

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) precoz y pancreatitis aguda biliar (PAB)

Loreto Ovalle A.¹

Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and acute biliary pancreatitis (ABP)

For over 20 years we have discussed the indication of early endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) (72 h before the onset of symptoms) in acute biliary pancreatitis (ABP), seeking to stop the inflammatory process, reducing complications and mortality, taking into account that ERCP can cause pancreatitis and other complications such as perforation and hemorrhage. To elucidate this problem, there have been multiple meta-analyses based on the same 3 or 5 randomized controlled trials of early ERCP *versus* conventional treatment (including elective ERCP) in ABP, which have produced conflicting results. There is agreement regarding that it is not indicated in mild ABP, and it is indicated in ABP associated with cholangitis and persistent obstruction of the ampulla of Vater. There is controversy in severe presentation of ABP, since current evidence does not definitely show the usefulness of early ERCP. No more complications related to ERCP have been reported in this situation.

Key words: endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP; acute biliary pancreatitis.

¹Unidad de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios y Clínica Indisa, Santiago, Chile.

Recibido: 17 de abril de 2013
Aceptado: 26 de mayo de 2013

Correspondencia a:
Dra. Loreto Ovalle Andrade
Dirección: Santa María 1810, Providencia, Santiago.
Tel. (+56 2 2362 55 55)
E-mail: loretoovallegastro@yahoo.es

La causa más frecuente de pancreatitis aguda es la biliar. Su diagnóstico se basa en imágenes que demuestren cálculos en la vía biliar, en alteración del perfil hepático, especialmente en el alza de alanina aminotransferasa sérica, que tiene un valor predictivo positivo de 95%, y en la exclusión de otras causas de pancreatitis aguda¹.

La mayoría tendrá un curso leve y 15-20% desarrollará uno grave, cuya mortalidad llega a un 30%^{1,2}.

La pancreatitis aguda biliar (PAB) se desencadena por la obstrucción transitoria del conducto biliopancreático¹⁻¹⁴. El tiempo de obstrucción sería uno de los factores que determinan su gravedad. Un estudio de 97 pacientes demostró daño pancreático grave en 10,6% de los casos cuando la obstrucción duró menos de 48 h y 84,6% con más de 48 h^{6,7}. Parece lógico desobstruir dicho conducto para lograr una mejor evolución. Para tal efecto, a fines de los ochenta se introdujo la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con o sin esfinterotomía (ES) como parte del manejo de la PAB.

La indicación de la CPRE precoz en la PAB es discutible; en ± 80% de los casos el cálculo pasa espontáneamente al intestino dentro de la 48 h de iniciados los síntomas⁷. Además la CPRE tiene complicaciones (5-10%): pancreatitis, perforación y hemorragia; y mortalidad de 0,02-0,5%.

El desafío será identificar el grupo de pacientes con PAB que se beneficiará con una CPRE y el mejor

momento para realizarla.

Varios trabajos y meta análisis comparan CPRE precoz *versus* tratamiento convencional o estándar (TE) evaluando la frecuencia de complicaciones y mortalidad de la PAB.

Neoptolemos y cols (1988), aleatorizaron 121 pacientes con PAB; el grupo de estudio a CPRE dentro de las 72 h de la admisión, y el grupo control a TE. Los pacientes con PAB leve tuvieron una evolución similar en ambos grupos, los graves con CPRE tuvieron menos complicaciones (24% vs 61% p < 0,05). La diferencia se mantuvo al excluir aquellos con colangitis. La mortalidad fue similar en ambos grupos³.

Fan y cols (1993), aleatorizaron 195 pacientes con PAB; el grupo de estudio a CPRE dentro de las 24 h de admisión, el grupo control a TE. En ambos, mortalidad y complicaciones fueron similares. La incidencia de sepsis biliar fue significativamente menor en el grupo de CPRE precoz (13% vs 54%). Es criticado por incluir pacientes con pancreatitis aguda no biliar y no excluir los con colangitis (presente en la mitad del grupo TE)⁴.

Fölsch y cols (1997), aleatorizaron 238 pacientes. Un grupo se trató con CPRE a las 72 h de iniciados los síntomas y el otro con TE. Excluyó a los pacientes con obstrucción biliar evidente o colangitis (bilirrubina > de 5 mg/dL). La morbimortalidad fue similar en ambos grupos independiente de su gravedad⁵.

Acosta y cols, (2006) estudiaron 61 pacientes con

Artículos de Revisión

obstrucción de la ampolla de Vater (AV). Buscaron asociar el tiempo de obstrucción de la AV con la gravedad de la PAB e identificar el grupo de pacientes que se beneficiarían con una CPRE precoz. Definieron como indicadores de obstrucción: dolor grave, ausencia de bilis en la aspiración de una sonda nasogástrica (SNG) e hiperbilirrubinemia, mientras que el alivio brusco del dolor, aparición de bilis por la SNG y caída del bilirrubina eran signos de desobstrucción espontánea. El grupo de estudio recibió una CPRE precoz antes de las 48 h de iniciado los síntomas si la evidencia de obstrucción de la AV persistía por más de 24 h, y al grupo de TE se le practicó una CPRE después de 48 h de iniciado los síntomas si persistían los criterios de obstrucción. Catorce de 30 pacientes del grupo de estudio requirió de CPRE precoz y había un cálculo impactado en 11 de los 14 (79%). El grupo de estudio tuvo menos complicaciones que el control (3% vs 26% $p = 0,026$). Los pacientes que se desobstruyeron en menos de 48 h, independiente del grupo, tuvieron menos complicaciones (4% vs 78% $p < 0,001$)⁷.

Oria y cols (2007), aleatorizaron 103 pacientes, con un conducto biliar distal ≥ 8 mm y una bilirrubina $\geq 1,2$. El grupo de estudio a CPRE antes de 48 h de iniciados los síntomas y de control a TE. Excluyó los pacientes con colangitis. Las complicaciones y mortalidad fueron similares en ambos grupos⁸.

Sharma (1999), publicó una revisión sistemática de CPRE precoz en PAB. Incluyó cuatro ensayos controlados aleatorizados (ECA), 3 ensayos publicados en totalidad (Fan, Fölsch, Neoptolemos) y uno publicado en forma de resumen (Nowak, 1995). Encontró que en la PAB, la CPRE precoz y la ES reducen significativamente la mortalidad (5,2% versus 9,1%, $p < 0,05$) y las complicaciones (25,0% versus 38,2%, $p < 0,001$) en comparación al TE. Este beneficio fue más evidente en pacientes con PAB grave. Concluyó que la CPRE con ES debería ser recomendada en todos los pacientes con PAB. Los resultados podrían estar sesgados por la inclusión del estudio de Nowak¹⁴.

Ayub y cols (2004), en una revisión Cochrane, incluyeron 3 ECA (Fan, Fölsch, Neoptolemos) y Moretti (2008) en otro meta análisis, 5 ECA (Fan, Fölsch, Neoptolemos, Oria, Zhou) llegan a la misma conclusión: CPRE temprana reduce significativamente las complicaciones relacionadas con pancreatitis en pacientes con PAB grave en comparación con el TE, pero no impacta en las pancreatitis leve. La mortalidad fue similar en ambos tratamientos. Estos estudios consideraron el trabajo de Fan que incluía a pacientes con otras causas de pancreatitis⁹⁻¹¹.

Las conclusiones de las revisiones de Sharma y Ayub pudieron influir en la recomendación de CPRE precoz en los pacientes con PAB grave, incluida en guías clínicas como las del Reino Unido 2005.

Petrov y cols (2008), publicaron dos meta-análisis;

en uno incluyeron 3 ECA (Fölsch, Neoptolemos, Oria) y en el segundo agregaron a Acosta. Evaluó la CPRE temprana versus TE en la PAB sin colangitis; y en el segundo, la complicaciones locales de la PAB. Concluyeron que la CPRE temprana en pacientes con PAB leve o grave sin colangitis no reduce las complicaciones ni la mortalidad^{12,13}.

Tse y cols (2012), publicaron una revisión de Cochrane de 7 ECA (Chen, Fan, Fölsch, Neoptolemos, Oria, Tang, Zhou) que incluyen 757 pacientes. Su objetivo fue determinar la efectividad y seguridad de la CPRE precoz de rutina comparada con el TE en la PAB, con o sin la necesidad de una CPRE electiva. Evaluó mortalidad, complicaciones locales y sistémicas según la clasificación de Atlanta (Bradley, 1993) y según la dada por los autores en los trabajos primarios en pacientes con PAB. En PAB leve o grave, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos estrategias en cuanto a mortalidad, complicaciones locales y sistémicas según la Clasificación Atlanta y las definidas por los autores del estudio primario. Los ensayos que incluyeron pacientes con colangitis, la CPRE precoz redujo significativamente la mortalidad (RR 0,20, IC del 95%: 0,06 a 0,68), las complicaciones locales y sistémicas. En los ensayos que incluyeron pacientes con obstrucción biliar, la CPRE precoz llevó a una reducción significativa de las complicaciones locales según la definición de los autores de los estudios primarios (RR 0,54, IC del 95%: 0,32 a 0,91). Las complicaciones de la CPRE fueron poco frecuentes. Concluyeron que la CPRE precoz no afecta significativamente la mortalidad y complicaciones locales o sistémicas de la PAB, independientemente de su gravedad. Pero, de acuerdo a los resultados, recomiendan considerar una CPRE precoz en pacientes con PAB y colangitis asociada u obstrucción biliar.

Las guías AGA 2007¹ y Reino Unido de 2005 no recomiendan la CPRE precoz en pacientes con PAB leve, y sí en PAB con colangitis asociada u obstrucción biliar. Difieren en CPRE precoz en la PAB grave; la primera no la recomienda y la segunda lo hace categóricamente.

Lo aquí presentado no evidencia que la CPRE precoz en la PAB leve ni grave sea beneficiosa en reducir la mortalidad ni en el desarrollo de complicaciones. Por lo tanto, considerando los riesgos de la CPRE, el manejo inicial de la PAB debiera ser conservador, independiente de la gravedad de la pancreatitis. La CPRE precoz si estaría indicada en pacientes con colangitis y con obstrucción persistente del conducto biliopancreático, aunque es un reto hacer el diagnóstico de estas condiciones en el ámbito de una PAB¹⁵.

El momento de la CPRE frente a una colangitis u obstrucción persistente de la AV depende del nivel de sospecha, la condición del paciente y la respuesta al TE inicial. Los pacientes con un alto nivel de

sospecha de estas condiciones deben ser sometidos directamente a CPRE.

En pacientes con PAB el uso de imágenes no invasivas como la colangiopancreatografía por resonancia (CPR) y en especial la endosonografía endoscópica (ESE) tienen una alta sensibilidad en el diagnóstico de colédocolitiasis¹ y ayudarían a seleccionar a los pacientes para CPRE precoz. Sus limitantes son su disponibilidad aun acotada y en el caso de ESE depende de la experiencia del operador.

Los estudios publicados son escasos y las revisiones y meta-análisis se basan prácticamente en los mismos estudios, aunque son ECA.

Para avanzar en la indicación precoz de la CPRE se requieren de nuevos ECA e incorporar a la CPR y ESE como técnicas de apoyo diagnóstico.

Resumen

Desde hace más de 20 años se discute la indicación de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

(CPRE) precoz (antes de 72 h del inicio de los síntomas) en la pancreatitis aguda biliar (PAB), buscando detener el proceso inflamatorio, disminuyendo sus complicaciones y su mortalidad, tomando en cuenta que la CPRE puede ser causa de pancreatitis y otras complicaciones como perforación y hemorragia. Para dilucidar este problema se han realizado múltiples meta-análisis basados en los mismos 3 ó 5 estudios aleatorizados y controlados de CPRE precoz *versus* el tratamiento convencional (que incluye CPRE electiva) en PAB, los cuales han dado resultados discordantes. En lo que hay acuerdo es en que no está indicada en la PAB leve y sí está indicada en la PAB asociada a colangitis y a obstrucción persistente de la ampolla de Vater. En la PAB de presentación grave hay controversia; la evidencia actual no demuestra en forma definitiva la utilidad de una CPRE precoz. No se ha reportado mayor número de complicaciones relacionadas a la CPRE en esta situación.

Palabras clave: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, pancreatitis aguda biliar.

Referencias

- 1.- Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterol* 2007; 132: 2022-44.
- 2.- Beltsis A, Kapetanios D. Early ERCP in acute biliary pancreatitis: 20 years of dispute. *Anns of Gastroenterol* 2010; 23: 27-30.
- 3.- Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy *versus* conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-83.
- 4.- Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228-32.
- 5.- Fölsch UR, Nitsche R, Lódtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-42.
- 6.- Acosta JM, Ronzano GD, Pellegrini CA. Ampullary obstruction monitoring in acute gallstone pancreatitis: a safe, accurate, and reliable method to detect pancreatic ductal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 122-7.
- 7.- Acosta JM, Katkhouda N, DeBian KA, Groshen SG, Tsao-Wei DD, Berne TV. Early ductal decompression *versus* conservativemanagement for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial. *AnnSurg* 2006; 243: 33-40.
- 8.- Oria A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, et al. Early endoscopic intervention *versus* early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 245: 10-7.
- 9.- Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003630.
- 10.- Zhou MQ, Li NP, Lu RD. Duodenoscopy in treatment of acute gallstone pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1: 608-10.
- 11.- Moretti A, Papi C, Aratari A, Festa V, Tanga M, Koch M, et al. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 379-85.
- 12.- Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, van Erpecum KJ, Gooszen HG. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography *versus* conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg* 2008; 247: 250-7.
- 13.- Petrov MS, Uchugina AF, Kukosh MV. Does endoscopic retrograde cholangiopancreatography reduce the risk of local pancreatic complications in acute pancreatitis? A systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2008; 22: 2338-43.
- 14.- Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy *versus* early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD009779. doi: 10.1002/14651858.CD009779.pub2.
- 15.- Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 52-8.