

---

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

---

# COMPLICACIONES DE LA COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE)

ANÁLISIS DE ACTIVIDAD EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES  
DURANTE EL EJERCICIO 2018

Egilea /Autor:  
**Eduardo García Collantes**  
Zuzendaria / Director/a:  
**Ignacio Casado Morentin**

© 2018, Eduardo García Collantes

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1. LA VÍA BILIAR Y PANCREÁTICA.....	1
1.2. LA COLANGIOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE) .....	1
1.2.1. Generalidades de la CPRE.....	1
1.2.2. Principales indicaciones de la CPRE.....	2
1.3. PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA CPRE .....	3
1.3.1. Pancreatitis post-CPRE.....	3
1.3.1.1. Factores de riesgo relacionados con el paciente.....	3
1.3.1.2. Factores de riesgo relacionados con la técnica.....	4
1.3.1.3. Factores de riesgo relacionados con el endoscopista .....	4
1.3.1.4. Prevención de la pancreatitis post-CPRE.....	5
1.3.2. Hemorragia .....	6
1.3.2.1. Factores de riesgo para la hemorragia post-CPRE.....	6
1.3.2.2. Prevención de la hemorragia post-CPRE .....	7
1.3.2.3. Pacientes en tratamiento anticoagulante y/o antiagregante .....	7
1.3.3. Colangitis post-CPRE.....	8
1.3.3.1. Factores de riesgo para la colangitis post-CPRE.....	8
1.3.3.2. Prevención de la colangitis post-CPRE.....	9
1.3.4. Perforación.....	9
1.3.4.1. Factores de riesgo relacionados con el paciente.....	10
1.3.4.2. Factores de riesgo relacionados con la técnica.....	10
1.3.5. Otras .....	11
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>12</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>

<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>14</b>
4.1. MUESTRA .....	14
4.2. MÉTODOS .....	15
4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS .....	16
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
5.1. CPREs CON CANULACIÓN FALLIDA .....	17
5.2. COMPLICACIONES DE LAS CPREs REALIZADAS .....	18
5.3. RELACIÓN ENTRE COMPLICACIONES Y FACTORES DE RIESGO .....	19
5.3.1. Análisis de los factores de riesgo para pancreatitis post-CPRE .....	19
5.3.2. Análisis de los factores de riesgo para hemorragia post-CPRE.....	21
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>26</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>27</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. LA VÍA BILIAR Y PANCREÁTICA**

Las vías biliares constituyen el sistema colector por el que fluye la bilis desde los hepatocitos hasta la luz duodenal.

La circulación de la bilis desde su producción en el hígado, comienza por los conductillos formados en el parénquima hepático entre hepatocitos y células ductales, continuándose por una extensa trama de conductos intrahepáticos de calibre progresivamente mayor para confluir en los conductos hepáticos derecho e izquierdo, conformándose así la llamada vía biliar intrahepática.

La vía biliar extrahepática, comienza con la unión de ambos conductos hepáticos para formar el conducto hepático común, que tras la afluencia del conducto cístico que drena la vesícula biliar, se continúa con el colédoco. Éste, penetra en el parénquima pancreático para desembocar finalmente en el duodeno junto con el conducto de Wirsung en la ampolla de Vater (papila mayor). La papila menor, por otra parte, situada de forma craneal a la mayor, será el lugar donde desemboque exclusivamente el conducto de Santorini.

Este conjunto de conductos, poseen una pared muscular que responde a influjos neurológicos y hormonales, variando su tono y contractilidad para regular el llenado y vaciamiento vesicular y el paso de su contenido al intestino. En este sentido, juega un papel importante el esfínter de Oddi, situado en el segmento inmediatamente supravateriano.

### **1.2. LA COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE)**

#### **1.2.1. Generalidades de la CPRE**

La Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) es una técnica mixta endoscópica y radiológica, que puede emplearse tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la patología biliar y pancreática, si bien en la actualidad su uso es

casi exclusivamente terapéutico. Una vez se accede a la segunda porción duodenal mediante el duodenoscopio y se identifica la papila mayor, se introduce un catéter, bajo visión endoscópica a través de la papila en el conducto deseado, habitualmente ayudado con guía. En ese momento, será cuando la inyección de contraste radiológico por dicho catéter, permitirá obtener una colangiografía o pancreatografía, dependiendo de si se ha realizado en la vía biliar o en la pancreática respectivamente.

Mediante esta técnica, podremos confirmar la presencia de diferentes hallazgos (defectos de repleción o fugas de contraste que nos confirmarán la presencia de cálculos, estenosis, roturas de conductos...) que sospecharíamos previamente gracias a la historia clínica del paciente o que ya conocíamos gracias a otras técnicas de imagen realizadas. La ventaja de la CPRE frente a ellas, es que nos permitirá llevar a cabo su tratamiento mediante diferentes técnicas como la extracción de cálculos o la colocación de prótesis, e incluso en la actualidad la realización de la colangioscopia durante el procedimiento.

### **1.2.2. Principales indicaciones de la CPRE**

La CPRE está indicada en todos los pacientes en los que se sospeche: coledocolitiasis, tumores de la vía biliar o de la papila (ampulomas) que produzcan obstrucción de la vía biliar, distorsión anatómica biliar por lesiones pancreáticas extrínsecas, colangitis esclerosante primaria, colangitis aguda, drenaje de pseudoquistes que se encuentren comunicados con el conducto de Wirsung o fistula biliar.

Además, se indicará también la realización de CPRE en todos aquellos pacientes que presenten cambios postquirúrgicos de la vía biliar, ya sean fugas, fistulas o estenosis de las anastomosis.

Una indicación no muy común de la CPRE es el estudio mediante manometría del esfínter de Oddi, estando también indicada en las disfunciones de tipo I y II del esfínter homónimo, aunque contraindicada en las de tipo III (sin evidencia de dilatación de la vía biliar ni elevación de las transaminasas) <sup>[1]</sup>.

### 1.3. PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA CPRE

#### 1.3.1. Pancreatitis post-CPRE

La pancreatitis es la complicación más frecuente atribuida a la CPRE. La definición más aceptada, propuesta por Cotton et al en 1991<sup>[2]</sup> (**Tabla 1**) la describe como el incremento de los valores séricos de la amilasa por encima de 3 veces el valor máximo de la normalidad, asociado a la aparición de dolor abdominal o empeoramiento del mismo y el requerimiento de al menos 2 días de ingreso hospitalario. Asimismo, existe un 75% de pacientes que, tras ser sometidos a la prueba, presentarán un incremento transitorio de la amilasa, que por sí solo no será definitorio de dicha complicación.

**Tabla 1. Clasificación de la pancreatitis post-CPRE propuesta por Cotton et al (1991).** Definición y clasificación más aceptada de pancreatitis post-CPRE.

Leve	Moderada	Severa
-Necesidad de ingreso hospitalario de al menos 2 días.	-Pancreatitis que requiere de 4 a 10 días de ingreso hospitalario.	-Más de 10 días de ingreso hospitalario.
-Dolor abdominal de nueva aparición o empeoramiento del mismo.		o
-Incremento de los valores séricos de amilasa superior a 3 veces el valor máximo de la normalidad después de las 24h posteriores al procedimiento.		-Evolución a absceso pancreático, pancreatitis hemorrágica, absceso pancreático, pseudoquiste o infección.
		o
		-Necesidad de drenaje percutáneo o cirugía.

Basándonos en la definición anterior, la incidencia global estimada de pancreatitis post-CPRE se encuentra entorno al 3-10% para revisiones sistemáticas<sup>[3][4]</sup>. Aun así, no hay acuerdo en las diferentes guías sobre los estándares aceptables, si bien la aparición de pancreatitis tras las CPRE debería moverse por debajo del 7%.

##### 1.3.1.1. Factores de riesgo relacionados con el paciente

Algunos de los factores de riesgo relacionados con el paciente más importantes son: disfunción del esfínter de Oddi, pancreatitis post-CPRE previa, sexo femenino,

pacientes jóvenes, niveles normales de bilirrubina sérica e historia de pancreatitis aguda recurrente.

La presencia de *pancreas divisum*, en cambio, no resulta un factor de riesgo por sí mismo, aunque sí incremente las tasas de pancreatitis post-CPRE la manipulación de su conducto dorsal. Además, la pancreatitis crónica ha sido demostrada como factor protector frente a la misma, posiblemente por el descenso de la función exocrina del órgano y la atrofia pancreática secundaria a dicho proceso <sup>[5]</sup>.

#### 1.3.1.2. Factores de riesgo relacionados con la técnica

La canulación difícil es probablemente el factor de riesgo más importante de los relacionados con la técnica. La definición sobre la cual basaremos el estudio será la más aceptada por la ESGE (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*), que considera como canulación difícil toda aquella que no se puede conseguir tras 5 intentos, tras 5 minutos o tras más de una canulación pancreática <sup>[6]</sup>.

Otros factores de riesgo relacionados con el procedimiento incluyen la canulación pancreática (directamente proporcional al número de canulaciones), la pancreatografía (inyección de contraste en la vía pancreática), la esfinterotomía pancreática, el mal posicionamiento de las prótesis pancreáticas, el precorte, la biopsia pancreática y la esfinteroplastia sin esfinterotomía previa para la extracción de coledocolitiasis <sup>[7]</sup>.

#### 1.3.1.3. Factores de riesgo relacionados con el endoscopista

La repercusión del endoscopista sobre las posibles complicaciones de la CPRE, es una variable difícil de evaluar ya que en este procedimiento influyen enormemente aspectos como la situación basal del paciente, la dificultad de fijar el número de procedimientos a partir del cual el operador se convierte en un endoscopista experimentado, y la cantidad de factores relacionados con la técnica que entran en juego durante el procedimiento. Un único estudio demostró la participación de endoscopistas en formación como factor de riesgo independiente para la pancreatitis post-CPRE (OR 1,5; 95%. CI 1,0-2,1) <sup>[5]</sup>.

#### 1.3.1.4. Prevención de la pancreatitis post-CPRE

La correcta elección de los pacientes que serán sometidos a esta prueba es esencial. La CPRE como medida diagnóstica ofrece muy pocas ventajas frente a otras pruebas como son la Ultrasonografía Endoscópica (USE) o la Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética (CPRM), por ello debe reservarse para aquellos pacientes en los que pueda utilizarse como medida terapéutica.

Además, todas aquellas técnicas de canulación que minimicen el trauma de la ampolla de Vater, como la canulación con guía, reducen también el riesgo de pancreatitis post-CPRE. Esta técnica tiene una tasa mayor de canulación primaria del conducto deseado, reduce la necesidad de esfinterotomías y precortes e incluso reduce el número de pancreatitis post-CPRE en casos inadvertidos de manipulación del conducto pancreático.

La colocación de prótesis pancreáticas tras el procedimiento en pacientes de alto riesgo, es un factor protector para la pancreatitis post-CPRE, sobre todo en aquellos en los que la canulación fue difícil <sup>[8]</sup>. Un estudio demostró una diferencia absoluta de riesgo de un 13,3% tras la colocación de un *stent* pancreático y su posterior retirada en un plazo de 7 a 10 días (RR 0,39; 95% CI 0,29-0,53) con un número necesario a tratar de 8 pacientes para evitar un episodio de pancreatitis post-CPRE <sup>[9]</sup>. Sin embargo, es importante asegurar una correcta colocación de la prótesis, ya que tal y como se especificó en el apartado “Factores de riesgo relacionados con el procedimiento”, el mal posicionamiento del *stent* es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de dicha complicación.

La administración rectal de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), posee el conjunto de datos más sólido para demostrar su eficacia a la hora de reducir significativamente la incidencia y la severidad de las pancreatitis post-CPRE. En un estudio aleatorizado realizado por Elmunzer et al en 2012 <sup>[10]</sup> con 602 pacientes de riesgo, se obtuvo una incidencia de pancreatitis post-CPRE del 9,2% en aquellos que pertenecían al grupo que recibirían la indometacina, frente al 16,9% de incidencia en el grupo de los que recibirían placebo ( $P=0,005$ ), siendo además menor la incidencia de pancreatitis moderada-severa en aquellos pacientes del grupo de la indometacina



(4,4%) frente a los del grupo del placebo (8,8%). Para las CPRE realizadas en el H.U. de Cruces, se utiliza indometacina 100mg en administración rectal.

Una reciente revisión sistemática además de un conjunto de metaanálisis <sup>[11]</sup> sugieren la investigación de varios agentes adicionales para la prevención de la pancreatitis post-CPRE, entre los que incluyen: epinefrina tópica, nafamostat, parche de nitroglicerina (estudio iniciado en el H.U. de Cruces) y somatostatina.

Por último, la hidratación intravenosa, es fundamental a la hora de reducir significativamente el número de pancreatitis después de este procedimiento. En concreto, la hidratación con *Ringer* lactato reduce significativamente la tasa de este evento adverso, probablemente por la prevención de la acidosis, que podría activar las enzimas pancreáticas.

### **1.3.2. Hemorragia**

La definición de esta complicación se basa en la evidencia de hemorragia tras la realización de la CPRE en forma de hematemesis o melenas junto a una disminución de la hemoglobina superior a 2gr/dL. Lo más frecuente es que sea resultado de una esfinterotomía biliar y/o pancreática, siendo todavía más frecuente tras la realización de precorte. Otras posibles causas de hemobilia pueden ser la biopsia del árbol biliar y las terapias ablativas biliares. Fundamentándonos en esta definición, la incidencia estimada para la hemorragia post-CPRE es del 0,3-2% <sup>[2]</sup>.

Dependiendo del momento en que aparece la hemorragia, puede clasificarse en inmediata (aquella que se presenta durante el procedimiento o inmediatamente después) o diferida (desde horas hasta semanas más tarde), siendo estas últimas las que generalmente presentan una mayor gravedad.

#### **1.3.2.1. Factores de riesgo para la hemorragia post-CPRE**

Existen factores que se han asociado claramente a la hemorragia post-CPRE como son la presencia de una coagulopatía no corregida, anticoagulación en los tres días previos al procedimiento, la presencia de colangitis en el momento de la CPRE o el sangrado durante el procedimiento. Además, uno de los factores claramente asociados a la hemorragia relacionados con el operador, es el volumen inferior o igual a 1 CPRE a la

semana <sup>[12]</sup>. Otros factores posiblemente asociados son la dilatación de la vía biliar, la estenosis del orificio papilar y la coledocolitiasis.

No se encuentran asociados, en cambio, la longitud de la incisión de la esfinterotomía, la presencia de cirrosis o de divertículo yuxtapapilar.

#### 1.3.2.2. Prevención de la hemorragia post-CPRE

Para reducir el riesgo de sangrado, es esencial la realización de una buena técnica de esfinterotomía (dirección de corte correcto, evitar cortes amplios en un solo tiempo) y el uso de sistemas de mezcla de corriente de corte y coagulación.

La dilatación con balón es una buena alternativa a la esfinterotomía en aquellos pacientes con una coagulopatía o con un alto riesgo de sangrado postesfinterotomía, sin embargo, aumenta el riesgo de pancreatitis post-CPRE. Otra técnica de prevención es la inyección de una solución hipertónica de adrenalina en la papila.

#### 1.3.2.3. Pacientes en tratamiento anticoagulante y/o antiagregante

Para la realización de la CPRE, se requieren, en cualquier caso, unas cifras de plaquetas superiores a  $50.000/\text{mm}^3$  con un INR  $<1,5$ .

En cuanto al manejo de pacientes que sigan un tratamiento anticoagulante, es imprescindible identificar las condiciones de riesgo tromboembólico junto con una valoración conjunta con hematología. De esta forma, para los pacientes con bajo riesgo tromboembólico, se recomienda suspender el tratamiento anticoagulante entre 3-5 días antes de la esfinterotomía con su posterior reintroducción 3 días después del procedimiento. Para aquellos pacientes con un riesgo tromboembólico alto, se suspenderá la anticoagulación oral, pautando heparina subcutánea a dosis terapéuticas, manteniéndose durante los 3-5 días siguientes tras el procedimiento reintroduciendo conjuntamente los anticoagulantes orales hasta que éstos hayan alcanzado los niveles terapéuticos deseados <sup>[13]</sup>.

La antiagregación plaquetaria del paciente con aspirina u otros AINEs, tanto antes, como después del procedimiento es segura y no incrementa el riesgo de sangrado tras la CPRE. Sin embargo, a pesar de que no existen estudios que relacionen el uso de

tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel son las más ampliamente usadas) con un aumento de las tasas de sangrado tras la CPRE, se recomienda la interrupción del tratamiento al menos 5 días antes de la intervención en pacientes en los que se prevea la realización de una esfinterotomía o su sustitución por antiagregación con aspirina en monoterapia hasta que la reintroducción del tratamiento habitual sea segura <sup>[7]</sup>.

### **1.3.3. Colangitis post-CPRE**

La colangitis es la complicación de carácter infecciosa más frecuente acontecida tras la CPRE, asociándose en ocasiones a sepsis y contando con una incidencia estimada del 0,5-3%.

La presentación clínica típica de la colangitis incluye fiebre, dolor en hipocondrio derecho e ictericia, la llamada tríada de Charcot. Sin embargo, hallazgos como hipotensión o alteraciones del estado de consciencia pueden presentarse también en su evolución a sepsis.

#### **1.3.3.1. Factores de riesgo para la colangitis post-CPRE**

El desarrollo de colangitis post-CPRE es más frecuente en aquellos pacientes en los cuales el drenaje de la vía biliar se realiza de una forma incompleta, sobre todo en aquellos con coledocolitiasis en los que tras la limpieza de la vía biliar queda alguna litiasis residual. La aparición de esta complicación, también es más frecuente en pacientes con trasplante hepático, colangiocarcinoma o colangitis esclerosante primaria.

Además, la colocación de *stents* en la vía biliar es también un factor de riesgo, debido a la posibilidad de obstrucción por pequeños fragmentos litiásicos, biofilms bacterianos, barro biliar y/o crecimiento de tejido intra o extraluminal. Por ello, se ha de tener en cuenta la importancia de la correcta elección del material de la prótesis a la hora de su colocación, siendo menor el riesgo de obstrucción en las prótesis metálicas frente a las plásticas <sup>[7]</sup>.

### 1.3.3.2. Prevención de la colangitis post-CPRE

En aquellos pacientes en los que se prevé un drenaje incompleto de la vía biliar o con trasplante hepático, las guías actuales recomiendan una profilaxis antibiótica antes de la realización del procedimiento. Sin embargo, rechazan su uso rutinario como profilaxis para todos los pacientes que serán sometidos a una CPRE.

Por último, en las CPRE en las que no se ha conseguido la total extracción de las coledocolitiasis, se recomienda la colocación de una prótesis, siendo imprescindible la correcta elección del material del *stent*. Además, como técnica alternativa para evitar la persistencia de dichos cálculos, se encuentra la dilatación de la papila, la cual facilitará su expulsión o extracción.

Además, hoy en día nuevas técnicas como la colangioscopia durante la CPRE (Spyglass), permiten valorar mediante imagen directa la vía y asegurar su limpieza.

### 1.3.4. Perforación

La perforación, a pesar de ser infrecuente como complicación de la CPRE (ocurre del 0,08% al 0,6% de los casos), puede tener graves consecuencias de no ser diagnosticada y tratada precozmente, ya que cuentan con una mortalidad asociada del 8-23% [7] [14]. La clasificación más frecuentemente empleada es la propuesta por Stapfer et al. (**Tabla 2**), basada en la localización anatómica, mecanismo de perforación y severidad, en orden decreciente de gravedad. Aquellas que ocurren con mayor frecuencia son las derivadas de la esfinterotomía (tipo II) y de la instrumentalización (tipo III), conformando entre ellas el 80% de todas las perforaciones post-CPRE.

Existen también publicaciones de perforaciones esofágicas y gástricas como complicación de esta técnica, sin embargo, para este estudio nos centraremos exclusivamente en las duodenales y pancreatobiliares.

Es una complicación de difícil diagnóstico debido a la sedación del paciente durante el procedimiento, pero son signos y síntomas sospechosos el dolor epigástrico, la lumbalgia intensa, la irritación peritoneal y el enfisema subcutáneo, teniendo lugar de forma tardía la taquicardia y la fiebre.

**Tabla 2. Clasificación de la perforación postCPRE según Stapfer et al (2000).** Clasificación más frecuentemente empleada en perforaciones postCPRE.

Tipo de perforación	Localización anatómica	Mecanismo de perforación	Gravedad
I	Pared medial y lateral del duodeno	Directamente por el duodenoscopio	Moderado/severo
II	Pared medial del duodeno o perivateriana	Esfinterotomía	Moderada
III	Distal al ducto biliar	Instrumentación cerca de la obstrucción	Moderada
IV	Retroperitoneal	Uso de aire comprimido para mantener permeabilidad del lumen	Leve

La radiografía de abdomen, puede revelar aire libre intraperitoneal, sin embargo, el método más sensible y específico para su diagnóstico es el TAC abdominopélvico con contraste oral. Por lo general, el aire libre intraperitoneal implica fuga no contenida que suele requerir intervención quirúrgica, mientras que el aire retroperitoneal aislado, es sugestivo de perforación únicamente en el lugar de la esfinterotomía. De cualquier forma, la cantidad de aire libre no se correlaciona con el tamaño del defecto, sino con la cantidad de aire insuflado durante el procedimiento <sup>[15]</sup>. Actualmente se ha generalizado el uso de CO<sub>2</sub>, sustituyendo el aire ambiente para la realización de la CPRE por su rapidez de eliminación y mejor evolución de esta complicación.

#### 1.3.4.1. Factores de riesgo relacionados con el paciente

Se consideran factores de riesgo para esta complicación: el sexo femenino, edad avanzada, sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, alteraciones anatómicas como el *situs inversus* o alteraciones postquirúrgicas como la gastrectomía tipo Billroth II.

#### 1.3.4.2. Factores de riesgo relacionados con la técnica

Entre los factores de riesgo relacionados con la técnica, destacan: canulación difícil, inyección intramural de material de contraste, prolongación del procedimiento, la realización de esfinterotomía o precorte, dilatación de estenosis biliares, dilatación con balón sobre la papila y el desempeño de la técnica por endoscopistas en formación.

### **1.3.5. Otras**

De entre las demás complicaciones relacionadas con la CPRE cabe destacar la embolia gaseosa como resultado de una comunicación directa entre la vasculatura y el gradiente de presión externa que ocasiona el paso de aire hacia la circulación sistémica.

Otra complicación poco frecuente de la CPRE es la colecistitis, cuya patogénesis tiene relación con la contaminación de la vesícula biliar con material de contraste no estéril.

Por último, como complicaciones derivadas de este procedimiento se incluyen: íleo, neumotórax y/o neumoperitoneo, formación de abscesos hepáticos, pseudoquistes pancreáticos, fístulas biliares o pancreáticas y efectos adversos relacionados con la colocación de prótesis y la anestesia.

## **2. HIPÓTESIS**

Después de la revisión bibliográfica expuesta en el apartado anterior, se plantea la hipótesis de trabajo de que el mayor número de complicaciones sucedidas tras la realización de nuestro procedimiento a estudio, se corresponderá con la pancreatitis post-CPRE. Seguida de ésta, es posible esperar la colangitis, la hemorragia y la perforación como complicaciones más frecuentes en orden decreciente.

Dado que, además, disponemos de una casuística con pacientes a los que les fueron realizadas diferentes técnicas endoscópicas (esfinterotomía, dilatación de la papila, precorte, canulación pancreática...) dentro de la CPRE, se han propuesto los siguientes objetivos para este estudio.

### **3. OBJETIVOS**

1. Analizar la muestra de pacientes recogida para determinar si el número de complicaciones esperadas para la prueba a estudio, se corresponde con la incidencia esperada para cada una de ellas.
2. Estudiar si las técnicas endoscópicas y los elementos demográficos descritos como factores de riesgo en la revisión bibliográfica, son determinantes en nuestra población a estudio a la hora de analizar el desarrollo de pancreatitis y hemorragia post-CPRE.
3. Tras el análisis de datos, implementar medidas de corrección durante el procedimiento para mejorar la calidad de la exploración respecto a las complicaciones atribuidas a dicha técnica.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Posterior a la revisión bibliográfica, se llevó a cabo un estudio retrospectivo analizando la edad y el sexo de los pacientes además de los datos correspondientes a las CPRE y sus complicaciones a través de su historia clínica en las plataformas Osabide Global y Clinic.

### 4.1. MUESTRA

En este estudio se incluyeron de forma inicial 275 CPREs que fueron programadas desde el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de ese mismo año en el Hospital Universitario de Cruces.

Para el estudio de la muestra, existen 3 escenarios que se han tenido en cuenta sobre los que cada uno de los procedimientos podrá desarrollarse: CPRE realizada con canulación conseguida, CPRE realizada con canulación fallida y CPRE cancelada (4%). Este último grupo, al no aportar ningún tipo de dato relacionado con el procedimiento ni afectar al número de complicaciones finales, se excluyó desde un principio, modificando el tamaño final de la muestra a 264 CPREs.

Dichas CPREs se corresponden con un total de 239 pacientes (51,46% hombres y 48,54% mujeres). La edad media de los pacientes a los que se les fue realizada al menos una CPRE es de 71,14 años ( $M_e = 75$  años), siguiendo una distribución creciente hasta encontrarnos con el grupo de edad de mayores de 80 años como el más numeroso (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Distribución de pacientes sometidos a CPRE en 2018 por grupos de edad.**

Grupo de edad	Número de pacientes
0-29 años	9
30-49 años	12
50-59 años	26
60-69 años	43
70-79 años	57
≥ 80 años	92

Cabe destacar también, que de los 239 pacientes que componen la muestra, a 21 de ellos (8,79%), fue necesario realizarle 2 o más CPREs.

## 4.2. MÉTODOS

Durante la fase de recogida de datos, se utilizó la aplicación de hojas de cálculo Microsoft Excel en conjunto con las plataformas Osabide Global y Clinic. Para cada una de las CPREs programadas que finalmente se llevaron a cabo, se cumplimentó dicha base de datos con los siguientes ítems:

- CIC (Código de Identificación Corporativo)
- Sexo
- Edad en el momento de la realización de la CPRE
- Motivo de realización de la CPRE. Se establecieron 7 motivos principales sobre los que englobar todos los procedimientos:
  - Coledocolitiasis
  - Colangitis
  - Ampuloma
  - Ictericia obstructiva – neoplasia de páncreas
  - Ictericia obstructiva – colangiocarcinoma
  - Ictericia obstructiva – otros: ictericia obstructiva secundaria a neoplasia de duodeno, hepatolitiasis, invasión de la vía biliar por metástasis de cualquier índole...
  - Complicaciones postquirúrgicas: estenosis o fuga de anastomosis biliares en pacientes con trasplante hepático, duodenopancreatectomía cefálica (DPC), colecistectomía ...
  - Otros
- Existencia de esfinterotomía previa: sí/no
- Existencia de dilatación de la vía biliar: sí/no. Se considera que tienen una vía biliar dilatada, todos aquellos pacientes con un calibre superior a 7mm.
- Canulación difícil: sí/no. Se consideran difíciles en todas aquellas CPRE para las que fueron necesarios más de 5 intentos o 5 minutos, o si sucedieron más de una canulación pancreática.
- Realización de precorte: sí/no.

- Realización de esfinterotomía: sí/no.
- Dilatación con balón: sí/no.
- Canulación pancreática: sí/no. Para este estudio se tienen en cuenta todas las canulaciones pancreáticas, tanto las deseadas, como las sucedidas accidentalmente en canulaciones fallidas de la vía biliar.
- Pancreatografía: sí/no.
- Colocación de stent pancreático: sí/no.
- Administración de supositorio de indometacina: sí/no. Administración rectal a la finalización del procedimiento.
- Aparición de complicaciones
  - Pancreatitis post-CPRE: sí/no.
  - Colangitis: sí/no.
  - Hemorragia: sí/no.
  - Perforación: sí/no.
  - Fallecimiento: sí/no.

### 4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se utilizó el programa estadístico informático SPSS para el análisis de los datos obtenidos durante la fase de recogida.

En primer lugar, se realizó el recuento de todas las complicaciones obtenidas para su posterior comparación con la incidencia estimada en un primer momento.

Se cruzaron además los datos de las complicaciones obtenidas con los factores dependientes de la CPRE que se habían conjeturado en un primer momento como factores de riesgo para las mismas. De esta forma, se estudió la relación entre la pancreatitis post-CPRE y la canulación difícil, la esfinterotomía, la dilatación con balón y la canulación pancreática. Igualmente, para la hemorragia, se estudió su relación con la realización de esfinterotomía y/o precorte.

En cuanto a las medidas preventivas, se analizaron tanto la administración de un supositorio de indometacina como la colocación de un *stent* pancreático para la pancreatitis post-CPRE, en todos aquellos procedimientos en los que sucedieron canulaciones pancreáticas y en los que la canulación fue difícil.

## 5. RESULTADOS

La principal indicación para la práctica de la CPREs en el H.U. de Cruces durante el año 2018 fue la coledocolitiasis (67,05%). Seguidas de la coledocolitiasis, nos encontramos de mayor a menor proporción: colangitis, ictericia obstructiva por neoplasia de páncreas, cambios postquirúrgicos, ampuloma, ictericia obstructiva por otras causas y por último el colangiocarcinoma (**Tabla 4**).

Entre las indicaciones que comprende el grupo “Otros”, se encuentran entre otras la disfunción del esfínter de Oddi, y recambios y migración de prótesis biliares y pancreáticas.

Respecto a las edades de los pacientes a los que se les ha realizado al menos una CPRE, cabe destacar la diferencia entre el ampuloma (82,2 años), la colangitis o la neoplasia de páncreas, características de pacientes de mayor edad, con respecto a los cambios postquirúrgicos como motivo de realización de la CPRE (59,5 años).

**Tabla 4. Distribución de las 264 CPREs realizadas en el H.U. de Cruces según su indicación.** Se muestra también la edad media de los pacientes que fueron sometidos a la prueba por cada uno de los motivos diferentes.

Indicación de la CPRE	Número de pacientes	%	Edad media
Coledocolitiasis	177	67,05%	66,6
Colangitis	20	7,58%	74,6
Ampuloma	9	3,41%	82,2
Ictericia obstructiva – neoplasia de páncreas	19	7,20%	73,2
Ictericia obstructiva – colangiocarcinoma	5	1,89%	71,8
Ictericia obstructiva – otros	6	2,27%	65,3
Complicaciones postquirúrgicas	14	5,30%	59,5
Otras	14	5,30%	63

### 5.1. CPREs CON CANULACIÓN FALLIDA

Del total de CPREs que constituyen nuestra muestra tras el cribado por el que se descartó el 4% de la muestra inicial (CPREs canceladas), se consiguió la canulación de la papila en el 87,64% de los casos, mientras que el 8,36% resultaron en canulación

fallida. Entre algunas de las razones por las que la canulación fue infructuosa se encuentran: la localización de la papila en el interior de un divertículo, la ocupación de la papila por tejido tumoral o intentos de canulación que se suspenden por inestabilidad hemodinámica del paciente.

## 5.2. COMPLICACIONES DE LAS CPREs REALIZADAS

La complicación más frecuentemente acontecida en el estudio fue la pancreatitis, correspondiéndose además con la incidencia estimada para la misma. No ocurrió así con el resto de complicaciones (**Tabla 5**).

**Tabla 5. Complicaciones acontecidas tras la realización de las CPREs del año 2018 en el H.U. Cruces.** El número de casos se corresponde con

Complicación	Número de casos <sup>a</sup>	%	Edad media
Pancreatitis	26	9,85%	64,5
Hemorragia	18	6,82%	76
Colangitis	8	3,03%	72,9
Perforación	4	1,52%	71
Fallecimiento	4	1,52%	86,3
<b>Total de CPREs con complicaciones <sup>b</sup></b>	<b>52</b>	<b>19,70%</b>	<b>70,4</b>

<sup>a</sup> El número de casos refleja la cantidad de CPREs tras las cuales aconteció la complicación correspondiente, no la cantidad de pacientes que la desarrolló.

<sup>b</sup> El total de CPREs con complicaciones no es igual a la suma de todos los casos de complicaciones, debido a la posibilidad de que coexistan varias complicaciones en un mismo paciente tras la realización del procedimiento.

En el caso de la hemorragia digestiva como complicación, se estimaba una incidencia del 0,3-2%, sin embargo, se ha obtenido una incidencia del 6,82%, una tasa muy superior a la esperada.

En cuanto a la colangitis post-CPRE, para la cual se estimaba una incidencia del 0,5-3%, se ha obtenido una incidencia del 3,03%.

La perforación, la complicación con la tasa más baja de incidencia (0,08-0,6%) ha en surgido en un 1,52% de las CPRE que se realizaron.

Del total de CPREs realizadas, 4 acabaron en fallecimiento del paciente, que se corresponden con la edad media más alta de todas las complicaciones analizadas: 86,3 años.

En total, 52 CPREs de las 264 que se incluyeron en el estudio (19,70%) acabaron con alguna complicación de las analizadas en cuestión, siendo 6 de ellas (2,27%) CPREs con múltiples complicaciones.

### 5.3. RELACIÓN ENTRE COMPLICACIONES Y FACTORES DE RIESGO

#### 5.3.1. Análisis de los factores de riesgo para pancreatitis post-CPRE

Los factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis que se analizaron en este estudio fueron: canulación difícil, canulación pancreática y pancreatografía.

No se observa relación directa entre aquellas CPRE que tuvieron una canulación difícil y las que desarrollaron pancreatitis. Aun así, no se puede descartar como factor de riesgo debido a la escasa significancia de los datos obtenidos ( $P=0,700$ ; CI 0,5- 3,0) (**Tabla 6**). De hecho, se obtuvo una mayor proporción de CPRE con canulación difícil entre aquellas que acabaron desarrollando la complicación (30,77%), que en el grupo que no tuvo pancreatitis (22,27%).

**Tabla 6. Coeficientes de regresión para tasa de canulación difícil durante la CPRE y desarrollo de pancreatitis post-CPRE.**

Coeficientes <sup>a</sup>							
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Significancia	Significancia del cambio	Exp (B)	95% intervalo de confianza para Exp(B)	
	B	Error estándar				Límite inferior	Límite superior
Constante	-2,226	0,241	0,000		0,108		
Canulac. difícil	0,183	0,469	0,696	0,700	1,201	0,479	3,009

<sup>a</sup>Variable dependiente: pancreatitis post-CPRE.

No se demostró una relación entre aquellas CPRE en las que sucedió la canulación de la vía pancreática y las que desarrollaron pancreatitis como complicación. Sin embargo, no es posible considerar que este evento no sea un factor de riesgo para la pancreatitis, ya que su estudio no cuenta con la significancia necesaria para así demostrarlo ( $P=0,193$ ; CI 0,8-4,3) (**Tabla 7**). Si se observó en cambio, que la proporción de CPRE en las que sucedió al menos una canulación pancreática (ya sea deseada o no deseada) fue mayor en el grupo que acabaron desarrollando pancreatitis (34,62%) frente al grupo que no presentó este evento adverso (21,85%)

**Tabla 7. Coeficientes de regresión para tasa de canulaciones pancreáticas sucedidas durante la CPRE y desarrollo de pancreatitis post-CPRE.** Se incluyen tanto las canulaciones pancreáticas deseadas como las no deseadas.

Coeficientes <sup>a</sup>							
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Significancia	Significancia del cambio	Exp (B)	95% intervalo de confianza para Exp(B)	
	B	Error estándar				Límite inferior	Límite superior
Constante	-2,326	0,254	0,000		0,098	0,760	4,295
Canul. pancr.	0,591	0,442	0,181	0,193	1,806		

<sup>a</sup>Variable dependiente: pancreatitis post-CPRE.

No se encuentra relación entre la realización de pancreatografía durante el procedimiento con la aparición de pancreatitis tras la CPRE. Sin embargo, al igual que con los factores previos, el estudio de su influencia sobre esta variable, carece de significancia ( $P=0,707$ ; CI 0,3-6,4), de forma que no se considera suficiente para determinar que la pancreatografía no sea factor de riesgo (**Tabla 8**). Además, mientras que la realización de esta técnica endoscópica es muy rara, sobre todo en el grupo de CPRE que no acabaron desarrollando pancreatitis (5,04%), se obtuvo una tasa del 11,54% de pancreatografías en el grupo que sí presentaron la complicación.

**Tabla 8. Coeficientes de regresión para tasa de pancreatografías durante la CPRE y desarrollo de pancreatitis post-CPRE.**

Coeficientes <sup>a</sup>							
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Significancia	Significancia del cambio	Exp (B)	95% intervalo de confianza para Exp(B)	
	B	Error estándar				Límite inferior	Límite superior
Constante	-2,179	0,215	0,000		0,113	0,289	6,386
Pancreatografía	0,307	0,789	0,698	0,707	1,359		

<sup>a</sup>Variable dependiente: pancreatitis post-CPRE.

De las 26 CPREs que acabaron desarrollando pancreatitis, únicamente a 13 se les pautó el supositorio de indometacina como medida profiláctica (50%), mientras que en el grupo que no la desarrolló, la tasa fue del 59,66%. Los pacientes que recibieron esta medida profiláctica, fueron aquellos que se consideraron como grupo de riesgo. De esta forma, pacientes que podrían haber desarrollado pancreatitis tras el procedimiento, se encuentran en el grupo libre de complicaciones gracias a la administración del supositorio de indometacina. Se obtuvo un número necesario a tratar (NNT) de 28 CPREs para evitar la aparición de un caso de pancreatitis.

### 5.3.2. Análisis de los factores de riesgo para hemorragia post-CPRE

Se llevó a cabo el análisis de la relación entre la hemorragia y la realización de esfinterotomía como factor de riesgo.

Se encontró correlación directa entre la hemorragia y la realización de esfinterotomía como factor de riesgo con una significancia positiva ( $P=0,008$ ; CI 1-60,2), por lo que se establece la esfinterotomía como factor de riesgo independiente para el desarrollo de hemorragia post-CPRE (**Tabla 9**). Al 94,44% de las CPRE que acabaron desarrollando hemorragia se les fue realizada una esfinterotomía, mientras que en el grupo que no presentaron la complicación, tan solo se les realizó al 66,26%.



**Tabla 9. Coeficientes de regresión para tasa de realización de esfinterotomía durante la CPRE y desarrollo de hemorragia.**

Modelo	Coeficientes						
	Coeficientes no estandarizados		Significancia	Significancia del cambio	Exp (B)	95% intervalo de confianza para Exp(B)	
	B	Error estándar				Límite inferior	Límite superior
Constante	-4,317	1,007	0,000		0,013	1,028	60,243
Esfinterotomía	2,063	1,038	0,047	0,008	7,870		

<sup>a</sup>Variable dependiente: hemorragia post-CPRE.

Además, de las CPRE realizadas que acabaron finalmente en hemorragia, un 77,77% se correspondían a pacientes que se encontraban en tratamiento anticoagulante o anticoagulante y antiagregante.

## 6. DISCUSIÓN

Tal y como se presumió a la hora de realizar la hipótesis de este estudio, la pancreatitis fue la complicación más frecuente acontecida con una incidencia del 9,85%. De forma también esperada, se encuentran después los hallazgos de hemorragia, colangitis y perforación como complicaciones de la técnica, aunque el acaecimiento de la hemorragia cuenta con una proporción superior al de la colangitis.

La única de las complicaciones que se encuentra dentro de la incidencia esperada para el estudio es la pancreatitis. El resto se encuentran en una proporción superior, si bien es cierto que la colangitis se acerca mucho al porcentaje deseable de sucesos (3,03% frente al 0,5-3% esperado).

Un factor importante a tener en cuenta como posible distractor a la hora de analizar los resultados, es la participación de un endoscopista en formación en las CPRE que se incluyeron en el estudio. La intervención de un endoscopista no especializado en la CPRE, influye en la recopilación de datos de diferentes variables, como pueden ser el número de canulaciones identificadas como difíciles o el número de canulaciones pancreáticas. Además, el incremento del número de canulaciones difíciles, de canulaciones pancreáticas y del tiempo de exploración, se refleja en un posible aumento de pancreatitis post-CPRE. De la misma forma, la realización de una técnica no experta de la esfinterotomía, puede explicar posibles aumentos de las tasas de hemorragia.

Otra variable a tener en cuenta como distractor en aquellos procedimientos que acabaron en hemorragia, es la anticoagulación de los pacientes que se sometieron a la prueba. La elevada tasa de pacientes anticoagulados o anticoagulados y antiagregados que acabaron sufriendo hemorragia post-CPRE fue del 77,77%, lo cual puede influir enormemente en la aparición de esta complicación.

El fallecimiento del paciente como complicación de la CPRE es muy variable, además de dependiente de la situación basal del paciente. Una cantidad importante de los que se someten a la prueba son pacientes pluripatológicos, de forma que la comorbilidad que presentan asociada a los riesgos de la intervención, puede causar

descompensaciones de sus enfermedades de base. Es por ello, que la dificultad de distinguir cuáles de los fallecimientos sucedidos de forma posterior a la CPRE, son realmente debidos a ella.

Aunque se ha reportado en la literatura una definida relación entre la canulación difícil, la canulación pancreática y la pancreatografía con la pancreatitis como complicación de la realización de CPRE <sup>[7]</sup>, este estudio no permite confirmarlos como factores de riesgo independientes. Sin embargo, sí se encuentra un marcado incremento en las tasas de realización de dichas técnicas endoscópicas en aquellos procedimientos que desarrollaron pancreatitis.

En el caso de la esfinterotomía en cambio, sí se ha podido demostrar su relación directa con la aparición de hemorragia post-CPRE, confirmando así su comportamiento como factor de riesgo independiente.

Actualmente, en el H.U. de Cruces se cuentan con diversas medidas preventivas sobre las que existe margen de mejora, entre las cuales se encuentra la administración de la indometacina. Este estudio reflejó que la tasa de administración del supositorio se realizó únicamente en el 58,71% de las CPREs realizadas. Aumentar el número de procedimientos en los que se le administrará esta medida profiláctica al paciente, podría disminuir las tasas de pancreatitis. De la misma forma, la administración de *Ringer* lactato 500 ml en lugar de suero fisiológico durante la intervención, sería una medida profiláctica a implementar.

Como medidas profilácticas específicas para la disminución de los casos de hemorragia tras la CPRE, se encuentra la revisión exhaustiva de las pautas de anticoagulación y la reintroducción de las mismas de forma gradual hasta no antes de los 3 días posteriores al procedimiento. Para realizarlo de forma consensuada con el servicio de Hematología y Hemoterapia, el hospital dispone de las hojas de interconsulta que podrán ser enviadas antes de la realización de la CPRE.

Actualmente, en el caso de las posibles perforaciones, cuando existe alguna duda, existe también la posibilidad de realizar tratamientos preventivos mediante técnicas como colocación de prótesis biliares totalmente cubiertas u otros métodos endoscópicos como los *clips*.

De todos modos, la mejora de la técnica con el tiempo del endoscopista en formación, prevé tanto la disminución del tiempo de exploración de los pacientes como del número de canulaciones difíciles y con ello, una disminución de las tasas de complicaciones.

Este estudio se ha centrado en el análisis de los factores de riesgo para la pancreatitis y la hemorragia post-CPRE. El hecho de ser un estudio retrospectivo y la dificultad de recopilar y analizar todas las variables que influyen en el desarrollo de colangitis y perforación como complicaciones, no permitieron su estudio correspondiente.

## 7. CONCLUSIONES

1. Tanto la colangitis, como la perforación y la hemorragia post-CPRE, se encuentran por encima de los valores de incidencia estimada para cada una de ellas.
2. No existe una correlación directa entre la canulación difícil, la canulación pancreática y la pancreatografía para el desarrollo de pancreatitis post-CPRE, si bien sus tasas estaban aumentadas en todos aquellos procedimientos que terminaron desarrollando dicha complicación.
3. Se establece la realización de esfinterotomía como factor de riesgo independiente para la hemorragia post-CPRE.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Baron Todd, Kozarek R, Carr-Locke D. ERCP 3rd edition. 1600 John F. Kennedy Blvd., 2019.
2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37:383-93.
3. Andriulli A, Leoperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-8.
4. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015;81:143-9.e9.
5. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34.
6. Alberca de las Parras F, López Picazo J, Pérez Romero S, et al. Indicadores de calidad en Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Procedimiento de la Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. *Rev Esp Enf Dig* 2018;110:658-666.
7. Vinay Chandrasekhara, Mouen A, Khashab, et al, Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017;85:32-47.
8. Mazaki T, Mado K, Masuda H, et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014;49:343-55.
9. Choudhary A, Bechtold ML, Arif M, et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointes Endosc* 2011;73:275-82.
10. Elmunzer BJ, Sheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414-22.
11. Akshintala VS, Hutfless SM, Colantuoni E, et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1325-37.

12. Gallego-Rojo FJ, Gallardo-Sánchez F, Martínez-Cara JG. Complicaciones de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Identificación, prevención y manejo. *RAPD* 2010;33(1):22-36.
13. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel JL, Goldstein JF, Johanson J, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:775-79.
14. Manoharan D, Srivastava DN, Gupta AK, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: an imaging review. *Abdom Radiol* (2019).
15. J. Mateo Retuerta, C. Chaveli Díaz, A. Goikoetxea Urdiain, et al. Perforaciones post Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE). Manejo quirúrgico. *An Sist Sanir Navar* 2017;40(1):145-151.
16. Aponte Martín DM, Reyes Medina GA, et al. Técnicas en endoscopia digestiva. 2ª ed. Bogotá: Aced; 2013.
17. Rozman C. "Farreras: Medicina Interna" 13ª edición. Doyma, Madrid, 1995.