

Pancreatitis posterior a CPRE, Revisión Sistemática de la literatura sobre un complejo problema considerado Daño Colateral Gastroenterológico

Juan Sebastián Theran León¹

Jtheran554@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Residente Medicina Familiar UDES-
Bucaramanga, Colombia

Luis Andrés Dulcey Sarmiento

luismedintcol@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Especialista en Medicina Interna.
Universidad de los Andes, Bucaramanga

Luisa Fernanda Ochoa Larrota

Fernandocho1095@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-1925-8269>

Médico general UDES-
Bucaramanga, Colombia

Omar Arley Torres Chaparro

omartorresdc@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0917-3429>

Medico general UDES-
Bucaramanga, Colombia

Diego Alejandro Gómez Castellanos

diegor2495@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-4640-5992>

Médico general de la Unipamplona,
Colombia

Carlos Julio Ramírez Zambrano

cjrz89@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1348-103X>

Especialista en Epidemiología
Universidad Autónoma de Bucaramanga

RESUMEN

La pancreatitis aguda es la complicación grave más común de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), lo que resulta en una morbilidad significativa y mortalidad ocasional. La pancreatitis posterior a la CPRE (PPCPRE, por sus siglas en inglés) ha sido reconocida desde que se realizó la CPRE por primera vez, y muchos estudios han demostrado un riesgo constante que debe equilibrarse con los muchos beneficios de este procedimiento. Esta revisión discutirá la patogenia, la epidemiología, los posibles factores de riesgo y la presentación clínica de la PPCPRE. Además, discutirá en detalle las actualizaciones más recientes de prevención y manejo de PPCPRE.

Palabras clave: lipasa; ERCP; amilasa; pancreatitis aguda; dolor abdominal

¹ Autor Principal

Pancreatitis after ERCP, systematic review of the literatura on a complex problem considered gastroenterological collateral damage

ABSTRACT

Acute pancreatitis is the most common serious complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) resulting in significant morbidity and occasional mortality. Post-ERCP pancreatitis has been recognized since ERCP was first performed, and many studies have shown a consistent risk that must be balanced against the many benefits of this procedure. This review will discuss the pathogenesis, epidemiology, potential risk factors, and clinical presentation of PPCPRE. Moreover, it will discuss in detail the most recent updates of PPCPRE prevention and management.

***Keywords:** lipase; ERCP; amylase; acute pancreatitis; abdominal pain*

Artículo recibido 01 abril 2023

Aceptado para publicación: 15 abril 2023

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en 1968, se ha utilizado como procedimiento diagnóstico y terapéutico para múltiples enfermedades biliares y pancreáticas. La pancreatitis aguda es la complicación grave más frecuente de la CPRE, lo que provoca una morbilidad significativa y una mortalidad ocasional y representa más de 200 millones de dólares en gastos sanitarios al año (Tenner, Baillie , DeWitt , Vege). La pancreatitis posterior a la CPRE (PPCPRE) ha sido reconocida desde que se realizó la CPRE por primera vez, y numerosos estudios durante las décadas siguientes han mostrado un riesgo constante que debe equilibrarse con los muchos beneficios del procedimiento. Esta revisión describirá la patogenia, la epidemiología, los factores de riesgo, la presentación clínica, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la PPCPRE tal como se la conoce en la actualidad.

METODOLOGÍA

Definición y Patogenia

La PPCPRE se definió originalmente como un síndrome clínico de dolor abdominal y amilasa sérica elevada, al menos tres veces el nivel superior de lo normal, que ocurre más de una semana después de la CPRE por cualquier motivo (Tenner, Baillie, DeWitt , Vege - Dumonceau , Andriulli, Elmunzer). Freeman et al. propusieron usar la lipasa como una posible alternativa a la amilasa y definir la pancreatitis clínica como un dolor abdominal nuevo o que empeora (Freeman , Nelson , Sherman). De acuerdo con la clasificación de Atlanta de pancreatitis aguda, que se actualizó en 2012, el diagnóstico de PPCPRE requiere dos de los siguientes criterios: dolor abdominal, lipasa o amilasa sérica al menos tres veces mayor que el nivel superior normal y hallazgos característicos de pancreatitis aguda en tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN) o ecografía transabdominal (Dumonceau, Andriulli , Elmunzer - Banks , Bollen , Dervenis).

Hay dos mecanismos principales por los cuales la CPRE puede causar lesiones y la subsiguiente inflamación pancreática: daño mecánico al conducto pancreático o insulto hidrostático por contraste (Sherman, Lehman - Wong, Tsai. World). Muchos procedimientos de CPRE requieren instrumentación prolongada o repetida del conducto pancreático, lo que puede provocar un traumatismo directo en el

conducto o la ampolla. De manera similar, el uso de electrocauterio puede resultar en una lesión térmica en estas mismas estructuras. Esto puede provocar un edema reactivo después de la CPRE, lo que puede conducir a la obstrucción del conducto pancreático y al deterioro del vaciamiento de las secreciones pancreáticas enzimáticamente activas (Sherman, Lehman -Wong , Tsai).

El papel de los agentes de contraste y la lesión hidrostática del conducto pancreático es controvertido. Puede ocurrir un uso excesivo de contraste durante la CPRE, y el mecanismo por el cual el contraste induce daño al conducto podría ser químico o alérgico, aunque la tasa de PPCPRE no parece diferir según el tipo de contraste utilizado, incluso cuando se compara alto e iso -agentes osmolares (Sherman, Lehman - Wong, Tsai.).

Otros posibles mecanismos como la activación enzimática directa; anomalías genéticas, en particular, deficiencia homocigótica de alfa-1-antitripsina; y también se ha sugerido la siembra bacteriana. Sin embargo, estos parecen contribuir menos que las lesiones mecánicas o inducidas por el contraste (Sherman, Lehman , Wong , Tsai, Tryliskyy , Bryce).

Epidemiología y Factores De Riesgo

La PPCPRE es la complicación más frecuente de la CPRE, con una tasa de incidencia que oscila entre el 2 % y el 5 % (Andriulli, Loperfido, Napolitano - Glomsaker, Hoff, Kvaløy, Søreide, Aabakken, Søreide). Las tasas de pancreatitis grave son notablemente inferiores, por lo general inferiores al 0,5 %. Una revisión sistemática de Kochar et al, que examinó a más de 13.296 pacientes que se sometieron a CPRE sin fármacos profilácticos ni colocación de stent mostró una incidencia global del 9,7 % y una tasa de mortalidad del 0,7 %. También mostró una diferencia menor entre la incidencia en América del Norte (13%) en comparación con Europa (8,4%) y Asia (9,9%) (Kochar, Akshintala, Afghani). Además, otra revisión sistemática realizada por Andriulli et al., que incluyó 21 estudios con 16 855 pacientes, encontró una incidencia de PPCPRE del 3,5 %, de los cuales el 0,4 % de los pacientes tenían pancreatitis grave y una tasa de mortalidad del 0,11 % (Andriulli, Loperfido, Napolitano).

Numerosos factores de riesgo modificables y no modificables han sido implicados en el desarrollo de PPCPRE (Tabla 1). Estos factores de riesgo pueden estar relacionados con el paciente, el endoscopista o el procedimiento (Wong, Tsai, Cheng, Sherman, Watkins, Cotton, Garrow, Gallagher, Romagnuolo, Testoni, Mariani, Giussani). Se ha sugerido que estos factores de riesgo son aditivos, lo que significa

que los pacientes con numerosos factores de riesgo deben evaluarse con precaución, ya que pueden tener un mayor riesgo de PPCPRE. Incluso se ha sugerido que la presencia de uno o más factores de riesgo independientes es motivo suficiente para justificar una estancia de una noche para pacientes post-CPRE (Wong, Tsai, World , Tryliskyy, Bryce).

Tabla 1.

Factores de riesgo de pancreatitis post-CPRE

Evidencia más fuerte	Evidencia más débil o contradictoria
Género femenino	Edad más joven
Historia previa de PPCPRE	Inexperiencia del operador
Historia previa de pancreatitis	Bilirrubina sérica normal
Esfinterotomía endoscópica	CPRE terapéutica (en comparación con la CPRE de diagnóstico)
Disfunción del esfínter de Oddi	uso de ARB
Colocación de stent de conducto pancreático no profiláctico	De fumar
IPMN	Bajo volumen de casos en centros médicos
Inyección de contraste en el conducto pancreático principal	Stent metálico (en comparación con el plástico)
Canulación difícil	Dilatación papilar con balón
	Cálculos biliares retenidos

ARB, bloqueador del receptor de angiotensina; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; IPMN: neoplasia mucinosa papilar intraductal; PPCPRE, pancreatitis post-CPRE

Chen et al. informaron en un metanálisis de 13 estudios que involucraron a 32 381 pacientes post-CPRE que el sexo femenino, la PPCPRE previa, la pancreatitis previa, la esfinterotomía endoscópica, la esfinterotomía precortada, la disfunción del esfínter de Oddi (DEO) y el stent del conducto pancreático no profiláctico están asociados significativamente con un mayor riesgo de PPCPRE (Chen, Wang, Liu). Además, Ding et al. en un metanálisis de 28 estudios en los que participaron 54.889 pacientes, se concluyó que, además de los factores mencionados anteriormente, la neoplasia mucinosa papilar intraductal, la canulación difícil y la inyección en el conducto pancreático principal también se asociaron con un mayor riesgo de PPCPRE (Ding, Zhang, Wang). De hecho, existe cierta controversia acerca de

si la esfinterotomía precortada es un factor de riesgo independiente para la PPCPRE o si los múltiples intentos de canulación con trauma papilar subsiguiente son realmente los culpables. Otros factores de riesgo que también se han informado incluyen edad más joven, falta de experiencia del operador, bilirrubina sérica normal y el uso de CPRE terapéutica (Andriulli, Loperfido, Napolitano , Chen , Wang, Liu , Finkelmeier, Tal, Ajouaou, Filmann , Zeuzem, Waidmann, Albert J, Maitin-Casalis, Neeman, Thomson, Yaghoobi, Pauls, Durkalski).

Hay muchos otros factores de riesgo que se han descrito pero que no se ha demostrado que contribuyan al desarrollo de la PPCPRE. Li et al. en un análisis retrospectivo de 506 pacientes que se sometieron a CPRE, se encontró que el uso de bloqueadores de los receptores de angiotensina, el tabaquismo y la edad más joven eran factores de riesgo independientes para la PPCPRE, mientras que el propofol era un agente sedante seguro para la CPRE y no se asoció con un mayor riesgo de PPCPRE (Li, Tieng, Novak). Testoni et al. demostraron en un estudio prospectivo de 3.635 pacientes que se sometieron a CPRE que el riesgo de PPCPRE no difería entre centros de alto y bajo volumen (3,9% frente a 3,1%) o entre operadores expertos y no expertos (3,8% frente a 5,5%) (Testoni, Mariani, Giussani). Por otro lado, otro estudio prospectivo de procedimientos de CPRE realizados en 28 centros en Francia mostró que el éxito de la CPRE y la morbilidad posterior a la CPRE están relacionados con el nivel de actividad del centro y la experiencia del operador (Vitte, Morfoisse).

Además, Wilcox et al. describieron que la colocación de un stent en el conducto biliar era un factor de riesgo independiente para la PPCPRE mientras se realizaba una esfinterotomía antes de colocar el stent, y las características del stent no tenían asociación (Wilcox, Phadnis, Varadarajulu). Sin embargo, otro análisis retrospectivo de 544 pacientes que se sometieron a CPRE por obstrucción biliar maligna encontró que la frecuencia de PPCPRE fue significativamente mayor con la colocación de un stent metálico en comparación con un stent plástico. En este estudio, las tasas de PPCPRE fueron comparables con el uso de stents metálicos cubiertos y descubiertos (Coté, Kumar, Ansstas, Edmundowicz, Jonnalagadda, Mullady, Azar).

La Sociedad Japonesa de Gastroenterología considera como factores de riesgo para PPCPRE: DEO, sexo femenino, antecedentes de pancreatitis, procedimientos de precorte e inyección de contraste del conducto pancreático. Por otro lado, la edad joven, la ausencia de dilatación de la vía biliar extrahepática,

la bilirrubina sérica normal, más de cinco intentos de canulación, la esfinterotomía pancreática, la dilatación con balón papilar y los cálculos biliares residuales se consideran factores a los que los médicos deben prestar más atención ante la posibilidad de PPCPRE (Mine, Morizane, Kawaguchi).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Presentación Clínica y Diagnóstico

La presentación de la PPCPRE es idéntica a la pancreatitis aguda de otras etiologías. Los síntomas y signos cardinales incluyen dolor epigástrico, sensibilidad abdominal y amilasa sérica y/o lipasas elevadas. Las pautas de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) de 2014 recomiendan controlar la amilasa o la lipasa sérica de dos a seis horas después del procedimiento en pacientes que tienen síntomas. Los pacientes con valores de amilasa o lipasa inferiores a 1,5 y cuatro veces el límite superior normal, respectivamente, pueden ser dados de alta sin preocuparse por el riesgo de PPCPRE. Sin embargo, puede ser difícil diferenciar la PPCPRE del dolor abdominal transitorio y la amilasa sérica elevada de la distensión intestinal dentro de las 24 horas posteriores a la CPRE (Dumonceau, Andriulli, Elmunzer, Trylisky, Bryce).

Se han sugerido varios criterios de diagnóstico para PPCPRE. Testoni et al. concluyeron que el nivel de amilasa sérica medido cuatro horas después de la esfinterotomía endoscópica era un indicador confiable de PPCPRE. Descubrieron que más de dos tercios de los casos de PPCPRE ocurrieron entre los pacientes cuyo nivel de amilasa a las cuatro horas era más de cinco veces el límite superior normal (Trylisky, Bryce, Testoni, Bagnolo, Caporuscio, Lella). Ito et al. sugirió que un aumento dinámico de la amilasa sérica entre tres y seis horas después del procedimiento puede ser un diagnóstico de PPCPRE. Sugirieron que cuando se observa un nivel de amilasa sérica superior a dos veces el límite superior normal tres horas después de la CPRE, el nivel de amilasa sérica debe repetirse seis horas después del procedimiento. Una caída en el nivel de amilasa sérica a las seis horas después de la CPRE indica una ausencia de PPCPRE (Ito , Fujita, Noda, Kobayashi, Horaguchi, Takasawa, Obana). Un estudio observacional de un solo centro realizado por Amornyotin et al. ha propuesto utilizar la intensidad del dolor de los pacientes en las primeras seis horas después de la CPRE mediante el uso de escalas analógicas visuales como herramienta de diagnóstico para la PPCPRE (Amornyotin, Phasurin, Wongnuch).

Pequeñas series de observación han sugerido otros marcadores bioquímicos alternativos para el diagnóstico de PPCPRE. Entre los marcadores que se demostró que están asociados con la PPCPRE se encuentran el tripsinógeno, el péptido de activación del tripsinógeno, la proteína C reactiva, la elastasa-1 sérica, la velocidad de sedimentación globular, la quemerina y varias interleucinas (IL) como IL-6 e IL-10. 31 - 36).

La gravedad de la PPCPRE se puede clasificar según la duración del ingreso hospitalario y la necesidad de intervención. Se puede dividir en leve, moderada y grave (Tabla 2) (Cotton, Lehman, Vennes). Otra clasificación, la clasificación de Atlanta, se basa en las complicaciones, en particular la insuficiencia orgánica, aunque se utiliza para describir todos los casos de pancreatitis aguda, no solo la PPCPRE (Banks, Bollen, Dervenis). La clasificación de Atlanta, que se revisó en 2012, define la pancreatitis aguda leve como aquella que no implica insuficiencia orgánica, complicaciones locales ni complicaciones sistémicas. Por otro lado, la pancreatitis aguda moderada se define como la insuficiencia orgánica que se resuelve en 48 horas y complicaciones locales o sistémicas que no causan insuficiencia orgánica persistente, mientras que la pancreatitis aguda grave se define como la insuficiencia orgánica persistente única o múltiple > 48 horas. (Tabla 2).

Tabla 2.

Clasificación de gravedad de la pancreatitis aguda

Gravedad	PPE leve	PPCPRE moderada	PPCPRE severa
Nivel de amilasa sérica (>24 horas después de la CPRE)	>3 veces el límite superior de lo normal	>3 veces el límite superior de lo normal	>3 veces el límite superior de lo normal
Admisión separada o extensión de la hospitalización	2-3 días	4-10 días	>10 días
Complicaciones			Pancreatitis hemorrágica, flemón o pseudoquiste
Necesidad de intervención			Requiere drenaje o intervención quirúrgica.

CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; PPCPRE, pancreatitis post-CPRE

Tratamiento

Como no todos los pacientes con dolor abdominal y niveles elevados de amilasa o lipasa después de la

CPRE tienen PPCPRE, esto dificulta que los médicos identifiquen a los pacientes con PPCPRE y, por lo tanto, dificulta el inicio del tratamiento en las primeras etapas de la enfermedad. El manejo de la PPCPRE es similar a la pancreatitis aguda de otras etiologías, que es principalmente de apoyo con hidratación agresiva de líquidos por vía intravenosa y control del dolor (Sahakian, Buxbaum, Van Dam, Gardner, Vege, Chari). La reanimación temprana y agresiva con líquidos parece disminuir el riesgo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica e insuficiencia orgánica (Sahakian, Buxbaum, Van Dam, Wu, Hwang, Gardner). Wu et al. propuso que Ringer lactato, que es un líquido con un pH más equilibrado, puede tener menos probabilidades de estimular los mediadores inflamatorios que funcionan mejor en un ambiente ácido (Anwer, Asghar, Rahman).

La vigilancia estrecha de signos y síntomas de disfunción orgánica es fundamental, ya que una PPCPRE leve a veces puede convertirse en una enfermedad necrotizante potencialmente mortal. Además, la identificación temprana de pacientes con PPCPRE grave es crucial, ya que estos pacientes pueden requerir manejo en la unidad de cuidados intensivos. La nutrición y el manejo multidisciplinario de complicaciones como la necrosis y los abscesos son fundamentales (Sahakian, Buxbaum, Van Dam).

Prevención

Dado que la pancreatitis todavía se considera el efecto secundario grave más común de la CPRE, lo que resulta en una morbilidad y mortalidad significativas, se estudiaron ampliamente las medidas preventivas y profilácticas. Aquí resumimos los datos más recientes sobre cómo prevenir la PPCPRE.

Selección De Pacientes

La selección cuidadosa de los pacientes para someterse a CPRE o no sigue siendo la estrategia de prevención más importante. La colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP) y la ecografía endoscópica (EE) proporcionan imágenes de alta precisión del sistema pancreaticobiliar que pueden eliminar la necesidad de una CPRE (Wong, Tsai). La USE tiene una sensibilidad del 89,5 %, una especificidad del 96,5 % y un valor predictivo positivo del 91,9 % en el diagnóstico de obstrucción biliar en comparación con la CPRE como estándar de oro. En general, se recomienda proceder con la CPRE solo después de una USE negativa y una sospecha persistente de conducto biliar obstruido para minimizar este tipo de procedimiento invasivo (Anwer, Asghar, Rahman). En el ensayo EPIDEO, no se encontró que la CPRE con manometría y esfinterotomía reduzca la discapacidad debida al dolor

abdominal después de la colecistectomía, muy probablemente debido a la disfunción del esfínter de Odi (DEO), que afectó fuertemente la indicación de la CPRE en dichos pacientes (Cotton, Durkalski, Romagnuolo). Por tanto, el uso de la CPRE se está convirtiendo en un procedimiento exclusivamente terapéutico, ya que existen pruebas diagnósticas menos invasivas, pero casi precisas.

Estratificación Del Riesgo

Los factores de riesgo relacionados con el paciente y el procedimiento se describen en la Tabla.1. Se encontró que estos factores de riesgo son independientes según el análisis multivariante y pueden aumentar la tasa de PPCPRE sinérgicamente con un efecto acumulativo (Wong, Tsai). Se cree que el riesgo más alto de PPCPRE (>40 %) se encontró en mujeres con DEO, nivel de bilirrubina sérica normal y canulación biliar difícil (Freeman, DiSario, Nelson). Por otro lado, se cree que algunas características clínicas reducen el riesgo de PPCPRE. La pancreatitis crónica puede disminuir el riesgo de desarrollar PPCPRE debido a la fibrosis, atrofia y reducción de la actividad enzimática de las glándulas. Además, la edad también afectaría la función pancreática y disminuiría el riesgo de PPCPRE. Además, las intervenciones biliares con esfinterotomía biliar previa disminuirían el riesgo, ya que separarían los orificios biliar y pancreático con menos riesgo de traumatismo en el conducto pancreático (Freeman, DiSario, Nelson). Finalmente, la presencia de obstrucción biliar maligna por cáncer de páncreas no se asoció a una PPCPRE. Esto se debe a que el conducto pancreático ya está bloqueado y ya existe un daño ductal y parenquimatoso significativo (Banerjee, Hilden, Baron, Adler).

Se sugirió un sistema de puntuación de cabecera para estimar el riesgo de desarrollar PPCPRE, que incluye dolor durante el procedimiento (4 puntos), canulación del conducto pancreático (3 puntos), PPCPRE anterior (2 puntos) y el número de intentos de canulación (1 - 4 puntos según el número de intentos). Una puntuación total de 1 a 4 puntos se asocia con un riesgo bajo de pancreatitis (<2 %), una puntuación de 5 a 8 puntos tiene un riesgo intermedio (7%) y una puntuación de 9 o más se asocia con un riesgo alto (28%) (Friedland, Soetikno, Vandervoort, Montes, Tham, Carr-Locke).

Técnicas Endoscópicas

Se pueden usar varias técnicas y enfoques para disminuir la probabilidad de desarrollar PPCPRE, incluido el uso cuidadoso de la corriente de electrocauterio durante la esfinterotomía, la colocación

profiláctica de stent pancreático (PPS) en pacientes que tienen un alto riesgo de desarrollar PPCPRE y técnicas guiadas por alambre, para canulación biliar profunda.

Electrocauterio: la aplicación de corriente electroquirúrgica durante la esfinterotomía biliar o pancreática puede contribuir a causar PPCPRE a través de una lesión térmica (Wong, Tsai). El riesgo de PPCPRE puede verse influenciado por el tipo de electrocauterio utilizado para la esfinterotomía. Sin embargo, los estudios han llegado a conclusiones variables. En ciertos estudios, se ha demostrado que la corriente de corte pura reduce la incidencia de PPCPRE en comparación con las corrientes de corte combinadas (3,5 % frente a 12 %) (Elta, Barnett, Wille, Brown, Chey, Scheiman). Otros estudios sugirieron menos riesgo con bipolar en comparación con el electrocauterio monopolar estándar (0% frente a 12%) (Siegel, Veerappan, Tucker). Sin embargo, se incluyeron cuatro ensayos en un metaanálisis con un total de 804 pacientes para comparar la corriente de corte pura con la corriente combinada como técnica para la esfinterotomía, con la conclusión de que no hubo diferencias significativas en la incidencia de PPCPRE (Verma, Kapadia, Adler). Algunos endoscopistas prefieren comenzar la esfinterotomía con una corriente de corte pura y terminarla con una corriente combinada. Sin embargo, los estudios no pudieron probar su eficacia para disminuir la incidencia de PPCPRE (Verma, Kapadia, Adler, Pasricha). Además, no se encontró que la intensidad variable automática de la corriente y la mezcla de corriente según la resistencia del tejido disminuyera el riesgo de PPCPRE (Perini, Sadurski, Cotton, Patel, Hawes, Cunningham).

Stent pancreático: los pacientes que tienen un alto riesgo de PPCPRE pueden beneficiarse del stent. Se supone que reduce la presión pancreática intraductal del edema papilar y la estenosis (Donnellan, Byrne). En un metaanálisis de 14 estudios, la colocación del stent se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la PPCPRE (RR = 0,39) (Mazaki, Mado, Masuda, Shiono). Otro metaanálisis informó una disminución en las probabilidades de PPCPRE con PPS (OR = 0,22) (Choudhary, Bechtold, Arif). También se demostró que el stent disminuye la incidencia y la probabilidad de pancreatitis grave y necrosante (Mazaki, Mado, Masuda, Shiono, Choudhary, Bechtold, Arif).

A pesar de sus beneficios, el stent no está exento de riesgos y tiene sus propias complicaciones potenciales, como migración del stent, colangitis o colecistitis, sangrado, infección, oclusión y perforación, que pueden ocurrir hasta en un 4,4% de los casos (Mazaki, Masuda, Takayama). Un

metaanálisis reciente incluyó seis ensayos controlados aleatorios (ECA) y concluyó que el stent pancreático de 5 Fr es superior al stent pancreático de 3 Fr en la prevención de la PPCPRE. El diámetro del stent fue mucho más importante en la prevención que el tipo de stent o la presencia de pestañas (Afghani, Akshintala, Khashab). Otro estudio reveló una superioridad de los stents de 3 cm en comparación con los de 5 cm (Fujisawa, Kagawa, Ochiai). En conclusión, los stents de 5 Fr y 3 cm se asocian con el menor riesgo de PPCPRE en comparación con otras longitudes y diámetros.

Técnicas de canulación: se cree que las intervenciones que pueden mejorar la eficiencia de la canulación y limitar la inyección de contraste en el páncreas reducen el riesgo de PPCPRE. Un metaanálisis de Cochrane de 12 ECA con 3450 pacientes encontró que la incidencia de PPCPRE fue menor en el grupo de canulación guiada por alambre (3,5 %) en comparación con la técnica de canulación asistida por contraste (6,7 %) y que las tasas de canulación primaria también fueron más altas (84 % vs 77%, RR = 1,07). Sin embargo, la canulación guiada por alambre puede no prevenir la PPCPRE en pacientes con sospecha de disfunción de DEO y canulación no intencional con alambre guía del conducto pancreático (Tse, Yuan, Moayyedi, Leontiadis). Otro metaanálisis mostró que la canulación con guía se asoció con tasas más bajas de PPCPRE (0 %-3 %) en comparación con el método estándar de inyección de contraste (4 %-12 %) y mayores tasas de canulación primaria en comparación con el método estándar (OR = 2,05) (Cennamo, Fuccio, Zagari).

Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar el beneficio protector de la canulación guiada por alambre (Kawakami, Maguchi, Mukai, Kobayashi, Fujita, Imaizumi). Además, un estudio reveló que la inserción accidental de una guía en el conducto pancreático o en un conducto biliar común pequeño (<9 mm de diámetro) puede ser un factor de riesgo de PPCPRE (Mariani, Giussani, Di Leo, Testoni, Testoni). Ocasionalmente, el enfoque de doble alambre se usa cuando los intentos iniciales de canulación dan como resultado que el alambre pase accidentalmente al páncreas. El alambre se deja en el conducto pancreático para que enderece el canal común, obstruya parcialmente el orificio pancreático y proporcione una referencia fluoroscópica para el acceso biliar subsiguiente. Desafortunadamente, el uso de la técnica de doble guía no condujo a una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de PPCPRE. Las personas con estenosis biliar maligna y otras anomalías anatómicas tenían más probabilidades de beneficiarse de la canulación con doble guía (Nakai, Isayama, Sasahira). La

perforación del conducto pancreático es, con mucho, el riesgo más importante cuando se utilizan canulaciones guiadas por alambre.

Hidratación Intravenosa con Ringer Lactato

La Sociedad Estadounidense de Endoscopia Gastrointestinal recomienda el uso de hidratación intravenosa periprocedimiento con Ringer lactato para reducir el riesgo de PPCPRE (Chandrasekhara, Khashab, Muthusamy). Un metaanálisis de nueve ECA que incluyó a 2094 pacientes concluyó que la hidratación agresiva con Ringer lactato disminuye la incidencia de PPCPRE en un 56 % en comparación con la hidratación estándar. Además, reduce la duración de la estancia en un día, sin diferencias significativas en las complicaciones por sobrecarga de líquidos (Radadiya, Devani, Arora, Charilaou, Brahmhatt, Young, Reddy). Una estrategia de hidratación agresiva con una tasa inicial de líquidos de 3 cc/kg/hora durante el procedimiento y un bolo de 20 cc/kg inmediatamente después del procedimiento, además de 3 cc/kg/hora durante ocho horas después del procedimiento, parece una buena tasa de líquidos como es evidente entre los estudios en los que se prefiere la hidratación agresiva (Wu, Hwang, Gardner, Radadiya, Devani, Arora, Charilaou, Brahmhatt, Young, Reddy).

Quimioprevención

Se han estudiado varias clases de medicamentos para prevenir la PPCPRE, incluidos los medicamentos antiinflamatorios, los inhibidores de la proteasa, las enzimas pancreáticas, los medicamentos que disminuyen la presión del esfínter de Oddi, los antibióticos, los antioxidantes y las antimetabolitos. Se ha demostrado que solo los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) administrados por vía rectal disminuyen la incidencia.

Fármacos antiinflamatorios: se cree que el mecanismo de los AINE está relacionado con su potencia para inhibir la fosfolipasa A2, que parece desempeñar un papel importante en el inicio de la cascada inflamatoria que conduce a la pancreatitis. Se encontró que la indometacina, seguida del diclofenaco, eran los inhibidores más potentes de la fosfolipasa A2 (Mäkelä, Kuusi, Schröder). Según un metaanálisis de 17 ECA, la incidencia de PPCPRE se redujo significativamente con el uso de diclofenaco o indometacina, e incluso fueron superiores a los stents del conducto pancreático para prevenir la PPCPRE. Sin embargo, la indometacina o el diclofenaco administrados por otras vías no fueron tan efectivos como la vía rectal, ya que tiene una mayor biodisponibilidad en comparación con otras vías,

con un importante metabolismo de primer paso y niveles plasmáticos máximos más altos. La eficacia de la indometacina y el diclofenaco fue similar en general, ya sea que se administren antes o después del procedimiento o en pacientes de riesgo promedio o alto. No obstante, solo en pacientes de alto riesgo, la administración de indometacina antes del procedimiento fue más eficaz para reducir el riesgo de PPCPRE en comparación con la administración posterior al procedimiento (Patai, Solymosi, Mohácsi, Patai, Andriulli, Leandro, Federici, Ippolito, Forlano, Iacobellis, Annese).

Los glucocorticoides se han estudiado debido a su potente efecto antiinflamatorio. Los resultados de un metaanálisis de seis ECA que investigaron el uso de corticosteroides intravenosos u orales mostraron que los corticosteroides profilácticos no tuvieron ningún beneficio en la reducción de la PPCPRE (Wang, Xiao, Xu). Además, se ha descubierto que la IL-10 reduce la gravedad de la pancreatitis aguda en modelos animales debido a sus efectos antiinflamatorios. Un estudio que incluyó a 144 pacientes encontró que una sola dosis intravenosa administrada 30 minutos antes de la CPRE redujo el riesgo de pancreatitis (Katsinelos, Fasoulas, Paroutoglou). Sin embargo, otros dos ensayos controlados con un total de 505 pacientes no lograron mostrar ningún beneficio asociado (Chen, Fan, Wang, Kubiliun, Adams, Akshintala). También se estudió el alopurinol y se descubrió que inhibía la producción de radicales derivados del oxígeno. Según dos metaanálisis de 10 ECA, el alopurinol no fue eficaz para reducir la PPCPRE (Sotoudehmanesh, Eloubeidi, Asgari, Farsinejad, Khatibian, Tomoda, Kato, Ueki). Inhibidores de la proteasa: también se han investigado los inhibidores de la proteasa, como nafamostat, gabexato y ulinastatina, ya que se cree que la proteasa contribuye a la patogenia de la PPCPRE. Los estudios han mostrado resultados mixtos, ya que algunos mostraron una reducción de la incidencia de PPCPRE, mientras que otros no mostraron ningún beneficio, especialmente en pacientes con alto riesgo. Un metaanálisis de 18 estudios no encontró ninguna evidencia para respaldar el uso de inhibidores de la proteasa para disminuir la incidencia de PPCPRE (Tomoda, Kato, Ueki). Sin embargo, un estudio más reciente concluyó que, a diferencia del gabexato y la ulinastatina, una combinación de AINE y nafamostat puede disminuir la incidencia de PPCPRE (Yuhara, Ogawa, Kawaguchi, Igarashi, Shimosegawa, Mine).

Ha habido controversia sobre el uso de heparina profiláctica en la prevención de la PPCPRE; sin embargo, un metanálisis de cuatro estudios no demostró ningún beneficio asociado (Li, Cao, Chen, Wu).

El aumento de la concentración de calcio en el sistema endocrino pancreático juega un papel central en el inicio de la activación de la proteasa intracelular, un paso crítico en la pancreatitis aguda. Y como el magnesio puede actuar como un antagonista del calcio que inhibe la señalización del calcio, los investigadores están investigando si el sulfato de magnesio intravenoso se puede usar para prevenir la PPCPRE (Fluhr, Mayerle, Weber).

Otros inhibidores de las enzimas pancreáticas: La eficacia de la somatostatina se ha estudiado en múltiples ensayos con varias conclusiones. Un metaanálisis de nueve estudios concluyó que la administración de somatostatina a corto plazo (6 horas) y a largo plazo (12 horas) fue ineficaz para prevenir la PPCPRE (Andriulli, Leandro, Federici, Ippolito, Forlano, Iacobellis, Annese). Otro metaanálisis no mostró ningún beneficio de la somatostatina cuando se administró como una infusión a corto plazo, pero fue eficaz cuando se administró como un bolo único o como una infusión a más largo plazo (Qin, Lei, Xing, Shi). Otro metaanálisis reciente confirmó la eficacia de la somatostatina en la profilaxis de la PPCPRE como infusión a largo plazo (Wang, Xiao, Xu). En comparación con la somatostatina sola, una combinación de diclofenaco y somatostatina fue más eficaz para prevenir el desarrollo de la PPCPRE (Katsinelos, Fasoulas, Paroutoglou). Sin embargo, a partir de ahora, la somatostatina y la octreotida aún no se recomiendan oficialmente para su uso en la prevención de la PPCPRE. Por otro lado, se estudió la calcitonina y no se encontró que afectara la incidencia de PPCPRE (Odes, Novis, Barbezat, Bank).

Reducción de la presión del esfínter de Oddi: se descubrió que la nitroglicerina reduce la presión del esfínter de Oddi, ya que inhibe la contracción de los músculos lisos, aliviando el esfínter y también mejora el flujo sanguíneo al páncreas (Kaffes, Bourke, Ding, Alrubaie, Kwan, Williams). Los estudios iniciales encontraron que la nitroglicerina puede disminuir la incidencia de PPCPRE en comparación con el placebo (Sudhindran, Bromwich, Edwards, Moretó, Zaballa, Casado). Por otro lado, estudios posteriores no lograron mostrar ningún beneficio asociado (Beauchant, Ingrand, Favriel, Nøjgaard, Hornum, Elkjaer). Sin embargo, un metaanálisis realizado en 2010 mostró que la nitroglicerina puede disminuir la incidencia de PPCPRE (Chen, Fan, Wang). La combinación de nitroglicerina con AINE proporcionó más beneficios que cualquiera de ellos solo (Tomoda, Kato, Ueki). Aunque hay poca

evidencia para respaldar la eficacia del nitrato, todavía puede ser una opción profiláctica potencial en aquellos que están contraindicados para los AINE.

La secretina aumenta la secreción pancreática y relaja el esfínter de Oddi, y se ha descubierto que reduce la incidencia de pancreatitis (8,7 % frente a 15,1 %) en pacientes que se han sometido a una esfínterotomía biliar (Jowell, Branch, Fein). Por otro lado, la toxina botulínica, la lidocaína, el inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 y la nifedipina no demostraron ser útiles (Cooper, Slivka, Wehrmann).

Antibióticos: un estudio prospectivo de 321 pacientes encontró que 2 g de ceftazidima 30 minutos antes de la CPRE pueden reducir significativamente la incidencia de PPCPRE. Estos resultados sugieren que las bacterias podrían contribuir a la patogenia de la PPCPRE. Por lo tanto, la profilaxis antibiótica se puede recomendar de forma rutinaria antes de la CPRE, pero aún necesita más investigaciones (Räty).

Antioxidantes y antimetabolitos: el betacaroteno se estudió en un ensayo doble ciego, que no mostró diferencias en la incidencia de pancreatitis entre el grupo de tratamiento y el grupo de placebo. Sin embargo, el estudio sugirió un posible efecto protector con respecto a la gravedad de la enfermedad, ya que ningún paciente del grupo de betacaroteno tuvo pancreatitis grave (Lavy, Karban, Suissa, Yassin, Hermesh, Ben-Amotz). Un metaanálisis reciente que incluyó 11 ECA estudió los beneficios de la N-acetilcisteína, el selenito, el betacaroteno, el alopurinol y la pentoxifilina en la prevención de la PPCPRE y concluyó que los suplementos antioxidantes no tienen un efecto beneficioso en la reducción de la incidencia de la PPCPRE (Gu, Wei, Yin). Por otro lado, un estudio prospectivo de casos y controles de 160 pacientes concluyó que el 5-FU agregado al diatrizoato de meglumina puede disminuir la incidencia de PPCPRE e hiperamilasemia (Fan, Wang, Li).

CONCLUSIONES

La pancreatitis aguda es una complicación común de la CPRE y provoca una morbilidad significativa y una mortalidad ocasional. El riesgo de esta complicación debe sopesarse frente al beneficio de realizar este procedimiento. Se han identificado numerosos factores de riesgo para esta complicación y deben tenerse en cuenta antes de realizar este procedimiento. El diagnóstico de PPCPRE puede establecerse utilizando datos clínicos, de laboratorio y radiográficos, aunque se han propuesto varios criterios diagnósticos. Sin embargo, esta complicación puede ser difícil de detectar debido a la variabilidad de su

presentación. Cuando se sospeche, el tratamiento debe comenzar de inmediato con una estrecha vigilancia del deterioro. La PPCPRE se puede prevenir con una cuidadosa selección de pacientes, estratificación del riesgo, técnicas de endoscopia y medicamentos acorde.

REFERENCIAS

- American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:1400–1415.
- Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. *Gastrointest Endosc*. 1991; 37:383–393.
- Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. *Endoscopy*. 2014; 46:799–815.
- Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. *N Engl J Med*. 1996; 335:909–918.
- Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. *Gut*. 2013; 62:102–111.
- ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. Sherman S, Lehman GA. *Pancreas*. 1991; 6:350–367.
- Prevention of post-ERCP pancreatitis. Donnellan F, Byrne MF. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012:796751.
- Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. Freeman ML, Guda NM. *Gastrointest Endosc*. 2004; 59:845–864.
- Prevention of post-ERCP pancreatitis. Wong LL, Tsai HH. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5:1–10.
- Post-ERCP pancreatitis: pathophysiology, early identification and risk stratification. Tryliskyy Y, Bryce GJ. *Adv Clin Exp Med*. 2018; 27:149–154.
- Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:1781–1788.

Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. Chen JJ, Wang XM, Liu XQ, et al. *Eur J Med Res*. 2014; 19:26.

Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, et al. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:139–147.

Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Ding X, Zhang F, Wang Y. *Surgeon*. 2015; 13:218–229.

ERCP in elderly patients: increased risk of sedation adverse events but low frequency of post-ERCP pancreatitis. Finkelmeier F, Tal A, Ajouaou M, Filmann N, Zeuzem S, Waidmann O, Albert J. *Gastrointest Endosc*. 2015; 82:1051–1059.

Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81:143–149.

Protective effect of advanced age on post-ERCP pancreatitis and unplanned hospitalisation. Maitin-Casalis N, Neeman T, Thomson A. *Intern Med J*. 2015; 45:1020–1025.

Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction undergoing biliary or dual sphincterotomy: results from the EPIDEO prospective multicenter randomized sham-controlled study. Yaghoobi M, Pauls Q, Durkalski V, et al. *Endoscopy*. 2015; 47:884–890.

Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, Lehman GA. *Gastrointest Endosc*. 2007; 65:385–393.

Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Glomsaker T, Hoff G, Kvaløy JT, Søreide K, Aabakken L, Søreide JA. *Br J Surg*. 2013; 100:373–380.

Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70:80–88.

Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. Testoni PA, Mariani A, Giussani A, et al. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:1753–1761.

Effects of medications on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Li N, Tieng A, Novak S, et al. *Pancreatology*. 2010; 10:238–242.

Evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures performed in general hospitals in France. Vitte RL, Morfoisse JJ. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007; 31:740–749.

Biliary stent placement is associated with post-ERCP pancreatitis. Wilcox CM, Phadnis M, Varadarajulu S. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72:546–550.

Risk of post-ERCP pancreatitis with placement of self-expandable metallic stents. Coté GA, Kumar N, Anstas M, Edmundowicz SA, Jonnalagadda S, Mullady DK, Azar RR. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72:748–754.

Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis. Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, et al. *J Gastroenterol*. 2017; 52:1013–1022.

Serum amylase measured four hours after endoscopic sphincterotomy is a reliable predictor of postprocedure pancreatitis. Testoni PA, Bagnolo F, Caporuscio S, Lella F. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:1235–1241.

Relationship between post-ERCP pancreatitis and the change of serum amylase level after the procedure. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi J, Takasawa O, Obana T. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:3855–3860.