

CLUB DE REVISTAS

Experimento Clínico Multicéntrico, Doble Ciego, Aleatorizado del Uso de Octreotido en Pancreatitis Aguda Moderada a Severa Gut 1999; 45: 97-104

Uhl W., Buchler MW, Malferheiner P., Beger H.G., Adler G., Gaus W.
y el Grupo Alemán de Estudio de Pancreatitis

Comentario: Claudia P. Sanmiguel*

* Profesora asistente de Medicina Interna y Gastroenterología. Pontificia Universidad Javeriana.

El doctor Uhl y el grupo alemán de estudio de la pancreatitis llevaron a cabo este experimento con el objetivo de determinar la eficacia del tratamiento con octreotido en el tratamiento de la pancreatitis aguda moderada a severa.

El diseño de este estudio fue un experimento clínico aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo y doble ciego.

La población de estudio fue dividida aleatoriamente a estar en uno de los siguientes grupos: 01: octreotido 200 mcg 3 veces/día o placebo. El tratamiento se administró por 7 días por vía subcutánea y se iniciaba tan pronto como el paciente era admitido en el estudio.

Los pacientes con pancreatitis aguda moderada a severa eran admitidos en el estudio si cumplían con los 4 criterios de inclusión necesarios y adicionalmente presentaban 4 criterios de soporte.

Los criterios de inclusión necesarios eran: una evolución menor a 96 horas, la amilasa mayor a 3 veces el valor normal, presentar dolor abdominal y obtener el consentimiento escrito.

Los puntos finales a medir eran la mortalidad y la presentación de nuevas complicaciones durante el curso de la hospitalización. Para esto se hacían mediciones clínicas y paraclínicas durante la hospitalización en períodos determinados y al momento de la salida. Este grupo creó un puntaje compuesto de complicaciones el cual incluía la muerte y 15 complicaciones comunes de la pancreatitis aguda (véase tabla 1). Estas complicaciones recibían un puntaje ponderado siendo el más alto cuando el paciente moría.

Tabla 1

Variables que componían el puntaje compuesto

- Mortalidad
- Complicaciones:
 - * choquesepsis
 - * insuficiencia pulmonar insuficiencia renal
 - * peritonitis hemorragia
 - * sobreinfección pancreática colecciones
 - * ileo hipocalcemia
 - * coagulopatía hiperglicemia
 - * acidosis metabólica ictericia
 - * encefalopatía

Además se midieron unas variables secundarias que incluyeron el tiempo de estancia hospitalaria, la duración del dolor, los criterios de Ranson y Apache II.

Resultados: en este estudio participaron 31 centros hospitalarios alemanes y suizos, se reclutaron 302 pacientes y se realizó entre noviembre 1993 y marzo 1996.

La población incluida fue exitosamente aleatorizada para pertenecer a uno de los grupos de tratamiento y no hubo diferencias significativas entre sus características principales. Un resumen de estas características se puede observar en la tabla II.

Tabla II

Características de la población de estudio

Variable	Placebo	Octreotido 100 mcg	Octreotido 200 mcg
Pacientes	90	78	83
Edad (años)	54.3	48.5	48.7
Pancreatitis Alcohólica	37%	42%	45%
Pancreatitis Biliar	41%	37%	36%
Criterios de Ranson	4	3	3
Puntaje de Apache	7	7	9
Puntaje de Complicaciones	6	6	6
PCR	154	134	146

Los resultados de este estudio mostraron que no hubo diferencias significativas en ninguna de las variables tanto principales como secundarias. La mortalidad total fue de 16% en el grupo de placebo, 15% en el grupo que recibió octreotido 100 mcg y 12% en

el que recibió octreotido 200 mcg (no hubo diferencia estadística). La mortalidad temprana (en los primeros 14 días) tampoco difirió en los diferentes grupos al igual que el tiempo de estancia hospitalaria, de dolor o el puntaje de complicaciones nuevas (véase tabla III).

Tabla III

Resultados de las variables finales en los diferentes grupos de tratamiento.

Variable final	Placebo	Octreotido 100 mcg	Octreotido 200 mcg
Muerte	16%	15%	12%
-<14 días	3	8	6
-14-30 días	3	3	3
->30 días	10	4	3
Nuevas Complicaciones	71%	76%	72%
Duración dolor (días)	6	6	7
Días de estancia	21	21	22

DISCUSIÓN

En la práctica médica nos vemos enfrentados en no raras ocasiones al reto que representa el manejo de un paciente con pancreatitis aguda. A pesar de que la mortalidad ha descendido en las últimas décadas aún continúa siendo considerable y el manejo de esta entidad implica grandes costos humanos y financieros con hospitalizaciones por lo general prolongadas en los casos de pancreatitis moderada o severa. La literatura presenta una incidencia general de esta enfermedad de 20 a 40 casos por 100.000 habitantes por año, la cual no es despreciable, y de estos casos alrededor del 20% progresa a pancreatitis severa. La mortalidad en la actualidad de pacientes con pancreatitis aguda oscila entre un 5 y 30% en la mayoría de los estudios reportados en la literatura siendo casi nula en la pancreatitis leve y mucho mayor en la pancreatitis severa.

A pesar de avances recientes en la rapidez y exactitud del diagnóstico, de mejoramiento medidas de soporte y de usarse cada vez más la papilotomía endoscópica temprana en los pacientes con pancreatitis aguda biliar, no se han logrado descensos importantes en los últimos años en la mortalidad de la pancreatitis aguda severa lo que ha generado renovado interés en detener la progresión de la enfermedad utilizando medicamentos que interfieran con el inicio y progresión de la inflamación. Parte de este interés se ha enfocado hacia la somatostatina y a su análogo sintético, el octreotido, asumiendo que por su capacidad, demostrada en animales de laboratorio, de disminución de la producción de enzimas pancreáticas tendría un potencial terapéutico en evitar la “autodigestión” pancreática la cual ha sido considerada desde hace varios años como el iniciador del proceso inflamatorio pancreático. Aunque existe alguna evidencia en la literatura que sugiere que la somatostatina podría tener un beneficio en disminución de la mortalidad en la pancreatitis aguda, aún no existe evidencia clara ni suficiente con respecto al octreotido.

El anterior experimento fue realizado por el grupo alemán de estudio de la pancreatitis que es uno de los principales generadores de conocimiento acerca de esta enfermedad y el diseño del mismo cumple con los criterios que permiten que la información obtenida del estudio pueda ser de utilidad. Se intentó exitosamente aleatorizar a la población para que no se presentaran sesgos, se mantuvo el doble ciego y se probaron dos dosis diferentes de octreotido (que habían sido utilizadas anteriormente en estudios abiertos) contra placebo. Los puntos finales de investigación son ciertamente de los que más nos interesan en nuestra práctica clínica como son la reducción en la mortalidad, la reducción en la presentación de complicaciones, disminución del dolor y de los días de estancia hospitalaria. Desafortunadamente este estudio no demuestra diferencias en ninguno de estos puntos entre el placebo y las diferentes dosis de octreotido, convirtiéndose en una evidencia fuerte en contra de su uso, que aunque en la mayoría de los casos no tiene efectos secundarios importantes, sí aumenta en forma considerable los costos por medicación utilizada sin aportar, según la evidencia actual, ningún beneficio importante para el paciente. En parte esto no debe sorprendernos mucho ya que la “autodigestión” debería ocurrir muy temprano en la fisiopatología de la pancreatitis y la mayoría de nuestros pacientes llegan ya con el proceso establecido y con la cascada de la inflamación activada, cuyos factores son los causantes de la respuesta inflamatoria sistémica y sus complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

Neoptolemos y cols. *Acute pancreatitis: the substantial human and financial cost*. Gut 1998; 886.

Springer J., Steinhart H. *Acute pancreatitis: prognosis and treatment*. En *Evidence based gastroenterology and hepatology*. Mc Donald, Burroughs y Feagan. BMJ Books 1999; 271.