



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



ORIGINAL

Esencia de menta al 1,6% como espasmolítico intestinal en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica[☆]

N. Solà-Bonada^{a,*}, A.M. de Andrés-Lázaro^a, M. Roca-Massa^a,
J.M. Bordas-Alsina^b, C. Codina-Jané^a y J. Ribas-Sala^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Sección de Endoscopia Digestiva, Servicio de Gastroenterología, Instituto de Enfermedades Digestivas, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 24 de febrero de 2011; aceptado el 16 de agosto de 2011

Disponible en Internet el 1 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Esencia de menta;
Colangiopancreatografía
retrógrada
endoscópica;
Espasmolítico

Resumen

Objetivos: La aparición de peristaltismo intestinal puede dificultar la realización de exploraciones o intervenciones mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Con el fin de disminuirlo es frecuente la utilización de espasmolíticos sistémicos, pese a los efectos adversos anticolinérgicos que presentan. Se propuso formular una preparación de esencia de menta al 1,6% de uso local para evitar estos efectos adversos.

Método: Se formuló la preparación de la esencia de menta al 1,6% según la bibliografía encontrada. La efectividad de la fórmula fue valorada de manera semicualitativa según la disminución del peristaltismo.

Resultados: Se ensayaron 2 emulgentes siendo polisorbato el más adecuado. El estudio piloto llevado a cabo en 8 pacientes demostró su efectividad y seguridad en la disminución del peristaltismo intestinal.

Conclusiones: La esencia de menta al 1,6% constituye una alternativa efectiva y segura a la utilización de espasmolíticos sistémicos. Se requieren posteriores estudios incluyendo un mayor número de pacientes para establecer su utilidad en la práctica clínica habitual.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Este trabajo ha sido presentado parcialmente en el 53 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), celebrado en Valencia en octubre de 2008.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: solanuria13@hotmail.com (N. Solà-Bonada).

KEYWORDSPeppermint oil;
ERCP;
Spasmolytics**1.6% Peppermint oil solution as intestinal spasmolytic in retrograde endoscopic cholangiopancreatography****Abstract**

Objectives: Intestinal peristalsis can impede explorations and interventions using retrograde endoscopic cholangiopancreatography. Systemic spasmolytics are frequently employed to reduce this phenomenon, in spite of the adverse anti-cholinergic effects they are associated with. We proposed a formula using 1.6% peppermint oil solution with local use in order to avoid these adverse side effects.

Method: We formulated a preparation of 1.6% peppermint oil solution in accordance with the medical literature. The effectiveness of the formula was evaluated in a semi-qualitative manner according to the reduction in peristalsis.

Results: We tested two different emulgents, and polysorbate provided the best results. The pilot study carried out with 8 patients demonstrated its effectiveness and safety in reducing intestinal peristalsis.

Conclusions: 1.6% peppermint oil solution constitutes an effective and safe alternative to the use of systemic spasmolytics. More studies are needed with a larger sample size in order to establish its usefulness in normal clinical practice.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una técnica endoscópica mínimamente invasiva que permite tanto el diagnóstico como el tratamiento de diferentes enfermedades pancreáticas y biliares¹.

El procedimiento consiste en la introducción de un endoscopio desde de la cavidad bucal hasta el duodeno. Bajo control visual y a través del canal operativo del endoscopio se consigue introducir un catéter a través del esfínter de Oddi. De esta manera se posibilita la administración de un medio de contraste que permite visualizar las vías biliares mediante rayos X. La técnica también facilita la introducción de otros instrumentos a través del endoscopio con finalidad intervencionista: dilatación de la papila mediante un balón, sección del esfínter con electrobisturí o introducción de un catéter portador de prótesis biliar. Asimismo se pueden extraer cálculos, tomar muestras para citología o para estudio anatomopatológico.

Pese a ser un procedimiento mínimamente invasivo, debe realizarse bajo sedación profunda. Entre las complicaciones asociadas más frecuentes destacan: pancreatitis aguda (2-7%), hemorragia post-esfinterotomía (2-5%), colangitis (0,5-1%) y perforación intestinal (0,5%), aunque el riesgo global se considera inferior al 10%¹.

Una de las principales dificultades técnicas intrínsecas al procedimiento es el peristaltismo intestinal, que aparece generalmente entre 3 y 10 min desde el inicio de la exploración debido al gas insuflado para tener acceso a la papila. Este movimiento puede dificultar en algunos casos la introducción de la sonda a través del esfínter de Oddi y comprometer así el resultado de la exploración.

Con el objetivo de disminuir este peristaltismo habitualmente se utiliza un agente espasmolítico sistémico, como la butilscopolamina, que se administra por vía intravenosa en el momento en que se manifiesta el peristaltismo, o bien en el momento en que se requiere la máxima precisión en los movimientos de canulación electiva del conducto.

Una limitación a considerar en el uso de anticolinérgicos sistémicos es la aparición de efectos adversos como taquicardia, sequedad de boca, retención urinaria, hipotensión y trastornos de la acomodación visual los cuales hacen que estén contraindicados en pacientes con retención urinaria, hipertrofia prostática, estenosis del tracto gastrointestinal, miastenia grave y glaucoma². En los pacientes de edad avanzada la taquicardia disminuye el gasto cardíaco y, por lo tanto, la oxigenación tisular, dificultando alcanzar el nivel de sedación profunda necesario.

Con el fin de encontrar alternativas que eviten estos efectos indeseados se han llevado a cabo diferentes estudios para determinar la eficacia del uso de agentes tópicos de acción local sin efectos sistémicos^{3,4}.

Uno de los principios activos estudiados es la esencia de menta (*Mentha piperita*), un aceite esencial conocido como saborizante. Entre sus propiedades farmacológicas se encuentra la capacidad de relajar la musculatura lisa del intestino por lo que se ha utilizado en el tratamiento del intestino irritable^{5,6}. Su mecanismo de acción ha sido investigado interviniendo directamente reduciendo el flujo de calcio en las células, actuando como una dihidropiridina antagonista del calcio⁷. La esencia de menta consta como principio activo recogido en la Real Farmacopea Española⁸ y es conocida por poseer propiedades antiespasmódicas⁹.

Elaborar un preparado de esencia de menta para su aplicación tópica durante el proceso de CPRE.

Evaluar la efectividad de dicho preparado como espasmolítico durante la realización de CPRE.

Métodos**Elaboración del preparado**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la bases de datos PUBMED dirigida a conocer el tipo de fórmulas magistrales

Tabla 1 PNT de elaboración de la esencia de menta al 1,6%

ESENCIA DE MENTA AL 1,6%	
<i>Productos a utilizar:</i>	
Esencia de menta piperita (F.Esp.) (Riqueza 1,6% 30-55% de mentol)	
Polisorbato 80 (F.Esp.)	0,2%
Agua bidestilada	csp 100 ml
<i>Material a utilizar:</i>	
Vaso precipitados	
Jeringa 5 ml	
Agitador magnético calefactor	
Frasco topacio vidrio	
<i>Procedimiento:</i>	
Calentar 10 ml de agua bidestilada hasta 40 °C	
Añadir resamante el polisorbato 80 y la esencia de menta mientras se mantiene bajo agitación magnética	
Mantener bajo agitación magnética hasta conseguir una emulsión blanquecina homogénea	
Añadir el resto de agua (fría) progresivamente hasta su totalidad. Mantener bajo agitación hasta la completa homogenización	
Dejar enfriar hasta temperatura ambiente	
Envasar en frascos de 30 ml de vidrio topacio	
Conservar en la nevera	
Incluir «agitar antes de usar»	
Caducidad: 7 días desde la preparación	

a base de *Mentha piperita* utilizadas como espasmolítico local durante CPRE. Se utilizaron las palabras clave «peppermint oil», «ERCP» y «endoscopy». En función la información publicada se elaboró un procedimiento normalizado de trabajo (PNT) para la elaboración del preparado (tabla 1).

Evaluación de la efectividad

Se suministró el preparado al servicio de endoscopia para su utilización durante la CPRE y evaluación de su efectividad en la disminución del peristaltismo. En todos los casos la valoración fue realizada por un único endoscopista.

Se realizó un estudio prospectivo, no aleatorizado, en el que se incluyeron 8 pacientes consecutivos que tenían que someterse a una endoscopia debido a litiasis biliar o pancreatitis inducida por litiasis y que precisaban esfinterotomía endoscópica. Se excluyeron a los pacientes con tumores que afectaban al duodeno.

Para cada paciente se registraron: datos demográficos, indicación de la CPRE, tiempo hasta inicio del efecto, valoración de la efectividad por parte del endoscopista y necesidad de administración adicional de butilescopolamina intravenosa. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en el estudio.

La efectividad en la disminución del peristaltismo se valoró teniendo en cuenta la frecuencia e intensidad de las contracciones en el duodeno de forma que sean posibles las maniobras endoscópicas que necesitan precisión. Se registraron las contracciones mediante el equipo utilizado para realizar la CPRE, el sistema Endobase III de Olympus.

La disminución se valora por el número de contracciones que pasan de entre 5-10 por minuto a menos de 2 por minuto y disminuyen en intensidad, de forma que no llegan a ocluir la luz duodenal. En este estudio la valoración se realizó de forma semicualitativa mediante una escala analógica de 1 a 5, donde 1 representa ausencia de efecto y 5 desaparición del movimiento peristáltico.

Resultados

Elaboración del preparado

La literatura médica sobre formulación y utilización de *Mentha piperita* como espasmolítico en CPRE es escasa. Existen estudios previos en los cuales se describe la utilización de este principio activo. En todos ellos la formulación del preparado estaba condicionada por su insolubilidad en agua y se optó por emulsiones de tipo O/W, en las cuales se utilizaba un emulgente como excipiente^{3,4,10,11}.

Inicialmente se elaboró el preparado según el único estudio en la indicación de CPRE⁴ (fórmula A: esencia de menta al 1,6% con emulgente estearato de sorbitano al 0,2%) pero se produjo una separación de fases que empañaba la óptica y dificultaba la visión a través del endoscopio.

Para conseguir una mayor estabilidad de la preparación se reformuló la emulsión sustituyendo el emulgente por polisorbato 80 dado que este presenta un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) más favorable (fórmula B: esencia de menta al 1,6% con emulgente polisorbato 80 al 0,2%). La mezcla se mantuvo bajo agitación magnética hasta opalescente. Se acondicionó en envases de vidrio topacio y se conservó a una temperatura de 4 °C^{3,4}.

Se recomendó la agitación del producto antes de la utilización para asegurar la homogeneidad así como su utilización antes de 7 días desde la preparación³.

Evaluación de la efectividad

Se incluyeron 8 pacientes consecutivos, sin lesiones duodenales e indicación de CPRE terapéutica, con mediana de edad de 77 años (rango 15-85 años), de los cuales 7 fueron hombres. En 6 pacientes se realizó la CPRE debido a coledocolitiasis y en los 2 pacientes restantes la indicación fue pancreatitis.

Se administraron 20 ml de la emulsión de esencia de menta al 1,6% directamente al duodeno a través del canal operativo del endoscopio cuando el peristaltismo intestinal dificultaba la introducción de la sonda hasta el colédoco.

En los 2 primeros casos se utilizó la formulación A pero, aunque disminuyó adecuadamente el peristaltismo, la inestabilidad de la emulsión empañó la lente del endoscopio dificultando la visión. Este hecho obligó a reformular el preparado y en los siguientes 6 pacientes se utilizó la formulación B.

Se consiguió disminuir la motilidad intestinal en el 87,5% de todos los pacientes, siendo el tiempo necesario para alcanzar el efecto completo entre 2 y 5 min después de la aplicación (tabla 2). Las contracciones duodenales desaparecieron por completo (grado 4-5 de la escala analógica de valoración) en 7 de los 8 pacientes, consiguiendo una

Tabla 2 Pacientes sometidos a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que recibieron esencia de menta al 1,6%

Paciente	Edad (años)	Sexo	Motivo CPRE	Emulgente utilizado	Tiempo de acción de la esencia de menta	Efectivo (grado relajación obtenido ^a)	Complicación
1	15	H	Pancreatitis aguda	Estearato sorbitano	4 min	Sí (4)	No
2	77	H	Coledocolitiasis	Estearato sorbitano	3 min	No (2)	No
						Administración 10 mg de butil-escopolamina	
3	76	H	Coledocolitiasis	Polisorbato 80	5 min	Sí (4)	No
4	57	H	Coledocolitiasis	Polisorbato 80	4 min	Sí (5)	No
5	77	H	Coledocolitiasis	Polisorbato 80	3 min	Sí (5)	No
6	83	M	Pancreatitis aguda	Polisorbato 80	3 min	Sí (5)	Sí. Hemorragia esfinterotomía
7	85	H	Coledocolitiasis	Polisorbato 80	2 min	Sí (5)	No
8	67	H	Coledocolitiasis	Polisorbato 80	3 min	Sí (4)	No

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; H: hombre; M: mujer.

^a Escala representativa del grado de relajación obtenido donde 1 representa ausencia de efecto y 5 desaparición del movimiento peristáltico.

frecuencia de contracciones por debajo de 2 por minuto permitiendo que la luz duodenal no se ocluyera durante la realización de la CPRE. Únicamente en uno de los pacientes no fue posible conseguir una completa relajación del duodeno, consiguiendo un grado 2 de la escala analógica, y fue necesario administrar 10 mg de butil-escopolamina por vía intravenosa. Un paciente experimentó una complicación relacionada con la CPRE en forma de hemorragia por la esfinterotomía, sin que tuviera relación con la administración de la esencia de menta. Este episodio se solucionó con una nueva endoscopia y evolucionó favorablemente.

Discusión

La CPRE es una técnica ampliamente utilizada para diagnosticar y tratar enfermedades de las vías biliares y pancreáticas con la ventaja de utilizar un procedimiento endoscópico y así evitar la cirugía abierta^{1,12}. El movimiento intestinal dificulta la introducción de los catéteres por el esfínter de Oddi, obstaculizando el procedimiento y disminuyendo su eficacia. Los espasmolíticos sistémicos se utilizan habitualmente para disminuir el peristaltismo intestinal y optimizar la realización de la técnica. No obstante, estos fármacos tienen asociados efectos adversos anticolinérgicos indeseables para los pacientes tributarios de esta intervención, que en su mayoría tienen edad avanzada con comorbilidad.

La prueba de referencia para la evaluación de la motilidad intestinal es la manometría intestinal, técnica invasiva y compleja que provoca cierto grado de disconfort al paciente y que se restringe a determinados centros de referencia para técnicas experimentales¹³. La evaluación de la motilidad intestinal en nuestro estudio ha seguido la práctica clínica habitual en nuestro estudio en la evaluación subjetiva por parte del endoscopista durante el procedimiento. Para minimizar el sesgo del observador todas las valoraciones fueron realizadas por un mismo endoscopista con gran experiencia en el campo.

Se han llevado a cabo diversos estudios para determinar la efectividad de preparados con actividad local que permitan evitar estos efectos, entre ellos la esencia de menta.

Preparaciones con este principio activo han sido utilizadas para reducir el síndrome del intestino irritable aunque su eficacia no ha sido totalmente demostrada^{5,14}. También existen estudios que demuestran su eficacia en la reducción del espasmo durante procedimientos de exploración del sistema gastrointestinal del que se utilizan enemas, de barita así como en endoscopia del tracto gastrointestinal, tanto alto como bajo^{5,10,11}.

En un estudio prospectivo en el que 40 pacientes japoneses recibieron diferentes concentraciones de esencia de menta durante CPRE se consiguió una reducción de la motilidad intestinal de manera significativa; el movimiento del duodeno se consideró débil o nulo en el 69,2% de los pacientes. La realización de la CPRE se llevó a cabo con éxito en el 91,4% de los pacientes que recibieron únicamente la preparación de la esencia de menta como espasmolítico durante la técnica. En este estudio solo 2 pacientes requirieron la administración de un anticolinérgico sistémico⁴.

En los estudios publicados, uno de los criterios de exclusión es la pancreatitis aguda⁴. En nuestro centro la realización de la CPRE está indicada como tratamiento de los procesos de pancreatitis aguda asociados a litiasis biliar. Aunque la pancreatitis fue un criterio de exclusión en los estudios publicados, en nuestro estudio se utilizó la esencia de menta al 1,6% como anticolinérgico en la práctica habitual, sin tener en cuenta el criterio de indicación de la CPRE.

Nuestra experiencia en la utilización de esta preparación en los pacientes que han recibido CPRE en el estudio piloto fue efectiva y segura. Se consiguió una disminución de la motilidad intestinal en el 87,5% de los pacientes, resultados que fueron consistentes con aquellos descritos en estudios previos, incluso en pacientes de edad avanzada^{3,4,12}. Únicamente un paciente experimentó un acontecimiento adverso que se relacionó con la realización de la técnica y que evolucionó favorablemente.

En conclusión, este estudio sugiere que la esencia de menta al 1,6% administrada de forma local podría disminuir eficazmente el peristaltismo intestinal y ofrecer una alternativa a la administración intravenosa de espasmolíticos sistémicos en la práctica de CPRE, evitando así sus efectos adversos anticolinérgicos. Sin embargo, sería necesario un mayor número de casos para determinar la efectividad del preparado y un estudio de estabilidad para establecer la utilidad de esta sustancia en la práctica clínica habitual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nguyen VX, Le Nguyen VT, Nguyen CC. Appropriate use of endoscopy in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases: up-to-date indications for primary care providers. *Int J Gen Med.* 2010;3:345–57.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Buscapina 20 mg solución inyectable [consultado 11 Ene 2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=18220&formato=pdf&formulario=FICHAS>
3. Hiki N, Kurosaka H, Tatsutomi Y, Shimoyama S, Tsuji E, Kojima J, et al. Peppermint oil reduces gastric spasm during upper endoscopy: a randomized, double-blind, double-dummy controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:475–82.
4. Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Isayama H, et al. Efficacy of peppermint oil as an antispasmodic during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1394–8.
5. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a2313.
6. Kligler B, Chaudhary S. Peppermint oil. *Am Fam Physician (United States).* 2007;75:1027–30.
7. Hills JM, Aaronson PI. The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. An analysis using patch clamp electrophysiology and isolated tissue pharmacology in rabbit and guinea pig. *Gastroenterology.* 1991;101:55–65.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Real Farmacopea Española [consultado 13 Jul 2011]. 3.ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General Técnica en colaboración con el Boletín Oficial del Estado. 2005.
9. Sweetman SC, editor. *Gastrointestinal drugs. The complete drug reference.* 36th ed. London-Chicago: Pharmaceutical Press, Martindale; 2009.
10. Mizuno S, Kato K, Ono Y, Yano K, Kurosaka H, Takahashi A, et al. Oral peppermint oil is a useful antispasmodic for double-contrast barium meal examination. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1297–301.
11. Asao T, Mochiki E, Suzuki H, Nakamura J, Hirayama I, Morinaga N, et al. An easy method for the intraluminal administration of peppermint oil before colonoscopy and its effectiveness in reducing colonic spasm. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:172–7.
12. Katsinelos P, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Zavos C, Terzoudis S, Pilpilidis I, et al. Outpatient therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography is safe in patients aged 80 years and older. *Endoscopy.* 2011;43:128–33.
13. Malagelada C, De Iorio F, Azpiroz F, Accarino A, Segui S, Radeva P, et al. New insight into intestinal motor function via noninvasive endoluminal image analysis. *Gastroenterology.* 2008;135:1155–62.
14. Pittler MH, Ernst E. Peppermint oil for irritable bowel syndrome: a critical review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1131–5.