

## Cólico biliar inducido por morfina

ZOLTÁN BERGER<sup>1,2</sup>, MARIO ARCOS<sup>1</sup>,  
FERNANDA MATAMALA<sup>1,a</sup>, CLAUDIA ROJAS<sup>1,b</sup>

<sup>1</sup>Clínica Dávila, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Hospital Clínico Universidad de Chile, Departamento de Medicina Interna, Sección Gastroenterología, Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Interna de Medicina, Universidad Andrés Bello.

<sup>b</sup>Interna de Medicina, Universidad de los Andes.

Apoyo financiero: ninguno.

Recibido el 16 de octubre de 2016, aceptado el 4 de enero de 2017.

Correspondencia:

Dr. Zoltán Berger F.  
Hospital Clínico Universidad de Chile, Departamento de Medicina, Sección Gastroenterología.  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile.  
Código Postal: 8380456  
Teléfono: 56-2-229788350  
Fax: 56-2-229788348  
berger.zoltan@gmail.com

### Morphine induced biliary pain. Case report

*Morphine produces contraction of Oddi's sphincter, which can be severe and of longer duration in some pathological conditions. This exaggerated response can manifest as a colicky biliary pain, frequently accompanied by a dramatic increase in hepatic enzymes. We report a 32 years old female who consulted in the emergency room for severe low abdominal pain of gynecologic origin, which was completely controlled by morphine. However, she presented a sudden epigastric colicky pain irradiating in the back, which persisted for several hours in spite of the repeated administration of analgesics. Transaminases elevated from previously normal value to over 1,000 U/L, and returned to the normal level without further treatment after several days. Magnetic resonance cholangiography showed normal fine bile duct, without stones. This transient increase in hepatic enzymes was considered as a consequence of high biliary pressure secondary to morphine-induced spastic contraction of Oddi's sphincter and a consecutive hepatocellular necrosis.*

(Rev Med Chile 2017; 145: 406-409)

**Key words:** Morphine; Sphincter of Oddi; Sphincter of Oddi Dysfunction.

La disquinesia hipertónica del esfínter de Oddi es una entidad clínica frecuentemente discutida<sup>1,2</sup>, muchos dudan en su importancia clínica y aún en su existencia. Otros consideran este trastorno como explicación de dolor cólico recurrente y por otra parte, como causa de pancreatitis recurrente idiopática. La relajación y contracciones del esfínter de Oddi regulan el vaciamiento de la bilis y del jugo pancreático hacia el lumen duodenal. En condiciones fisiológicas, su relajación sincronizada con la llegada de alimentos en el lumen duodenal permite la mezcla de las secreciones biliopancreáticas con el contenido duodenal y, por consiguiente, la digestión eficiente de nutrientes. La morfina induce una contracción del esfínter en todos los individuos, esta contracción en casos patológicos puede ser de larga duración y puede producir una obstrucción prácticamente completa. Como consecuencia, la presión aumenta bruscamente en el sistema biliar y provoca necrosis hepatocelular. Este efecto de la morfina se aprovecha en el diagnóstico de la

disquinesia hipertónica, cuando la morfina se administra después de un colerético - test de Debray<sup>3</sup> o después de neostigmina, que aumenta la secreción biliar y también la pancreática - test de Nardi<sup>4,5</sup>. En ambas pruebas se estudia el dolor y el comportamiento de enzimas hepáticas y pancreáticas. Además, el flujo de bilis, su vaciamiento en función de la motilidad del esfínter de Oddi, puede estar visualizado y caracterizado en forma cuantitativa por cintigrafía hepatobiliar<sup>6</sup>.

Sin embargo, el dolor clínicamente importante provocado por morfina, paradójicamente por uno de los analgésicos más potentes, es extremadamente raro en la práctica clínica.

#### Caso clínico

Mujer de 32 años se controló por su ginecólogo por dolor hipogástrico intenso. El estudio inicial identificó várices pelvianas por lo que se derivó al Servicio de Urgencia de la Clínica Dávila

**Tabla 1. Pruebas hepáticas antes y después de la inyección de morfina**

Horas	- 1	4	8	24	72	96
Bilirrubina (mg/dl)	0,4	0,9	0,8	0,7	1,0	0,7
SGOT (U/L)	23	855	684	243	151	90
SGPT (U/L)	27	1.407	1.309	855	718	510
Fosf. Alc (U/L)	76	83	68	87	84	83
GGT (U/L)	14	131	140	121	103	97
Amilasa	-	-	52	-	52	-
Lipasa	-	88	-	119	88	-

Morfina 20 mg.

para manejo del dolor y evaluación por cirujano vascular. De sus antecedentes médicos se destaca una colecistectomía por coledocolitiasis en 2011 y una cirugía bariátrica, gastrectomía vertical (= manga gástrica) en 2014. Se le practicaron algunos exámenes de laboratorio, en particular las pruebas hepáticas y proteína C-reactiva se encontraron en rango normal. Para controlar su dolor, recibió 20 mg de morfina e.v., seguido por un cambio brusco del cuadro clínico: el dolor hipogástrico cedió, pero dio su lugar a un dolor epigástrico asfixiante, irradiado en la espalda luego a todo el abdomen.

Recibió AINE-s e.v., con solo mínima mejoría en el dolor. Se realizó ecotomografía abdominal, sin encontrar alteraciones significativas. Se controlaron las pruebas hepáticas, encontrando gran aumento de SGOT y SGPT, con mínima alza de GGT, pero con fosfatasas alcalinas normales (Tabla 1). Se hospitalizó para manejo del dolor y observación. Se descartó hepatitis infecciosa y coledocolitiasis, la colangiografía mostró una vía biliar fina, sin la más mínima sospecha de cálculo. El dolor cedió después de > 6 h de duración, con disminución lenta en las transaminasas, cuya normalización tardó una semana. No se produjo alza de amilasa y/o lipasa. Durante su hospitalización cursó también tromboembolismo pulmonar, con buena evolución clínica. Con respecto a patología ginecológica se diagnosticó síndrome de congestión pélvica requiriendo estudio angiográfico y eventual embolización, pero ante la necesidad de anticoagular por tromboembolismo pulmonar no se realizó mayor estudio durante su hospitalización.

La paciente nunca había tenido molestias

previas compatibles con este trastorno funcional, ni manifestaciones clínicas de la disquinesia del esfínter de Oddi. Por consiguiente, no vimos indicación de realizar manometría de Oddi y tampoco esfínterotomía biliar. Se controló en forma ambulatoria 2 meses más tarde con todos sus exámenes en rango normal. Solo refirió meteorismo, hinchazón ocasional, al igual que en los años anteriores, sin dolor intenso tipo biliar. Estaba recibiendo anticoagulación oral.

## Discusión

La disquinesia del esfínter de Oddi se manifiesta en la clínica por dolor biliar y/o pancreático. La determinación exacta de este cuadro clínico es difícil: el dolor de la disquinesia en general no es típico, puede ser igual que en cualquier tipo de trastorno funcional intestinal. Además, siendo un trastorno funcional, con frecuencia se asocia con el síndrome de intestino irritable, haciendo casi imposible la diferenciación del origen del dolor. El efecto de la morfina se aprovecha en el diagnóstico de este trastorno, y sirve para elegir pacientes a quienes realizar manometría del esfínter de Oddi<sup>2</sup>, método invasivo que permite diagnóstico definitivo. El trastorno puede comprometer al esfínter biliar, al esfínter pancreático o ambos al mismo tiempo. La terapia definitiva es la esfínterotomía endoscópica cuyo rendimiento clínico es muy bueno en el tratamiento de disquinesia tipo I, menor en tipo II, y no sobrepasa al efecto del placebo en tipo III. En la terapia farmacológica se intentó el uso de nitratos, de antagonistas del calcio y últimamente el trimebutino<sup>7</sup>. La indicación del trata-

miento médico o endoscópico depende del cuadro clínico<sup>8</sup>, de las molestias de paciente acompañadas por alteraciones objetivas, como alza en pruebas hepáticas y/o enzimas pancreáticas, dilatación del colédoco y/o del conducto pancreático o eventualmente pancreatitis recurrente.

Sin embargo, el caso de nuestra paciente es algo diferente. No se trata de molestias funcionales de larga duración, sino una reacción única, muy inhabitual a la morfina. Esta observación merece enfatizar algunos aspectos:

1. El uso de la morfina es justificada en muchos casos vistos en servicios de urgencia. Los médicos que usan morfina (o cualquier opiáceo) deben estar informados de la posibilidad de este tipo de efecto colateral raro<sup>9,10</sup>. La obstrucción funcional biliar produce dolor, aumento dramático de la presión en la vía biliar que se traduce en muerte celular, necrosis de los hepatocitos, con alza consecutiva de transaminasas. Por el cambio de dolor junto con estas alteraciones bruscas "hepatíticas" debe sospecharse un espasmo de Oddi, que requiere descartar también la coexistencia de coledocolitiasis. En pacientes sin colecistectomía previa la vesícula mantiene alguna capacidad de buffer, compensa en diferente medida el alza grande de la presión en la vía biliar, disminuyendo la intensidad de dolor y también reduce el alza de transaminasas.
2. Es importante actuar rápido, nitroglicerina o dinitrato de isosorbida relaja instantáneamente el esfínter de Oddi<sup>2,6,8</sup>, controla el dolor y previene mayor alza de las transaminasas. En nuestro caso, la paciente solo recibió AINE-s, que no tienen efecto sobre el esfínter, por consiguiente, el alza en las transaminasas fue considerable y su normalización requirió varios días.
3. Si el trastorno motor compromete también al esfínter pancreático, la morfina puede provocar también pancreatitis aguda, aunque generalmente leve<sup>11</sup>. Estos efectos colaterales pueden suceder con otros opiáceos, en particular también con la codeína<sup>12-15</sup>, cuyo uso es frecuente en el tratamiento de infecciones respiratorias.

En resumen: Comunicamos un efecto colateral no deseado, raro, pero existente y conocido de la morfina y sus derivados: el espasmo del esfínter

Oddi con dolor y alteraciones en exámenes de laboratorio. Este efecto colateral es generalmente reversible sin tratamiento en algunos días. Sin embargo, al reconocerlo rápidamente, relajantes del esfínter y también naloxona<sup>16</sup> actúan instantáneamente y su administración evita complicaciones posteriores.

## Referencias

1. Tanaka M. Function and dysfunction of the sphincter of Oddi. *Dig Surg* 2010; 27: 94-9. doi: 10.1159/000286464. Epub 2010 Jun 10.
2. Berger Z, Pimentel C, Madrid AM, Defilippi C. Manometría endoscópica del esfínter de Oddi. *Rev Med Chile* 1997; 125: 1343-50.
3. Debray C, Hardouin JP, Fablet J. The "choleretic-morphine" test. Its value in diseases of the biliary tract and in migraines. *Gastroenterologia* 1962; 97: 137-48.
4. Nardi GL, Acosta JM. Papillitis as a cause of pancreatic and abdominal pain. *Ann Surg* 1966; 164: 611-6.
5. Lobo DN, Takhar AS, Thaper A, Dube MG, Rowlands BJ. The morphine-prostigmine provocation (Nardi) test for sphincter of Oddi dysfunction: results in healthy volunteers and in patients before and after transduodenal sphincteroplasty and transampullary septectomy. *Gut* 2007; 56: 1472-3.
6. Madácsy L, Velösy B, Lonovics J, Csernay L. Evaluation of results of the prostigmine-morphine test with quantitative hepatobiliary scintigraphy: a new method for the diagnosis of sphincter of Oddi dyskinesia. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 227-32.
7. Barthet M, Bouvier M, Pecout C, Berdah S, Viviand X, Mambrini P, et al. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 647-52.
8. Vitton V, Ezzedine S, González JM, Gasmí M, Grimaud JC, Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: can it replace endoscopic sphincterotomy? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1610-15. doi: 10.3748/wjg.v18.i14.1610.
9. Mills GD, Goddard JM. A case of patient controlled analgesia exacerbating postoperative pain. *Anaesthesia* 1991; 46: 893.
10. Osawa H, Saito M, Fujii M, Yamanaka T, Yaginuma T. Postcholecystectomy syndrome mimicking angina pectoris detected by the morphine provocation test. *Intern Med* 1995; 34: 51-3.
11. Famularo G, Pozzessere C, Polchi S, De Simone C. Acute pancreatitis after morphine administration. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 522-3.

12. Hastier P, Longo F, Buckley M, Chichmanian RM, Delmont JP. Pancreatitis induced by codeine: a case report with positive rechallenge. *Gut* 1997; 41: 705-6.
13. Hastier P, Buckley MJ, Peten EP, Demuth N, Dumas R, Demarquay JF, et al. A new source of drug-induced acute pancreatitis: codeine. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3295-8.
14. Turkmen S, Buyukhatipoglu H, Suner A, Apucu HG, Ulas T. Prior cholecystectomy predisposes to acute pancreatitis in codeine-prescribed patients. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2015; 5: 114-5. doi: 10.4103/2229-5151.158416.
15. Barreto SG, Tiong L, Williams R. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP* 2011; 12: 581-5.
16. Butler KC, Selden B, Pollack CV Jr. Relief by naloxone of morphine-induced spasm of the sphincter of Oddi in a post-cholecystectomy patient. *J Emerg Med* 2001; 21: 129-31.