omar Blacio Villa<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7286-1430>

Andrea Carolina Naranjo Castillo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3071-0594>

Christian Vicente Sogso Chano<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1574-5983>

María Grazia Teneda Espín<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5323-4327>

<sup>1</sup> Universidad Regional Autónoma de los Andes, sede Ambato, Ecuador.

\*Autor para correspondencia:

### RESUMEN

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es un procedimiento clave en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades biliares y pancreáticas, pero conlleva el riesgo de complicaciones potencialmente mortales, como la pancreatitis aguda pos CPRE. Este estudio exploratorio, descriptivo, observacional y retrospectivo revisa la literatura sobre el uso de indometacina rectal para prevenir esta complicación. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed para identificar estudios recientes relacionados con la CPRE. Los resultados muestran

que la pancreatitis aguda es la complicación más común, con una prevalencia global del 3,5 %, que puede aumentar hasta un 20 % en pacientes de alto riesgo. La pancreatitis pos CPRE puede variar desde formas leves (44,8 % de los casos) hasta severas o fulminantes con complicaciones locales, falla orgánica o muerte (0,3-0,6 % de todas las CPRE). La mortalidad asociada es del 3,08 %, incrementando la morbimortalidad y los costos en salud. Se ha demostrado que los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) por vía rectal son eficaces para reducir la prevalencia y severidad de la pancreatitis pos CPRE, con un nivel de evidencia 1A. La indometacina, un AINE introducido en 1963, posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, y su efecto terapéutico se debe a la inhibición de la producción de prostaglandinas. Se concluye que es necesario implementar estrategias preventivas, siendo la indometacina rectal una opción efectiva.

**Palabras clave:** colangiopancreatografía retrograda endoscópica; CPRE; complicaciones; pancreatitis; AINES; indometacina.

## ABSTRACT

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a key procedure in the diagnosis and treatment of biliary and pancreatic diseases, but carries the risk of life-threatening complications, such as pos ERCP acute pancreatitis. This exploratory, descriptive, observational, retrospective, descriptive study reviews the literature on the use of rectal indomethacin to prevent this complication. A literature search was performed in PubMed to identify recent studies related to ERCP. The results show that acute pancreatitis is the most common complication, with an overall prevalence of 3.5 %, which may increase to 20 % in high-risk patients. Pos ERCP pancreatitis can vary from mild (44.8 % of cases) to severe or fulminant forms with local complications, organ failure or death (0.3-0.6 % of all ERCP). The

associated mortality is 3.08 %, increasing morbimortality and health costs. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been shown to be effective in reducing the prevalence and severity of pos ERCP pancreatitis, with a level of evidence of 1A. Indomethacin, an NSAID introduced in 1963, has anti-inflammatory, analgesic and antipyretic properties, and its therapeutic effect is due to inhibition of prostaglandin production. It is concluded that it is necessary to implement preventive strategies, being rectal indomethacin an effective option.

**Keywords:** endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP; complications; pancreatitis; NSAIDs; indomethacin.

Recibido: 12/02/2024

Aceptado: 31/03/2024

## Introducción

La pancreatitis aguda poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica (PA-PCRE) es una complicación que puede ocurrir después de un procedimiento conocido como colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). La CPRE es una técnica utilizada para diagnosticar y tratar problemas en los conductos biliares y pancreáticos, como cálculos biliares, estrechamientos (estenosis) y tumores.

La PA-PCRE se refiere a la inflamación aguda del páncreas que se desarrolla como resultado del procedimiento de CPRE. Aunque la CPRE es una herramienta valiosa en el manejo de enfermedades biliares y pancreáticas, puede provocar varias complicaciones, siendo la pancreatitis la más común.

Los síntomas de la PA-PCRE pueden incluir dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos y, en casos graves, puede llevar a complicaciones más serias como insuficiencia orgánica o necrosis pancreática. El riesgo de desarrollar PA-PCRE varía, pero se estima que ocurre en aproximadamente 3-15 % de los pacientes sometidos a CPRE. La prevención y el manejo adecuado de esta complicación son esenciales para minimizar sus consecuencias.

Según la literatura científica, la pancreatitis pos CPRE puede variar en su presentación, desde casos con un curso relativamente benigno, sin complicaciones ni gravedad (44,8 % de todos los pacientes con pancreatitis), hasta formas severas o fulminantes con complicaciones locales (como pseudoquiste, ascitis, fístula o necrosis pancreática), falla orgánica o incluso la muerte, que ocurren en el 0,3-0,6 % de todas las CPRE. La mortalidad asociada a la pancreatitis pos CPRE es del 3,08 %, lo que incrementa la morbimortalidad y los costos en el ámbito de la salud.<sup>(1,2)</sup>

En cuanto a la prevención de la pancreatitis pos CPRE, se están explorando diversas líneas de investigación. Entre ellas, los estudios farmacológicos han mostrado en su mayoría resultados poco prometedores, con la notable excepción del uso de supositorios de indometacina o diclofenaco.<sup>(1,2)</sup>

El objetivo del estudio es interpretar el uso de indometacina rectal para la prevención de pancreatitis aguda post colangiopancreatografía retrógrada endoscópica mediante revisión bibliográfica.

## Métodos

Este estudio fue de tipo exploratorio, descriptivo, observacional y retrospectivo. Se revisó la literatura sobre el uso de indometacina rectal para prevenir para la

prevención de la PA-PCRE, mediante una búsqueda bibliográfica narrativa, fundamentalmente en PubMed para identificar estudios recientes relacionados con este tema.

Se seleccionaron investigaciones de varios tipos, incluyendo revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios observacionales y ensayos clínicos controlados, siempre y cuando ofrecieran datos pertinentes acerca de la conexión entre la diabetes y la salud bucal.

Se dio preferencia a aquellos estudios con una estructura bien fundamentada y un enfoque metodológico riguroso, idealmente publicados en los últimos cinco años. Se descartaron los estudios que no contribuyeran de manera significativa al propósito de la investigación o que no estuvieran redactados en español o inglés.

Los investigadores llevaron a cabo la selección de investigaciones siguiendo los criterios predefinidos de inclusión y exclusión. Las diferencias de opinión se resolvieron mediante el diálogo y el acuerdo conjunto entre los autores.

Se llevó un registro detallado de todos los pasos involucrados en el proceso de selección de los estudios. Se recopiló información importante de los estudios elegidos, como detalles sobre la población estudiada, el diseño de la investigación, los principales hallazgos y las conclusiones. Se efectuó un análisis cualitativo de la información para detectar patrones y tendencias en la relación entre la diabetes y la salud bucal. Los resultados se expusieron de forma descriptiva y se analizaron en el marco de la literatura previa sobre el tema.

La pregunta de investigación que se abordará en este estudio es: ¿Cuál es la eficacia de la indometacina rectal en la prevención de la pancreatitis aguda postcolangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en comparación con otros métodos preventivos o la ausencia de tratamiento profiláctico?

Esta pregunta se centrará en evaluar la efectividad de la indometacina administrada por vía rectal como medida preventiva para reducir la incidencia y gravedad de la pancreatitis aguda que puede ocurrir después de un procedimiento de CPRE.

## Resultados

A continuación, se describe un compendio de estudios analizados sobre el uso y efectividad de la indometacina rectal como supositorio en la prevención de pancreatitis post CPRE.

La indometacina se introdujo en 1963 para tratar la artritis reumatoide y afecciones relacionadas. Tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas similares a las de los salicilatos. El efecto terapéutico es el resultado de su capacidad para inhibir la producción de prostaglandinas.<sup>(2)</sup>

En el pasado, se consideraba que el uso de stents pancreáticos era fundamental para prevenir la pancreatitis pos CPRE en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, la colocación de estos stents no es un procedimiento sencillo y puede ser especialmente desafiante en países en desarrollo. Por lo tanto, es crucial adoptar estrategias alternativas para minimizar la incidencia de estos eventos. En este contexto, se han realizado investigaciones sobre la prevención con diferentes fármacos, destacándose el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) administrados de forma rectal en forma de supositorios. Esta aproximación ha demostrado ser más efectiva en reducir tanto la incidencia como la gravedad de la pancreatitis pos CPRE en pacientes tanto de alto como de bajo riesgo, según diversos ensayos clínicos y metanálisis.<sup>(3,4,5)</sup>

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son efectivos inhibidores de la fosfolipasa A2, la ciclooxigenasa y la interacción neutrófilo-endotelial, mecanismos implicados en la patogenia de la pancreatitis aguda (PA). Debido a su perfil de riesgo aceptable, los AINE se consideran una opción prometedora para la prevención de la PA-PCRE. Estudios iniciales han demostrado resultados favorables para la indometacina y el diclofenaco administrados de forma rectal. Un metaanálisis realizado en 2008 indica que estos fármacos son beneficiosos como profilaxis para reducir la incidencia de pancreatitis pos CPRE.<sup>(4,5)</sup>

La indometacina es un AINE derivado del ácido indolacético, con propiedades analgésicas no narcóticas y antipiréticas. Este fármaco destaca por su potente acción antiinflamatoria, tanto a nivel central como periférico, así como por sus efectos analgésicos y antipiréticos, que son independientes de su actividad antiinflamatoria. Además, la indometacina es uno de los AINE más eficaces en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y posee actividad antiplaquetaria.<sup>(3,4,5)</sup>

La ciclooxigenasa, también conocida como endoperóxido sintasa de ácidos grasos, es la primera enzima en la vía de síntesis de las prostaglandinas, convirtiendo el ácido araquidónico en un intermediario inestable. Existen dos isoformas de esta enzima: la ciclooxigenasa-1 (COX-1), que es de tipo constitutivo y se encuentra en vasos sanguíneos, estómago y riñón, y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que se expresa en respuesta a situaciones inflamatorias inducidas por citoquinas y mediadores inflamatorios.<sup>(6)</sup>

La transformación de los productos de la ciclooxigenasa, PGG2 y PGH2, varía según el tejido y depende de la actividad específica de la enzima metabólica. Además, el ácido araquidónico puede convertirse en leucotrienos a través de la acción de la 5-lipoxigenasa. Los AINE, como la indometacina, inhiben la producción de ciclooxigenasa y prostaglandinas, pero no afectan la vía de la lipoxigenasa ni la

producción de leucotrienos. También impiden el movimiento de los leucocitos polimorfonucleares. A diferencia de otros AINE, la indometacina puede desacoplar la fosforilación oxidativa e inhibir la biosíntesis de mucopolisacáridos a concentraciones supraterapéuticas.<sup>(6)</sup>

La indometacina y la mayoría de los AINE son ácidos orgánicos que, a diferencia del ácido acetilsalicílico, actúan como inhibidores competitivos reversibles de la ciclooxigenasa. Estos compuestos se absorben rápidamente tras la ingestión, se unen de manera significativa a las proteínas plasmáticas y se eliminan mediante filtración glomerular o secreción tubular. La indometacina, la aspirina y otros AINE se concentran en los sitios de inflamación, ofreciendo un perfil farmacocinético favorable para su uso como agentes antiinflamatorios.<sup>(6)</sup>

Tras una dosis oral única de 25 o 50 mg, la indometacina se absorbe eficazmente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 1 y 2 mcg/ml alrededor de 2 horas después de la administración. Posee una biodisponibilidad cercana al 100 % y el 90 % de la dosis se absorbe en cuatro horas. Su eliminación ocurre principalmente a través de la vía renal, la transformación metabólica y la excreción biliar, con una importante circulación enterohepática. Su vida media aproximada es de 4,5 horas. La absorción rectal es ligeramente mayor que la de la cápsula, y puede alcanzar entre un 80 y 90 %.<sup>(6)</sup>

## Discusión

Con base en los hallazgos que se encuentran en este estudio, la respuesta a la pregunta de investigación es que los estudios indican que la indometacina rectal es efectiva en la prevención de la CPRE.

Es importante recordar que la indometacina no debe utilizarse en pacientes alérgicos a los AINE ni en aquellos con afecciones como enfermedades inflamatorias del intestino, proctitis y hemorroides. Por consiguiente, no se puede aplicar de manera uniforme a todos los pacientes. Se aconseja realizar una evaluación detallada de cada situación para establecer si este tratamiento es apropiado, considerando las condiciones y particularidades específicas del paciente.

La administración de indometacina por vía rectal demuestra reducir tanto la incidencia como la gravedad de la pancreatitis pos CPRE en pacientes de alto y bajo riesgo. Este tratamiento es respaldado por diversos ensayos clínicos y metanálisis, mostrando un perfil farmacocinético favorable y una eficacia superior en comparación con la ausencia de tratamiento profiláctico o con otros métodos preventivos. Por lo tanto, los autores del presente estudio consideran que la indometacina rectal se presenta como una opción eficaz y segura para la prevención de esta complicación en pacientes sometidos a CPRE.

La PA es la complicación más frecuente tras la CPRE, conllevando una elevada morbimortalidad y costes asociados. Su incidencia promedio es del 3,5 % en los procedimientos de CPRE.<sup>(3)</sup> Se identifican diversos factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis pos CPRE y se señalan tres factores principales: la no dilatación de los conductos biliares, la sedación del conducto pancreático y una edad inferior a 70 años.

Un estudio francés<sup>(7)</sup> apoya la esfinterotomía previamente extirpada y la presencia de disfunción del esfínter de Oddi como variables independientes que aumentan el riesgo de pancreatitis.

Un estudio multicéntrico en Estados Unidos<sup>(8)</sup> encuentra otros factores de riesgo como: antecedentes de pancreatitis pos CPRE, dilatación con balón del esfínter

biliar, intubación difícil, esfinterotomía pancreática, múltiples inyecciones de contraste y disfunción del esfínter de Oddi, sexo femenino, bilirrubina sérica normal. ausencia de pancreatitis crónica.

Una investigación que se realiza en China sugiere que la indometacina y el diclofenaco administrados por vía rectal son medicamentos con potencial para prevenir la CPRE. No obstante, su eficacia profiláctica en pacientes con riesgo medio de desarrollar pancreatitis pos CPRE todavía es objeto de debate.<sup>(9)</sup>

Una investigación en Egipto señala que la PA es una complicación potencialmente letal asociada a la CPRE. Actualmente, hay una escasez de estrategias efectivas para prevenir la pancreatitis pos CPRE, con la excepción de los AINE. La hidratación agresiva podría ser una opción para tratar la PA, considerando la prevalencia de hemoconcentración, hipovolemia e hipoperfusión en casos de pancreatitis.<sup>(10)</sup>

Finalmente, se sugiere a los médicos e investigadores enfocados en la prevención de la CPRE que consideren la implementación de estudios innovadores que incorporen metodologías avanzadas incorporadas con éxito en otros contextos investigativos, como el análisis multicriterio,<sup>(11)</sup> la inteligencia artificial<sup>(12)</sup> y los métodos neutrosóficos.<sup>(13)</sup> Estas herramientas podrían ofrecer nuevas perspectivas y enfoques en la evaluación de la eficacia de la indometacina rectal como medida preventiva.

El análisis multicriterio permitiría una evaluación integral de múltiples factores y criterios relacionados con la seguridad y efectividad del tratamiento. La inteligencia artificial podría facilitar el análisis de grandes conjuntos de datos y la identificación de patrones complejos que no son evidentes para los métodos tradicionales. Por último, los métodos neutrosóficos podrían proporcionar un marco para manejar la incertidumbre y la indeterminación inherentes a la investigación clínica. La adopción de estas metodologías avanzadas podría

conducir a un mejor entendimiento de la prevención de la pancreatitis aguda pos CPRE y a la optimización de las estrategias terapéuticas.

## Conclusiones

La PA-PCRE representa la complicación más común tras este procedimiento, generando un incremento en la morbilidad, mortalidad y los costos en el ámbito de la salud. La búsqueda de estrategias farmacológicas para prevenirla ha impulsado diversos estudios y análisis de medicamentos, incluyendo los AINE.

La administración rectal de indometacina se ha demostrado como una opción efectiva y segura para prevenir la aparición de PA como complicación pos CPRE. Esta medida, además de ser económica, puede beneficiar a pacientes con riesgos tanto altos como intermedios. Aunque los datos estadísticos son limitados, los resultados obtenidos hasta ahora son prometedores. Sin embargo, es importante considerar los factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis pos procedimiento, las complicaciones durante el mismo y la experiencia del profesional que lo realiza.

Es crucial tener en cuenta que el uso de indometacina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los AINE, así como en aquellos con enfermedades inflamatorias intestinales, proctitis y hemorroides. Por lo tanto, su aplicación no puede ser generalizada para todos los pacientes. Se recomienda una evaluación cuidadosa de cada caso para determinar la idoneidad de este tratamiento en función de las condiciones y características individuales del paciente.

## Referencias bibliográficas

1. Sotelo JC, Sambresqui A, Ubeira R, Orbe G, Fernández JL, Ortiz N, et al. Efectividad de la indometacina rectal en la prevención de la pancreatitis post colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018;48(2):131-7.
2. Montaña Loza A, Rodríguez Lomelí X, García Correa JE, Dávalos Cobián C, Cervantes Guevara G, Medrano Muñoz F, Fuentes Orozco C, González Ojeda A. Efecto de la administración de indometacina rectal sobre los niveles séricos de amilasa posteriores a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y su impacto en la aparición de episodios de pancreatitis secundaria. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007 Jun;99(6):330-6. <http://10.4321/s1130-01082007000600005>.
3. Ruiz A, Cea C, Díaz L, Revello J, Véliz D, Parra A, Candia R. Estudio clínico randomizado de indometacina rectal para profilaxis de pancreatitis pos CPRE. *Gastroenterol Latinoam*. 2012;23(4):233-6.
4. Barraza-Valenzuela J, León-Zamora LRD, Estrada-Castillo LL. Comparación de administración de indometacina con sulfato de magnesio versus indometacina para la prevención de pancreatitis pos CPRE. *Endoscopia*. 2020;32:617-25.
5. Qian YY, Ru N, Chen H, Zou WB, Wu H, Pan J, Li B, Xin L, Guo JY, Tang XY, Hu LH, Jin ZD, Wang D, Du YQ, Wang LW, Li ZS, Liao Z. Rectal indometacin to prevent pancreatitis after extracorporeal shock wave lithotripsy (RIPEP): a single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;7(3):238-244. [http://10.1016/S2468-1253\(21\)00434-9](http://10.1016/S2468-1253(21)00434-9).
6. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP. a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):417-23. <http://10.1111/j.1572-0241.2001.03594.x>.

7. Barthet M, Lesavre N, Desjeux A, Gasmi M, Berthezene P, Berdah S, Viviand X, Grimaud JC. Complications of endoscopic sphincterotomy: results from a single tertiary referral center. *Endoscopy*. 2002 Dec;34(12):991-7. <http://10.1055/s-2002-35834>.
8. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP. Risk factors for pos ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2001 Oct;54(4):425-34. <http://10.1067/mge.2001.117550>.
9. Yu S, Shen X, Li L, Bi X, Chen P, Wu W. Rectal indomethacin and diclofenac are equally efficient in preventing pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography in average-risk patients. *JGH Open*. 2021 Aug 31;5(10):1119-1126. <http://10.1002/jgh3.12643>. PMID: 34621996
10. Makhzangy HE, Samy S, Shehata M, Albuhi A, Khairy A. Combined rectal indomethacin and intravenous saline hydration in pos ERCP pancreatitis prophylaxis. *Arab J Gastroenterol*. 2022 May;23(2):95-101. <http://10.1016/j.ajg.2022.01.004>.
11. Jaramillo MN, Chuga ZN, Hernández CP, Lits RT. Análisis multicriterio en el ámbito sanitario: selección del sistema de triaje más adecuado para las unidades de atención de urgencias en Ecuador. *Rev Investig Oper*. 2022;43(3):316-324.
12. Cisneros Zúñiga CP, Jiménez Martínez RC, Ricardo Velázquez M, Andrade Santamaría DR. Inteligencia artificial: desafíos para el marco normativo laboral ecuatoriano. *Rev Univ Soc*. 2021;13(Supl 3):340-345.
13. Smarandache F, Estupiñán Ricardo J, González Caballero E, Leyva Vázquez MY, Batista Hernández N. Delphi method for evaluating scientific research proposals in a neutrosophic environment. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2020;34(1). Disponible en: [https://digitalrepository.unm.edu/nss\\_journal/vol34/iss1/26](https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol34/iss1/26)