

# Pancreatitis poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica

RAFEL CAMPO Y ENRIC BRULLET

Endoscopia Digestiva (UDIAT-CD).

Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.



## Puntos clave

- La PPC ocurre con mayor frecuencia en pacientes con sospecha de disfunción del esfínter de Oddi y se relaciona principalmente con una canulación difícil.
- La mejor forma de evitar la PPC es evitar una CPRE innecesaria. La colangiografía por resonancia magnética y la ecoendoscopia pueden evitar la práctica de exploraciones diagnósticas innecesarias.
- La colocación de una prótesis pancreática puede ser útil para disminuir la incidencia de PPC en algunos pacientes.
- En la actualidad no existe suficiente evidencia para la utilización sistemática de fármacos en la prevención de la PPC.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) conlleva unas tasas significativas de morbilidad (entre el 3 y más del 20%) y mortalidad (0,1-1%)<sup>1</sup>. La pancreatitis post-CPRE (PPC) es una de las complicaciones más frecuentes relacionadas con esta técnica (2-6% de los casos) y se caracteriza por la aparición de dolor abdominal, elevación de las amilasas y necesidad de una hospitalización prolongada<sup>2</sup>. Desde un punto de vista fisiopatológico, la PPC se inicia con la activación intracelular de enzimas proteolíticas, que puede producirse por diversos mecanismos (lesión mecánica del conducto pancreático, edema papilar, aumento de la presión en el conducto pancreático, lesión térmica, etc.). Las manifestaciones extrapancreáticas que aparecen posteriormente en el curso de una pancreatitis aguda grave (síndrome del distrés respiratorio, insuficiencia renal e hipotensión) se cree que están mediadas por citocinas inflamatorias<sup>3</sup>.

## Gravedad de la PPC

Un aspecto esencial de la PPC es la diferenciación entre episodios leves y graves. Afortunadamente, la mayoría de los episodios de PPC son leves y la incidencia de pancreatitis grave está en torno al 0,5%<sup>4,5</sup>. La pancreatitis grave es aquella en la que aparece fallo orgánico y/o complicaciones locales como necrosis, absceso o seudoquiste<sup>6</sup>.

## Factores de riesgo de la PPC

La identificación de los factores de riesgo de la PPC es fundamental para seleccionar a aquellos pacientes que pueden beneficiarse de determinadas intervenciones. Los factores de riesgo más importantes de la PPC se relacionan tanto con ciertas características del paciente como con algunos aspectos del procedimiento (tabla 1)<sup>4,5,7-11</sup>. No obstante, una PPC grave

**Tabla 1.** Factores de riesgo de pancreatitis post-CPRE (PPC) en diversos estudios prospectivos. En cursiva se indican los factores de riesgo independientes identificados en más de un estudio

#### Relacionados con el paciente

Sospecha de disfunción del esfínter de Oddi  
Sexo femenino  
Pacientes jóvenes  
*Historia previa de PPC*  
Páncreas divisum  
Bilirrubina normal  
Ausencia de pancreatitis crónica  
Conducto biliar no dilatado

#### Relacionados con el procedimiento

Canulación difícil  
Inyección pancreática  
Esfinterotomía con precorte  
Esfinterotomía pancreática  
Dilatación con balón de la papila  
Manometría del esfínter de Oddi  
Extracción incompleta de cálculos coledocales  
Experiencia del endoscopista (< 40 esfinterotomías/ año)

complicaciones en pacientes con indicaciones dudosas o tras exploraciones diagnósticas<sup>5,12</sup>. La colangiografía por resonancia magnética y la ecoendoscopia<sup>17</sup> pueden permitir la selección de aquellos pacientes que precisen una CPRE terapéutica y de este modo evitar exploraciones diagnósticas innecesarias.

#### Obtener una formación adecuada

La experiencia del endoscopista es un factor clave en el desarrollo de complicaciones. Se ha observado que los endoscopistas que realizan más de una esfinterotomía semanal tienen menos complicaciones que aquellos que realizan menos esfinterotomías<sup>4</sup>. Además, el uso de técnicas especiales, como la esfinterotomía con el esfinterotomo de aguja, ocasiona una elevada tasa de complicaciones en manos inexpertas<sup>18</sup>. Por todo ello, es imprescindible una formación adecuada de aquellos especialistas con especial interés en su aprendizaje.

#### Aspectos relacionados con la técnica

Es recomendable el uso de una técnica de canulación selectiva cuidadosa y de instrumentos que puedan facilitarla (catéteres con marcas radiopacas, guías hidrofílicas, etc.), así como evitar la canulación e inyección del conducto pancreático. En cuanto al tipo de corriente, se ha observado que el uso de corriente de corte en lugar de mezcla disminuye la frecuencia de PPC<sup>19</sup>. Por otro lado, no parece que el tipo de contraste (iónico frente a no iónico) influya en la aparición de la PPC<sup>20</sup>.

#### Colocación de una prótesis pancreática

Una de las causas probables de PPC es la dificultad del drenaje pancreático. Se ha observado que la colocación de una prótesis pancreática antes de realizar un precorte con el esfinterotomo de aguja o después de una esfinterotomía biliar por sospecha de disfunción del esfínter de Oddi disminuye el riesgo de PPC<sup>11,21</sup>. A pesar de estas observaciones, su uso no se ha extendido probablemente debido a la dificultad técnica en algunos casos y al hecho de que la propia prótesis puede lesionar el conducto pancreático.

#### Tratamiento farmacológico

La prevención farmacológica de la PPC se inició en los años setenta con los inhibidores de la secreción exocrina (atropina, glucagón, calcitonina), aunque ninguno mostró un claro efecto beneficioso. Otros fármacos, como los corticoides, han sido evaluados en varios estudios de asignación aleatoria que incluyeron a un gran número de pacientes, aunque estos trabajos fueron interrumpidos al comprobarse ausencia de efecto preventivo. En uno ellos se evaluó el allopurinol y se constató una reducción de la hiperamilasemia pero no de la PPC<sup>22</sup>. La somatostatina, un potente inhibidor de la secreción pancreática, ha mostrado su utilidad en la reducción de la tasa de PPC en diversos estudios de asignación aleatoria. En un reciente metaanálisis que incluyó 12 ensayos clínicos se observó además que la somatostatina reducía de forma significativa el dolor y la hiperamilasemia post-CPRE<sup>23</sup>. Respecto al octreótido, varios estudios, así como dicho metaanálisis,

puede ocurrir con igual frecuencia tras una CPRE diagnóstica o un procedimiento terapéutico<sup>5,12</sup>. Recientemente se ha propuesto un sistema sencillo de clasificación del riesgo de PPC basado únicamente en cuatro variables (dolor durante la CPRE, canulación del Wirsung, historia previa de PPC y número de intentos de canulación)<sup>13</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico precoz de la PPC es indispensable para iniciar con rapidez las medidas terapéuticas adecuadas. En este sentido, la elevación de amilasa pancreática (más de 5 veces el valor normal) o lipasa a las 4 horas del procedimiento es un método útil para la detección precoz de PPC<sup>14</sup>. No obstante, la elevación de amilasa sérica tras una CPRE es un fenómeno frecuente, aunque no es diagnóstico de pancreatitis aguda salvo que se acompañe de dolor abdominal intenso. Por otro lado, se ha evaluado la utilidad de la determinación de algunas interleucinas<sup>15</sup> y del tripsinógeno<sup>16</sup> con resultados prometedores.

## ¿Cómo evitar la PPC?

### Evitar la CPRE si no es estrictamente necesaria

Ante todo, los pacientes deben ser informados detenidamente de los riesgos y beneficios de la técnica, así como de la posibilidad de realizar otras exploraciones alternativas. En este sentido, no es infrecuente que aparezcan

constatan una reducción de la hiperamilasemia post-CPRE pero no de la tasa de PPC. Además, el papel del octreótido es discutible porque aumenta la presión del esfínter de Oddi.

Dado el papel de las proteasas en la patogenia de la pancreatitis, otros fármacos evaluados han sido los inhibidores de las proteasas como el gabexato. Un metaanálisis de 6 estudios con gabexato muestra una reducción significativa de la tasa de PPC<sup>23</sup>, si bien la metodología y potencia estadística de este metaanálisis han sido cuestionadas<sup>24</sup>. Además, el gabexato presenta diversos inconvenientes, como un precio elevado, la necesidad de perfusión durante 12 horas, debido a una vida media corta, y su falta de disponibilidad en muchos países.

Otros fármacos como la nifedipina y la interleucina 10 han mostrado resultados dudosos. Los nitritos (gliceril trinitrato) reducen significativamente la tasa de PPC (8%) respecto a placebo (18%), pero provocan hipotensión, que obliga al aporte de volumen, y aumentan el riesgo de isquemia miocárdica<sup>25</sup>. Un estudio reciente sobre 815 pacientes a los que se practicó esfinterotomía constató que los enfermos tratados con heparina por cualquier causa presentaron una incidencia de PPC significativamente menor que los no tratados (3,4 frente a 7,9%, respectivamente)<sup>26</sup>. Un dato llamativo fue que la tasa de PPC fue 0% en los pacientes tratados con heparina no fraccionada y del 4,3% en los tratados con heparina de bajo peso molecular. Aunque la metodología de este estudio ha sido cuestionada, estudios experimentales sugieren el papel beneficioso de la heparina en la microcirculación sanguínea pancreática.

En la actualidad no existe suficiente evidencia para la utilización sistemática de fármacos en la prevención de la PPC. Los resultados del metaanálisis demuestran que la somatostatina y el gabexato son eficaces<sup>23</sup>. No obstante, en términos de coste-efectividad es preciso tratar a 13 pacientes con somatostatina y a 27 pacientes con gabexato para evitar un episodio de PPC. Además, estos fármacos son ineficaces una vez desencadenados los mecanismos inflamatorios de la glándula, y parece poco razonable su administración sistemática dada la baja tasa de PPC. Únicamente estaría indicada la prevención farmacológica en pacientes de riesgo, aunque deben esperarse los resultados de estudios en curso con heparina y nuevos inhibidores de las proteasas para establecer la seguridad y coste-eficacia de la prevención farmacológica de la PPC.

## Bibliografía



- Importante    ●● Muy importante
  - Metaanálisis
  - Ensayo clínico controlado
  - Epidemiología
1. Thomson SR, Hendry WS, McFarlane GA, Davidson AI. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1987;74:398-401.
  2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37:383-93.
  3. Saluja AK, Steer MLP. Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation. *Digestion* 1999;60(Suppl 1):27-33.
  4. ● Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-18.
  5. ●● Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34.
  6. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
  7. Johnson GK, Geenen JE, Johanson JF, Sherman S, Hogan WJ, Cass O. Evaluation of post-ERCP pancreatitis: potential causes noted during controlled study of differing contrast media. Midwest Pancreaticobiliary Study Group. *Gastrointest Endosc* 1997;46:217-22.
  8. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
  9. Mehta SN, Pavone E, Barkun JS, Bouchard S, Barkun AN. Predictors of post-ERCP complications in patients with suspected choledocholithiasis. *Endoscopy* 1998;30:457-63.
  10. Tarnasky P, Cunningham J, Cotton P, Hoffman B, Palesch Y, Freeman J, et al. Pancreatic sphincter hypertension increases the risk of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 1997;29:252-7.
  11. Tarnasky PR, Palesch YY, Cunningham JT, Mauldin PD, Cotton PB, Hawes RH. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology* 1998;115:1518-24.
  12. Trap R, Adamsen S, Hart-Hansen O, Henriksen M. Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals. *Endoscopy* 1999;31:125-30.
  13. Friedland S, Soetikna RM, Vandervoort J, Montes H, Tham T, Carr-Locke DL. Bedside scoring system to predict the risk of developing pancreatitis following ERCP. *Endoscopy* 2002;34:483-8.
  14. Thomas PR, Sengupta S. Prediction of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography by the 4-h post procedure amylase level. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:923-6.
  15. Oezcueruenmez-Porsch M, Kunz D, Hardt PD, Fadgyas T, Kress O, Schulz HU, et al. Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1763-9.
  16. Kempainen E, Hedstrom J, Puolakkainen P, Halttunen J, Sainio V, Haapaiainen R, et al. Increased serum trypsinogen 2 and trypsin 2-alpha 1 antitrypsin complex values identify endoscopic retrograde cholangiopancreatography induced pancreatitis with high accuracy. *Gut* 1997;41:690-5.
  17. Prat F, Edery J, Meduri B, Chiche R, Ayoun C, Bodart M, et al. Early EUS of the bile duct before endoscopic sphincterotomy for acute biliary pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:724-9.
  18. Baillie J. Needle-knife papillotomy revisited. *Gastrointest Endosc* 1997;46:282-4.
  19. Elta GH, Barnett JL, Wille RT, Brown KA, Chey WD, Scheiman JM. Pure cut electrocautery current for sphincterotomy causes less post-procedure pancreatitis than blended current. *Gastrointest Endosc* 1998;47:149-53.
  20. Johnson GK, Geenen JE, Bedford RA, Johanson J, Cass O, Sherman S, et al. A comparison of nonionic versus ionic contrast media: results of a prospective, multicenter study. Midwest Pancreaticobiliary Study Group. *Gastrointest Endosc* 1995;42:312-6.
  21. Fogel EL, Eversman D, Jamidar P, Sherman S, Lehman GA. Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone. *Endoscopy* 2002;34:280-5.
  22. Budzynska A, Marek T, Nowak A, Kaczor R, Nowakowska-Dulawa E. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of prednisone and allopurinol in the prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Endoscopy* 2001;33:766-72.
  23. ●● Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, Gambassi G, et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:1-7.
  24. ●● Haber GB. Prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:100-3.
  25. Sudhindran S, Bromwich E, Edwards PR. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:1178-82.
  26. Rabenstein T, Roggenbuck S, Framke B, Martus P, Fischer B, Nusko G, et al. Complications of endoscopic sphincterotomy: can heparin prevent acute pancreatitis after ERCP? *Gastrointest Endosc* 2002;55:476-83.