

Pancreatitis post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica mediante el empleo de prótesis pancreáticas

GUSTAVO PÉREZ ÁLVAREZ Y ADOLFO PARRA BLANCO

Departamento de Aparato Digestivo. Sección de Endoscopia. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

La pancreatitis aguda como consecuencia de la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una complicación relativamente frecuente. Tras numerosos intentos para el empleo de fármacos en su profilaxis, el sistema mecánico, mediante el empleo de prótesis intrapancreáticas, se ha revelado como el método más eficaz en pacientes de alto riesgo. La detección de dicho estrato de pacientes y el conocimiento de la técnica y sus complicaciones resultan esenciales a la hora de indicar su colocación.

Epidemiología y fisiopatología

La pancreatitis aguda es la complicación más frecuente de la CPRE, con rangos de frecuencia según las series de entre el 2 y el 9% en pacientes no seleccionados y hasta el 40% en grupos de alto riesgo¹⁻⁶, siendo la frecuencia de casos graves entre el 0,3 y el 0,6%^{2,3}. Se estima que esta complicación pueda causar en EE.UU. alrededor de 250 fallecimientos al año en 2.500 casos de pancreatitis grave post-CPRE. La probabilidad de esta complicación no es homogénea, su incidencia varía en función de las características del paciente, el operador y el procedimiento. Se ha observado, además, un efecto sinérgico en los diferentes factores de riesgo, siendo posible predecir el desarrollo de esta complicación hasta en la mitad de los pacientes que cumplen varios de estos factores.

La pancreatitis aguda asociada a CPRE se define según criterios de consenso⁶ como una elevación enzimática tres veces sobre el valor máximo y asociada a dolor típico *de novo*, o incrementando el previo de forma significativa, más de 24 horas tras el procedimiento y que justifica prolongar el ingreso 2-3 días (leve), entre 4 y 10 días (moderada), o bien más de 10 días, o desarrolle necrosis, pseudoquistes o necesidad de intervención quirúrgica (grave).

Los mecanismos propuestos que desencadenan esta complicación son múltiples^{7,8}. Puede haber un daño mecánico, causado por edema del conducto pancreático y de la papila debido a la instrumentación y manipulación de la vía. El daño químico o alérgico se asocia a la inyección de contrastes, que también pueden ejercer un daño hidrostático por el aumento de la presión ductal. El daño térmico, ejercido por la corriente aplicada durante la esfinterotomía, y la infección de la vía pancreática principalmente por bacterias del tracto digestivo, son otros de los posibles mecanismos.

El bloqueo de la secreción acinar parece ser, según modelos experimentales, el evento inicial a nivel celular, independientemente del mecanismo, con la consiguiente acumulación granular y posterior fusión vacuolar. A nivel molecular, una vez

Puntos clave

- La pancreatitis aguda es la complicación más frecuente de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), con una frecuencia de hasta el 50% en pacientes con varios factores de riesgo.
- Es esencial identificar aquellos pacientes y procedimientos con alta probabilidad de pancreatitis post-CPRE para estratificar el riesgo y decidir la colocación de una prótesis pancreática.
- La elección correcta de la prótesis ha de tener en cuenta el calibre, la longitud, la forma y el material adaptados a las características de cada vía pancreática.
- Unas adecuadas indicación y técnica consiguen disminuir el riesgo de pancreatitis hasta niveles basales y resulta coste-efectiva, en un nivel de beneficio no alcanzado con ninguna estrategia farmacológica.
- Evitar una CPRE innecesaria apoyándose en otras técnicas diagnósticas es el primer paso para evitar una pancreatitis aguda post-CPRE.

sufridos estos cambios, el desencadenante sería la activación de la tripsina y toda su vía enzimática, con la consiguiente autodigestión tisular.

Factores de riesgo

La identificación de un escenario de alto riesgo para esta complicación parece, sin lugar a dudas, y según los múltiples estudios realizados en los últimos años, el principal punto para la prevención de la pancreatitis post-CPRE, lo cual incluye principalmente las características del paciente⁹, pero también los factores relacionados con el procedimiento y el operador. En la tabla 1 resumimos los principales factores de riesgo según las series más amplias publicadas. Como relatamos anteriormente, estos factores de riesgo parecen tener un efecto acumulativo y probablemente de sinergia en el incremento del riesgo relativo de pancreatitis aguda, dándose los episodios más graves de la misma en situaciones donde convergen varios factores de riesgo, por lo que conviene tener en cuenta todos los grupos que pasamos a describir¹⁰⁻¹². Por el momento no existe un consenso acerca del peso de cada uno de los factores ni un sistema de puntuación (*scoring*) adecuado para decidir cuándo colocar una prótesis.

Características del paciente

El sexo femenino y la edad menor de 60 años se han asociado en la mayoría de estos estudios con un mayor riesgo¹⁻⁶. La sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, independientemente del tipo y de la existencia o no de hipertensión en la manometría, se asocia a riesgos mayores con una *odds ratio* (OR) en torno a 4, se haga o no manometría durante el procedimiento^{13,14}. Episodios previos de pancreatitis post-CPRE, así como pancreatitis agudas recidivantes, se asocian también a una mayor incidencia. La presencia de pancreatitis crónica se ha observado como un factor protector,

por lo que su ausencia se relaciona con mayor riesgo. La ausencia de coledocolitiasis y niveles séricos de bilirrubina normales podrían ser posibles factores de riesgo, pero sin evidencia suficiente en análisis multivariantes y metaanálisis. El diámetro pequeño de la vía biliar principal (menor de 5 mm medido desde los 2 cm de la papila) no se asocia a un mayor riesgo.

Características del procedimiento

Por lo general una canulación difícil o fallida entraña un mayor riesgo de complicación en forma de pancreatitis. El número de intentos de acceso no está claramente definido, si bien se ha observado un aumento significativo de pancreatitis a partir de 5 intentos¹⁵. La hiperpresión y el daño químico parecen estar en la base de un mayor riesgo debido a la inyección en la vía pancreática. En algunos estudios parece haber mayor riesgo ya desde la primera inyección de contraste²⁻⁵, e incrementarse éste a mayor número de inyecciones, por lo que parece recomendable evitarlo en la medida de lo posible empleando guías para localizar su trayecto. El signo radiológico de acinarización no parece alcanzar la suficiente significación estadística en el análisis multivariante, si bien hay que tenerlo en cuenta. Una situación especial al respecto se da durante la realización de manometría del esfínter de Oddi, en la que el empleo de catéteres de medición con aspiración continua ha disminuido la incidencia de pancreatitis. La esfinterotomía pancreática es otro factor de riesgo (incidencia de hasta el 29%), tanto si se realiza sobre la papila menor como sobre la mayor, y un acceso por precorte a la vía biliopancreática aumenta el riesgo si éste se realiza desde el orificio, pero no parece haber un riesgo claro si el precorte se inicia por encima del mismo o se realiza fistulotomía. La dilatación por balón como alternativa a la esfinterotomía sobre una papila intacta y la realización de ampulectomía son otros procedimientos de alto riesgo. El tipo de corriente utilizada no parece claramente asociado a un mayor riesgo (aunque se recomienda emplear baja potencia

Tabla 1. Estratificación de factores de riesgo para pancreatitis post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en estudios epidemiológicos con más de 500 pacientes

Definidos MV/MA	Posibles UV/MVA	Poco probables UVI/MVns
Sexo femenino	Ausencia de coledocolitiasis	Diámetro pequeño de vía biliar principal
Edad (al menos < 60 años)	Bilirrubina sérica normal	Divertículo periampular
Sospecha de disfunción del esfínter de Oddi	Ausencia de pancreatitis crónica	Alergia a medios de contraste
PA post-CPRE previa	Citología pancreática por cepillado	CPRE fallida previa
Pancreatitis recurrente	Acinarización radiológica	Procedimiento terapéutico frente a diagnóstico
Inyección en conducto pancreático	Dolor durante la CPRE	Inyección intramural de contraste
Esfinterotomía pancreática (<i>maior</i> o <i>minor</i>)	Volumen bajo de procedimientos	Esfinterotomía biliar
Dilatación por balón de esfínter biliar intacto	Participación de endoscopista en formación	Manometría del esfínter de Oddi con catéter de aspiración
Canulación difícil o fallida		
Precorte		
Ampulectomía		

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; MA: metaanálisis; MV: análisis multivariante; UV: análisis univariante; MVA: multivariante en estudios aislados; MVns: multivariante no significativo; PA: pancreatitis aguda; UVI: análisis univariante inconsistente. Adaptada de Freeman¹¹.

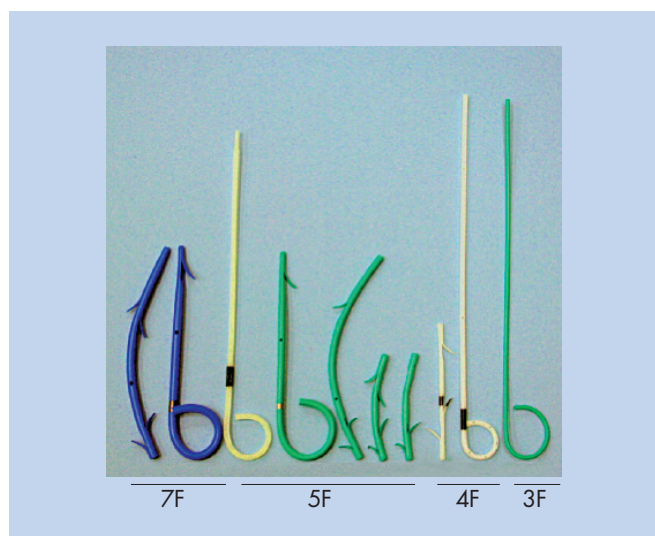


Figura 1. Comparativa de diferentes modelos de prótesis pancreáticas en cuanto a tamaño, calibre, forma, presencia de pestañas y material. Obsérvese a la izquierda las clásicas de 7F y 5 cm con cuerpo rígido de polietileno (Cook Endoscopy) respecto a las de menor calibre, ya sea de compuesto plástico blando (4F de Hobbs Medical) o de polietileno (3F Cook Endoscopy). Imagen cortesía del Dr. Martin L. Freeman.

o corte puro, al menos al inicio de la esfinterotomía), así como tampoco el tipo de esfinterotomo empleado, según un estudio reciente¹⁶.

Características del operador

La correlación entre la experiencia del operador y las complicaciones generales de una CPRE parece bien demostrada²⁻⁵. Sin embargo, el volumen de CPRE realizadas, así como la media de esfinterotomías en un determinado tiempo, no muestran una correlación significativa en estudios multivariantes o metaanálisis, aunque sí en modelos univariantes², por lo que parece recomendable lógicamente que procedimientos de alto riesgo sean realizados por endoscopistas más expertos⁵. Los mismos resultados se han encontrado cuando se analiza la involucración de un endoscopista en formación en el procedimiento.

Tipos de prótesis

El mecanismo por el cual las prótesis pancreáticas evitan la pancreatitis tras CPRE no está bien definido, pero parece lógico que el efecto se deba principalmente a que facilitan un buen drenaje enzimático del conducto. Un punto clave en la ventaja de esta técnica es el diseño de las prótesis. Parece importante adecuar varias características de las mismas: calibre, longitud, forma y material^{10-12,17}. Un calibre menor de la prótesis se asocia a menor daño ductal, en especial en dispositivos menores de 5F, aunque con una mayor frecuencia de migración espontánea^{17,18} tanto interna como externa y un teórico riesgo de oclusión precoz. Los mejores resultados en la mayoría de estudios se han asociado al empleo de prótesis de 3 y 4F. La longitud también es variable según los modelos (entre 2 y 11 cm), teniendo en cuenta que a mayor longitud, menor probabilidad de migración interna, pero que no en todos los casos es posible una inserción profunda de la guía para la colocación de prótesis largas. El número y distribu-

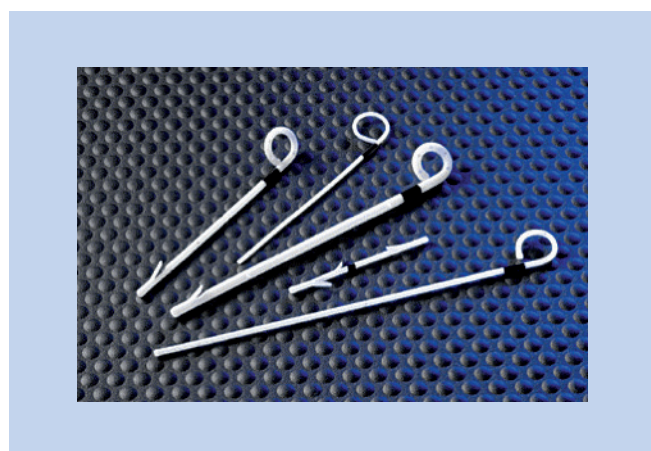


Figura 2. Modelos mejorados de prótesis pancreáticas en compuestos plásticos blandos (Freeman FlexiStent®). Obsérvese las combinaciones de pestaña interna única o inexistente, pigtail externo y bajos diámetros. Fuente: Hobbes Medical Inc.

ción de pestañas se ha relacionado tanto con las tasas de migración interna y externa como con el daño ductal inducido por la prótesis. En modelos con dos pestañas internas el riesgo de daño ductal se incrementa tanto por una posible oclusión de ramas secundarias por éstas, como por un mayor tiempo de permanencia de la prótesis, estando estos modelos, además, confeccionados en materiales más rígidos. Para evitarlo parece ventajoso emplear modelos sin pestaña interna (o única y hecha de materiales blandos) o presencia de *pigtail* externo. En referencia a los materiales, el clásico polietileno empleado en prótesis biliares está dando paso a nuevos compuestos plásticos con una mayor elasticidad y, por tanto, un menor daño ductal. Por tanto, las prótesis más adecuadas parecen ser aquellas que reúnan una combinación óptima de bajo calibre, longitud adaptada a la profundidad de la inserción, baja rigidez y estabilidad intraductal (figs. 1 y 2).

Procedimiento

La técnica de colocación de prótesis pancreáticas no está exenta de cierta dificultad. Su liberación puede realizarse previa o posteriormente a la actuación terapéutica, no habiendo un claro consenso acerca del momento óptimo. Es probable que su inserción precoz previa a la esfinterotomía, y en especial en pacientes con varios factores de riesgo, proteja frente al daño térmico, mecánico e hidrostático, teniendo la ventaja añadida de facilitar canulaciones biliares difíciles¹⁹.

La elección de la guía adecuada es otro punto importante^{10,20}. Para las prótesis de menor calibre es necesario el empleo de guías de hasta 0,018 pulgadas, con algunos modelos de punta de platino modelable para adaptarse a conductos difíciles. Para prótesis de 4F o más se pueden utilizar guías mayores, por lo que se recomienda emplear aquellas con las que estemos más familiarizados. Un nuevo diseño de guía "*loop-tip*" acabada en un lazo de material fino y elástico podría facilitar una inserción más profunda, minimizando el riesgo de insertarse en ramas secundarias. El éxito en el paso de las guías puede modificar también nuestra decisión a la hora de elegir la prótesis, que deberá ser corta si no es posible abordar el cuerpo pancreático.

En cuanto al tiempo que debe permanecer la prótesis, no existe tampoco un consenso claro. Las tasas de dislocación espontánea aumentan progresivamente a medida que disminuye el calibre, siendo hasta del 88% a los 30 días en el caso de las de 3F¹⁸. Hemos de establecer un balance entre el posible daño ductal que supone prolongar la permanencia de la prótesis, el beneficio en la profilaxis de la pancreatitis y la viabilidad de realizar una endoscopia para su extracción en casos necesarios. Parece recomendable una estancia mínima de 24-48 horas y un tiempo medio de una o dos semanas, tras el cual documentaremos por radiografía convencional la expulsión espontánea. En caso de no haberse producido decidiremos su extracción endoscópica o la actitud expectante en función de las características de la prótesis y del paciente. De todos modos, no se recomienda una permanencia mayor al mes^{10,21}.

Resultados en la prevención

En la práctica totalidad de estudios de diferentes diseños, incluidos metaanálisis, el empleo de prótesis pancreáticas en un escenario de alto riesgo ha supuesto un beneficio claro en la disminución porcentual de episodios de pancreatitis aguda (tabla 2)^{2-5,22-24}. En un metaanálisis que incluía varios ensayos clínicos controlados, el porcentaje de pancreatitis post-CPRE fue significativamente menor en el grupo con prótesis frente al grupo control (5,8% frente a 15,5%). Asimismo, el número de episodios graves de pancreatitis por esta técnica (habitualmente en pacientes con riesgos múltiples) se consigue disminuir hasta casi la nulidad. La estrategia de colocación de prótesis en pacientes de alto riesgo ha resultado ser, además, altamente coste-efectiva respecto a no colocar prótesis en ningún caso o en todos, independientemente del riesgo²⁵. En un estudio amplio de reciente publicación (11.497 procedimientos), las menores tasas de complicación se dieron entre aquellos pacientes que recibieron prótesis pancreática (OR 0,69)⁴.

Estos resultados hacen altamente recomendable su utilización en pacientes de alto riesgo, con preferencia respecto a medidas farmacológicas, ninguna de las cuales ha demostrado un claro beneficio²⁶.

Complicaciones

Paradójicamente, el empleo de prótesis para la prevención de la pancreatitis post-CPRE puede ser un factor de riesgo más de desarrollarla. En un estudio sobre 225 pacientes de alto riesgo, la frecuencia de pancreatitis post-CPRE en aquellos con un intento fallido de colocación de prótesis pancreática profiláctica fue del 66,7%, frente al 14,4% en el grupo que recibió la prótesis con éxito²⁰. Parece probable, por tanto, que el intento fallido de colocación de prótesis sea incluso peor que no realizar profilaxis¹⁰.

Cualquier endoscopista que realice una CPRE ha de estar familiarizado con la técnica de colocación de estos dispositivos²⁷. Aunque *a priori* nos encontremos ante un paciente de bajo riesgo, el propio procedimiento (canulación difícil, sobreinyección de contraste, precorte, etc.) puede generar la necesidad y obligatoriedad de colocar una prótesis. De igual modo, ha de estar familiarizado con sus dificultades (paso de diferentes tipos de guías, elección óptima de la prótesis) y complicaciones (perforación, migración interna, rotura de la prótesis y otras).

Estrategias adyuvantes en la prevención

Aunque pueda resultar obvio, la mejor estrategia de prevención de la pancreatitis post-CPRE es no realizar CPRE alguna. Al igual que resulta importante estratificar el riesgo para decidir a qué pacientes colocar una prótesis, es esencial indicar la CPRE en el escenario adecuado. Con el avance reciente de técnicas como la colangio-resonancia magnética y en especial la ultrasonografía endoscópica, la indicación de una CPRE meramente diagnóstica ha de reservarse a casos muy seleccionados, e intentar evitarla siempre en pacientes de alto riesgo.

Globalmente, una vez indicada la CPRE, podemos decir que la adecuada estratificación de los pacientes de riesgo, junto con el control de los factores técnicos, optimizará la estrategia de prevención de la pancreatitis post-CPRE mediante el empleo de prótesis pancreáticas.

Tabla 2. Estudios sobre la eficacia de las prótesis pancreáticas en la prevención de la pancreatitis post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Autor, año	Diseño	n	% PA sin stent	% PA con stent	p
Smithline, 1993	ECC	93	18%	14%	0,299
Sherman, 1996	ECC	93	21%	2%	0,036
Elton, 1998	CCR	194	12,5%	0,7%	< 0,03
Tarnasky, 1998	ECC	80	26%	7%	0,03
Aizawa, 2001	CCR	40	6%	0%	0,11
Fogel, 2002	CCR	436	28,2%	13,5%	< 0,05
Fazel, 2003	ECC	76	28%	5%	< 0,05
Freeman, 2004	CCP	225	66,7%	14,4%	0,06
Catalano, 2004	CCR	103	16,7%	3,3%	0,1
Hookey, 2006	CCR	572	19,3%	8,8%	0,001
Sofuni, 2007	ECC	201	13,6%	3,2%	0,019

CCP: casos y controles prospectivo; CCR: casos y controles retrospectivo; ECC: ensayo clínico controlado; PA: pancreatitis aguda.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

■ Epidemiología

1. 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.
2. 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.
3. ● Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:139-47.
4. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:80-8.
5. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy.* 2007;39:793-801.
6. 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.
7. Akashi R, Kiyozumi T, Tanaka T, Sakurai K, Oda Y, Sagara K. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:50-4.
8. Pezzilli R, Romboli E, Campana D, Corinaldesi R. Mechanisms involved in the onset of post-ERCP pancreatitis. *JOP.* 2002;3:162-8.
9. Elta GH. Temporary prophylactic pancreatic stents: which patients need them? *Gastrointest Endosc.* 2008;67:262-4.
10. ●● Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:845-64.
11. ●● Freeman ML. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1354-65.
12. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy.* 2003;35:830-4.
13. 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.
14. Saad AM, Fogel EL, McHenry L, Watkins JL, Sherman S, Lazzell-Pannell L, et al. Pancreatic duct stent placement prevents post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction but normal manometry results. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:255-61.
15. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:652-6.
16. Lawrence C, Romagnuolo J, Cotton PB, Payne KM, Hawes RH. Post-ERCP pancreatitis rates do not differ between needle-knife and pull-type pancreatic sphincterotomy techniques: a multiendoscopist 13-year experience. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:1271-5.
17. Rashdan A, Fogel EL, McHenry L Jr, Sherman S, Temkit M, Lehman GA. Improved stent characteristics for prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:322-9.
18. Lawrence C, Cotton PB, Romagnuolo J, Payne KM, Rawls E, Hawes RH. Small prophylactic pancreatic duct stents: an assessment of spontaneous passage and stent-induced ductal abnormalities. *Endoscopy.* 2007;39:1082-5.
19. Goldberg E, Titus M, Haluszka O, Darwin P. Pancreatic-duct stent placement facilitates difficult common bile duct cannulation. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:592-6.
20. Freeman ML, Overby C, Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:8-14.
21. Brackbill S, Young S, Schoenfeld P, Elta G. A survey of physician practices on prophylactic pancreatic stents. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:45-52.
22. ● Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak MV Jr, Agrawal D. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:544-50.
23. Fazel A, Quadri A, Catalano MF, Meyerson SM, Geenen JE. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study. *Gastrointest Endosc.* 200;57:291-4.
24. Tarnasky PR. Mechanical prevention of post-ERCP pancreatitis by pancreatic stents: results, techniques, and indications. *JOP.* 2003;1:58-67.
25. Das A, Singh P, Sivak MV Jr, Chak A. Pancreatic-stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: a cost-effectiveness analysis. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:960-8.
26. Lieb JG 2nd, Draganov PV. Early successes and late failures in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3567-74.
27. Silverman WB. ERCP and prophylactic pancreatic stents: raising the bar, reducing the pain. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:9.