

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA DE  
DOBLE GUÍA EN LA COLANGIO-  
PANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA  
ENDOSCÓPICA**

**TESIS DOCTORAL**

**ALBERTO HERREROS DE TEJADA ECHANOJAUREGUI**

**AÑO 2007**

**LUIS ESTEBAN ABREU GARCÍA, JEFE DE SERVICIO  
DE GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO Y PROFESOR  
ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**INFORMA QUE:**

**D. ALBERTO HERREROS DE TEJADA ECHANOJAÚREGUI,** licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección el presente trabajo de investigación titulado **“EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA DE DOBLE GUÍA EN LA COLANGIO-PANCRATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA”**, el cual reúne a su criterio los requisitos científicos y formales suficientes para poder ser presentado como Tesis Doctoral ante el tribunal que legalmente proceda.

Y para que así conste allí donde proceda, a los efectos oportunos, se firma el presente certificado en Madrid a veintisiete de diciembre de dos mil seis.



**JOSE LUIS CALLEJA PANERO, JEFE ADJUNTO DEL  
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA DEL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO Y  
PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**INFORMA QUE:**

**D. ALBERTO HERREROS DE TEJADA ECHANOJAÚREGUI,** licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección el presente trabajo de investigación titulado “**EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA DE DOBLE GUÍA EN LA COLANGIO-PANCRATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA**”, el cual reúne a su criterio los requisitos científicos y formales suficientes para poder ser presentado como Tesis Doctoral ante el tribunal que legalmente proceda.

Y para que así conste allí donde proceda, a los efectos oportunos, se firma el presente certificado en Madrid a veintisiete de diciembre de dos mil seis.



*A mi amada Rosa y a mis queridos padres,  
que todo lo han dado por mi*



# ***AGRADECIMIENTOS***

El presente trabajo es fruto de la colaboración de numerosas personas, quienes de forma desinteresada han empleado su tiempo y esfuerzo en la consecución del mismo.

En primer lugar deseo expresar mi más sincero agradecimiento a los **Drs. Luís Abreu y José Luís Calleja**, quienes depositaron su confianza en mi para llevar a cabo esta tesis doctoral. Sus directrices y comentarios críticos han sido esenciales en la realización de este trabajo, y su paciencia y aprecio me han acompañado y reconfortado durante la misma. Esta tesis no es sino el fruto final de sus enseñanzas, motivación, confianza y cariño que me han dispensado desde que tuve la fortuna de iniciar mi carrera profesional como residente de Gastroenterología en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid.

Quiero reconocer de forma muy especial a los investigadores de los diferentes centros hospitalarios que han participado en este estudio. Su dedicación y esfuerzo ha sido el mayor acicate durante estos años en la consecución de esta tesis. Les agradezco sinceramente su tiempo, muchas veces robado al descanso y a sus familias, para poder llevar a cabo la recogida y estudio de los datos. Ellos han sido: **Drs. Gonzalo Díaz y Paz Zabala** del Hospital Central de Asturias, **Dras. Virginia Pertejo y Marta Ponce** del Hospital La Fe de Valencia, **Dr. Jesús Espinel** del Hospital de León, **Dr. Guillermo Cacho** de la Fundación Hospital Alcorcón y **Dr. Javier Jiménez** del Hospital de Navarra. Junto a ellos, no quiero olvidar a otros facultativos y residentes de sus respectivos centros que han participado y colaborado decisivamente en este estudio. Sin todos ellos esta tesis nunca habría visto la luz.

Deseo manifestar también mi sincera gratitud al **Dr. Fernando García**, epidemiólogo y miembro del Servicio de Nefrología del Hospital Puerta de Hierro, sin cuya contribución este trabajo nunca habría podido ser lo que ha sido. Sus sabios consejos e indicaciones han sido esenciales en el diseño y orientación del mismo.

Quiero dejar testimonio de la importantísima ayuda recibida por parte de **Dña. Margarita Alonso, Dña. Isabel Millán y Dña. Begoña Ayuso**, miembros de la Unidad de Bioestadística del Hospital Puerta de Hierro. Su labor en el desarrollo de la base informatizada y en el posterior análisis estadístico de los datos ha sido clave para la realización de este trabajo. Su esfuerzo y dedicación son un digno ejemplo de profesionalidad.

No quiero olvidarme de mis compañeros del **Servicio de Gastroenterología**, especialmente de los **Drs. Aurelio Garrido y Maribel Vera**, quienes junto a los Drs. Luís Abreu y José Luís Calleja han participado activamente en las exploraciones endoscópicas llevadas a cabo en el Hospital Puerta de Hierro y me han ayudado de forma incondicional en este proyecto. Del mismo modo, deseo recordar con un especial cariño al resto de **facultativos y residentes** del citado Servicio que han colaborado conmigo en la recogida de datos y en los procedimientos llevados a cabo en nuestro centro. Especialmente quiero mencionar a las residentes **Dras. Marta Calvo, Beatriz Peñas, Elba Llop, Aurora Burgos y Beatriz Álvarez**, quienes no pocas veces sacrificaron su tiempo de formación colaborando desinteresadamente en el estudio. Del mismo modo, quiero agradecer a las **enfermeras y auxiliares** del Servicio su infinita paciencia y ayuda en las recogidas de información.

También es mi voluntad dejar constancia de la inestimable ayuda de la **Dra. Mireia Cantero** por toda su colaboración en la confección de este manuscrito y en la lectura crítica que ha hecho del mismo.

Deseo agradecer encarecidamente al **Instituto de Salud Carlos III** su apoyo y ayuda en forma de financiación económica del proyecto. La concesión de la ayuda FIS supuso para este estudio un paso fundamental que permitió su viabilidad y desarrollo final en la forma en que se presenta.

Igualmente deseo expresar mi gratitud a **Boston Scientific®**, y especialmente a **D. Juan Ferrer**, por su ayuda durante las fases iniciales de este proyecto, así como por la inestimable colaboración en el apartado logístico de envíos entre los centros.

**El estudio presentado en esta tesis doctoral ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III mediante una ayuda especial para proyectos de investigación dentro del programa FIS (Proyecto de Investigación 04/1942 concedido el 7 de febrero de 2005).**

# ***LISTADO DE ABREVIATURAS***

**ALT:** Aminotransaminasa

**AST:** Aspartatotransaminasa

**Bb:** Bilirrubina

**CA 19.9:** Antígeno carbohidrato 19.9

**CEIC:** Comité Ético de Investigación Clínica

**CPRE:** Colangio-Pancreatografía Retrógrada Endoscópica

**CB:** Cateterización biliar exitosa

**DE:** Desviación estándar

**DC:** Dispositivo de cateterización

**DEO:** Disfunción del esfínter de Oddi

**DM:** Diabetes mellitus

**FA:** Fosfatasa alcalina

**GGT:**  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidasa

**Hb:** Hemoglobina

**HIDA:** Marcador ácido  $^{99m}\text{Tc}$ -iminodiacético

**HPC:** Hemorragia post-CPRE

**HTA:** Hipertensión arterial

**IC:** Intento de cateterización

**INR:** International Normalized Ratio (Organización Mundial de la Salud)

**mm:** Milímetros

**Hg:** Mercurio

**O.R.:** Odds Ratio

**PPC:** Pancreatitis post-CPRE

**SNG:** Sonda nasogástrica

**TDG:** Técnica de Doble Guía

**TE:** Técnica Estándar

**TR:** Técnica de Rescate

**UI:** Unidades Internacionales

# INDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>11</b>
1. CPRE: ASPECTOS GENERALES.....	11
1.1. HISTORIA.....	12
1.2. FUNDAMENTOS TÉCNICOS.....	13
1.3. INDICACIONES DE LA CPRE.....	18
1.4. COMPLICACIONES DE LA CPRE.....	19
2. DIFICULTAD DE CATETERIZACIÓN Y COMPLICACIONES.....	28
2.1. DEFINICIÓN DE DIFICULTAD DE CATETERIZACIÓN.....	28
2.2. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA DIFICULTAD DE CATETERIZACIÓN.....	31
3. TECNICA ESTÁNDAR DE CATETERIZACIÓN.....	33
3.1. INSTRUMENTAL.....	33
3.2. COLANGIOGRAFÍA / PANCREATOGRAFÍA.....	35
3.3. INSTRUMENTAL COMPLEMENTARIO.....	37
4. TECNICAS ALTERNATIVAS DE CATETERIZACIÓN.....	38
4.1. PRECORTE.....	38
4.2. OCUPACIÓN DEL CONDUCTO PANCREÁTICO.....	41
4.3. OTRAS ALTERNATIVAS.....	42
5. TÉCNICA DE DOBLE GUÍA.....	43
5.1. ANTECEDENTES.....	43
5.2. ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA TDG.....	47
5.3. RESUMEN DE LA TDG.....	49

<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>51</b>
1. HIPÓTESIS.....	53
2. OBJETIVOS .....	53
2.1. <i>OBJETIVOS PRINCIPALES</i> .....	53
2.2. <i>OBJETIVOS SECUNDARIOS</i> .....	54
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>55</b>
1. DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO.....	55
2. PACIENTES .....	55
2.1. <i>CRITERIOS DE SELECCIÓN</i> .....	56
2.2. <i>PÉRDIDAS Y TRASGRESIONES</i> .....	57
3. DEFINICIONES Y PROCEDIMIENTO .....	58
3.1. <i>ASPECTOS GENERALES</i> .....	58
4. ESQUEMA GENERAL DEL ESTUDIO.....	68
5. MEDICIONES Y VARIABLES DE RESULTADO.....	71
5.1. <i>CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES</i> .....	71
5.2. <i>CARACTERISTICAS DE LA CPRE</i> .....	74
5.3. <i>SEGUIMIENTO</i> .....	78
5.4. <i>DEFINICIÓN DE COMPLICACIONES</i> .....	80
6. ASPECTOS ÉTICOS .....	82
6.1. <i>CONSENTIMIENTO INFORMADO</i> .....	82
6.2. <i>CONFIDENCIALIDAD</i> .....	83
7. DISTRIBUCIÓN DE LA ALEATORIZACIÓN: .....	83
8. MECANISMOS DE GARANTIA DE CALIDAD .....	84
8.1. <i>REGISTRO EN CLINICAL.TRIALS.GOV</i> .....	84
8.2. <i>RECLUTAMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS</i> .....	84
8.3. <i>INFORMACIÓN DE PACIENTES NO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO</i> .....	85
8.4. <i>VISITAS A LOS CENTROS</i> .....	86
8.5. <i>CRONOGRAMA</i> .....	87



9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	88
9.1.	<i>CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA</i> .....	88
9.2.	<i>ANÁLISIS</i> .....	88
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>93</b>
1.	FLUJO Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES .....	93
1.1.	<i>FLUJO DE PACIENTES EVALUADOS: INCLUIDOS Y EXCLUIDOS</i> .....	93
1.2.	<i>CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EVALUADOS</i> .....	101
1.3.	<i>FLUJO DE PACIENTES INCLUIDOS: FÁCIL CATETERIZACIÓN Y ALEATORIZADOS</i> .....	105
1.4.	<i>CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES INCLUIDOS</i> .....	110
1.5.	<i>FLUJO DE PACIENTES CON DIFÍCIL CATETERIZACIÓN (ALEATORIZADOS)</i> .....	114
1.6.	<i>CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ALEATORIZADOS</i> .....	120
1.7.	<i>RESUMEN</i> .....	133
2.	ANÁLISIS DE EFICACIA .....	135
2.1.	<i>ANÁLISIS PRIMARIO</i> .....	135
2.2.	<i>ANÁLISIS SECUNDARIO DE EFICACIA DE LA TDG</i> .....	144
2.3.	<i>CATETERIZACIÓN GLOBAL</i> .....	147
2.4.	<i>NÚMERO DE INTENTOS Y TIEMPOS DE CATETERIZACIÓN</i> .....	148
3.	SEGURIDAD Y COMPLICACIONES .....	150
3.1.	<i>PACIENTES INCLUIDOS (GLOBAL)</i> .....	150
3.2.	<i>PACIENTES CON CATETERIZACIÓN FÁCIL</i> .....	158
3.3.	<i>PACIENTES CON CATETERIZACIÓN DIFÍCIL (ALEATORIZADOS)</i> .....	159
<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>165</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>178</b>
<b>VII.</b>	<b>APÉNDICE .....</b>	<b>180</b>
1.	ANEXO 1. CUADERNO DE DATOS.....	180

2.	ANEXO 2. CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA .....	200
3.	ANEXO 3. DECLARACIÓN DE HELSINKI .....	201
4.	ANEXO 4. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	206
5.	ANEXO 5. INFORMACIÓN DE CLINICALTRIALS.GOV (V.O. EN INGLÉS).....	209
6.	ANEXO 6. DOCUMENTO DE REGISTRO DEL ESTUDIO EN CLINICALTRIALS.GOV (V.O. EN INGLÉS) .....	211
7.	ANEXO 7. CARTA DE SHIGENOBU MAEDA (V.O. EN INGLÉS).....	215
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>216</b>

# I. INTRODUCCIÓN

## 1. CPRE: ASPECTOS GENERALES

La endoscopia digestiva es la disciplina de la Gastroenterología dedicada al diagnóstico y tratamiento de determinada patología del tubo digestivo mediante el uso de instrumental endoscópico flexible. La **Colangio-Pancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE)** es la técnica que específicamente tiene como objeto el estudio y tratamiento de los trastornos del páncreas y del sistema hepatobiliar. La zona anatómica de acceso endoscópico a dichas estructuras es la segunda porción duodenal, donde se encuentra la papila duodenal (**Figura 1**).

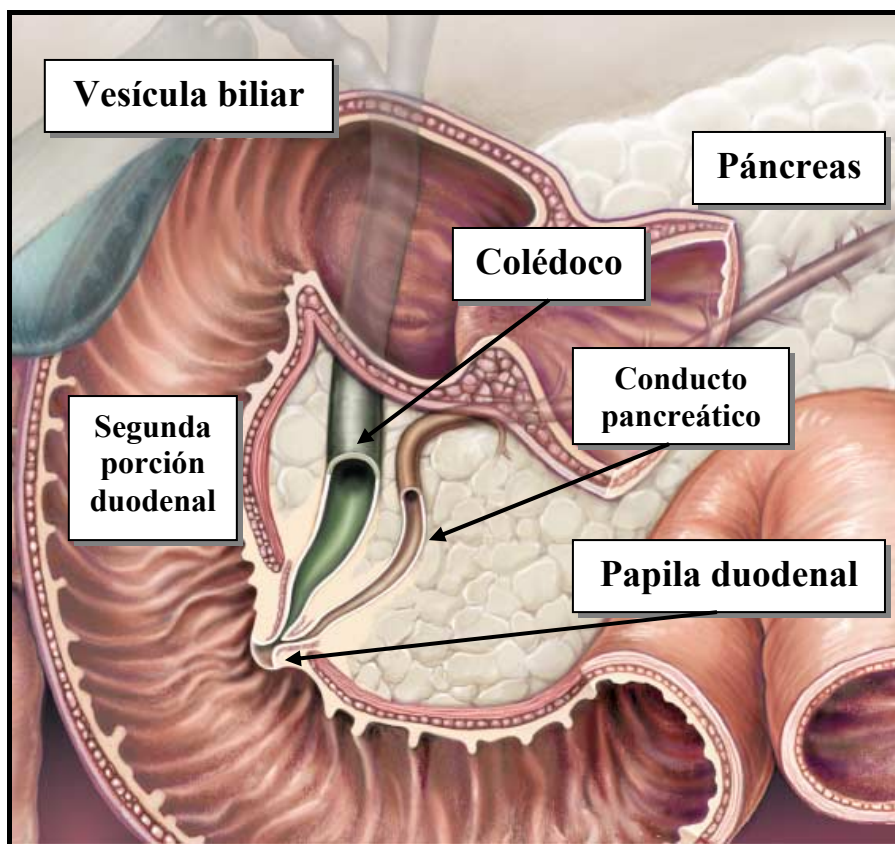


Figura 1. Segunda porción duodenal y encrucijada bilio-pancreática

## 1.1. HISTORIA

La historia de la CPRE comienza a finales de la década de los años 60, cuando el diagnóstico por imagen del páncreas y del sistema hepatobiliar se encontraba en sus inicios<sup>1-3</sup>. En el año 1969 el cirujano norteamericano McCune describió el primer intento de cateterización de la papila duodenal utilizando un endoscopio<sup>4</sup>. En esta serie inicial el éxito fue escaso, por lo que se decidió abandonar la técnica. Fueron los gastroenterólogos japoneses los que recogieron el testigo, y en el año 1970 Oi y Takagi presentaron sus primeros resultados de cateterización de la vía biliar y el conducto pancreático usando un duodenoscopio Machida de visión lateral (**Figura 2**), que les permitió alcanzar tasas de éxito en torno al 80%<sup>5 6</sup>. En 1973 Demling y Classen en Erlangen (Alemania) llevaron a cabo la primera **papilotomía** usando un papilotomo de tensión<sup>7 8</sup>. La papilotomía consiste en el corte de la papila duodenal de tal forma que se amplía el orificio de salida de la misma (**Figura 3**). Este hito supuso un gran avance en el desarrollo de la CPRE, abriendo el campo de la aplicación terapéutica de esta novedosa técnica endoscópica. Pocos meses después les seguirán en este procedimiento revolucionario el grupo japonés de Kawai<sup>9 10</sup>.

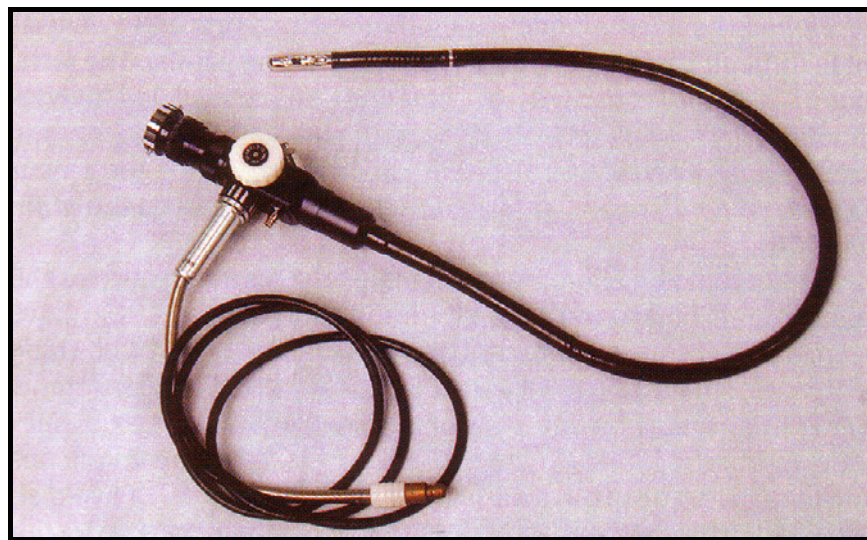


Figura 2. Duodenoscopio Machida usado por Oi y Takagi en 1970



Figura 3. Papilotomía (visión endoscópica)

Desde entonces la CPRE ha conocido un espectacular desarrollo y expansión a nivel mundial. Actualmente es una técnica de uso común para el tratamiento de coledocolitiasis, estenosis biliares y pancreáticas, estudio y tratamiento de pancreatitis idiopática, pancreatitis crónica, colecciones o fístulas pancreáticas, colangitis esclerosante, etc. Aunque no se cuenta con datos del uso de la CPRE a nivel mundial, se estima que en Estados Unidos se ha pasado de realizar una media de 150.000 exploraciones al año en 1996<sup>11</sup> a realizar en la actualidad más de 500.000 procedimientos anuales<sup>12 13</sup>. En España una extrapolación poblacional nos daría un número aproximado de 75.000 procedimientos al año.

## 1.2. FUNDAMENTOS TÉCNICOS

Por sus características, la CPRE es una técnica endoscópica que precisa de un adecuado lugar de exploración, equipado con aparato de radioscopia y sistemas de monitorización del paciente. Asimismo, el personal médico y de enfermería que

interviene en el procedimiento debe contar con una amplia experiencia, dada la complejidad de la intervención.

La CPRE se basa en la utilización de un **duodenoscopio**, con un canal de trabajo similar al utilizado en los gastroscopios, pero que tiene la peculiaridad de estar, al igual que la óptica, en una disposición lateral (**Figura 4**). La presencia de una pestaña móvil metálica en la salida del canal de trabajo tiene como misión facilitar la orientación de los dispositivos utilizados a través del mismo (**Figura 5**).

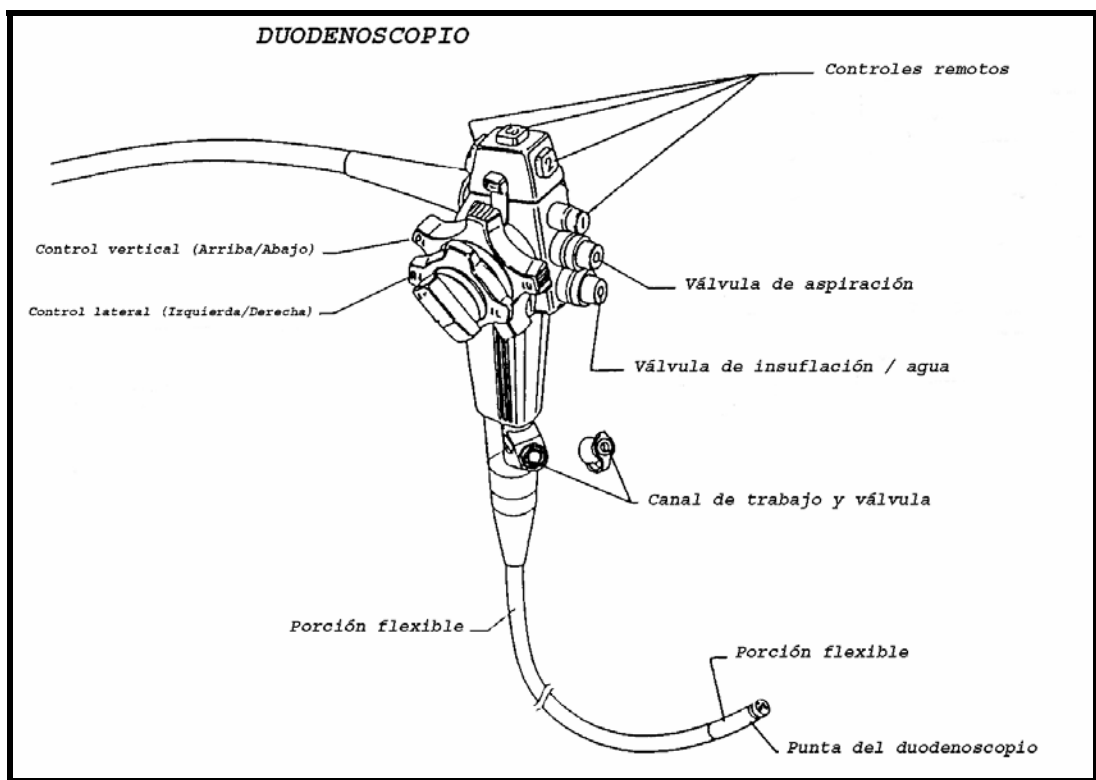


Figura 4. Visión esquemática de un duodenoscopio

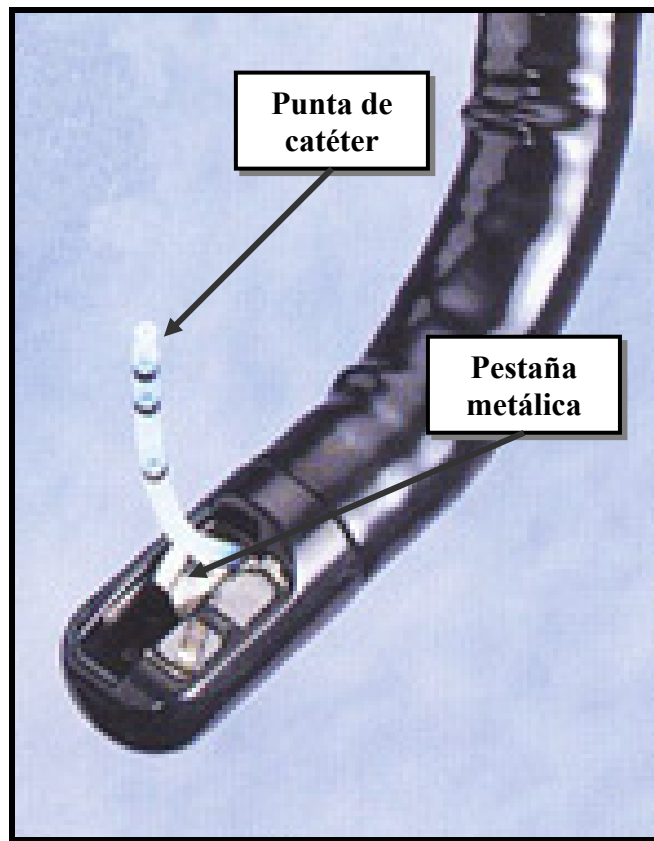


Figura 5. Salida del canal de trabajo y pestaña metálica

El procedimiento de exploración habitual consiste en la introducción del duodenoscopio a través de la cavidad oral del paciente, que se encuentra tumbado en decúbito prono o lateral (**Figura 6**). El duodenoscopio se avanza hasta alcanzar la segunda porción duodenal. A continuación se identifica la papila duodenal con un correcto posicionamiento, para proceder a la cateterización de la misma (**Figura 7**).



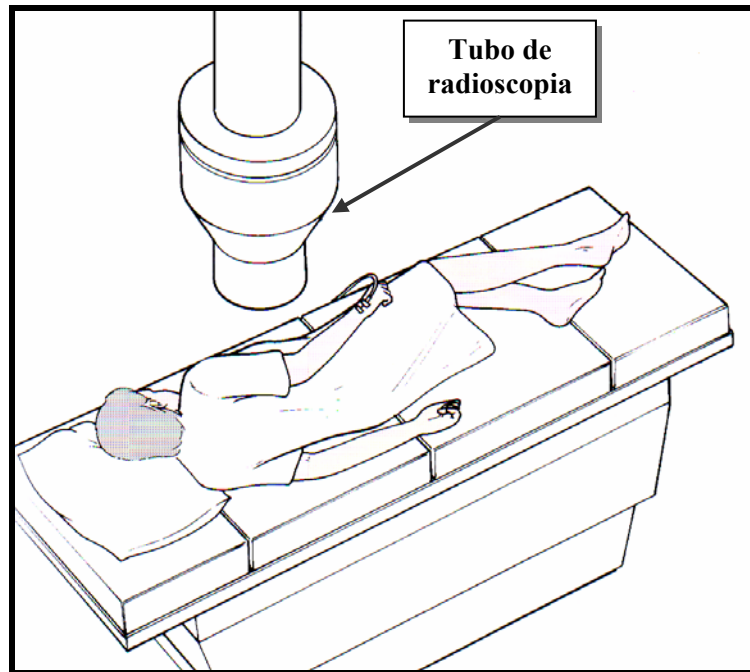


Figura 6. Posición inicial del paciente antes de comenzar la CPRE.  
*Figura de Cotton & Williams<sup>14</sup>*

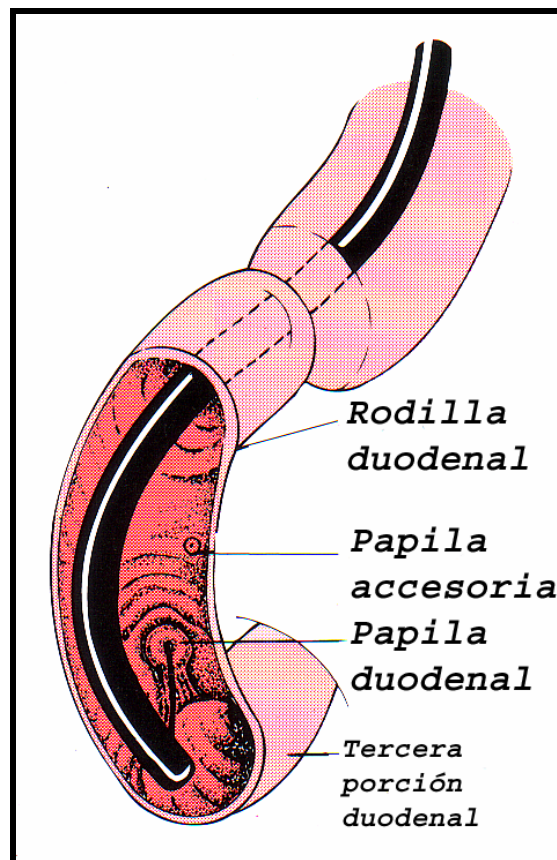


Figura 7. Papila en segunda porción duodenal.  
*Figura de Cotton & Williams<sup>14</sup>*

La cateterización (bilio-pancreática) consiste en el acceso mediante instrumental específico (catéter, esfinterotomo, etc.) a uno o ambos conductos biliar y pancreático. En muchas ocasiones esta introducción es guiada por un hilo metálico fino introducido previamente a través del propio dispositivo<sup>14 15</sup>.

La **cateterización biliar selectiva** es el punto clave de la CPRE (Figura 8)<sup>16</sup>, y su consecución determina en gran medida el éxito o fracaso de la exploración; sin la cateterización previa, toda maniobra posterior queda imposibilitada.

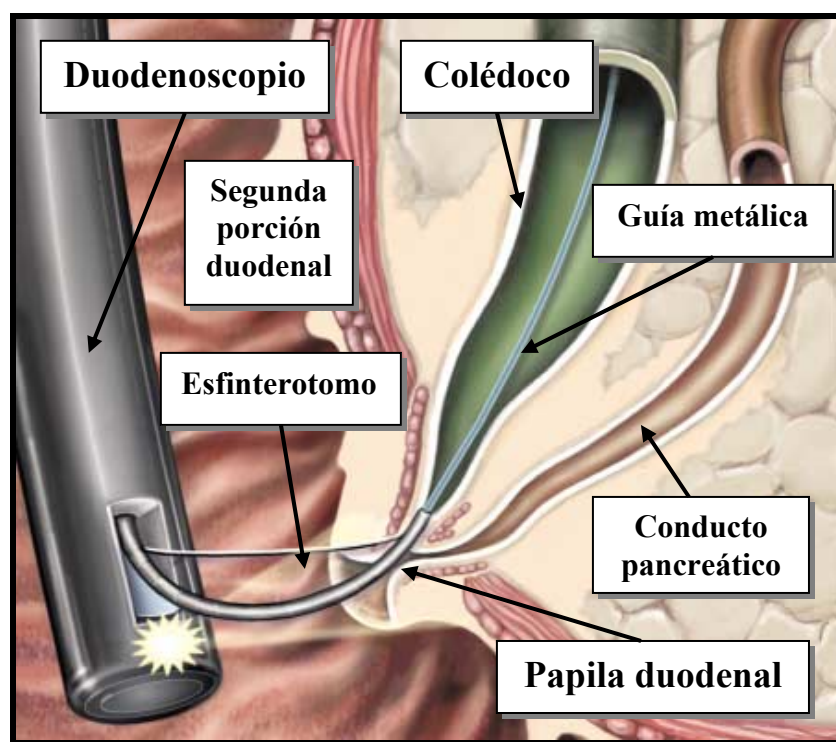


Figura 8. Esquema de la cateterización de la vía biliar

La cateterización es a su vez un elemento de gran importancia en el posible desarrollo de **complicaciones**. Durante la misma se utilizan catéteres, esfinterotomos e hilos-guía metálicos. Este instrumental puede dañar involuntariamente las estructuras vecinas, llegando en ocasiones a producir perforación de vísceras<sup>18</sup>. Además, la inyección de contraste radiológico utilizada como ayuda en la cateterización puede

aumentar la presión dentro del conducto pancreático y favorecer el desarrollo de pancreatitis<sup>11 19-23</sup>. Cuando existe una clara dificultad de cateterización se suele traducir en una mayor manipulación de la papila duodenal y de las estructuras adyacentes, aumentando el riesgo de complicaciones<sup>11 21 24</sup>.

De acuerdo con todo lo anteriormente expuesto, la **dificultad de cateterización** es un factor de gran importancia en la práctica de la CPRE. De igual modo, todas aquellas maniobras dirigidas a superar las dificultades en la misma son esenciales para el endoscopista.

### 1.3. INDICACIONES DE LA CPRE

El campo diagnóstico y terapéutico de la CPRE es amplio, tal y como se detalla en las **Tablas 1 y 2**<sup>25</sup>. Las principales indicaciones de la práctica clínica actual se han centrado fundamentalmente en el diagnóstico y tratamiento de la coledocolitiasis, las estenosis benignas o malignas de la vía biliar o pancreática y la pancreatitis aguda idiopática.

#### **CPRE DIAGNÓSTICA**

- Colestasis de etiología no filiada
- Sospecha de Colangitis Esclerosante Primaria
- **Pancreatitis aguda recurrente de etiología no filiada**
- Sospecha de Páncreas Divisum
- Sospecha de pancreatitis crónica
- Sospecha de neoplasia pancreática o biliar
- Sospecha de disfunción del esfínter de Oddi (con manometría biliar y/o pancreática)
- Sospecha de quiste biliar (coledocoele)

**Tabla 1. Indicaciones diagnósticas de la CPRE.**  
Resaltadas en negrilla las indicaciones más frecuentes en la práctica clínica  
*Tabla de Abreu y Herreros de Tejada*<sup>25</sup>

**CPRE TERAPÉUTICA**

- **Coledocolitiasis**
- Pancreatitis aguda biliar grave
- Disfunción del esfínter de Oddi
- Colangitis aguda
- **Estenosis biliar de etiología benigna o maligna**
- **Estenosis pancreática de etiología benigna o maligna**
- Fístula biliar
- Pancreatitis crónica sintomática o complicada
- Compresión extrínseca de la vía biliar (tumor vesicular, Síndrome de Mirizzi, metástasis, adenopatías...)
- Ampuloma en pacientes que no son candidatos a cirugía
- Quiste de colédoco (coledococoele)
- Páncreas divisum (esfinterotomía de papila menor)
- Pseudoquiste pancreático complicado o sintomático
- Parasitosis de la vía biliar
- Hemobilia
- Síndrome del sumidero
- Litiasis intrapancreática

**Tabla 2. Indicaciones principales de la CPRE.**

Resaltadas en negrilla las indicaciones más frecuentes en la práctica clínica

*Tabla de Abreu y Herreros de Tejada*<sup>25</sup>

## 1.4. COMPLICACIONES DE LA CPRE

### a) Incidencia general de complicaciones

La CPRE ha demostrado ser una técnica endoscópica no exenta de complicaciones, tanto a corto como a largo plazo<sup>11 21 26-30</sup>. De forma general se calcula que entre un 5 y un 10 % de todos los procedimientos presentan algún tipo de

complicación<sup>11 22-24 31 32</sup>. Entre las complicaciones a corto plazo, destaca por su frecuencia y potencial gravedad la **pancreatitis post-CPRE (PPC)**, con una incidencia global aproximada de un 5%<sup>11 32 33</sup>. Otras complicaciones no menos importantes son la hemorragia digestiva, la colangitis o la colecistitis aguda y la perforación duodenal<sup>11 22 23</sup>. La **mortalidad** asociada a la CPRE oscila entre un 0,1 y un 1,6 %<sup>11 22 32 34-40</sup>. Se debe distinguir cuidadosamente entre las muertes acaecidas como consecuencia directa de la CPRE y aquellas que guardan relación con una situación clínica comprometida del paciente. A este respecto, algunos estudios parecen demostrar que la mayor parte de las muertes descritas se deben a la descompensación de una enfermedad crónica en pacientes ancianos o a una enfermedad neoplásica avanzada<sup>11</sup>.

Las complicaciones asociadas a la CPRE suponen no solo un motivo de preocupación para médicos y pacientes, una prolongación de la estancia hospitalaria y la necesidad en ocasiones de realizar intervenciones quirúrgicas, sino también una potencial fuente de conflicto legal<sup>41</sup>. Es por esta razón que desde los primeros años del desarrollo de la CPRE se han intentado determinar los factores pronósticos asociados a un mayor riesgo de complicaciones con el fin de poder prever y sopesar el riesgo individual de un paciente<sup>42</sup>. A continuación pasaremos a revisar una a una las principales complicaciones asociadas a la CPRE y los factores específicamente relacionados con cada una de ellas.

## **b) Pancreatitis post-CPRE (PPC)**

La **PPC** se define como *la aparición de novo o el empeoramiento de un dolor abdominal previo, de características compatibles y asociado a la elevación de los valores de amilasa en suero al menos tres veces por encima de su límite normal, requiriendo prolongar el ingreso hospitalario durante al menos 24 horas*<sup>26</sup>. Aunque la incidencia global de PPC suelen oscilar en torno al 5-10%<sup>11 20-23</sup>, en algunos casos concretos puede llegar al 40% debido a la coincidencia de varios factores de riesgo<sup>21 43</sup>. El mecanismo de inicio de la pancreatitis puede ser mecánico por la manipulación

durante la cateterización de la papila, térmico durante la realización de la esfinterotomía, químico o hidrostático con la introducción a presión de contraste radiológico<sup>31</sup>. Uno o varios de estos mecanismos iniciadores desencadenan una activación intracelular de las enzimas proteolíticas del páncreas, las cuales producirían un proceso de autodigestión pancreática<sup>44</sup>. Los **factores de riesgo** asociados a PPC se pueden subdividir en aquellos dependientes del paciente y aquellos relacionados con la exploración endoscópica (Figura 9).

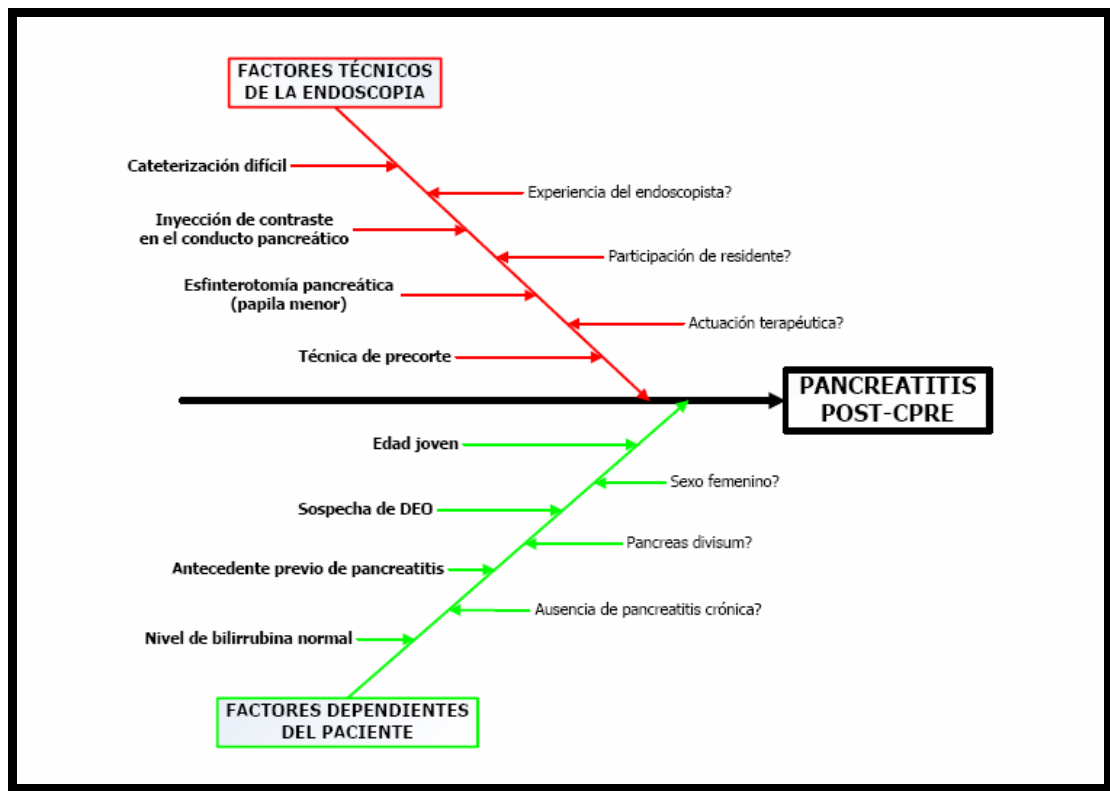


Figura 9. Factores que condicionan la pancreatitis post-CPRE

*(a) Factores de riesgo relacionados con el paciente*

Entre los factores de riesgo relacionados con el paciente destaca la sospecha de **Disfunción del esfínter de Oddi (DEO)**, un trastorno de la motilidad que se relaciona con cuadros de dolor abdominal o pancreatitis recidivante, con elevación de las

enzimas pancreáticas y/o hepáticas y ocasionalmente dilatación del colédoco. Está definido por una presión basal del esfínter bilio-pancreático superior a 40 mm Hg<sup>45 46</sup>. Se ha observado que los pacientes con sospecha clínica de DEO tienen un riesgo de PPC de entre un 10 y un 30%<sup>17 24</sup>. Aunque este riesgo se achacaba inicialmente al procedimiento de manometría endoscópica que se realiza para confirmar el diagnóstico<sup>47</sup>, recientes estudios parecen descartar que éste sea el factor principal, y sostienen que el riesgo se pueda deber a las propias características clínicas del paciente<sup>11 20 21</sup>.

El **sexo femenino** se ha asociado en ciertos estudios con mayor riesgo de PPC<sup>48</sup>, aunque la significación estadística obtenida ha sido limitada<sup>11 21 49</sup> y con resultados dispares<sup>22 23 33 43</sup>.

Se ha postulado que la presencia de **Páncreas divisum\*** podría asociarse a mayor riesgo de pancreatitis<sup>49</sup>. Recientes trabajos defienden que dicho riesgo podría estar relacionado con la realización de la esfínterotomía de la papila menor llevada a cabo en estos pacientes más que por la malformación en sí<sup>20 21</sup>.

*\*Páncreas divisum: malformación congénita que consiste en la falta de fusión de los conductos dorsal y ventral durante el segundo mes de desarrollo embrionario y que da lugar a que un corto conducto del páncreas ventral desemboque en la papila mayor o duodenal, mientras el conducto dorsal principal desemboca en la papila menor. Esta malformación aparece en un 1-14% de la población mundial<sup>50</sup>, y su presencia se ha asociado a pancreatitis aguda de repetición<sup>51-53</sup>.*

La presencia de **pancreatitis crónica** parece conferir un menor riesgo de PPC, y se postula que la atrofia glandular, que determina una menor secreción pancreática, podría actuar como un factor protector<sup>11</sup>.

Otros factores de riesgo postulados en numerosos estudios son la **edad joven** (<60 años)<sup>20-23 43</sup>, la **historia previa de PPC**<sup>11 20</sup> y **niveles de bilirrubina normales**<sup>11</sup>.



*(b) Factores técnicos*

El segundo grupo de factores incluye todos aquellos procedimientos o circunstancias derivadas de la propia exploración, que contribuyen de una forma u otra a aumentar el riesgo de PPC. Ya desde las primeras descripciones de las complicaciones asociadas a la CPRE se postulaba que aquellos procedimientos con algún tipo de **actuación terapéutica** podrían asociarse a mayor número de complicaciones<sup>26 54</sup>. Esta afirmación se ha visto desmentida con el paso del tiempo y la publicación de numerosos estudios que la rechazan; de forma general, y salvo procedimientos específicos que se detallarán más adelante, no existen diferencias globales entre CPRE con indicación diagnóstica o terapéutica a la hora de estimar el riesgo de PPC<sup>11 21 32</sup>. Recientemente se ha remarcado la importancia de considerar toda CPRE diagnóstica como una técnica de riesgo<sup>24 55 56</sup>.

La **inyección de contraste en el conducto pancreático** ha sido un importante factor de riesgo a tener en cuenta ya desde las primeras publicaciones<sup>26 57</sup>. Esta observación se ha visto apoyada por los resultados de los últimos estudios prospectivos publicados<sup>11 19-23</sup>.

La **cateterización difícil**, entendida como la realización de numerosos intentos de cateterización, se ha asociado estadísticamente a un mayor riesgo de pancreatitis, independientemente del número de inyecciones de contraste en el conducto pancreático<sup>11 21 24</sup>. Estos resultados sugieren que el trauma de la papila producido por la manipulación puede ser en sí mismo un factor causal de PPC<sup>24</sup>.

La **esfinterotomía pancreática** fue un factor de riesgo en el estudio prospectivo de Freeman y col<sup>21</sup>, pero en aquel trabajo no se distinguía entre esfinterotomía de la papila menor o mayor. Cuando recientemente se ha hecho esta

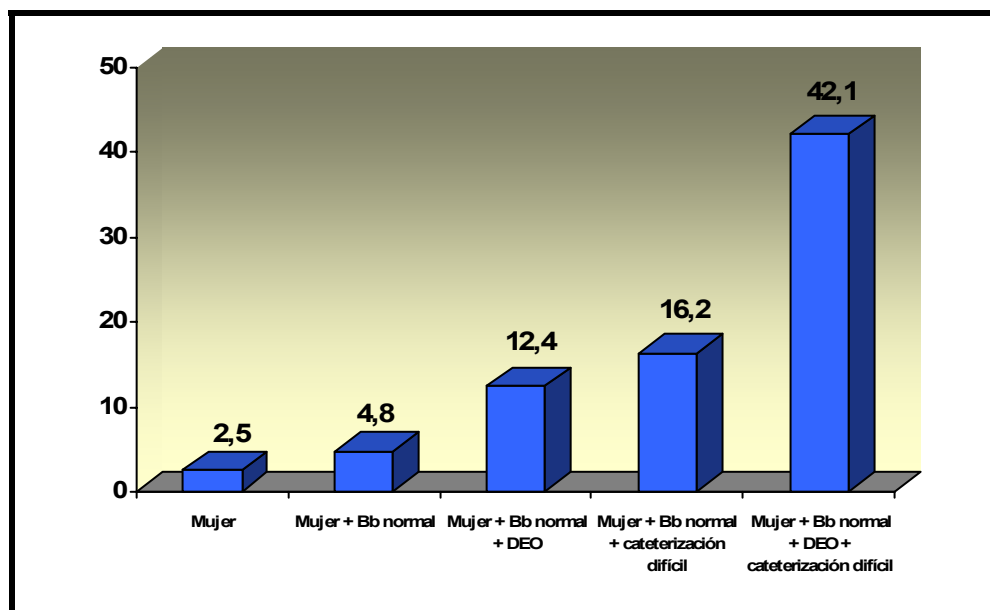
diferenciación, parece que es la **esfinterotomía de la papila menor** la que confiere tal riesgo de pancreatitis<sup>20 48</sup>.

La **técnica de precorte**<sup>58</sup> es una técnica que se asocia a un incremento del riesgo de PPC<sup>11 23 49 59</sup>. Aunque algunos autores han defendido su uso precoz en ciertos casos de difícil cateterización (siempre bajo manos expertas y junto con la colocación preventiva de una prótesis pancreática)<sup>21 60-64</sup>, en general el nivel de experiencia recomendado limita significativamente su generalización.

Otro factor de riesgo estudiado es la **experiencia de los endoscopistas**. Las variables o puntos de corte varían entre los diferentes estudios (baja experiencia definida como < 200 CPREs al año, < 2 CPRE por endoscopista a la semana, etc.), pero en algunos de ellos se ha encontrado una asociación entre la baja experiencia del endoscopista con la mayor incidencia de PPC grave<sup>11 22</sup>. Dentro de este apartado, la **participación de residentes** no se ha relacionada con un mayor riesgo de PPC en varios estudios previos<sup>21 32</sup>, a excepción de un reciente trabajo que apunta dicha posibilidad<sup>20</sup>.

### *(c) Suma de factores*

Los estudios publicados parecen coincidir en el hecho de que la suma de factores de riesgo en un paciente concreto supone un incremento exponencial en el riesgo de pancreatitis, además de aumentar las posibilidades de sufrir un cuadro grave y potencialmente mortal<sup>21 33 41</sup>. En la serie de Freeman y col<sup>21</sup>, el riesgo de pancreatitis en una paciente joven, con sospecha de DEO, cifras de bilirrubina normales y difícil cateterización superaba el 40% (**Figura 10**).



**Figura 10. Incremento del riesgo de PPC conforme se suman factores de riesgo**  
*Expresado en % de riesgo. Bb: Bilirrubina; DEO: Disfunción del esfínter de Oddi.*  
*Datos de Freeman y col<sup>21</sup>*

En otro estudio, casi el 50% de los fallecimientos por pancreatitis grave se asociaron a CPREs con intención diagnóstica realizadas a mujeres jóvenes sin evidencia de coledocolitiasis<sup>41</sup>.

#### *(d) Meta-análisis y revisiones*

Se han intentado valorar conjuntamente los diversos estudios publicados mediante la realización de meta-análisis o revisiones sistemáticas. Aronson y col llevaron a cabo una revisión sistemática que analizó 13 estudios con análisis multivariante de factores de riesgo de PPC<sup>65</sup>, en el que destacaban: sospecha de DEO, edad joven, inyecciones múltiples de contraste en el conducto pancreático, dificultad de cateterización y esfinterotomía con precorte. En uno de los estudios evaluados en dicha revisión con mejor valoración en cuanto a análisis estadístico se recogían 4 factores más: sexo femenino, historia personal de PPC, niveles de bilirrubina normal y ausencia de pancreatitis crónica<sup>21</sup>.

Masci y col publicaron en el año 2003 un meta-análisis en el que se determinaba tras un estudio de 15 series publicadas que existían 3 factores dependientes del paciente (sospecha de DEO, sexo femenino e historia personal de pancreatitis previa) y dos factores dependientes de la intervención endoscópica (esfinterotomía con precorte e inyección de contraste radiológico en el conducto pancreático)<sup>59</sup>, asociados a un mayor riesgo de PPC. Aunque en este trabajo se recoge el antecedente de pancreatitis aguda previa sin especificar su etiología, la información publicada apunta a que el antecedente con valor predictivo es específicamente el de una PPC previa<sup>11 21 33</sup>.

### c) Hemorragia post-CPRE

La **hemorragia post-CPRE (HPC)** se define como *todo sangrado de origen digestivo clínicamente evidente (melena, hematemesis) o cualquier sangrado que suponga un descenso significativo en las cifras de hemoglobina o requiera de la realización de endoscopia o transfusión sanguínea*<sup>26</sup>. Es relativamente frecuente observar cierto grado de sangrado tras una esfinterotomía (10-30%), pero en la mayoría de las ocasiones es autolimitado<sup>11 66</sup>. La incidencia global de las grandes series recientes varía en torno a un 1-2 % del total de esfinterotomías<sup>11 22 23 26 67</sup>. Aunque su presentación puede ser inmediata, suele demorarse a lo largo de la primera semana, llegando en ocasiones a debutar hasta 20 días después de la CPRE<sup>11 25 66</sup>.

#### (a) Factores de riesgo

Parece haber un cierto acuerdo respecto a la asociación de los siguientes factores: **sangrado durante el procedimiento**<sup>11 68</sup>, **coagulopatía o trombocitopenia en el momento de la CPRE**<sup>11 68</sup>, **trastornos de la coagulación asociados a hemodiálisis, escaso número de exploraciones llevadas a cabo en el centro**<sup>22</sup> o **reducida experiencia por parte del endoscopista**<sup>11</sup>. Otros factores de riesgo apuntados por estudios aislados son la obstrucción papilar y el uso de la técnica de precorte<sup>23</sup>, la

presencia de colangitis y el inicio de la anticoagulación en las primeras 72 horas tras la esfinterotomía<sup>11</sup>. No parecen tener significación estadística la edad, el sexo, el diámetro del colédoco, la indicación de la CPRE, la inyección de contraste en el conducto pancreático, la dificultad en la cateterización, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, la esfinterotomía de marcada longitud o la ampliación de una esfinterotomía previa<sup>11 22 23 68</sup>. Respecto a la teoría fisiopatológica del sangrado, aunque inicialmente se consideró que podía tener su origen en la sección de una arteria retroduodenal aberrante, actualmente la opinión más aceptada es que se produce un desprendimiento de un coágulo previamente formado<sup>27</sup>.

#### d) Perforación post-CPRE

La perforación puede consistir bien en una disrupción de la pared intestinal con paso de aire y contenido a la cavidad abdominal (**intraperitoneal**) o bien en una incisión de la porción intramural del conducto biliar o pancreático (**retroperitoneal**)<sup>26</sup>. En algunas ocasiones el paso de guías metálicas o prótesis puede provocar perforación en cualquier otro punto<sup>24</sup>. La incidencia global de perforación por CPRE se calcula en torno al 0,5% de todas las exploraciones con esfinterotomía<sup>11 22 23</sup>. Por otro lado, la mortalidad asociada a perforación post-CPRE es significativa, oscilando en torno al 15%<sup>26 69</sup>. A la hora de evaluar los factores de riesgo de la perforación, la principal dificultad que ha planteado su análisis ha sido su baja incidencia. Parece existir un mayor riesgo en aquellos pacientes con una **gastroenteroanastomosis tipo Billroth II** o cuando existe una **sospecha de DEO**<sup>22 24 25 27</sup>. Aunque algunos autores han postulado que el precorte es un factor de riesgo para la perforación<sup>22</sup>, otros estudios no han podido confirmar tal punto<sup>70</sup>.

## e) Colangitis y colecistitis post-CPRE

La **colangitis aguda** se define como un *cuadro febril en asociación o no a dolor en hipocondrio derecho, incremento de las enzimas hepáticas o alteraciones en la conducta y conciencia*<sup>25 26</sup>. Su incidencia tras la CPRE oscila en torno al 0,5-1%<sup>11 22 23 71</sup>. La severidad es variable, pudiendo llegar hasta el shock séptico y la muerte en un porcentaje de casos considerable<sup>71</sup>. Los factores de riesgo postulados son la presencia de **ictericia obstructiva** (sobre todo cuando la causa obstructiva es de naturaleza neoplásica), **episodios previos de colangitis** y sobre todo un **fracaso parcial o completo en el correcto drenaje de la vía biliar obstruida**<sup>27</sup>.

La **colecistitis aguda** consiste en un *proceso inflamatorio de la vesícula biliar* y puede ser otra posible complicación de la CPRE. De forma global su incidencia no supera el 0,5 %<sup>11 22 26</sup>. Recientes estudios parecen demostrar que la **permanencia de una vesícula biliar litiásica in situ** tras haber realizado una esfinterotomía biliar favorece la aparición posterior de colecistitis<sup>72</sup>.

## 2. DIFICULTAD DE CATETERIZACIÓN Y COMPLICACIONES

### 2.1. DEFINICIÓN DE DIFICULTAD DE CATETERIZACIÓN

En los últimos 10 años se ha intentado definir la **dificultad de cateterización** en numerosas publicaciones y con diferentes fines. Aunque algunos investigadores han utilizado definiciones basadas en el tiempo de cateterización<sup>62-64 73</sup>,

los principales estudios que han evaluado las complicaciones asociadas a la dificultad de cateterización han usado definiciones basadas en el número de intentos de cateterización<sup>11 20 21 32 33 63</sup>. Ha existido dificultad a la hora de establecer una definición de *intento de cateterización*, probablemente por la limitación que plantea una maniobra en la que las habilidades técnicas del endoscopista juegan un papel determinante (es lo que a veces se ha llegado a catalogar como “*el arte de cateterizar*”). En lo que parece haber una coincidencia generalizada es en establecer el límite de 5 intentos como el punto a partir del cual existe un riesgo creciente de complicaciones, sobre todo de PPC<sup>11 20 21 32 33 63</sup>. Veamos en detalle los diferentes estudios publicados al respecto, que se presentan de forma resumida en la **Tabla 3**.

En el estudio prospectivo de Freeman y col<sup>11</sup> se analizaron los datos de 2347 pacientes en los que se realizó CPRE con esfinterotomía biliar. La dificultad de cateterización fue graduada siguiendo la siguiente escala de puntuación: 1 punto si  $\leq 5$  intentos; 2 puntos si 6-15 intentos y 3 puntos si  $> 15$  intentos. Los autores no definieron clara e inequívocamente lo que consideraban como intento de cateterización.

En otro estudio dirigido a evaluar específicamente los factores de riesgo de la PPC se evaluaron un total de 1963 pacientes sometidos a CPRE<sup>21</sup>. La dificultad de cateterización se graduó siguiendo un sistema de puntuación similar al del estudio previo<sup>11</sup>. En este caso se definió como intento de cateterización todo aquel realizado sobre la papila mayor o menor con cualquier tipo de dispositivo de cateterización, excluyendo los intercambios realizados sobre una guía metálica ya insertada.

En el trabajo de Vandervoort y col<sup>32</sup> se definió como intento de cateterización todo “*reposicionamiento o angulación evidente del dispositivo de cateterización*”. Se estableció una escala según la cual se distinguían 4 grupos basándose en el número de intentos realizados:  $<5$  intentos, de 6 a 10, de 11 a 20 y  $>20$ .

Otro estudio llevado a cabo por Friendland y col<sup>33</sup> define el intento de cateterización de un modo similar al anteriormente comentado<sup>32</sup> y divide la dificultad de cateterización en 4 subgrupos según el número de intentos, otorgando una puntuación creciente conforme se incrementa su número (1 punto: <5 intentos; 2 puntos 5-10 intentos; 3 puntos 11-20 intentos y 4 puntos cuando se superan los 20 intentos).

En el reciente estudio de Cheng y col<sup>20</sup> se evaluó la dificultad cateterización en la PPC usando una escala diferente, de tal manera que se consideró fácil cuando no se superaban los 8 intentos, y de moderada-alta dificultad por encima de dicho límite.

	Número de intentos	Dificultad	
		Categoría	Puntuación
Freeman y col <sup>11 21</sup>	≤ 5	Fácil	1
	6 - 15	Moderada	2
	> 15	Difícil	3
Vandervoort y col <sup>32</sup> Friedland y col <sup>33</sup>	< 5	Fácil	1
	5 - 10	Moderada	2
	11 - 20	Difícil	3
	> 20	Muy difícil	4
Cheng y col <sup>20</sup>	1 - 8	Fácil	--
	> 8	Moderada-Difícil	--

Tabla 3. Resumen de las escalas de dificultad de cateterización biliar publicadas



## 2.2. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA DIFICULTAD DE CATETERIZACIÓN.

En apartados anteriores se han revisado las principales complicaciones asociadas a la CPRE. A la hora de considerar aquellas específicamente achacables a la dificultad en la cateterización de la vía biliar, la PPC destaca entre todas ellas, y es por ello que la mayoría de los estudios han valorado específicamente esta complicación (Tabla 4).

	Pacientes totales	Casos de PPC	Significación estadística
	n	n (%)	
Freeman y col <sup>11</sup>	2347	127 (5,4%)	2,4 (1,1-5,4)*
Freeman y col <sup>21</sup>	1963	131 (6,7%)	3,4 (2,1-5,4)*
Vandervoort y col <sup>32</sup>	1223	88 (7,2%)	2,8 (1,6-5,3)*
Friedland y col <sup>33</sup>	1835	103 (5,6%)	1,5 (1,4-1,9)**
Cheng y col <sup>20</sup>	1115	168 (15,1%)	1,9 (1,3-3,0)#

Tabla 4. Efecto de la dificultad de cateterización en la incidencia de PPC.

\* *Análisis multivariante: Odds Ratio con IC 95%*

\*\* *Análisis multivariante: Odds Ratio con IC 95% atribuido a cada punto de dificultad en la escala.*

# *Análisis univariante: Odds Ratio con IC 95%*

En el estudio ya comentado de Freeman y col se analizaron los datos de 2347 pacientes en los que se realizó CPRE con esfinterotomía biliar<sup>11</sup>. La incidencia de PPC fue del 5,4%. Uno de los factores que de forma estadísticamente significativa incrementaba el riesgo de PPC (Odds Ratio de 2,4) fue la dificultad de cateterización.

En el posterior estudio del grupo de Freeman y col se evaluaron un total de 1963 pacientes sometidos a CPRE<sup>21</sup>, siguiendo un sistema de graduación de dificultad similar al del estudio previo<sup>11</sup>. Al analizar los resultados, los autores encontraron una relación estadística inequívoca entre el número creciente de intentos de cateterización y el incremento en la incidencia de PPC. De este modo, cuando se consideraban globalmente todos los casos que superaban los 5 intentos de cateterización la Odds Ratio para PPC era de 3,4<sup>21</sup>.

En el trabajo de Vandervoort y col se analizaron prospectivamente los factores asociados a complicaciones post-CPRE en un solo centro<sup>32</sup>. De las 1223 CPREs estudiadas hubo 88 casos (7,2%) de PPC. Dentro de los factores técnicos, el incremento en el número de intentos de cateterización fue un elemento significativamente asociado a PPC. Cuando se compararon los grupos extremos de >20 y <5 intentos, se observó una Odds Ratio de 2,8, con una incidencia de pancreatitis de 14,9% frente al 3,3% respectivamente. En este trabajo, al considerar globalmente todos los pacientes con >5 intentos, la incidencia de PPC fue del 10,4%, más de 3 veces la de los pacientes con "fácil" cateterización (< 5 intentos).

En el estudio llevado a cabo por Friendland y col se observó una asociación significativa con el riesgo de PPC (Odds Ratio de 1,53 por cada punto de dificultad de cateterización en base a la escala del trabajo precedente), de tal manera que los pacientes que superaron los 5 intentos de cateterización presentaban un riesgo de entre 1,5 y 3,6 veces más de PPC que los pacientes en los que la cateterización se lograba en menos de 5 intentos<sup>33</sup>.

En el reciente estudio de Cheng y col<sup>20</sup> no se encontró relación entre dificultad de cateterización y riesgo de PPC. Una de las posibles razones que los autores postulan para justificar estos resultados divergentes con los estudios previos es el alto porcentaje de pacientes en los que se ha colocado una prótesis pancreática para prevenir la PPC.

### **3. TECNICA ESTÁNDAR DE CATETERIZACIÓN**

#### **3.1. INSTRUMENTAL**

Los **catéteres** son el instrumental básico para realizar la cateterización<sup>17</sup>. Son dispositivos plásticos finos, con una punta flexible y con una o varias luces interiores para la introducción de guías metálicas y/o contraste radiológico (**Figura 11**).



**Figura 11. Punta de catéter**

El **esfinterotomo** es un catéter adaptado que añade un hilo metálico de corte en su punta, cuya tensión se puede modificar, y que es la herramienta básica para realizar la esfinterotomía/papilotomía (**Figura 12**). En los últimos años este instrumento ha ganado en popularidad a la hora de usarlo como dispositivo inicial de cateterización, pues gracias a la modificación y reorientación de su punta al tensar el cable metálico de corte facilita la misma<sup>17</sup>.

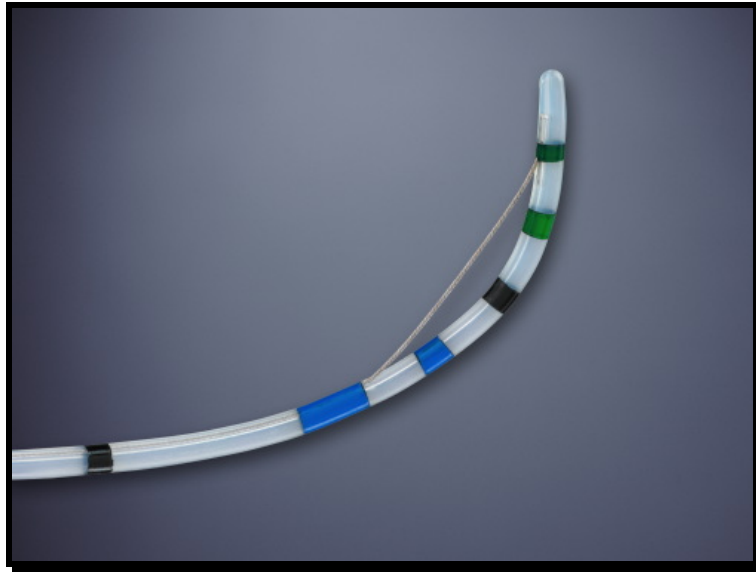


Figura 12. Punta de esfinterotomo con hilo de corte tensado

Las **guías metálicas** son hilos finos flexibles que facilitan el proceso de cateterización, asegurando la misma y permitiendo realizar extracciones de cálculos con balones neumáticos, colocación de prótesis y otros procedimientos (**Figuras 13 y 14**). Su diámetro varía de 0,018 a 0,035 pulgadas (1 pulgada=25,4 mm.). Se introducen a través del dispositivo de cateterización y se insertan hacia el conducto biliar o pancreático bajo control radioscópico<sup>74 75</sup>.

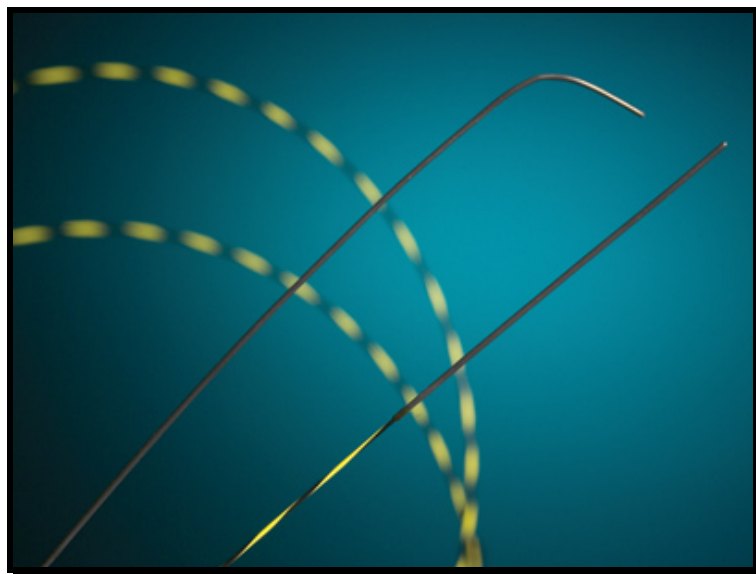


Figura 13. Guía metálica de 0,035 pulgadas

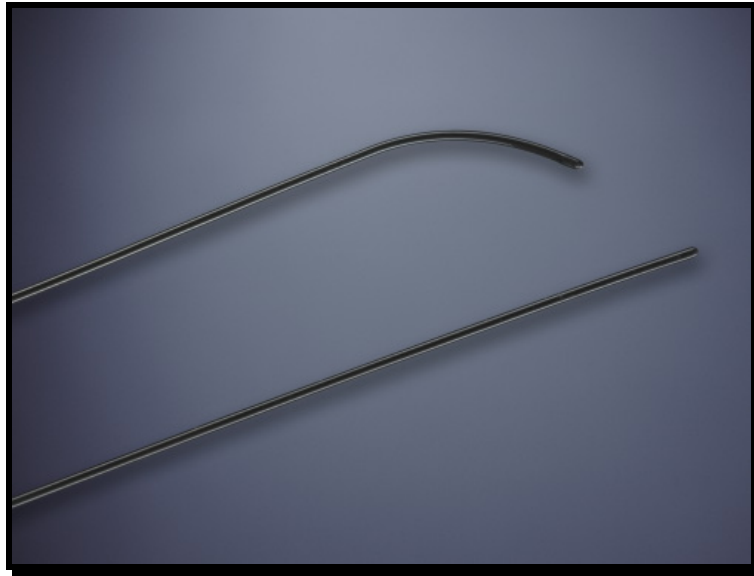


Figura 14. Detalle de la punta flexible de una guía metálica

### 3.2. COLANGIOGRAFÍA / PANCREATOGRAFÍA

Una vez realizado el paso fundamental de la cateterización selectiva, el endoscopista puede realizar un colangiograma o pancreatograma mediante inyección de contraste radiológico para visualizar el árbol biliar o pancreático<sup>15 25</sup> (**Figuras 15 y 16**).

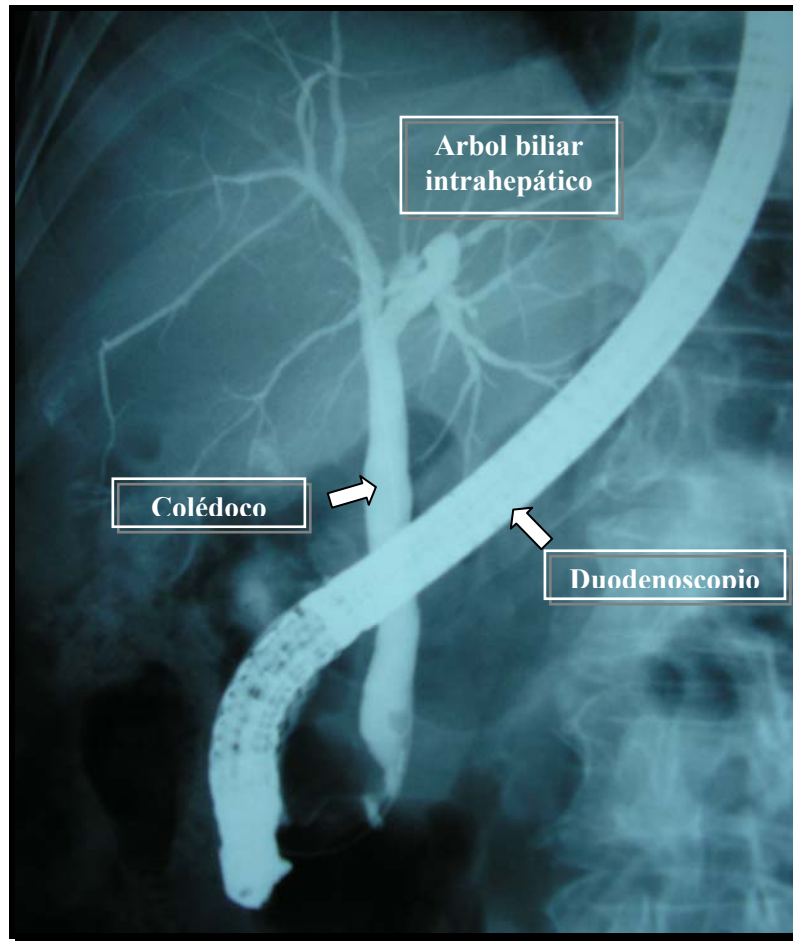


Figura 15. Colangiografía en la que se dibuja el colédoco y el árbol biliar intrahepático

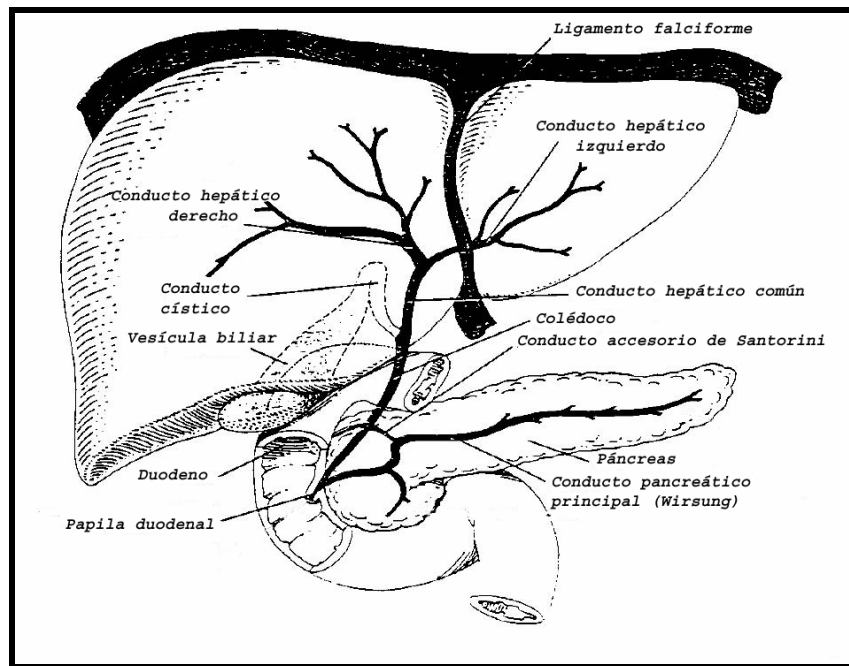


Figura 16. Esquema de colangio y pancreatografía

### 3.3. INSTRUMENTAL COMPLEMENTARIO

Existe numeroso instrumental específico para llevar a cabo técnicas complementarias, ya sean diagnósticas (cepillados intraductales, toma de biopsias con mini-pinzas, aspiración de jugo biliar o pancreático, manometría de la porción esfinteriana de la papila duodenal, etc...) o terapéuticas (esfinterotomía de la papila, extracción mecánica de cálculos, dilatación rígida o neumática intraductal, colocación de prótesis plásticas o metálicas, etc.)<sup>14</sup>. En la **Figura 17** se muestran algunos dispositivos.

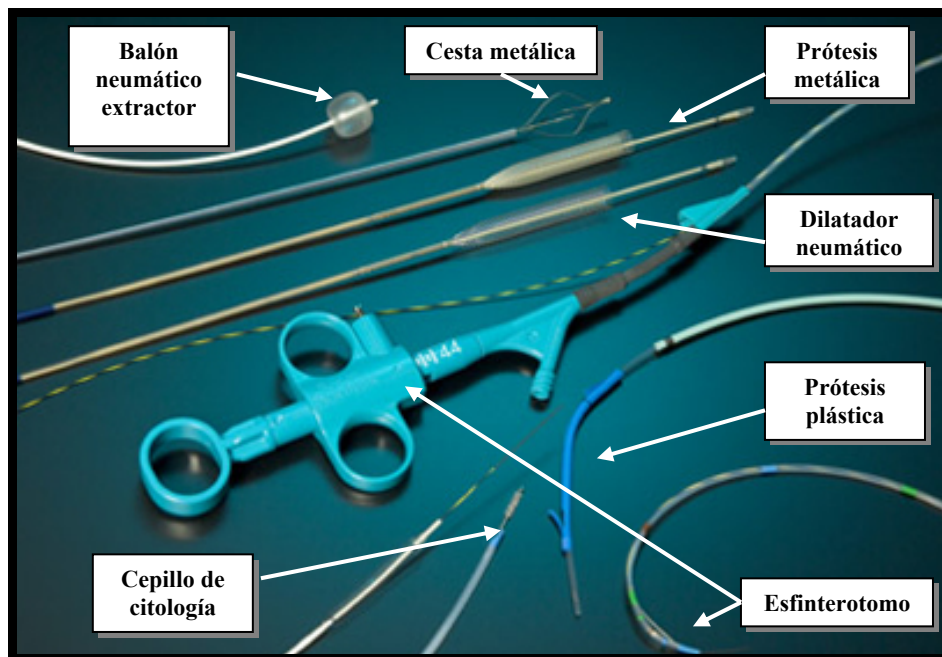


Figura 17. Dispositivos especiales usados en la CPRE.

## 4. TECNICAS ALTERNATIVAS DE CATETERIZACIÓN

En general, cuando no se cateteriza la papila, el endoscopista se plantea varias alternativas<sup>27</sup>:

1. Persistir realizando intentos con la misma técnica con la que se había iniciado
2. Probar con una técnica alternativa
3. Solicitar ayuda a un segundo endoscopista con mayor experiencia
4. Interrumpir la exploración (sobre todo si la indicación no es clara o el paciente tolera mal la misma).

Cuando se suspende la CPRE por fracaso en la cateterización, existen a su vez varias alternativas:

1. Intentar de nuevo la endoscopia unos días más tarde<sup>76</sup>.
2. Remitir al paciente a un centro con mayor experiencia en CPREs difíciles<sup>77 78</sup> o considerar maniobras alternativas como pueden ser la colangiografía trasparietohepática o guiada por Ecoendoscopia<sup>79 80</sup>.
3. Derivar al paciente a cirugía<sup>17</sup> si se considera apropiado.

Veamos a continuación cuales son las principales técnicas alternativas:

### 4.1. PRECORTE

El **precorte** (del inglés “*pre-cut*”) es una técnica que se basa en el uso de una aguja de electro-corte sobre una papila duodenal no cateterizada<sup>58</sup>. En algunos casos



puede ir seguida de una esfinterotomía reglada con esfinterotomo para poder completar otros procedimientos<sup>17</sup>. Hay diferentes modalidades de precorte, pero la más utilizada es aquella en la que la aguja se coloca en el orificio papilar y se realiza una incisión en dirección ascendente (**Figuras 18 y 19**). Todas las modalidades tienen en común que, salvo excepciones, suelen usarse como alternativa en casos de cateterización dificultosa o fracasada con el método estándar. Solo en algunos centros experimentados se ha usado el precorte como método inicial en la cateterización<sup>61</sup> o cuando se va a realizar una esfinterotomía pancreática previa colocación de prótesis pancreática<sup>81</sup>.

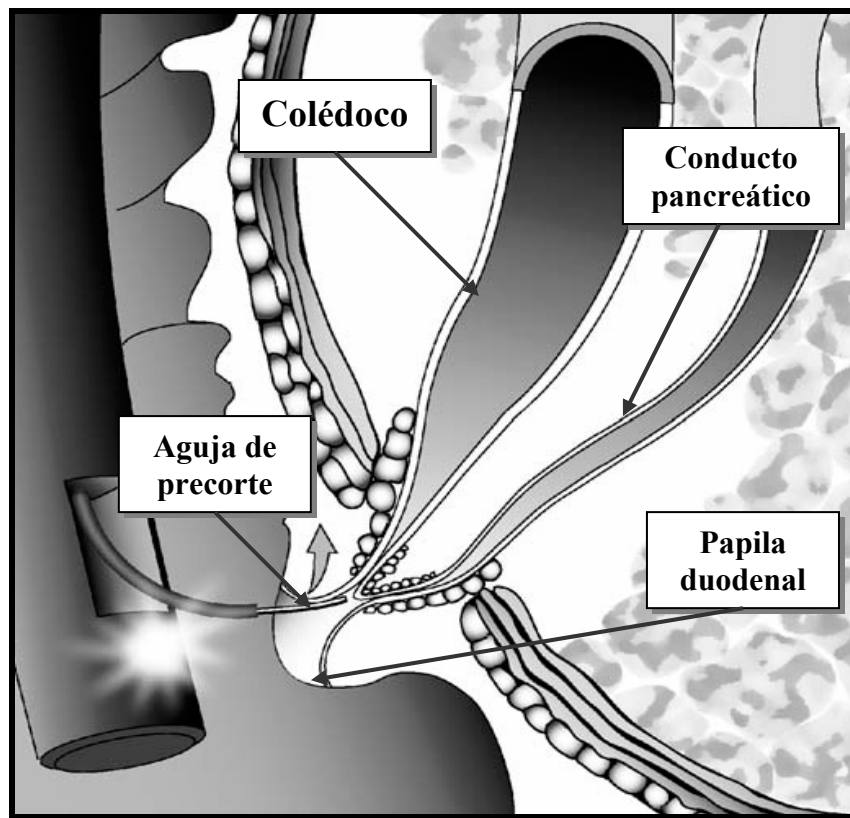


Figura 18. Esquema del precorte con aguja

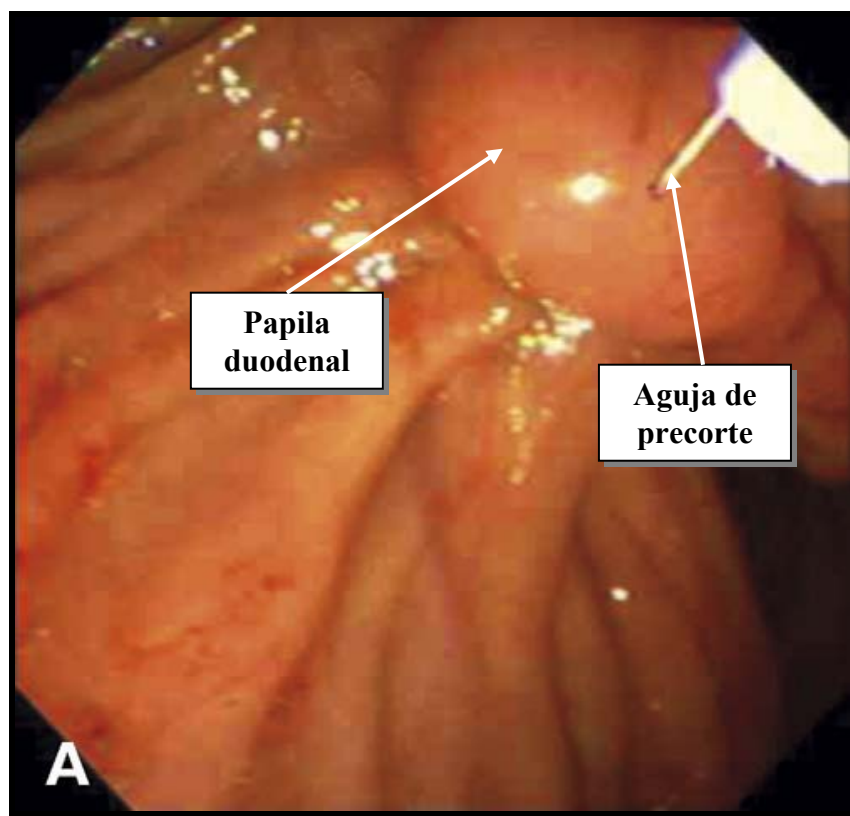


Figura 19. Figura endoscópica en la que se muestra la realización del precorte

En los estudios publicados la frecuencia en el uso del precorte varía significativamente según los centros y endoscopistas. Se calcula su uso en el 4-38% de todos los intentos de cateterización biliar, con un éxito inicial del 35-96%<sup>17</sup>. Se han diseñado estudios específicos de su uso en casos de dificultad de cateterización con resultados de seguridad y éxito satisfactorios<sup>62-64 82</sup>, aunque la tasa de pancreatitis asociada muestra grandes variaciones. Existe una coincidencia general en los grandes estudios prospectivos en que el precorte se asocia a una mayor tasa de PPC<sup>21 59</sup> y de perforación intestinal<sup>22</sup>, alcanzando en algunas series un 30%<sup>83</sup>.

Aunque en algunos centros el uso del precorte de forma habitual parece asociarse a tasas de complicaciones similares a la esfinterotomía estándar<sup>63 84 85</sup>, ciertos estudios parecen demostrar que el aprendizaje de esta difícil técnica no lleva aparejado un descenso correspondiente en el porcentaje de complicaciones<sup>86</sup>. En un intento por reducir los casos de PPC asociados a su uso algunos investigadores han obtenido

resultados prometedores con la colocación transitoria de una prótesis plástica en el conducto pancreático<sup>87-89</sup>.

## 4.2. OCUPACIÓN DEL CONDUCTO PANCREÁTICO

Se han descrito varias técnicas de ayuda que se basan en la ocupación física del conducto pancreático y favorecen la cateterización biliar. Una de ellas es la **colocación en el conducto pancreático de una prótesis plástica de forma transitoria**. Slivka describió como en 4 casos de difícil cateterización de la vía biliar colocó una prótesis plástica en el conducto pancreático; usando posteriormente un catéter cuya punta apoyó sobre la prótesis colocada, insertó una guía metálica de 0,018 pulgadas, logrando cateterizar el conducto biliar en 3 de los 4 casos<sup>90</sup>. Posteriormente se han publicado varios estudios con buenos resultados de cateterización usando esta técnica<sup>91</sup>  
<sup>92</sup>.

La **técnica de doble guía (TDG)** consiste en la colocación previa de una guía metálica en el conducto pancreático seguida de la inserción de un segundo dispositivo de cateterización a través del canal de trabajo<sup>93-95</sup>. Es la técnica que ha gozado de una mayor difusión dentro de este subgrupo de técnicas alternativas, y será objeto de una descripción detallada más adelante.

Una técnica modificada de la TDG pero que tiene un mecanismo de actuación muy similar es la **ocupación del conducto pancreático principal con un catéter plástico** descrita por Fry y col<sup>96</sup>. El procedimiento consiste en ocupar el conducto pancreático con un catéter plástico y posteriormente introducir un esfinterotomo por el canal de trabajo cuya punta se apoya en el catéter y con el que se logra la cateterización biliar (**Figura 20**).

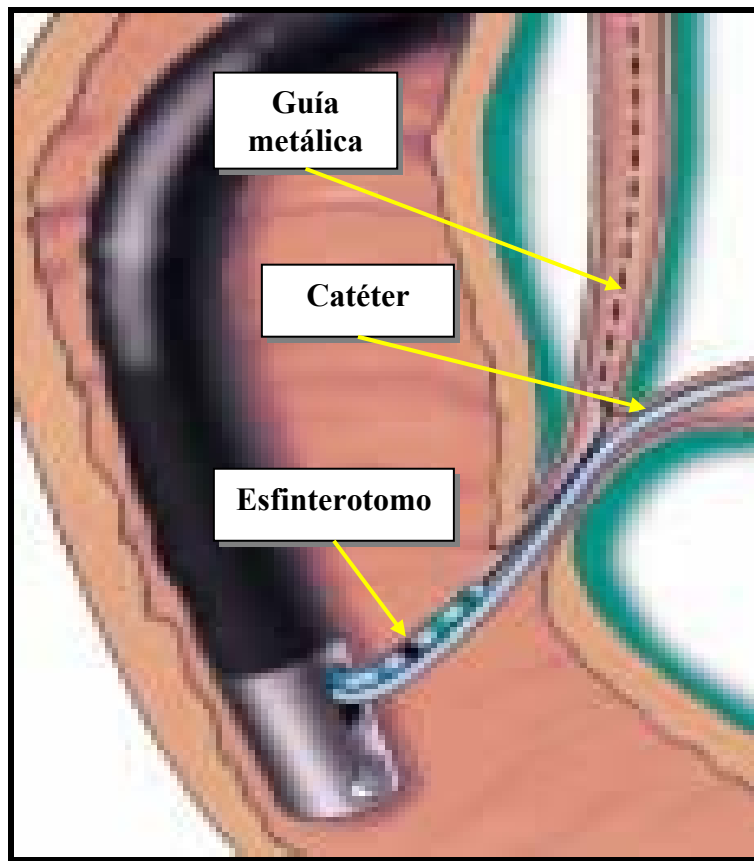


Figura 20. Cateterización biliar con catéter insertada en conducto pancreática según la técnica de Fry y col<sup>96</sup>

### 4.3. OTRAS ALTERNATIVAS

Se han usado dispositivos de ultra-pequeño calibre (1mm)<sup>97</sup> o de ciertos fármacos como colecistoquinina<sup>98</sup>, aunque los resultados son dispares. En los casos de localización de la papila intra o peridiverticular, ciertas maniobras como la tracción con una pinza, la dilatación neumática del anillo diverticular, la infiltración de la papila con suero salino o la colocación de una prótesis plástica en el conducto pancreático pueden ser de ayuda<sup>91 99-101</sup>. Por último, se ha descrito el uso de agua caliente como método para favorecer la apertura del orificio papilar y de este modo facilitar la cateterización<sup>102</sup>.

## 5. TÉCNICA DE DOBLE GUÍA

### 5.1. ANTECEDENTES

La TDG fue descrita como tal en el año 1998 por Dumonceau y col<sup>93</sup>. Los autores refieren un caso de cateterización biliar difícil en un paciente de 68 años con una masa tumoral abarca vesícula biliar, duodeno y colédoco. Este último se encuentra marcadamente angulado en su porción distal, lo que impide la cateterización biliar tras numerosos intentos. Los autores llevan a cabo y de forma innovadora la inserción de una guía metálica en el conducto pancreático para desplazar caudalmente la papila y poder alinear el conducto biliar, a la vez que por el canal de trabajo introducen un esfinterotomo con el que logran cateterizar el colédoco (**Figuras 21, 22 y 23**).

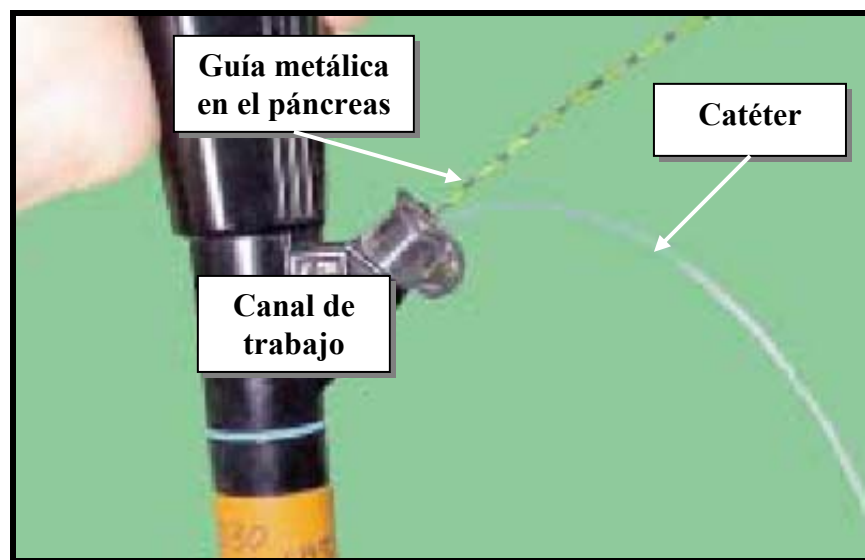
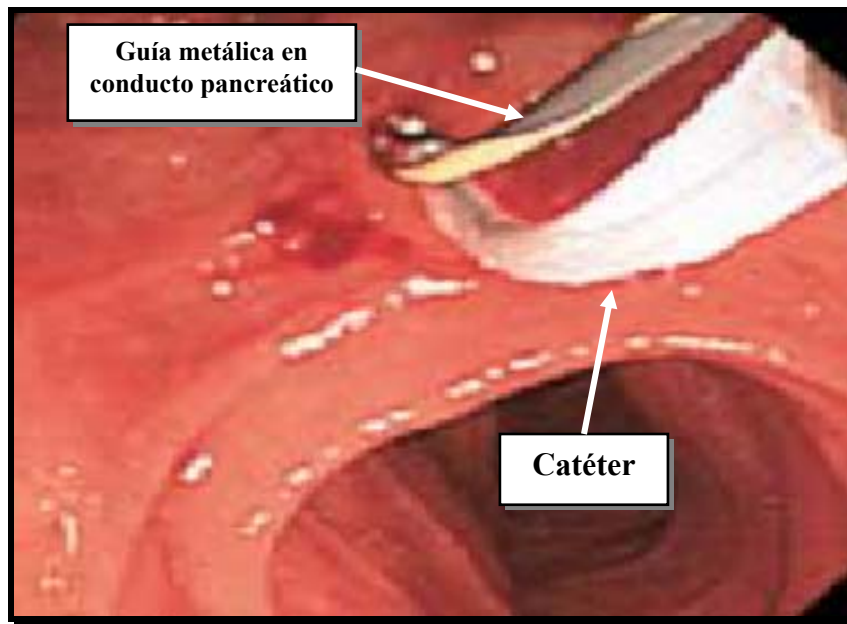


Figura 21. Introducción de guía metálica y catéter a través del canal de trabajo



**Figura 22. Inserción de catéter en colédoco con guía metálica en el conducto pancreático (visión endoscópica)**

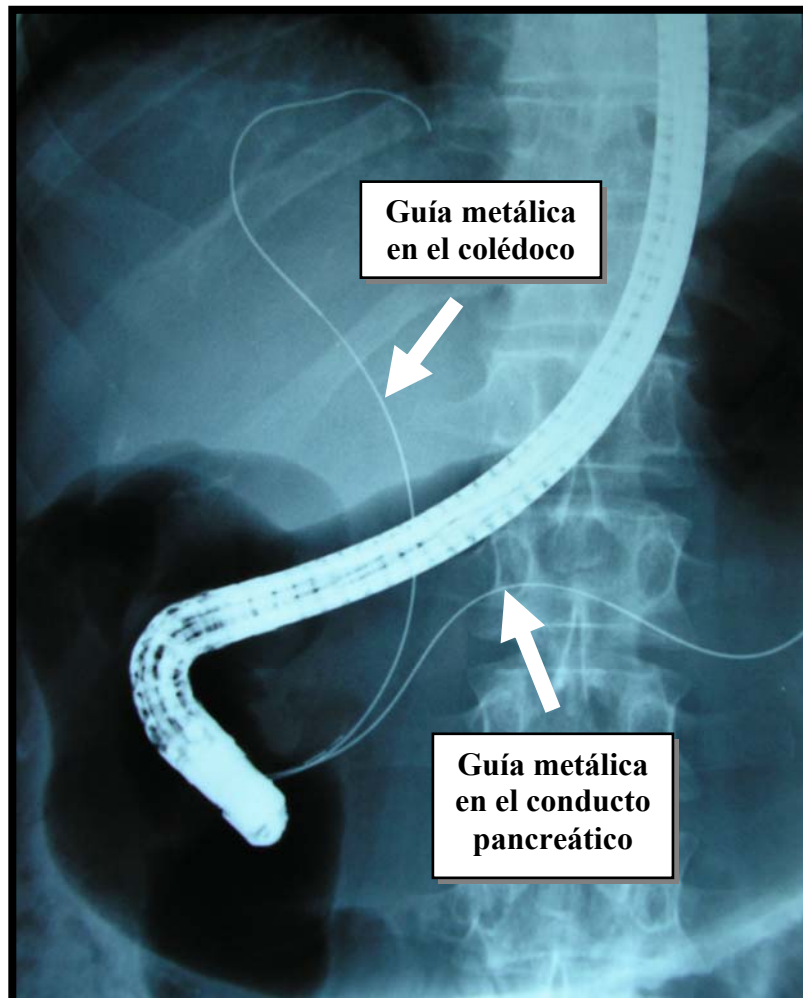


Figura 23. Inserción de guías en el colédoco y en el conducto pancreático (visión radiológica)

Posteriormente Gotoh y col describen otro caso similar del uso de la TDG tres años más tarde<sup>94</sup>. Se trataba de una paciente con una invasión tumoral del colédoco que determinaba una marcada tortuosidad del mismo. Con la inserción de la guía en el conducto pancreático se pudo rectificar la orientación del colédoco para su cateterización (**Figura 24**) y permitir más tarde la colocación de una prótesis metálica.

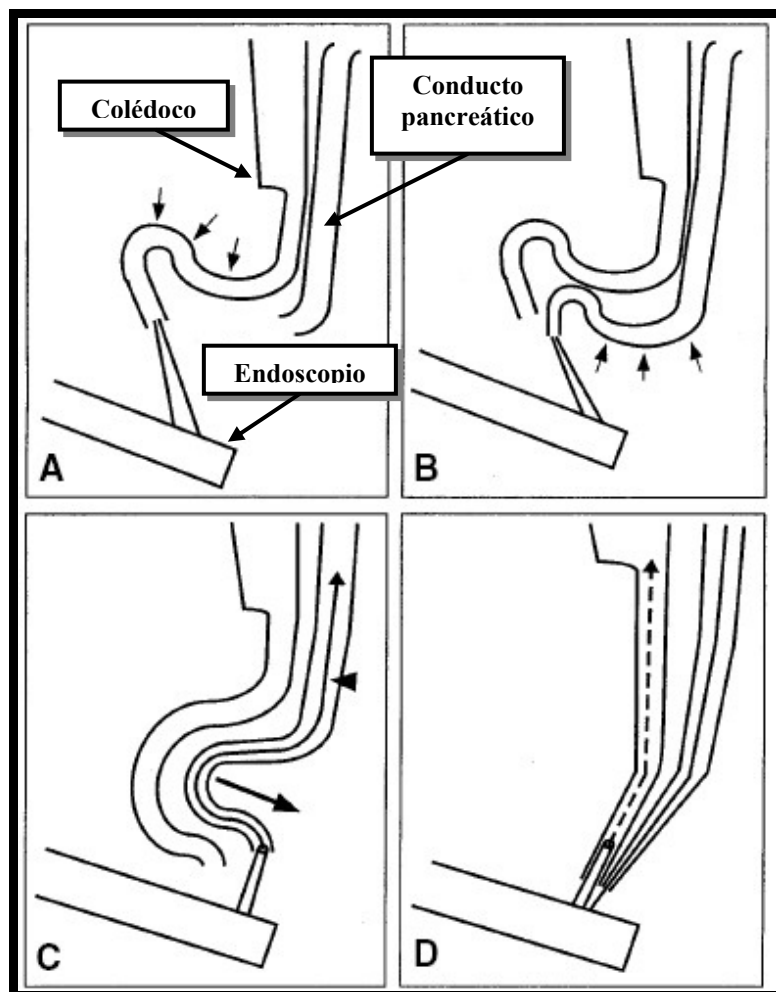


Figura 24. Esquema de la corrección de la tortuosidad del colédoco con la TDG  
 Dibujos de Gotoh y col<sup>94</sup>

Gyökeres y col presentaron una serie de 24 pacientes sometidos a CPRE en los que se usó la TDG como método alternativo al presentar una cateterización biliar difícil<sup>95</sup>. La tasa de éxito lograda fue del 92% (22/24). Los autores no observaron diferencias en cuanto a PPC entre pacientes sometidos a una cateterización con la técnica estándar (TE) o con la TDG (7,8% y 8,3% respectivamente). Dragonov y col han descrito el uso de la TDG en 12 casos de difícil cateterización con un éxito del 80% y sin aparentes complicaciones<sup>103</sup>. En dicho trabajo se defiende el uso de la técnica en circunstancias adversas que dificulten la cateterización, con el fin de evitar el uso de la técnica de precorte.



## 5.2. ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA TDG

El único estudio prospectivo y aleatorizado hasta la fecha en el que se ha analizado el uso de la TDG ha sido el publicado por Maeda y col del año 2003<sup>73</sup>. En dicho trabajo se comparó de forma aleatorizada el valor de la TDG frente a la TE en casos seleccionados de difícil cateterización. Por su importancia en la presente tesis se comentará en detalle dicho estudio, así como las principales críticas que ha recibido.

### a) Descripción del estudio

El estudio evalúa durante un periodo de 6 meses un total de 138 pacientes sometidos a CPRE en un centro japonés. Se consideró difícil toda cateterización de la vía biliar no se lograba en 10 minutos. Todo paciente que llegó a ese punto fue aleatorizado y asignado a una de las dos opciones siguientes: continuar con la TE o usar la TDG. Como medida profiláctica de PPC se administraba a todos los pacientes dinitrato de isosorbide y urinostatin. A todos los pacientes se les hacía un control analítico de amilasa a las 24 horas. Los resultados del estudio fueron los siguientes (**Figura 25**):

- Se excluyeron a 21 pacientes a los que previamente se había realizado esfinterotomía biliar endoscópica o dilatación neumática de la papila.
- Diez pacientes más no se incluyeron por no otorgar su consentimiento a participar.
- Del total de 107 paciente finalmente incluidos, en 54 de ellos se logró la cateterización en menos de 10 minutos.
- Los restantes 53 pacientes superaron ese tiempo y fueron aleatorizados; de ellos, 27 fueron adscritos al grupo TDG y 26 a continuar con la TE.
- La tasa de éxito en el grupo TDG fue del 92,6% frente al 57,7% del grupo estándar, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

- Considerados globalmente todos los pacientes, la tasa de cateterización fue del 87,5%.
- Según los autores, no se observaron complicaciones post-CPRE en ninguno de los pacientes, aunque el nivel de amilasa sérica a las 24 h fue significativamente superior en el grupo TDG.

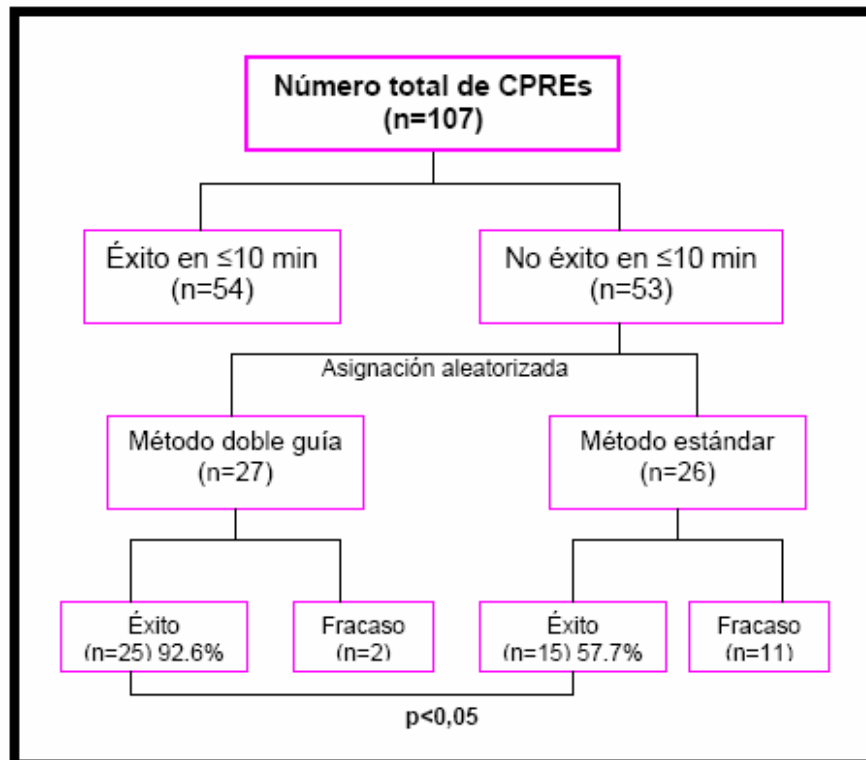


Figura 25. Esquema y resultados del estudio de Maeda y col <sup>73</sup>

Los autores encontraron que la TDG fue útil en los casos de difícil cateterización a causa de mala orientación del orificio papilar, cuando la papila era muy móvil o cuando ésta se encontraba desviada por la presencia de un divertículo o una masa tumoral.

## b) Análisis crítico del estudio

Una de las críticas que se ha planteado a este estudio es lo bajo de la tasa de cateterización en el grupo sometido a la TE, que globalmente no supera el 80%<sup>104</sup>, cuando de forma generalizada se acepta que la tasa de cateterización en manos experimentadas debe superar el 90-95%<sup>17 22 105</sup>. Otra de las críticas al estudio es que se inyectó contraste en el conducto pancreático de forma sistemática antes de insertar la guía metálica en todo paciente incluido en el grupo de TDG<sup>104</sup>. La inyección de contraste en el conducto pancreático, tal y como se comentó previamente, es un factor de riesgo establecido en numerosos estudios precedentes<sup>11 19-23 26 57 59</sup>, lo que la haría desaconsejable. Se ha criticado que en este estudio la cateterización entendida como estándar se haya llevado a cabo con un catéter e inyección directa de contraste, sin ayudarse de una guía metálica<sup>106</sup>.

## 5.3. RESUMEN DE LA TDG

De acuerdo con los autores que han usado y/o analizado la TDG<sup>73 93-95 103</sup>, los fundamentos postulados del mecanismo de facilitación de la cateterización biliar y sus potenciales ventajas son:

1. Ayuda a abrir el orificio papilar en los casos en los que se encuentre estenosado o con un grado de apertura espontánea mínimo.
2. Estabiliza la papila para reducir su movilidad.
3. Eleva la orientación del orificio papilar en aquellos casos de papila duodenal “redundante” que se orienta hacia la tercera porción duodenal.

4. Refuerza y reorienta el conducto pancreático para que paralelamente rectifique el conducto biliar adyacente y adopte una alineación más favorable a la cateterización.
5. Facilita la inserción de una segunda guía en el conducto biliar al haber ocupado el conducto pancreático con la primera.
6. Reduce las inyecciones accidentales de contraste en el conducto pancreático.
7. Puede servir para dejar una prótesis pancreática plástica si existe alto riesgo de PPC en el paciente.

## ***II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***

Existe suficiente evidencia científica que avala a la CPRE como una técnica endoscópica de gran utilidad diagnóstica y terapéutica en el campo de la patología bilio-pancreática. Dadas sus exigencias en cuanto a manejo técnico, la CPRE requiere una notable formación y experiencia por parte del endoscopista responsable. Por otro lado no está exenta de un moderado riesgo de complicaciones, destacando por su frecuencia la PPC.

Dentro de los factores de riesgo asociados a complicaciones, la dificultad de cateterización de la vía biliar, paso siempre clave e imprescindible en la CPRE, es un elemento muchas veces imponderable y desconocido a priori. Cuando el endoscopista se enfrenta al desafío que supone una cateterización dificultosa aparece en escena un amplio abanico de posibilidades, dentro de las cuales destaca el grupo de técnicas alternativas. No obstante, la más extendida de estas técnicas alternativas, la técnica de precorte, requiere de una destreza y experiencia notables, no al alcance de todos los endoscopistas que practican la CPRE, a la vez que se asocia significativamente a un mayor riesgo de PPC. Por todo ello es de gran importancia la búsqueda de técnicas alternativas de cateterización que puedan ayudar de manera sencilla al endoscopista que se enfrenta a la delicada y frecuente situación de no lograr la cateterización de la papila duodenal. Esas técnicas deberían idealmente aunar varias características: que no fueran difíciles de realizar por un endoscopista con una experiencia media, que no supusiesen un aumento significativo del riesgo de complicaciones y que tuvieran un costo aceptable dentro del presupuesto de material utilizado en una CPRE. Una técnica de cateterización biliar alternativa que pudiera cumplir estos requisitos podría ser la TDG. Como hemos visto a lo largo del apartado precedente, esta técnica ha sido utilizada de manera ocasional y con cierto éxito por diferentes autores desde su primera descripción hace 9 años. Cuenta con varios elementos a su favor:

- Es relativamente sencilla y económica, pues únicamente se debe realizar una cateterización del conducto pancreático y usar una guía metálica extra, cuyo coste en el mercado no supera los 20-30€. No precisa de un entrenamiento especial ni de material ajeno al usado habitualmente en las unidades de endoscopia digestiva que realizan CPRE.
- Permite la posterior colocación de una prótesis plástica pancreática en el caso de existir un riesgo aumentado de PPC en el paciente.
- Existe un único estudio prospectivo y aleatorizado publicado hasta la fecha que ha evaluado la TDG y cuyos resultados apoyan la idea que la TDG puede superar en eficacia a la TE en los casos de difícil cateterización, sin suponer aparentemente un riesgo añadido para la aparición de complicaciones. No obstante, dicho estudio presenta unas limitaciones que obligan a tomar con cierta precaución sus conclusiones. Las principales son: el uso de productos farmacológicos con misión profiláctica de PPC, la inyección sistemática de contraste radiológico en el conducto pancreático en el grupo de TDG comparado, el escaso número de pacientes aleatorizados (<60), el carácter unicéntrico del estudio y la definición limitada de PPC utilizada para considerar la aparición de episodios significativos.

## **1. HIPÓTESIS**

En estas circunstancias, se plantea la siguiente hipótesis:

**La técnica de doble guía puede ser de utilidad en aquellos casos seleccionados de CPRE con dificultad de cateterización de la vía biliar, pudiendo presentar una eficacia superior a la técnica estándar con una seguridad igual o mayor.**

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES**

- Comparar la TDG frente a la TE con respecto a su tasa de fracaso en la cateterización biliar.
  
- Comparar la TDG frente a la TE con respecto a su tasa de complicaciones.

## 2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar si existen factores predictivos de fracaso de la TDG o de la TE.
- Evaluar la correlación que existe entre número de intentos y tiempo de cateterización como referencia de la dificultad de la misma.
- Analizar la dificultad de cateterización como factor de riesgo independiente de complicaciones.
- Analizar los factores de riesgo de complicaciones en el conjunto de pacientes estudiados.
- Analizar la influencia de la participación de residentes en la aparición de complicaciones.



# ***III. MATERIAL Y MÉTODOS***

## **1. DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO**

Se diseñó un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con grupos paralelos para valorar la eficacia y seguridad de la TDG en casos seleccionados de CPRE con dificultad para la cateterización biliar. El estudio se llevó a cabo en las unidades de Endoscopia Digestiva de 6 hospitales españoles. Los centros participantes fueron:

- **Hospital Universitario Puerta de Hierro (MADRID)#**
- Hospital Universitario La Fe (VALENCIA)
- Hospital Universitario de Navarra (PAMPLONA)
- Hospital Universitario de León (LEÓN)
- Fundación Hospital de Alcorcón (ALCORCÓN)
- Hospital Central de Asturias (OVIEDO)

*# Centro Coordinador del estudio*

## **2. PACIENTES**

Los pacientes incluidos en el estudio fueron reclutados en los diferentes centros sanitarios adscritos. Procedían de los servicios hospitalarios del área médico-quirúrgica, y fueron seleccionados en base a un cuadro clínico de patología biliar y/o

pancreática que los hacía subsidiarios de ser sometidos a una CPRE. La sospecha clínica para indicar la CPRE se realizó en base a datos clínicos, analíticos y/o radiológicos, de acuerdo con la práctica clínica habitual y los protocolos de actuación de cada centro participante.

## **2.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Se evaluaron para su inclusión en el estudio los pacientes con sospecha clínica, radiológica o endoscópica de patología biliar y/o pancreática que precisasen de la realización de CPRE con intención primaria de cateterizar la vía biliar común, ya fuera con fines diagnósticos o terapéuticos.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- 1. Paciente mayor de 18 años.**
- 2. Encontrarse ingresado en el centro de estudio en el momento de la inclusión.**
- 3. Aceptación de participar en el estudio mediante consentimiento informado por escrito.**

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- 1. Esfinterotomía biliar y/o pancreática previa.**
- 2. Colocación previa de cualquier tipo de prótesis o método de drenaje biliar y/o pancreático en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.**

3. **Dilatación neumática previa de la papila.**
4. **Derivación quirúrgica bilio-digestiva previa.**
5. **Diagnóstico previo de páncreas divisum o sospecha radiológica del mismo.**
6. **Uso de cualquier tipo de fármaco con el fin de disminuir la tasa de pancreatitis post-CPRE.**
7. **Embarazo o lactancia activa.**
8. **Haber sido incluido en este estudio previamente.**

## **2.2. PÉRDIDAS Y TRASGRESIONES**

Los siguientes supuestos supusieron la pérdida de pacientes previamente incluidos en el estudio:

- **Abandono** voluntario por parte del paciente o de su representante legal una vez iniciada la exploración.
- **Causa externa:** Situación en la que la presencia de algún factor ajeno a la voluntad del endoscopista limite o impida el intento de cateterización o la propia exploración endoscópica. Un ejemplo es la presencia de una estenosis tumoral en la luz duodenal o la aparición de hipoxia grave que obligue a suspender la exploración.

- **Trasgresión interna:** Situación derivada de una decisión del endoscopista y que suponga violar el protocolo del estudio. Un ejemplo es el uso durante la cateterización inicial de la TDG antes de haber sido aleatorizado el paciente.

### **3. DEFINICIONES Y PROCEDIMIENTO**

#### **3.1. ASPECTOS GENERALES**

La técnica de CPRE se llevó a cabo en salas especialmente preparadas con aparato de radioscopia y mesa móvil. Participaron en cada exploración:

- Uno o más gastroenterólogos, siendo al menos uno de ellos un gastroenterólogo con experiencia en la realización de CPRE.
- Un/a enfermero/a y/o un/a auxiliar de enfermería.

A este grupo se unieron opcionalmente:

- Un técnico especialista de radiología.
  - Facultativo del servicio de Anestesia y Reanimación o de la Unidad de Cuidados Intensivos.
  - Residente/s.
- Todo paciente fue monitorizado de forma no invasiva con control de la tensión arterial, frecuencia cardíaca y saturación arterial de oxígeno.
  - Salvo contraindicación expresa, los pacientes fueron sometidos a sedación profunda durante la CPRE. La sedación fue llevada a cabo por especialistas de Anestesiología

y Reanimación, Especialistas en Cuidados Intensivos o por los propios endoscopistas que participaron en la exploración. Se recogió toda la información de los fármacos utilizados a tal fin.

- En la mayor parte de los procedimientos se administró Bromuro de Butilescopolamina o Glucagón con el fin de disminuir la peristalsis intestinal y facilitar la colocación del duodenoscopio frente a la papila. Estos medicamentos son de uso habitual en todos los centros participantes.
  
- En la mayoría de las exploraciones se administró profilaxis antibiótica a los pacientes según la práctica clínica habitual de los centros. Los principales fármacos utilizados fueron:
  - Amoxicilina-Clavulánico
  - Azactam
  - Ciprofloxacino
  - Tobramicina
  - Cefuroxima
  - Clindamicina
  
- Como preparación previa, todos los pacientes permanecieron en ayunas desde al menos la noche anterior a la exploración. En los casos en los que se realizó una esfinterotomía biliar y/o pancreática, o cuando hubo alguna circunstancia que a juicio del endoscopista aumentara el riesgo de complicaciones, se dejó al paciente en dieta absoluta hasta pasadas 24 horas de la exploración.

## a) Instrumental

1) DUODENOSCOPIOS: Se consignó la información del modelo de duodenoscopio utilizado en cada procedimiento. La lista de duodenoscopios utilizados en el conjunto de centros es la siguiente:

- Olympus TJF 160R (Olympus Optical Co. Ltd. Tokio, Japón)
- Olympus TJF 145R (Olympus Optical Co. Ltd. Tokio, Japón)
- Olympus TJF 140R (Olympus Optical Co. Ltd. Tokio, Japón)
- Olympus TJF 130R (Olympus Optical Co. Ltd. Tokio, Japón)
- Olympus JF V2 (Olympus Optical Co. Ltd. Tokio, Japón)
- Fujinon ED 250 XT (Fujinon Corporation, Saitama, Japón)

2) DISPOSITIVOS DE CATETERIZACIÓN: Se utilizaron diferentes modelos en cada uno de los centros. Se consignó la información de cada dispositivo. La lista de dispositivos utilizados es:

- Esfinterotomo 35 GW (Olympus Optical Co. Ltd. Tokio, Japón)
- Esfinterotomo Ultratome XL (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, EE.UU.)
- Catéter Microinvasivo Tandem XL (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, EE.UU.)
- Catéter Tapertome (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, EE.UU.)
- Catéter CT-25 (Cook Group Incorporated, Bloomington, Indiana, EE.UU.)
- Catéter Autotome RX-44 (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, EE.UU.)

3) GUIA METÁLICAS: Guías metálicas usadas para su inserción en la vía biliar principal o en el conducto pancreático. Los modelos utilizados son:

- Boston JagWire 0,035 pulgadas (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, EE.UU.)
- Boston JagWire 0,025 pulgadas (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, EE.UU.)

En cuanto a la guía pancreática utilizada específicamente para realizar la TDG, se acordó por consenso de los participantes que siempre se usaría un mismo tipo de guía, la **guía metálica Jagwire de 0,035 pulgadas** (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, EE.UU.)

- 4) OTRO MATERIAL: En las exploraciones endoscópicas llevadas a cabo se ha utilizado diverso instrumental específico para el diagnóstico y/o tratamiento de patología bilio-pancreática. Se ha recogido detalladamente esa información en cada uno de los pacientes incluidos en el estudio:
- Catéteres de balón neumático extractor
  - Cesta de extracción de cálculos
  - Pinzas de biopsias
  - Cepillos de citología
  - Litotriptores mecánicos
  - Prótesis biliares o pancreáticas
  - Dilatadores neumáticos o rígidos
  - Catéter de manometría bilio-pancreática.

## **b) Definiciones**

- 1) **DISPOSITIVO DE CATETERIZACIÓN (DC):** es todo aquel instrumento especialmente diseñado para cateterizar la papila duodenal y que permite el

paso a su través de una guía metálica radio-opaca y/o inyección de contraste radiológico. Habitualmente se trata de un esfinterotomo o catéter de doble/triple luz, según el uso habitual en cada unidad de Endoscopias.

- 2) CATETERIZACIÓN BILIAR EXITOSA (CB) es la constatación de haber insertado correctamente el DC en la vía biliar mediante su relleno con contraste radiológico (realización de colangiografía).
- 3) INTENTO DE CATETERIZACIÓN (IC) es cualquier reposicionamiento o recolocación del dispositivo de cateterización en el orificio de la papila duodenal con la intención de cateterizar la vía biliar o pancreática, usando para ayudarse una guía metálica a través del dispositivo de cateterización. El IC se inicia en el momento en que se apoya la punta del dispositivo de cateterización en el orificio de la papila y se realiza al menos un intento de inserción en el conducto biliar con la guía metálica colocada en su interior. El intento de cateterización finaliza en el momento en que se retire el dispositivo de cateterización del orificio de la papila, perdiendo el contacto con la misma.

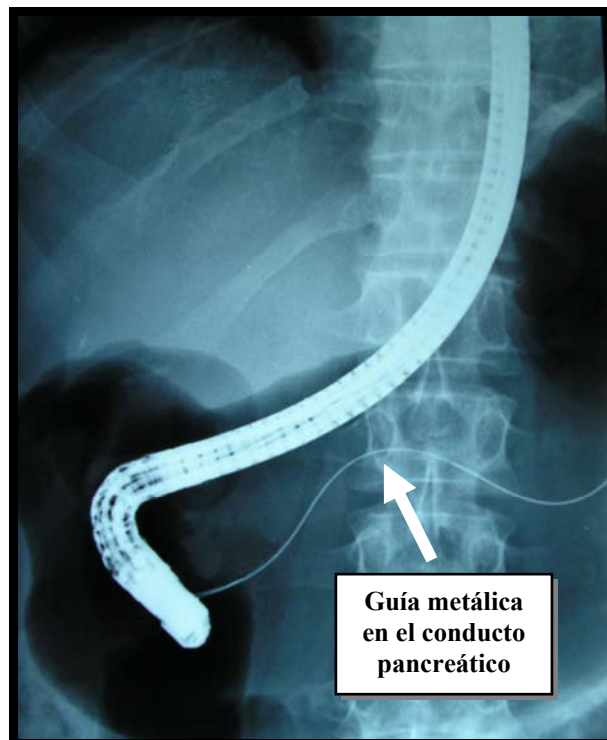
**El simple contacto superficial de la punta del dispositivo con la papila sin introducir su extremo distal en el orificio de la papila no fue considerado como intento de cateterización.**

- 4) CATETERIZACIÓN DIFÍCIL: Toda aquella no lograda tras la realización de **5 ICs completos**
- 5) TÉCNICA ESTANDAR DE CATETERIZACIÓN (TE): Aquella en la que el endoscopista usa para realizar ICs únicamente un DC que inserta en la papila duodenal ayudándose con una guía metálica, buscando la inserción directa en la vía biliar.



6) **TÉCNICA DOBLE GUÍA DE CATETERIZACIÓN (TDG):** Aquella en la que tras haber colocado una guía metálica en el conducto pancreático (guía metálica pancreática) se intenta la CB introduciendo a través del mismo canal de trabajo del endoscopio un DC con una guía metálica en su interior. Los pasos a realizar son los siguientes:

1. Se busca mediante el reposicionamiento del DC la inserción de una guía metálica en el conducto pancreático. No será necesario inyectar contraste radiológico en el conducto pancreático principal para ayudarnos en este paso, salvo que el endoscopista lo crea justificado por algún motivo.
2. Se procede a retirar el DC de la papila y su extracción del canal de trabajo del duodenoscopio, a la vez que vamos introduciendo la guía metálica a su través para que ésta quede enclavada en el conducto pancreático una vez retirado completamente el DC. Esa guía metálica en el conducto pancreático la denominaremos **GUÍA METÁLICA PANCREÁTICA (Figura 26)**



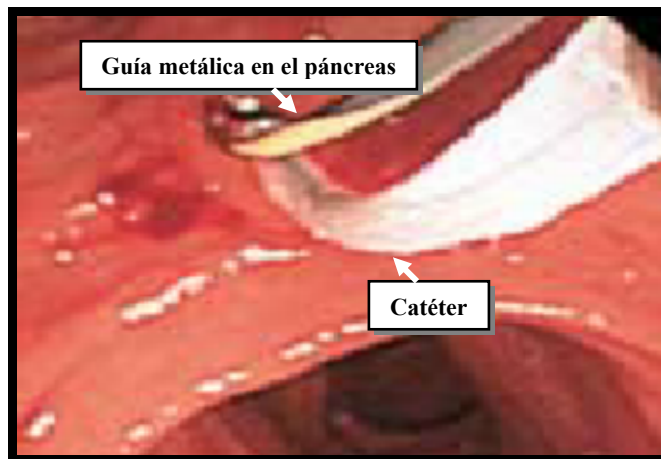
**Figura 26. Colocación de la guía en el conducto pancreático (Imagen radiológica)**

3. A continuación se procede a insertar el DC previamente utilizado a través del canal de trabajo del duodenoscopio (en paralelo a la GUÍA METÁLICA PANCREÁTICA que se acaba de colocar y que corre en paralelo por el canal) (**Figura 27**)

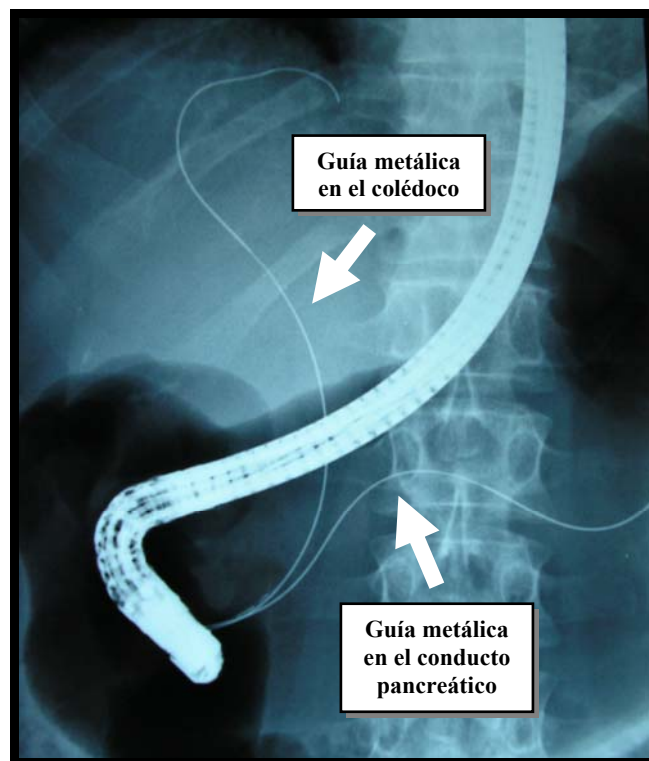


**Figura 27. Inserción del dispositivo de cateterización a través del canal de trabajo en paralelo con la guía metálica en el conducto pancreática**

4. A través del DC insertamos una nueva guía metálica, denominada GUIA METÁLICA BILIAR, pues con ella es con la que se intenta la CB.
5. Una vez sacado el DC a través de la pestaña del duodenoscopio, se intenta apoyar el mismo en la porción superior de la GUÍA METÁLICA PANCREÁTICA insertada en la papila, de tal forma que se pueda intentar introducir el DC en el orificio de la papila con una orientación hacia las 11 horas, y a continuación intentar insertar la GUIA METÁLICA BILIAR en el conducto biliar común. Durante este procedimiento mantendremos siempre la GUÍA METÁLICA PANCREÁTICA en su posición intrapancreática, pudiendo a juicio del endoscopista tensarla empujando o tirando ligeramente de la misma para facilitar la CB (**Figuras28 y 29**).



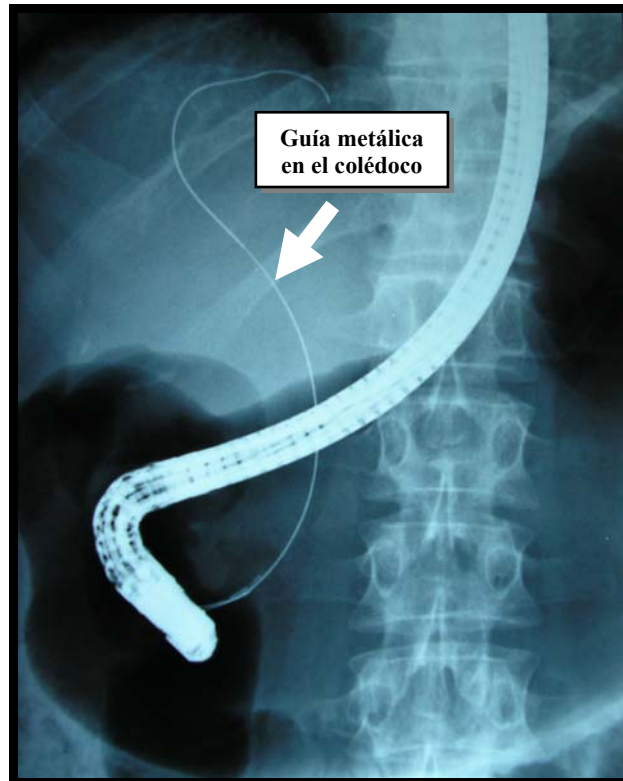
**Figura 28. Intento de cateterización de la vía biliar sobre la papila con la guía metálica colocada en el conducto pancreático**



**Figura 29. Colocación de guía metálica en el colédoco y en el conducto pancreático (Imagen radiológica)**

6. Si se consigue la CB, se procede a la retirada de la GUÍA METÁLICA PANCREÁTICA a través del canal de trabajo, sin

modificar la situación o posición del DC introducido en la papila (Figura 30).



**Figura 30. Guía metálica en el conducto biliar tras la retirada de la guía pancreática (Imagen radiológica)**

- 7) **TÉCNICA DE RESCATE (TR):** Se considera como tal aquella usada tras haber fracasado en la CB dentro del número máximo de ICs contemplados en el protocolo. Puede ser cualquier técnica, se haya usado o no previamente.
- 8) **TIEMPO DE CATETERIZACIÓN:** Tiempo que transcurre desde el inicio de la cateterización hasta el final de la misma o en caso contrario hasta el final de la exploración.
- 9) **TIEMPO DE ALEATORIZACIÓN:** Tiempo que transcurre desde la asignación de grupo tras aleatorización hasta la cateterización o en caso contrario hasta el final de la exploración.

10) FRACASO: Se entiende como tal todo aquella cateterización que sobrepase los 15 intentos de cateterización desde el inicio de la misma, ya haya sido aleatorizado al grupo de TE o al grupo TDG. A su vez, el fracaso puede ser:

- a. PARCIAL: Cuando se logra la cateterización pasado el límite de 15 intentos (usando una TR).
- b. TOTAL: Cuando no se logra la cateterización de ninguna manera, ya se use o no una TR.

#### **4. ESQUEMA GENERAL DEL ESTUDIO**

El protocolo del estudio está basado en el control de los ICs de la vía biliar para discriminar a los pacientes con una dificultad límite de 5 intentos, superados los cuales se aleatoriza a uno de los dos grupos de tratamiento. Desde el inicio de la exploración hasta la aleatorización todos los pacientes seguirán la TE por defecto. El esquema del estudio se muestra a continuación (**Figura 31**).

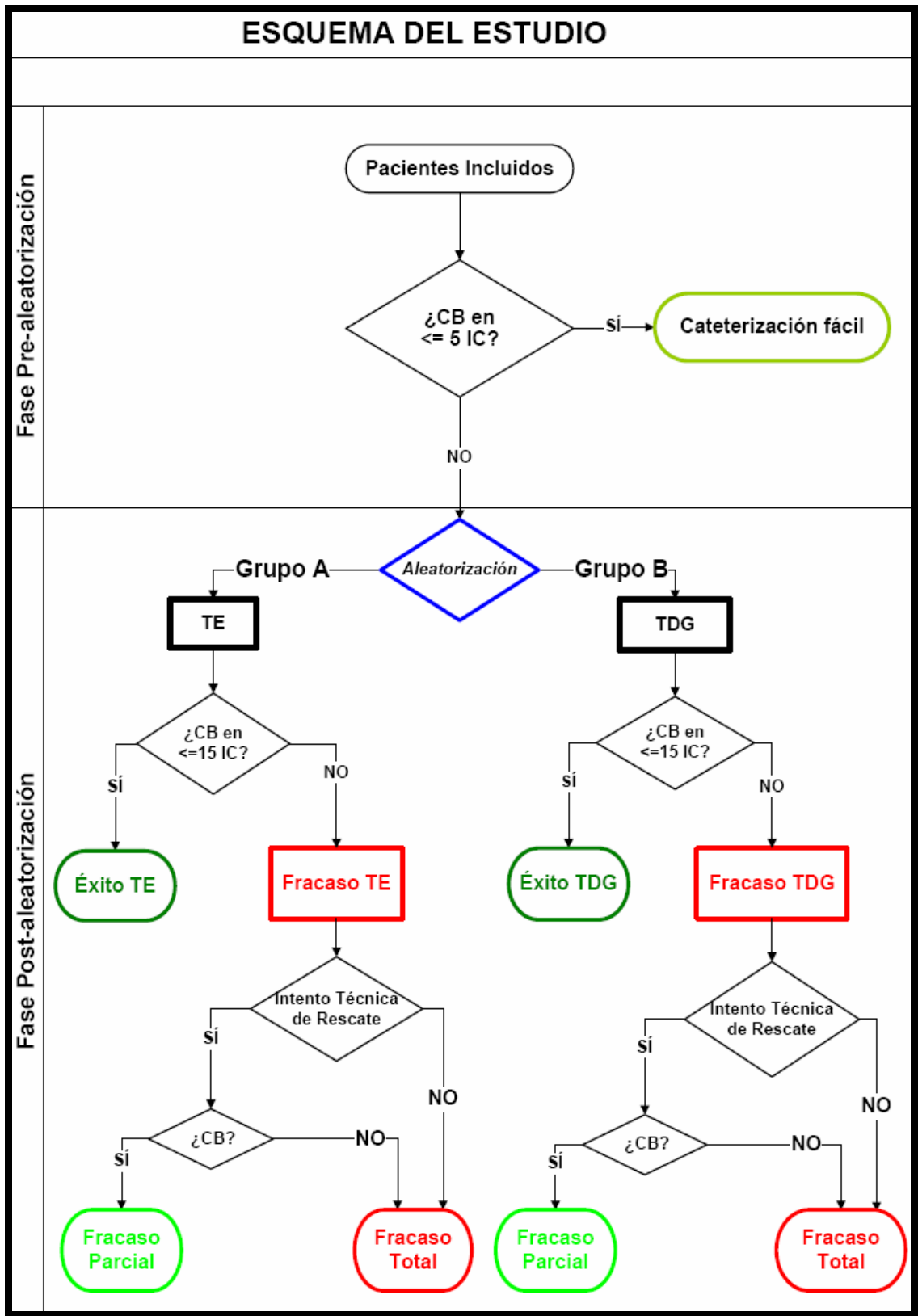


Figura 31. Esquema general del estudio

TE: Técnica estándar; TDG: Técnica de doble guía; CB: Cateterización biliar; IC: Intentos de cateterización

Tras el inicio de la cateterización estas son las posibilidades:

A. Se consigue la CBE en 5 o menos ICs. Se considera como **CATETERIZACIÓN FÁCIL**.

B. Tras **5 ICs** no se consigue la CB (**CATETERIZACIÓN DIFÍCIL**). El paciente es **aleatorizado** a ser incluido en uno de los dos grupos:

B.1. **GRUPO A- TE:** Se continua con la **TE**. Se podrá continuar hasta llegar a la cifra total máxima de 15 ICs.

- Si se consigue la CE dentro de los 15 intentos permitidos se considera un **EXITO TE**.
- Si por el contrario no se logra la CB tras realizar 15 intentos, se considera un **FRACASO TE** (Ver sección FRACASO).

B.2. **GRUPO B-TDG:** Se procede a intentar realizar la **TDG** mediante el reposicionamiento del DC para facilitar la inserción de una guía metálica en el conducto pancreático. Se podrá continuar hasta llegar a la cifra total máxima de 15 ICs.

- Si se consigue la CE dentro de los 15 intentos permitidos se considera un **EXITO TDG \***.
- Si por el contrario no se logra la CB tras realizar 15 intentos, se considera un **FRACASO TDG** (Ver sección FRACASO).

*\*En los casos en los que en el grupo TDG se logre la cateterización sin haber colocado previamente la guía metálica pancreática se considerará como **EXITO CASUAL DE LA TDG**.*



C. **FRACASO**: Siguiendo cualquiera de las dos opciones previas (B.1. o B.2.) no se logra la CB una vez realizados 15 ICs. A partir de este punto, el endoscopista decide libremente si desea o no intentar la cateterización con una TR. En el caso de que así sea, hay dos posibilidades.

C.1. **FRACASO PARCIAL**: Es la situación que se da cuando superados los 15 ICs, se logra la CB con la TR.

C.2. **FRACASO TOTAL**: Es la situación que se da cuando no se logra la CB en modo alguno, a pesar de usar una TR.

Si el endoscopista decide inicialmente no usar una TR y suspende la exploración, se consideró igualmente como un **FRACASO TOTAL**.

## **5. MEDICIONES Y VARIABLES DE RESULTADO**

Las variables recogidas en el estudio se agrupan en los siguientes apartados:

### **5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES**

Para definir la población estudiada antes de la exploración endoscópica, se recogió de forma sistemática información sobre los antecedentes médicos, las características clínicas previas a la exploración, la/s indicación/es de la CPRE, los valores analíticos basales y la información de exploraciones radiológicas previas. En el **Anexo 1** se muestra el cuestionario original utilizado. Veamos a continuación el resumen de los diferentes apartados recogidos.

**a) Antecedentes médicos:**

- Edad
- Sexo
- Hábito tabáquico
- HTA
- DM
- Consumo de medicación antiagregante o anticoagulante
- Cirrosis hepática
- Transplante hepático
- Colectomía previa
- Cirugía gastrointestinal previa
- Antecedentes previos de pancreatitis aguda y/o crónica
- Antecedentes previos de CPRE y si existieron complicaciones post-CPRE previas

**b) Características clínicas actuales:**

- Pancreatitis aguda y gravedad de la misma al ingreso y a las 48 horas basada en el sistema de Ranson <sup>107</sup>
- Colangitis aguda
- Ictericia
- Trombopenia: Definida por un cifra de plaquetas inferior a 100.000 /mL
- Coagulopatía: Definida por un INR inferior a 0,7

**c) Indicaciones de la CPRE:**

Si presentaba indicación diagnóstica, a elegir entre:

- Colestasis no filiada
- Pancreatitis recurrente no filiada
- Sospecha de neoplasia pancreática
- Sospecha de neoplasia biliar
- Sospecha de estenosis biliar benigna
- Sospecha de DEO
- Sospecha de quiste biliar
- Sospecha de ampuloma
- Otras

Si presentaba indicación terapéutica, a elegir entre:

- Coledocolitiasis
- Pancreatitis biliar grave
- Colangitis aguda
- DEO conocida
- Estenosis biliar filiada (benigna o maligna)
- Estenosis pancreática filiada (benigna o maligna)
- Ampuloma
- Fístula biliar
- Recambio de prótesis biliar
- Otras

**d) Valores analíticos basales (unidades):**

- Hemoglobina (g/dL)
- Amilasa (UI/L)
- ALT (UI/L)
- AST (UI/L)
- GGT (UI/L)
- Bilirrubina (mg/dL)

- Fosfatasa alcalina (UI/L)
- Marcador tumoral CA 19.9 (UI/mL)

**e) Hallazgos radiológicos previos:**

- Presencia o ausencia de colelitiasis y coledocolitiasis en:
  - Ecografía abdominal
  - Colangio Resonancia Magnética Nuclear
  - Ecoendoscopia
  - Tomografía axial computerizada
  - Ecografía con marcador HIDA
  - Otras
- Diámetro calculado del colédoco (si es conocido) en las exploraciones radiológicas que se han descrito

**5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA CPRE**

**a) Datos genéricos y de instrumental**

- Hora de inicio de la exploración
- Endoscopistas participantes (identificados por las iniciales)
- Participación en la exploración por parte de un residente
- Participación en el inicio de la cateterización por parte de un residente
- Participación de un anestesista en la sedación del paciente
- Fármacos utilizados en la sedación del paciente
- Administración de profilaxis antibiótica antes de la CPRE

- Tipo de duodenoscopio utilizado
- Tipo de dispositivo de cateterización usado
- Tipo de guía usada en la vía biliar
- Tipo de guía usada en la vía pancreática

## **b) Datos de la cateterización**

- Si se sobrepasan los 5 intentos de cateterización, y en ese caso, si se aleatoriza correctamente al paciente y a qué grupo es adscrito.
- Si se logra finalmente la cateterización o no.

### **— En todos los casos se recoge la siguiente información:**

- Número total de intentos de cateterización realizados.
- Tiempo de cateterización total (RELOJ 1).
- Hora de finalización de la exploración y tiempo total de la misma.

### **— En los casos aleatorizados:**

- Si se logra cateterizar con éxito dentro del límite de 15 intentos.
- En caso contrario, si se utilizan técnicas alternativas de cateterización sobrepasados los 15 intentos de cateterización.
- Si se logra cateterizar con éxito pasados los 15 intentos (definición de fracaso parcial).
- Tiempo de aleatorización (RELOJ 2).
- En caso de lograr la cateterización con una técnica alternativa, con qué técnica se logró.
- En caso de ser un paciente asignado al grupo TDG, si se logra la cateterización sin realizar correctamente la propia técnica (éxito casual)

### **c) Descripción de los hallazgos endoscópicos y colagio/pancreatográficos**

- Situación de la papila duodenal con respecto a divertículos:
  - Normal
  - Peridiverticular (adyacente a divertículo)
  - Yuxtadiverticular (en el borde del divertículo)
  - Intradiverticular (dentro del divertículo)
  
- Hallazgos colangiográficos:
  - Diámetro máximo del colédoco (expresado en mm)
  - Presencia o no de dilatación de la vía biliar (intra y/o extrahepática)
  - Presencia de coledocolitiasis y/o colelitiasis
  - Presencia de fistula biliar
  - Presencia de quiste biliar
  - Presencia de estenosis de la vía biliar (intra y/o extrahepática)
  - Otras
  
- Hallazgos pancreatográficos:
  - Diámetro máximo del conducto de Wirsung (expresado en mm)
  - Presencia o no de dilatación del conducto pancreático principal
  - Presencia de litiasis en el conducto pancreático
  - Presencia de fistula pancreática
  - Presencia de páncreas divisum
  - Presencia de estenosis del conducto pancreático principal
  - Otras

## d) Técnicas terapéuticas realizadas

- Esfinterotomía biliar
  - Presencia o no de sangrado significativo
  - En caso afirmativo, indicar si se utilizó algún método hemostático y cuales fueron
  
- Intento de extracción de cálculos
  - Describir si se observa la salida de material litiásico a través de la papila y si la extracción llevada a cabo es exitosa
  - Descripción del instrumental utilizado para ello
  
- Prótesis
  - Descripción del tipo de prótesis, conducto en el cual se colocan, características de las mismas y si se realiza retirada de alguna prótesis en el mismo procedimiento
  
- Técnicas especiales: En caso de realizar técnicas especiales no usadas en la práctica habitual, como pueden ser:
  - Precorte
  - Manometría: pancreática y/o biliar
  - Dilatación neumática de la papila
  - Cepillado para citología
  - Toma de biopsias

- Dilatación del árbol bilio-pancreático
- Esfinterotomía pancreática
- Esfinterotomía de la papila menor
- Método de rendez-vous de cateterización biliar
- Método de drenaje naso-biliar

### **e) Incidencias de la exploración**

- Inyección de contraste en el conducto pancreático
- Inyección intramural de contraste (entendido como inyección de contraste en la pared duodenal)
- Éxito global en el correcto drenaje biliar (esfinterotomía o prótesis biliar que aseguran un correcto drenaje de la bilis a la luz duodenal)
- Comportamiento general del paciente (siguiendo una escala subjetiva de valoración, se distinguirá: bueno, regular o malo)
- Complicaciones relacionadas con la sedación:
  - Hipoxia
  - Bradicardia
  - Reacción alérgica

## **5.3. SEGUIMIENTO**

### **a) Visita seguimiento precoz**

- Valores analíticos de amilasa y hemoglobina a las 24 horas de la CPRE
- Fecha de alta del hospital
- Numero de días de estancia desde la realización de la CPRE



- Desarrollo de complicaciones post-CPRE:
    - Pancreatitis post-CPRE (PPC)
    - Hemorragia post-CPRE (HPC)
    - Colangitis/Colecistitis aguda post-CPRE
    - Perforación post-CPRE
    - Otras
  
  - Desarrollo de complicaciones no relacionadas con la CPRE:
- **En cada caso**, se recogió la siguiente información de cada complicación observada:
- Tiempo desde la CPRE en horas
  - Gravedad de la misma siguiendo los Criterios de Cotton <sup>26</sup>
  - Tiempo en días extra de ingreso requerido por dicha complicación
- **En el caso de tratarse de una HPC**, a la anterior información se añadirá:
- Necesidad de transfusión sanguínea, y en caso afirmativo número de concentrados trasfundidos
  - Necesidad de terapia endoscópica, embolización arterial o cirugía urgente.
- En el caso de **muerte del paciente**, se recogerá la información correspondiente a la causa inmediata de la misma, el momento de producirse con relación a la CPRE y si la exploración endoscópica está relacionada directamente con el fallecimiento o con la causa inmediata de la misma.

## b) Visita seguimiento tardío:

Realizada a los 30 días de la CPRE mediante entrevista personal presencial o telefónica.

- Situación actual del paciente, existiendo 4 opciones:
  - Domicilio sin incidencias
  - Ingresado
  - Fallecido
  - Desconocido (cuando no es posible contactar con el paciente)
  
- Recidiva o no de la patología que motivó la CPRE y en caso afirmativo si requirió ingreso hospitalario por dicho motivo
- Necesidad de haber realizado nueva CPRE
- Necesidad de ingreso hospitalario por otros motivos

## 5.4. DEFINICIÓN DE COMPLICACIONES

De acuerdo con los criterios de consenso internacional establecidos en 1991<sup>26</sup>, se establecieron las siguientes **COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA CPRE**:

- Pancreatitis post-CPRE (PPC)
- Hemorragia post-CPRE (HPC)
- Colangitis post-CPRE
- Colecistitis aguda
- Perforación post-CPRE

La graduación de estas complicaciones se basará en el consenso previamente comentado, distinguiendo **LEVE**, **MODERADO/A** y **GRAVE** (Tabla 5).

	LEVE	MODERADA	GRAVE
PANCREATITIS	Dolor abdominal y amilasa elevada al menos 3 veces por encima del límite normal >24 horas tras CPRE, que requiere ingreso o prolongar el actual en 2-3 días	Pancreatitis que requiere hospitalización durante 4-10 días	Hospitalización > 10 días, o pancreatitis hemorrágica, flemón, pseudoquiste, o necesidad de intervención (drenaje percutáneo o cirugía)
SANGRADO	Evidencia clínica (no solo endoscópica) con caída de Hb < 3 gr/dL y sin necesidad de transfusión	Transfusión (≤ 4 unidades), sin requerir intervención angiográfica o quirúrgica	Transfusión ≥5 unidades o necesidad de intervención (angiográfica o quirúrgica)
PERFORACIÓN	Posible o muy leve salida de fluido o contraste, tratable mediante sueroterapia y SNG ≤ 3 días	Perforación definitiva tratada médicamente 4-10 días	Tratamiento médico > 10 días o intervención (quirúrgica o percutánea)
COLANGITIS	>38°C durante 24-48h	Estado séptico o febril que requiere > 3 días de hospitalización o tratamiento endoscópico/percutáneo	Shock séptico o Cirugía
<i>*Cualquier complicación que requiera estancia en UCI se considera GRAVE</i>			

Tabla 5. Clasificación de complicaciones de la CPRE. Adaptación y traducción de Cotton y col <sup>26</sup>  
 SNG: Sonda nasogástrica; Hb: Hemoglobina; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Por otro lado se considerarán como COMPLICACIONES DE LA SEDACIÓN las siguientes:

- Hipoxia: Disminución de la saturación de oxígeno en sangre arterial en un grado y/o durante un tiempo significativo considerado por el endoscopista o anestesista encargado de la sedación.
- Bradicardia: Disminución de la frecuencia cardíaca en un grado y/o durante un tiempo significativo considerado por el endoscopista o anestesista encargado de la sedación.
- Otras

## **6. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Puerta de Hierro (**Anexo 2**), actuando como Comité de Referencia para el resto de los centros participantes.

El estudio fue llevado a cabo conforme a los principios éticos establecidos por la **Declaración de Helsinki** del año 2000 (**Anexo 3**).

### **6.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Cada paciente fue informado pormenorizadamente de la naturaleza, propósito y riesgos del estudio, con el fin de que pudiera decidir voluntariamente su

participación en el estudio. Se entregó un documento escrito en el que constaba toda la información pertinente y que incluía los apartados de firmas (**Anexo 4**).

Todos los pacientes incluidos en el estudio habían otorgado su consentimiento mediante la firma del documento escrito o bien, en aquellos casos en los que su situación clínica o una grave limitación de sus capacidades cognitivas lo impidiese, éste había sido otorgado por sus familiares o responsables legales.

## **6.2. CONFIDENCIALIDAD**

Los cuadernos de recogida de información de los pacientes estaban compuestos de hojas autocopiativas (**Anexo 1**), con una hoja simple donde se consignaron los datos de filiación del paciente. Dicha hoja permaneció depositada en cada centro participante. De este modo, la información enviada al centro coordinador (Hospital Puerta de Hierro) fue **anónima**, estando solo facultado para tener acceso a la hoja de filiación de cada paciente el investigador principal de cada centro.

## **7. DISTRIBUCIÓN DE LA ALEATORIZACIÓN:**

Se confeccionó una lista de números pseudoaleatorios con estratificación por centro hospitalario. En cada centro se asignó un listado calculado con bloques desiguales permutados. La asignación aleatoria se llevó a cabo mediante sobres opacos, numerados, cerrados y sellados. Los sobres se abrieron solo cuando el paciente que fue incluido en el estudio llegó a la situación definida como CATETERIZACIÓN DIFÍCIL. Cada sobre solo podía contener en su interior una de las dos posibles variables de aleatorización:

- **Grupo A – TÉCNICA ESTÁNDAR (TE)**
- **Grupo B – TÉCNICA DOBLE GUIA (TDG)**

En aquellos casos en los que por cualquier motivo ajeno al estudio se abriese un sobre y no se llegase a usar, dicho sobre no se utilizó para ningún otro paciente. Tampoco se usaron sobres de casos excluidos del estudio (abandonos).

## **8. MECANISMOS DE GARANTIA DE CALIDAD**

### **8.1. REGISTRO EN *CLINICAL.TRIALS.GOV***

Se realizó un registro del estudio en el archivo informatizado de *Clinicaltrials.gov* (<http://www.clinicaltrials.gov/ct>), organismo dependiente del NIH (National Institutes of Health, EE.UU.) y de la FDA (Food and Drug Administration, EE.UU.) (Anexo 5). Este archivo informatizado tiene registrados más de 31.000 estudios nacionales e internacionales, y el registro de un estudio clínico en el mismo es un requisito en muchas publicaciones internacionales. El registro del presente estudio en *Clinicaltrials.gov* tiene el código **NCT00270868** (Anexo 6).

### **8.2. RECLUTAMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS**

La recogida de datos en formato papel se realizó de forma exhaustiva sobre el cuaderno prediseñado. La introducción de los datos desde los formularios en papel a la base informatizada se hizo de forma centralizada en el ordenador del estudio por parte del autor de la presente tesis y sus colaboradores. Se comprobó la exactitud de los datos

recogidos de forma sistemática, realizando las preguntas convenientes en cada caso para aclarar datos incompletos o contradictorios que se encontraron durante la introducción de datos. En total se revisaron 191 pacientes de los 845 incluidos (13%) y más de 100 de los 665 casos evaluados pero no incluidos (15%). Durante la inclusión de pacientes en el estudio, se remitió desde cada centro un informe descriptivo del ritmo de reclutamiento, en el que recogía la siguiente información: número de pacientes evaluados, número de pacientes reclutados y número de pacientes aleatorizados. Asimismo, desde el centro coordinador (Hospital Puerta de Hierro) se informó a cada centro de las cifras globales de reclutamiento, de las posibles incidencias o cambios que tuvieran lugar en el estudio. Por otro lado, desde el centro coordinador se aclararon las dudas o cuestiones que pudieron ir surgiendo durante el reclutamiento y seguimiento de los pacientes.

### **8.3. INFORMACIÓN DE PACIENTES NO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO**

A la hora de diseñar el estudio se decidió recoger la información de los pacientes no incluidos. Se pretendía conocer en detalle el grupo de pacientes sometidos a CPRE que no fueron incluidos y los motivos por los que no lo fueron. De esta forma, se diseñaron unos cuadernos especiales en los que se recopiló la información clínica básica del paciente, la indicación de CPRE y los motivos por los que finalmente fue excluido del estudio.

## 8.4. VISITAS A LOS CENTROS

El autor de esta tesis, ejerciendo como monitor principal del estudio, realizó una visita inicial a cada centro antes de iniciar el reclutamiento de pacientes, con el fin de explicar en detalle el protocolo de estudio, aclarar dudas o cuestiones prácticas y suministrar el material necesario (cuadernos de recogida, sobres de aleatorización, relojes, etc.). Del mismo modo, el autor de esta tesis realizó posteriormente visitas periódicas cada 6-9 meses a cada centro para verificar la correcta realización del protocolo de estudio, comprobar en varios casos ya incluidos la adecuada recogida de datos y el cumplimiento del protocolo, proveer a los centros con material que se pudiera necesitar y recoger cuadernos de datos ya finalizados (**Figuras 32 y 33**)



**Figura 32. Visita a la Unidad de Endoscopias del Hospital de León**





**Figura 33. Visita a la Unidad de Endoscopias del Hospital Central de Asturias**

## **8.5. CRONOGRAMA**

1. Elaboración del protocolo del estudio.....Febrero-Junio 2004
2. Reunión inicial con los investigadores participantes .....Junio 2004
3. Aprobación por el CEIC del Hospital Puerta de Hierro.....Julio 2004
4. Elaboración y compra del material de estudio.....Julio-Septiembre 2004
5. Inicio del reclutamiento de pacientes.....Noviembre 2004
6. Reunión de los investigadores .....Noviembre 2005
7. Fin del reclutamiento de pacientes.....Octubre 2006
8. Análisis de datos.....Octubre 2006-Diciembre 2006
9. Publicación de la Tesis Doctoral.....Enero-Febrero 2007

---

## **9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **9.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

#### **a) Variable de resultado: tasa de éxitos**

Un tamaño de muestra de 101 pacientes por grupo permite detectar, para un valor alfa de 0,05 y una potencia estadística del 80%, una proporción de éxito en un grupo del 60% y del 80% en el otro, con una tasa de pérdidas del 10%. Igualmente, para el mismo valor alfa de 0,05 pero una potencia estadística del 90%, un tamaño de muestra de 131 pacientes por grupo permite detectar la misma diferencia en la proporción de éxito.

### **9.2. ANÁLISIS**

#### **a) Presentación del flujo de participantes**

Se elaboró un gráfico con el flujo de participantes potencialmente elegibles, los excluidos por no cumplir los criterios de selección, los incluidos definitivamente y su distribución entre los dos grupos.

## **b) Comparabilidad de las variables iniciales. Resultados de la aleatorización**

Las características iniciales de ambos grupos se presentaron en forma tabular: en las variables cuantitativas, se presentarán las medias, las medianas, los intervalos; en las variables cualitativas se presentarán sus proporciones.

## **c) Análisis de la proporción de éxitos con cada técnica**

### *(a) Análisis primario*

La comparación de la proporción de pacientes en los que la CPRE ha reunido los criterios de fracaso se hizo mediante la prueba de Mantel-Haenszel para el cálculo de riesgos relativos, mediante la que se efectuó una comparación global de las proporciones de éxito entre los dos grupos de aleatorización tras estratificar con los hospitales del estudio. En este análisis se codificó como grupo control el asignado a la TE y como grupo de exposición el asignado a la TDG. Primeramente, se comprobó que no existiera ninguna modificación del efecto terapéutico en ningún hospital. Posteriormente, la interpretación de la medida de asociación, el riesgo relativo global, se hizo de tal modo que si el riesgo relativo era de 1, la proporción de pacientes con fracaso de la técnica era similar en los dos grupos, si era superior a 1, la proporción era mayor en el grupo con doble guía y si era inferior a 1, la proporción era mayor en el grupo con el procedimiento convencional. En este análisis se hizo el contraste de la hipótesis principal de que el riesgo relativo global no es distinto de 1, y el valor de probabilidad (valor de P) del efecto del grupo terapéutico asignado indicará si la hipótesis de igualdad de los porcentajes de éxito en los dos grupos terapéuticos se acepta o se rechaza.

**(b) Análisis secundario**

Secundariamente, se hizo otro análisis complementario de regresión logística múltiple de la probabilidad de éxito de la técnica respecto a las variables independientes incluidas en el análisis primario (grupo de asignación y centro de tratamiento) y a todas las variables iniciales que pueden influir potencialmente en la probabilidad de evitación de cateterización: enfermedad causal, edad, sexo, etc. La interpretación del modelo se expresó mediante razones de posibilidad (*odds ratios*) del fracaso de la técnica en el grupo asignado a la TDG con respecto al grupo asignado a la TE. Una razón de 1 indica igualdad en la proporción de éxito entre los dos grupos, una razón superior a 1 indicará una proporción mayor en el grupo asignado a la doble guía y una razón inferior a 1 indicará una proporción menor en el grupo asignado a la doble guía que en el asignado a la técnica convencional. En el análisis final se constituyeron modelos que incluyeron obligatoriamente la variable del grupo asignado en la distribución aleatoria, el hospital del estudio, y además todas aquellas variables cuya inclusión en el modelo fuera significativa. En todos los modelos de regresión logística múltiple se incluyó una variable en el modelo final cuando su retirada sea significativa según la prueba de la  $\chi^2$  al cuadrado en la prueba de la razón de verosimilitudes. El diagnóstico de los modelos se hizo mediante el análisis gráfico de los residuos, la  $\chi^2$  al cuadrado de Pearson y la desviación de la lejanía.

**d) Análisis de las complicaciones**

Se efectuó un análisis similar al de la tasa de fracasos de la técnica.

*(a) Análisis primario*

La comparación de la proporción de pacientes con complicaciones después de someterse a la CPRE se hizo mediante la prueba de Mantel-Haenszel para el cálculo de riesgos relativos, mediante la que se efectuó una comparación global de las proporciones de pacientes con complicaciones entre los dos grupos de aleatorización tras estratificar con los hospitales del estudio. En este análisis se codificó como grupo control al asignado al procedimiento convencional y como grupo de exposición al asignado a la doble guía. Primeramente, se comprobó que no existía ninguna modificación del efecto terapéutico en ningún hospital.

*(b) Análisis secundario*

Secundariamente, se hizo otro análisis complementario de regresión logística múltiple de la probabilidad de presentar complicaciones teniendo en cuenta las variables independientes incluidas en el análisis primario (grupo de asignación y centro de tratamiento) y a todas las variables iniciales que pueden influir potencialmente en la probabilidad de evitación de cateterización: enfermedad causal, edad, sexo, etc. Posteriormente, se efectuó un análisis separado para cada una de las complicaciones mayores potenciales de la CPRE, mediante la prueba de Mantel-Haenszel con estratificación por hospital.

**e) Análisis de la mortalidad**

La mortalidad hospitalaria se estudió mediante la prueba de Mantel-Haenszel con ajuste del hospital y mediante regresión logística múltiple con ajuste de variables iniciales que pueden influir potencialmente en el riesgo de muerte: enfermedad causal, edad, sexo, etc.

## **f) Características generales de los análisis de las variables de resultado**

Los análisis se realizaron por tratamiento asignado en el reparto aleatorio y por adherencia a tratamiento (según la técnica finalmente utilizada). Todos los contrastes de hipótesis fueron de dos colas y el nivel de significación se estableció en una probabilidad de 0,05. Todos los estimadores estadísticos calculados, los riesgos relativos de éxito y de complicaciones, se describieron con sus intervalos de confianza del 95% correspondiente, de modo que la interpretación de los estimadores se hizo teniendo en cuenta dichos intervalos.

## **g) Análisis complementarios de otras variables**

### ***(a) Análisis por subgrupos***

Este estudio no se ha diseñado para el análisis de subgrupos particulares. No obstante, se efectuaron análisis *a posteriori* según la enfermedad de base.

### ***(b) Análisis de los pacientes seguidos en la “vía paralela”***

Se compararon los pacientes que cumplían los criterios de selección pero que no fueron incluidos en el estudio por cualquier motivo con aquellos incluidos en las siguientes características: características iniciales, desenlace clínico y complicaciones. Se efectuaron comparaciones de medias y de proporciones.

# IV. RESULTADOS

## 1. FLUJO Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

### 1.1. FLUJO DE PACIENTES EVALUADOS: INCLUIDOS Y EXCLUIDOS

#### a) Pacientes evaluados

Durante un periodo de aproximadamente 2 años (desde el 1 de Noviembre de 2004 hasta el 1 de Octubre de 2006) se evaluaron un total de **1510** pacientes sometidos a CPRE en los 6 centros hospitalarios (**Figura 34**).

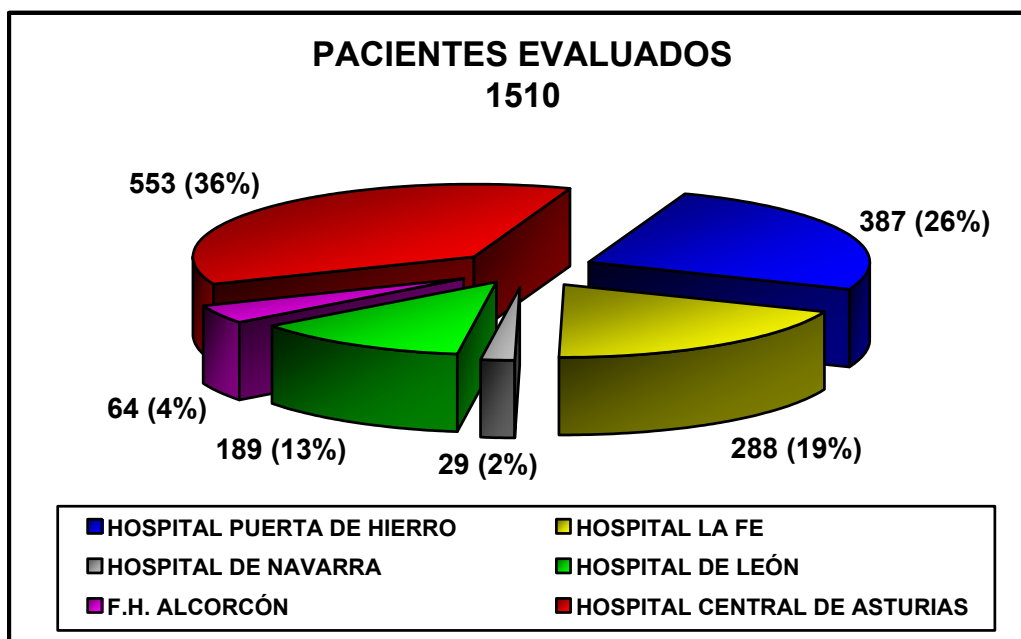


Figura 34. Distribución del total de pacientes evaluados según el centro hospitalario

## b) Pacientes excluidos

Del total de 1510 pacientes evaluados, un 44% (665 pacientes) no fueron incluidos en el estudio (Figuras 35 y 36).

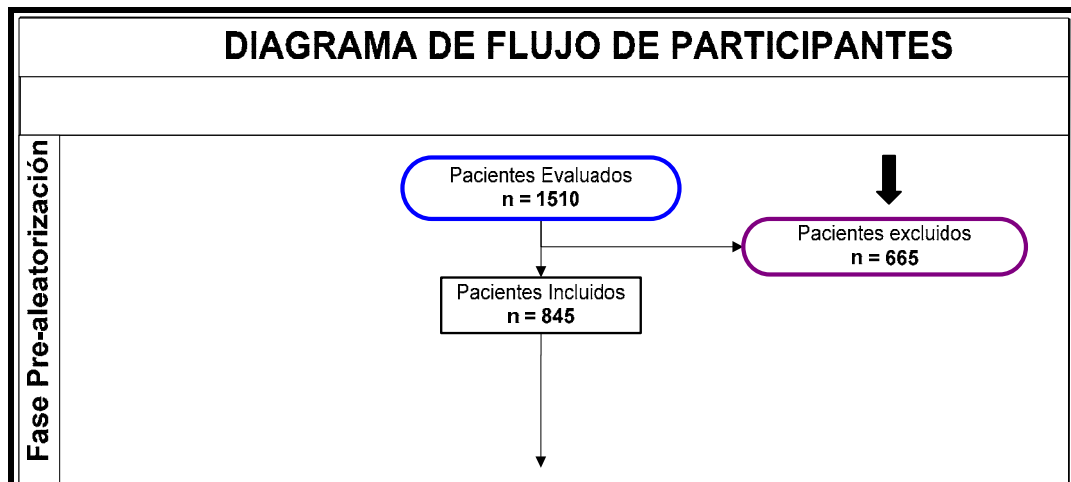


Figura 35. Diagrama de pacientes en la fase pre-aleatorización

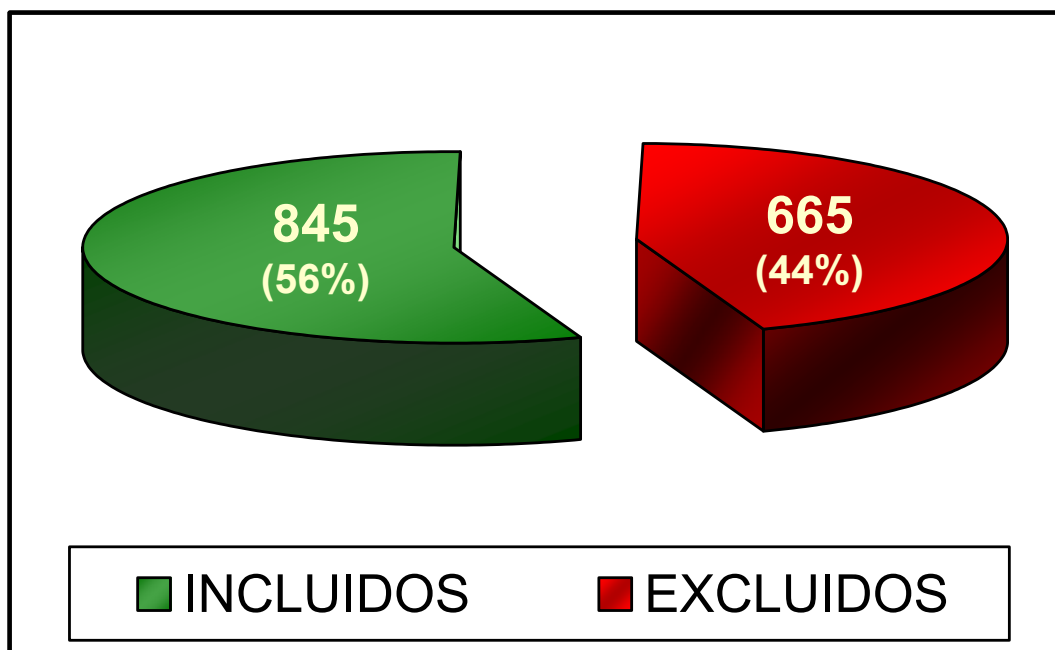


Figura 36. Pacientes incluidos y excluidos del total de pacientes evaluados



La distribución de los pacientes excluidos se detalla en la **Figura 37**.

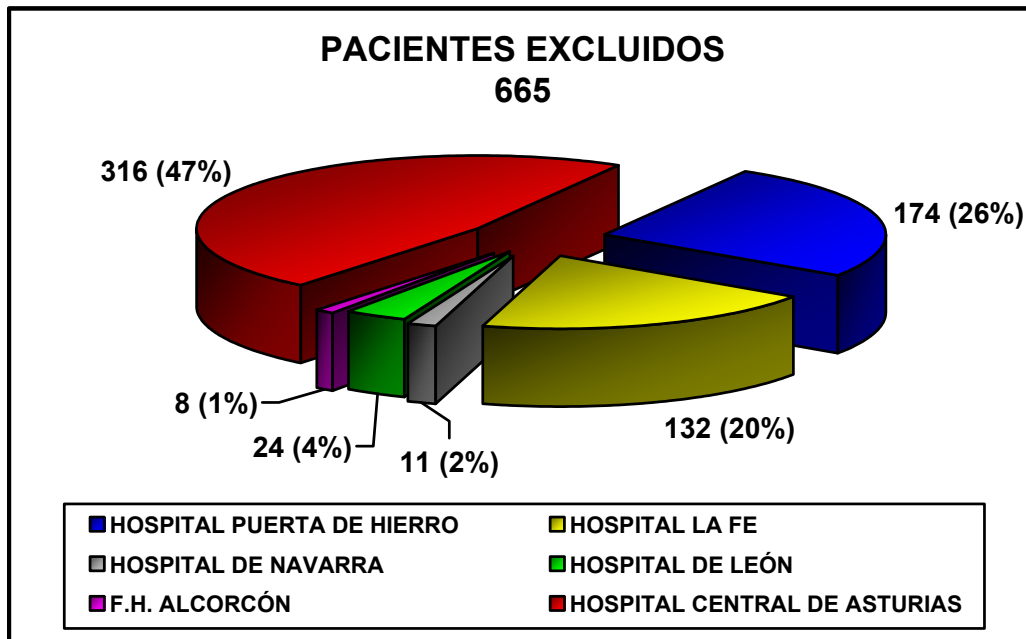


Figura 37. Distribución de los pacientes excluidos según el centro hospitalario

El porcentaje de excluidos sobre el total de candidatos en cada centro no fue homogéneo, siendo el porcentaje global del 44% (**Figura 38**).

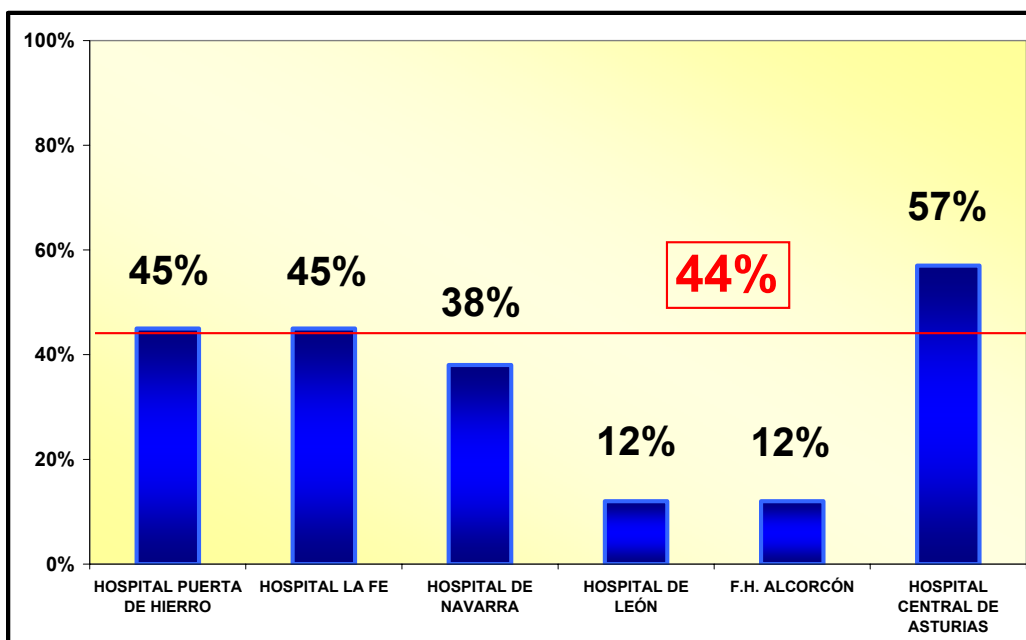


Figura 38. Porcentaje de pacientes excluidos sobre el total de evaluados en cada centro y porcentaje medio de exclusión (en rojo)

Las tres principales causas de exclusión fueron: **la realización previa de una esfinterotomía biliar o pancreática (48,7%), que el paciente no se encontrase ingresado en el centro donde se realizaba la CPRE (47,5%) y la colocación previa de una prótesis biliar/pancreática en los 6 meses previos al reclutamiento (33,4%) (Tabla 6).**

	Pacientes Excluidos (n=665)	
	n	%
<b>Cumplen/incumplen un criterio de exclusión/inclusión</b>	<b>415</b>	<b>62,4</b>
<b>Cumplen/incumplen dos o más criterios de exclusión/inclusión</b>	<b>259</b>	<b>37,6</b>
<b>Criterio de exclusión #</b>		
Esfinterotomía biliar o pancreática previa	324	48,7
Prótesis biliar o pancreática en los últimos 6 meses	222	33,4
Inclusión previa en el estudio	112	16,8
Páncreas divisum	13	2,0
Derivación bilio-digestiva	10	1,5
Dilatación neumática previa de la papila	8	1,2
Embarazo o lactancia materna	1	0,2
<b>Criterio de inclusión</b>		
No ingresado en el centro hospitalario	316	47,5
No otorgado consentimiento informado	15	2,3
Menor de edad (<18 años)	4	0,6

**Tabla 6. Número y porcentaje de pacientes que cumplen/incumplen uno o más criterios de inclusión/exclusión en el grupo de pacientes excluidos (n=665)**

*# La suma de criterios supera el 100% pues hubo un 37,6% de pacientes excluidos que cumplieron/incumplieron más de un criterio de exclusión/inclusión*

### c) Pacientes incluidos

De los 1510 pacientes evaluados se incluyeron en el estudio **845 (56%)** que cumplían todos los criterios de acuerdo con el protocolo. La distribución de pacientes incluidos por centro se muestra en la **Figura 39**.

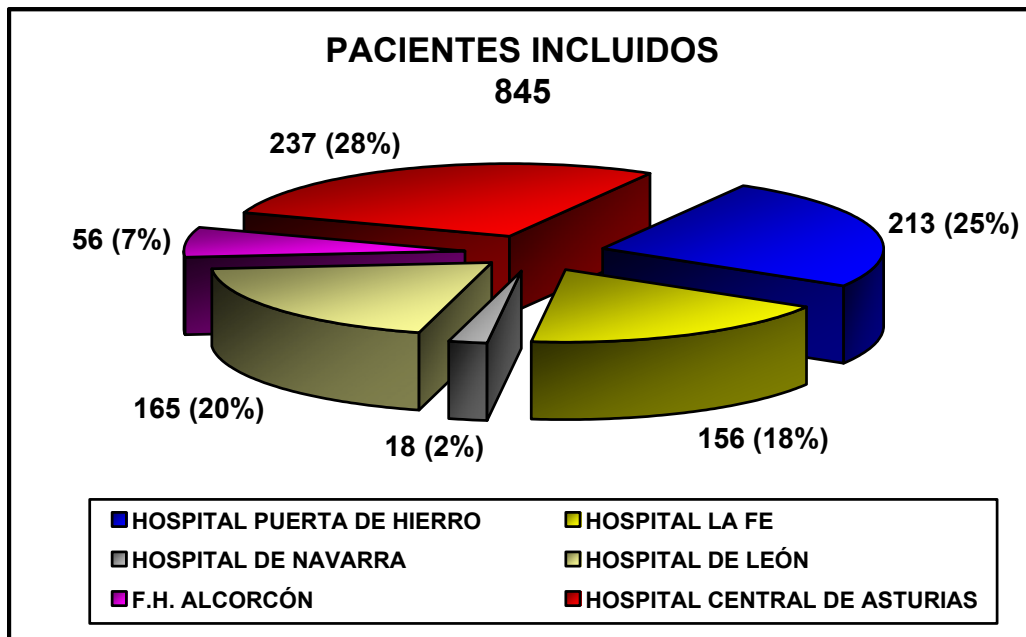


Figura 39. Distribución de los pacientes incluidos según el centro hospitalario

### d) Pacientes valorables

De los 845 pacientes incluidos inicialmente, hubo un grupo de **40 pacientes (5%)** que se consideraron como **pacientes no valorables** (Figura 40).

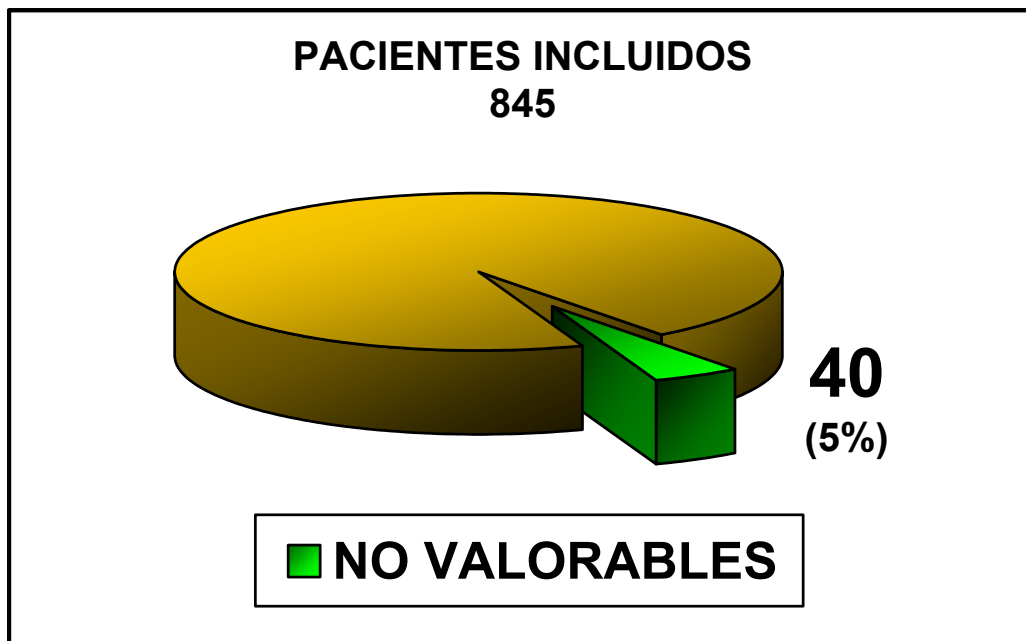


Figura 40. Pacientes no valorables del total de pacientes incluidos

De los 40 pacientes no valorables hubo 29 casos de **causa externa** y 11 casos de **trasgresión interna**, quedando finalmente 805 pacientes incluidos y valorables (Figura 41).

**Causa externa:** se definió como la situación en la que la presencia de algún factor ajeno a la voluntad del endoscopista limitó o impidió el intento de cateterización o la propia exploración endoscópica. Un ejemplo fue la presencia de una estenosis tumoral en la luz duodenal o la aparición de hipoxia grave que obligó a suspender la exploración.

**Trasgresión interna:** se definió como toda aquella situación derivada de una decisión del endoscopista y que suponía violar el protocolo del estudio. Un ejemplo fue uso durante la cateterización inicial de la TDG antes de haber sido aleatorizado el paciente.

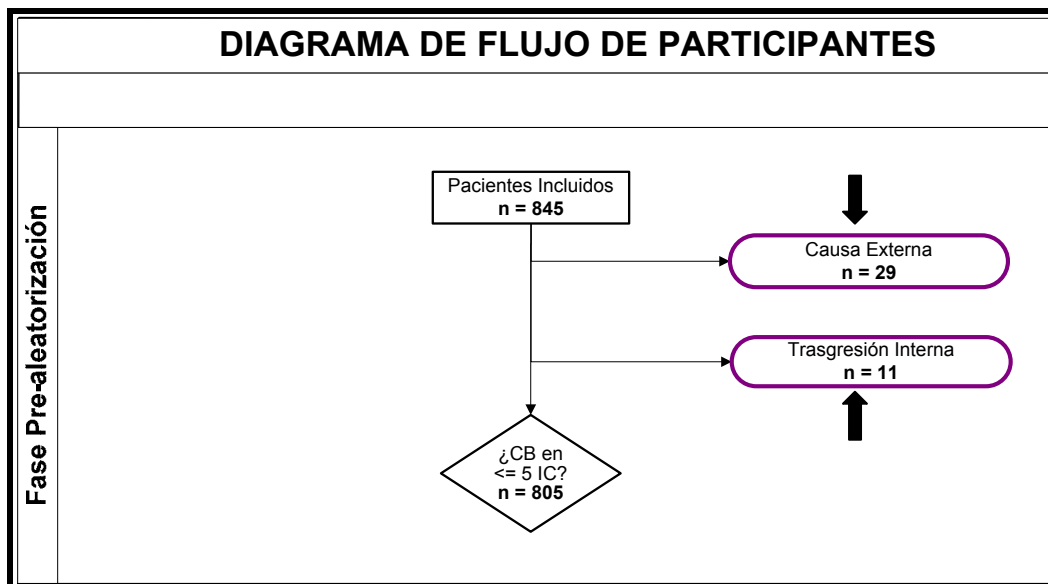


Figura 41. Diagrama de pacientes no valorables

Se detallan a continuación las **causas externas** y las **trasgresiones internas** en los 40 pacientes no valorables (**Tabla 7**).

	n	%
<b>Causa externa</b>	<b>29</b>	<b>100</b>
Imposibilidad de alcanzar la papila duodenal (estenosis tubo digestivo, alteración anatómica)	15	51,7
Intolerancia del paciente o complicaciones de la sedación	6	20,7
Imposibilidad de identificar orificio papilar	3	10,4
Problemas técnicos del instrumental	2	6,9
Suspensión de la exploración por sospecha de ampuloma	2	6,9
Presencia de fístula papilar	1	3,4
<b>Trasgresión del protocolo</b>	<b>11</b>	<b>100</b>
No aleatorización tras sobrepasar los 5 intentos	6	54,5
Uso de prótesis pancreática sin cumplir protocolo	1	9,1
Uso de la doble guía sin cumplir protocolo	2	18,2
Realización de pre-corte sin cumplir protocolo	2	18,2

Tabla 7. Causas externas y trasgresiones internas en los pacientes no valorables (n=40)

## 1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EVALUADOS

### a) Indicaciones de la CPRE

Se hizo un análisis de las **indicaciones de la CPRE** en los pacientes incluidos y excluidos, comparando ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas (**Tablas 8 y 9**).

	Evaluados n=1510			
	Incluidos n=845		Excluidos n=665	
	n	%	n	%
<b>Indicación Diagnóstica</b>	<b>85</b>	<b>10,0</b>	<b>98</b>	<b>14,9</b>
Colestasis no filiada	54	6,4	47	7,1
Pancreatitis recurrente no filiada	19	2,2	24	3,6
Estenosis biliar no filiada	6	0,7	16	2,5
Sospecha DEO	5	0,6	---	---
Sospecha de CEP	1	0,1	---	---
Sospecha páncreas divisum	---	---	3	0,5
Sospecha quiste biliar	---	---	1	0,1
Sospecha ampuloma	---	---	7	1,1

Tabla 8. Indicaciones diagnósticas de la CPRE en los pacientes evaluados (n=1510)

No existen diferencias estadísticamente significativas

DEO: Disfunción del esfínter de Oddi; CEP: Colangitis Esclerosante Primaria

Indicación Terapéutica	Evaluados n=1510			
	Incluidos n=845		Excluidos n=665	
	n	%	n	%
	<b>768</b>	<b>90,9</b>	<b>562</b>	<b>85,4</b>
Coledocolitiasis	540	63,9	324	48,7
Estenosis biliar maligna	101	11,9	44	6,6
Colangitis aguda	34	4,1	27	4,1
Estenosis biliar benigna	20	2,4	72	10,8
Estenosis pancreática maligna	20	2,4	---	---
Pancreatitis biliar grave	17	2,0	1	0,2
Fístula biliar	16	1,9	14	2,1
Ampuloma	9	1,2	5	0,8
Hidatidosis hepática	4	0,5	---	---
Sd. Mirizzi	2	0,2	---	---
Hemobilia	1	0,1	---	---
DEO conocida	1	0,1	---	---
Rotura conducto pancreático	1	0,1	---	---
Fístula Pancreática	1	0,1	1	0,2
Recambio de prótesis	---	---	36	5,4
Retirada de prótesis	---	---	27	4,1
Pancreatitis crónica	---	---	7	1,1
Páncreas divisum	---	---	3	0,5
Complicación postquirúrgica	---	---	1	0,2

Tabla 9. Indicaciones terapéuticas de la CPRE en pacientes evaluados (n=1510)

No existen diferencias estadísticamente significativas

DEO: Disfunción del esfínter de Oddi



## b) Características basales

Los pacientes **incluidos** presentaban una razón mujer/hombre mayor que los excluidos, una mayor prevalencia de hipertensión arterial y de uso de fármacos antiagregantes. Los pacientes **excluidos** presentaban en mayor porcentaje antecedente de trasplante hepático, colecistectomía, pancreatitis crónica y CPRE previa (**Tabla 10**).

	Evaluados n=1510					
	Incluidos n=845			Excluidos n=665		
	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango
Edad (media, DE, rango)	72	16,0	18-97	67	16,2	18-97
	n	%	n	%		
<b>Sexo</b>						
Hombre *	381	45,1	352	52,9		
Mujer *	463	54,8	313	47,1		
Tabaco	90	10,7	91	13,7		
HTA *	348	41,2	227	34,1		
DM	160	18,9	121	18,2		
Antiagregación *	156	18,5	76	11,4		
Anticoagulación	53	6,3	35	5,3		
Cirrosis hepática	21	2,5	20	3,0		
Trasplante hepático *	35	4,1	78	11,7		
Colecistectomía previa *	176	20,8	262	39,4		
Cirugía gástrica previa	19	2,2	17	2,6		
Pancreatitis aguda previa *	94	11,1	111	16,7		
Pancreatitis crónica *	4	0,5	36	5,4		
CPRE previa *	13	1,5	376	56,5		

Tabla 10. Comparación de características basales en los pacientes evaluados (n=1510)

Los apartados marcados con \* presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )

DE: Desviación estándar

La población de pacientes **incluidos** presentó una mayor prevalencia de pancreatitis aguda e ictericia antes de la CPRE (Tabla 11).

	Evaluados n=1510			
	Incluidos n=845		Excluidos n=665	
	n	%	n	%
<b>Pancreatitis aguda *</b>	<b>91</b>	<b>10,8</b>	<b>19</b>	<b>2,9</b>
<b>Colangitis aguda</b>	98	11,6	80	12,0
<b>Ictericia *</b>	<b>365</b>	<b>43,2</b>	<b>176</b>	<b>26,5</b>
<b>Trombopenia (&lt;100,000 p/mL)</b>	16	1,9	16	2,4
<b>Coagulopatía (INR&lt;0,7)</b>	30	3,6	23	3,5

Tabla 11. Comparación de la situación antes de la CPRE en los pacientes evaluados  
Los apartados marcados con \* presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )

### 1.3. FLUJO DE PACIENTES INCLUIDOS: FÁCIL CATETERIZACIÓN Y ALEATORIZADOS

#### a) Fácil cateterización

Siguiendo la estructura del protocolo, de los 805 pacientes incluidos en el estudio y valorables, en **617 pacientes (77%)** se logró la cateterización biliar en 5 o menos intentos. Dicho grupo se definió como **cateterización fácil** y no se aleatorizaron (Figuras 42-44).

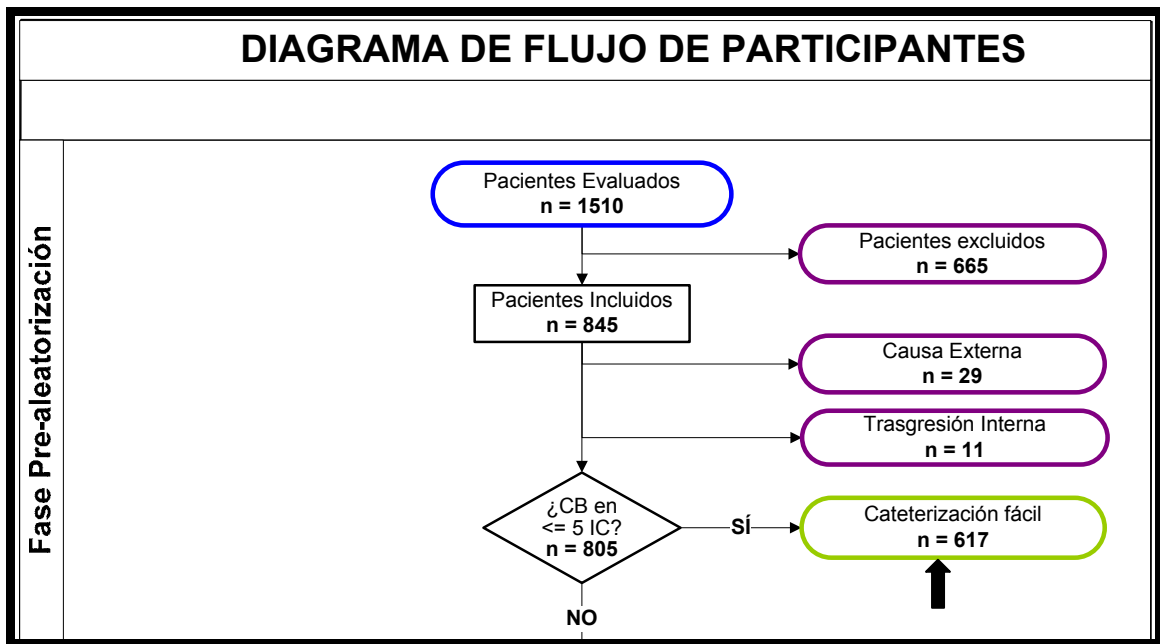


Figura 42. Diagrama de pacientes con cateterización fácil  
*CB: Cateterización biliar; IC: Intentos de cateterización*

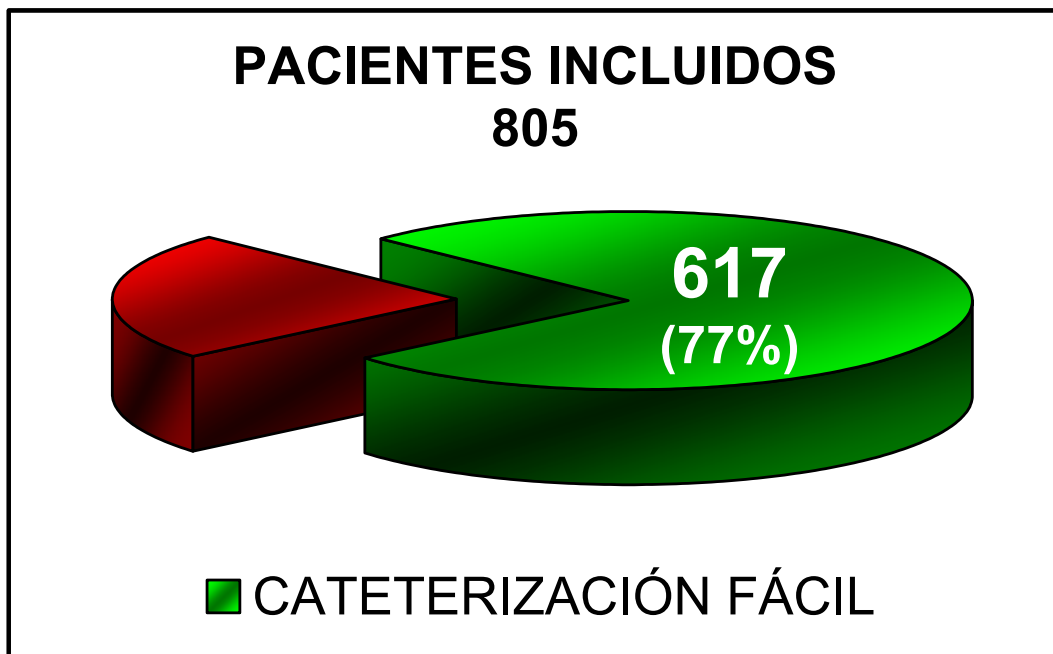


Figura 43. Pacientes con cateterización fácil

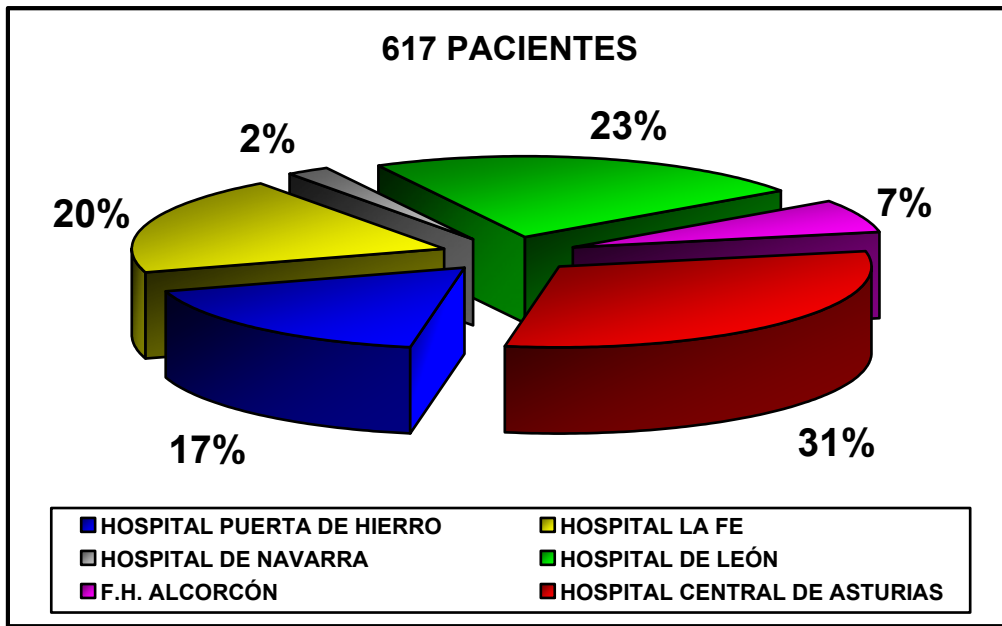


Figura 44. Distribución de los pacientes con cateterización fácil según el centro hospitalario (n=617)

El porcentaje de pacientes con cateterización fácil en los centros fue homogéneo, a excepción del Hospital Puerta de Hierro, que presentó un porcentaje significativamente menor (Figura 45).

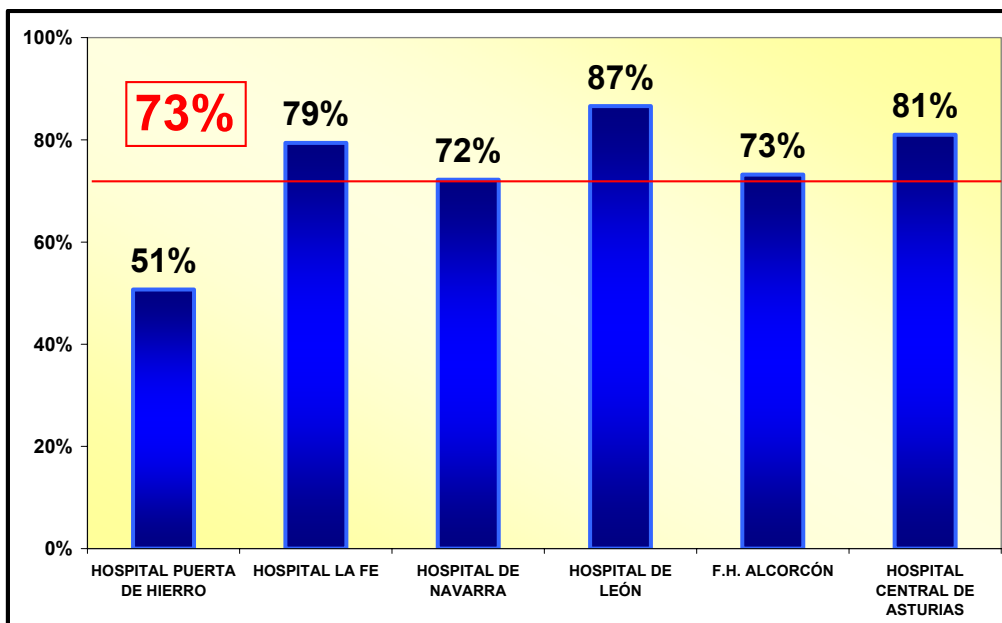


Figura 45. Porcentaje de pacientes con cateterización fácil según el centro y porcentaje medio de todos los centros (en rojo)

(a) Análisis secundario del porcentaje de pacientes con cateterización fácil

En el análisis de estos resultados se contabilizó la participación de los residentes en la CPRE

- Se determinó que hubo participación del residente cuando éste colaboró en la exploración en el manejo de instrumental que no implicase contacto directo con el endoscopio en la cateterización.
- Se determinó que hubo inicio de la cateterización por parte del residente cuando éste actuó como explorador principal e inició la cateterización de la papila, sin tener en cuenta la cuantía de intentos llevados a cabo ni otras maniobras.

Al considerar exclusivamente la **participación de residentes** en la CPRE se observó que el Hospital de León presentaba un porcentaje significativamente mayor que el resto (Figura 46).

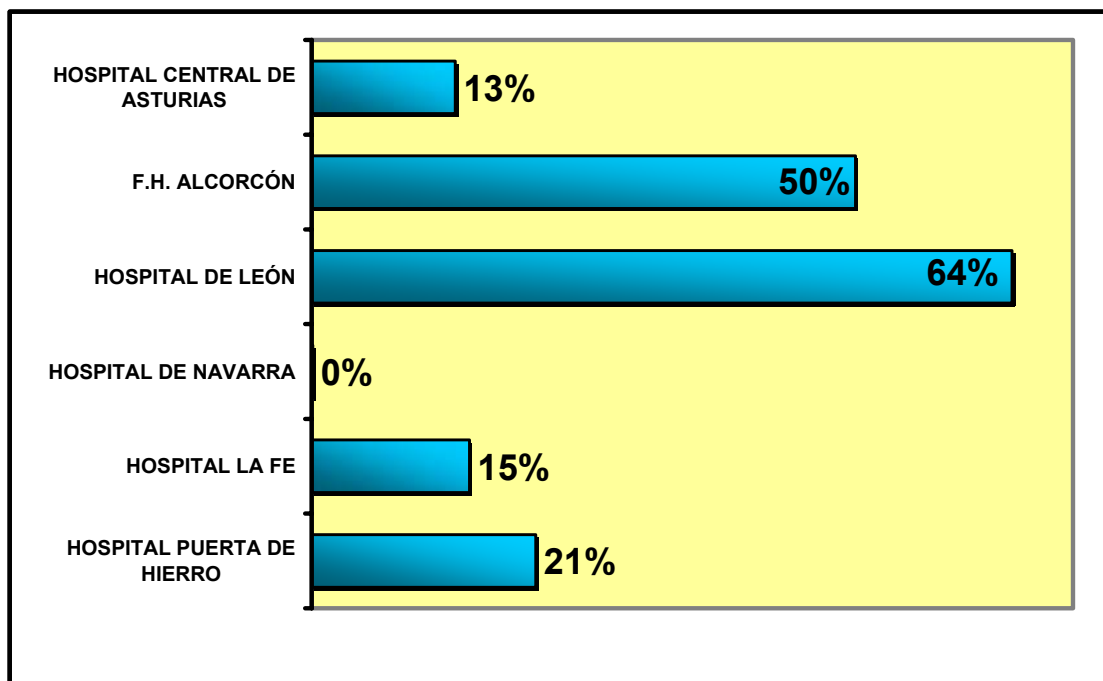


Figura 46. Tasa de participación de un residente en los pacientes incluidos según el centro (n=805)

Al valorar el porcentaje de exploraciones en las que el **residente había iniciado la cateterización**, el Hospital Puerta de Hierro destacaba significativamente sobre los demás (**Figura 47**).

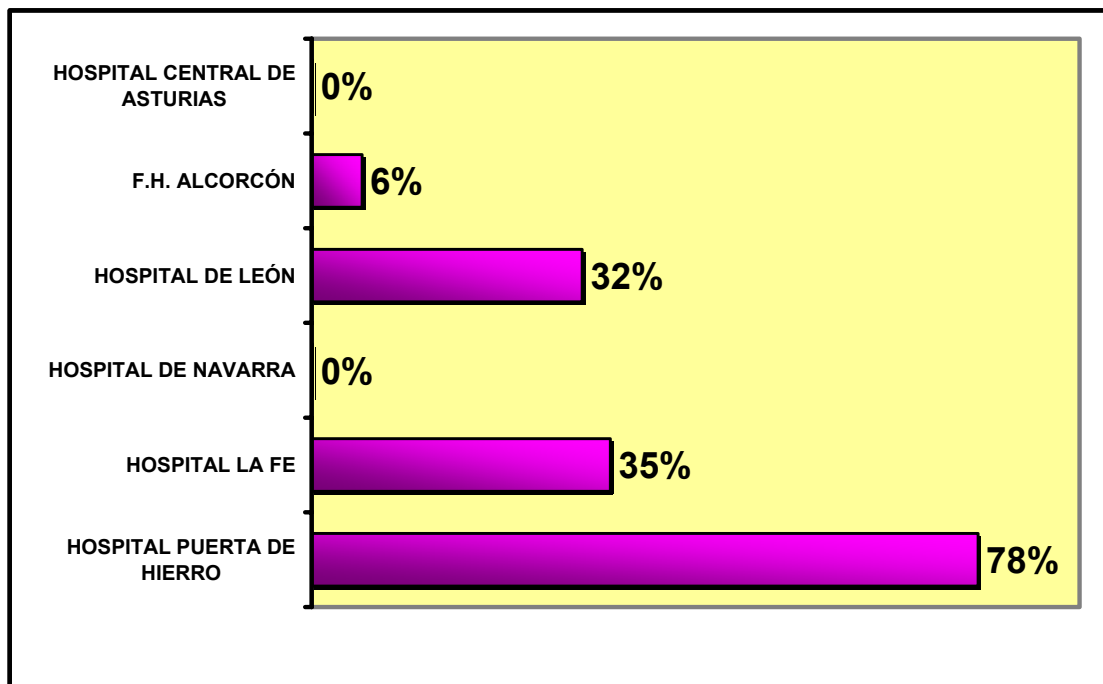


Figura 47. Tasa de inicio de la cateterización por residente en los pacientes incluidos (n=805)

A partir de estos resultados se hizo un cálculo estadístico de la asociación entre ambas variables y la tasa de aleatorización. Se observó que cuando **participaba el residente como ayudante**, el riesgo relativo de superar el límite de 5 intentos y aleatorizar al paciente era de **1,04 (IC 95% = 0,77-1,41)**, mientras que cuando el residente **iniciaba la cateterización**, el riesgo relativo era de **1,95 (IC 95% = 1,53-2,49)** (**Figura 48**).

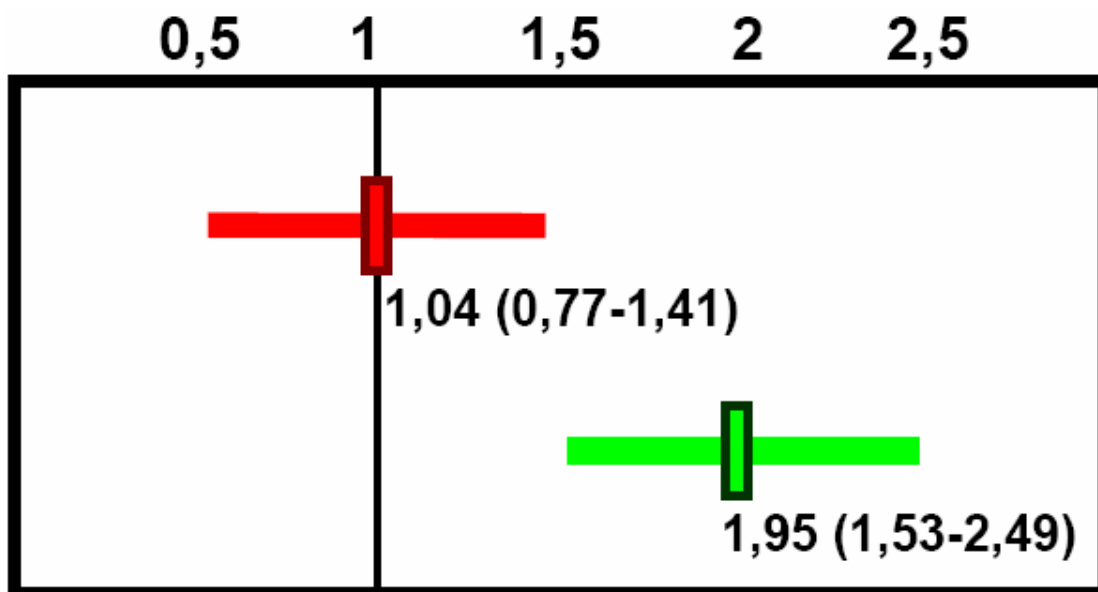


Figura 48. Riesgo relativo de no cateterizar en  $\leq 5$  intentos si participa como ayudantes un residente (rojo) y si inicia la cateterización un residente (verde) en pacientes incluidos (n=805)  
Valores presentados como: Riesgo relativo (IC 95%)

#### 1.4. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES INCLUIDOS

Se analizaron las características de los pacientes incluidos y valorables (n=805), comparando los pacientes con cateterización fácil y los aleatorizados. Destacaba únicamente un mayor porcentaje de indicación terapéutica por estenosis biliar maligna en aquellos pacientes aleatorizados, mientras que la indicación por coledocolitiasis fue mayor entre los pacientes con cateterización fácil (Tablas 12 y 13).



Indicación Diagnóstica	Incluidos n = 805			
	Cateterización fácil n=617		Aleatorizados n=188	
	n	%	n	%
<b>Indicación Diagnóstica</b>	<b>67</b>	<b>10,8</b>	<b>29</b>	<b>15,4</b>
<b>Colestasis no filiada</b>	32	5,2	15	8,0
<b>Sospecha de neoplasia biliar</b>	11	1,8	2	1,0
<b>Pancreatitis recurrente no filiada</b>	10	1,6	6	3,2
<b>Sospecha DEO</b>	5	0,8	1	0,5
<b>Sospecha de neoplasia pancreática</b>	4	0,6	2	1,0
<b>Otras</b>	5	0,8	3	1,7

Tabla 12. Indicaciones diagnósticas de la CPRE en los pacientes incluidos (n=805)

No existen diferencias estadísticamente significativas

DEO: Disfunción del esfínter de Oddi; CEP: Colangitis Esclerosante Primaria

Indicación Terapéutica	Incluidos n = 805			
	Cateterización fácil n=617		Aleatorizados n=188	
	n	%	N	%
<b>Indicación Terapéutica</b>	<b>557</b>	<b>90,3</b>	<b>160</b>	<b>85,1</b>
<b>Coledocolitiasis *</b>	<b>423</b>	<b>68,6</b>	<b>100</b>	<b>53,2</b>
<b>Estenosis biliar maligna *</b>	<b>53</b>	<b>2,3</b>	<b>27</b>	<b>14,3</b>
<b>Colangitis aguda</b>	23	3,7	9	4,8
<b>Estenosis biliar benigna</b>	14	2,3	5	2,6
<b>Estenosis pancreática maligna</b>	7	1,1	7	3,7
<b>Pancreatitis biliar grave</b>	1	2,1	3	1,6
<b>Fístula biliar</b>	13	2,1	3	1,6
<b>Ampuloma</b>	4	0,6	3	1,6
<b>Hidatidosis hepática</b>	4	0,6	---	---
<b>Sd. Mirizzi</b>	---	---	2	1,0
<b>Hemobilia</b>	---	---	1	0,5
<b>DEO conocida</b>	1	0,2	---	---
<b>Rotura conducto pancreático</b>	1	0,2	---	---

Tabla 13. Indicaciones terapéuticas de la CPRE en pacientes incluidos (n=805)

Los apartados marcados con \* presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )

DEO: Disfunción del esfínter de Oddi

Al comparar los grupos de pacientes con cateterización fácil y los pacientes aleatorizados, solo se observó una mayor incidencia de diabetes y una menor proporción de indicación terapéutica de la CPRE en los pacientes aleatorizados (Tablas 14 y 15).

<b>Incluidos n = 805</b>						
<b>Cateterización fácil n=617</b>			<b>Aleatorizados n=188</b>			
	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango
<b>Edad</b>	68,6	16,3	18-97	67,6	15,6	26-97
	n		%	n		%
<b>Sexo</b>						
<b>Hombre</b>	282		45,7	76		40,4
<b>Mujer</b>	335		54,3	112		59,6
<b>Tabaco</b>	59		9,6	24		12,8
<b>HTA</b>	245		39,7	87		46,3
<b>DM *</b>	<b>105*</b>		<b>17,0</b>	<b>44*</b>		<b>23,4</b>
<b>Antiagregación</b>	114		18,5	33		17,6
<b>Anticoagulación</b>	35		5,7	14		7,4
<b>Cirrosis hepática</b>	15		2,4	5		2,7
<b>Trasplante hepático</b>	25		4,1	9		4,8
<b>Colecistectomía previa</b>	135		21,9	36		19,1
<b>Cirugía gástrica previa</b>	10		1,6	5		2,7
<b>Pancreatitis aguda previa</b>	69		11,2	23		12,2
<b>Pancreatitis crónica</b>	2		0,3	2		1,1

Tabla 14. Características basales de los pacientes incluidos (n=805)

El apartado marcado con \* presenta diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )

DE: Desviación estándar

	Incluidos n = 805			
	Cateterización fácil n=617		Aleatorizados n=188	
	n	%	n	%
Pancreatitis aguda	59	9,6	27	14,4
Colangitis aguda	71	11,5	23	12,2
Ictericia	264	42,8	85	45,2
Trombopenia (<100,000 p/mL)	13	2,1	2	1,1
Coagulopatía (INR<0,7)	20	3,2	9	4,8

Tabla 15. Situación pre-CPRE en los pacientes incluidos (n=805)

No existen diferencias estadísticamente significativas

## 1.5. FLUJO DE PACIENTES CON DIFÍCIL CATETERIZACIÓN (ALEATORIZADOS)

Siguiendo el flujo de pacientes, de los 805 pacientes incluidos y valorables, un total de **188** sujetos (**23%**) superaron los 5 intentos de cateterización y fueron aleatorizados (**Figuras 49 y 50**).

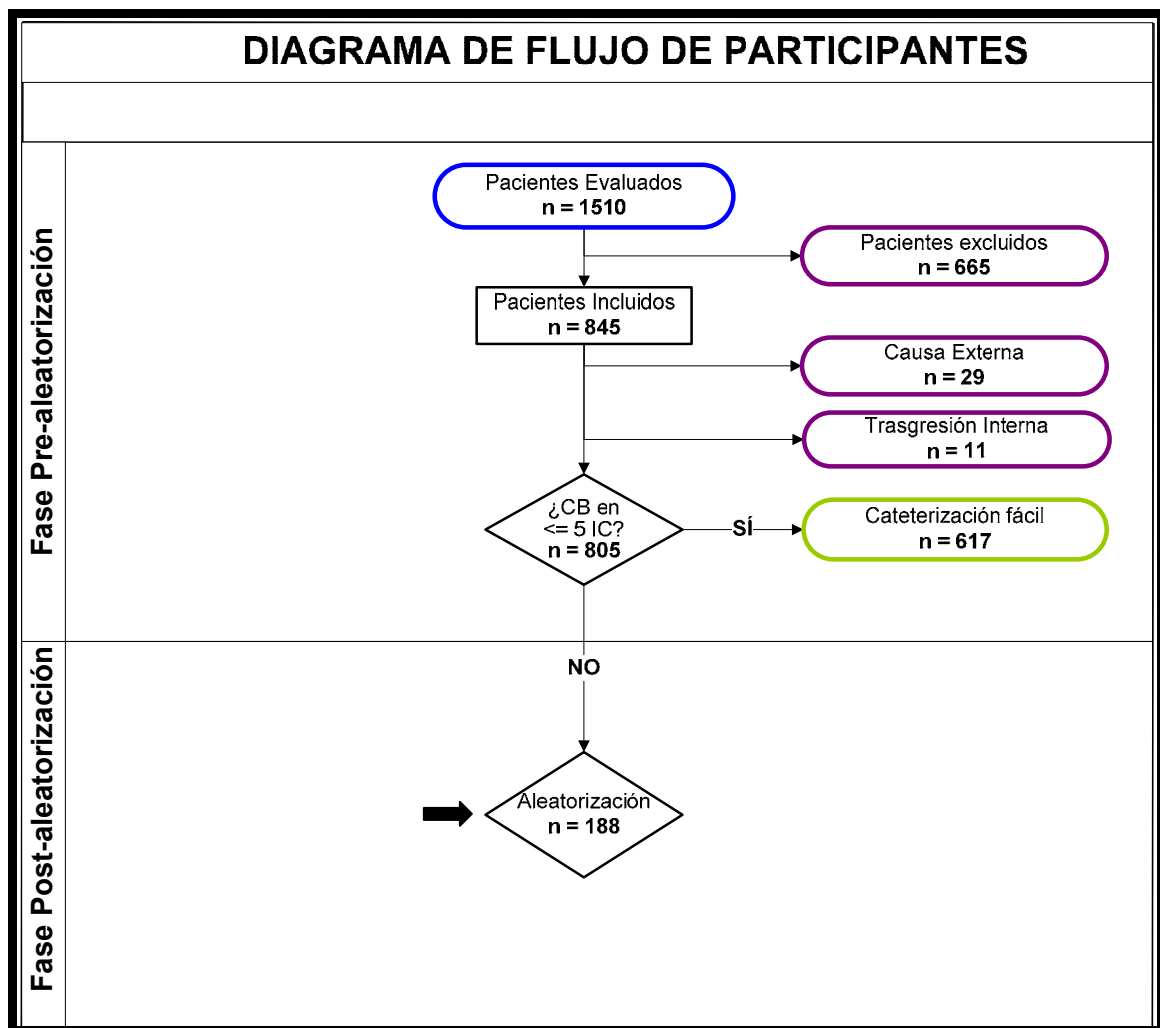


Figura 49. Diagrama de flujo de pacientes hasta aleatorización  
 CB: Cateterización biliar; IC: Intentos de cateterización

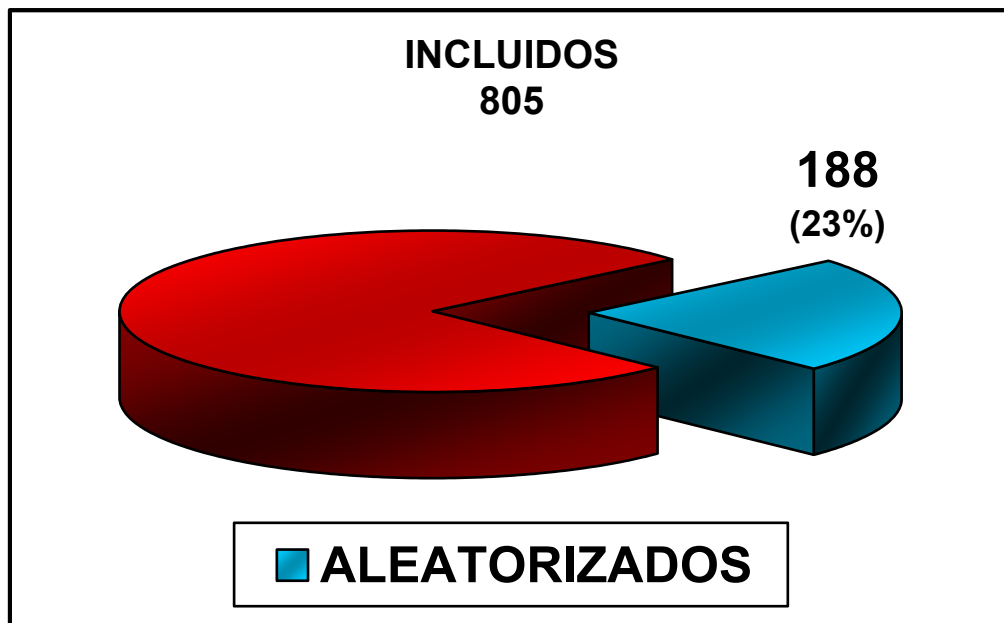


Figura 50. Pacientes aleatorizados tras superar los 5 intentos de cateterización

La distribución por centros del total de pacientes aleatorizados fue variable, en función del número de pacientes evaluados y la tasa de aleatorización de cada uno de ellos. Destacó el Hospital Puerta de Hierro con el 51% del total de pacientes aleatorizados (Figura 51).

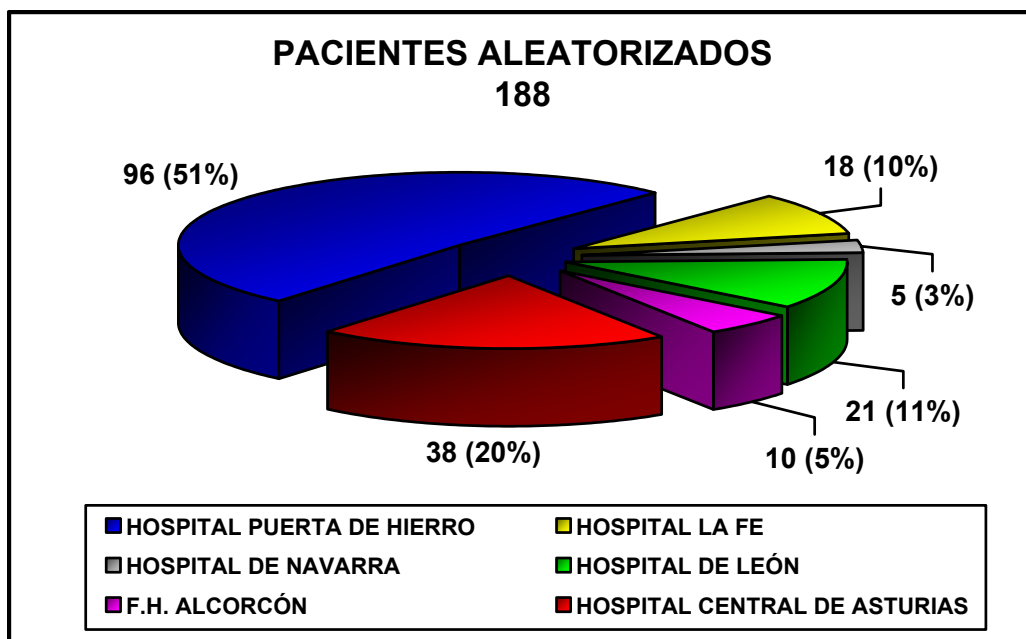


Figura 51. Distribución de pacientes aleatorizados por centro hospitalario (n=188)

### a) Grupos de técnica asignada

Tras la aleatorización 1:1 de los **188 pacientes**, la distribución fue la siguiente: **91 pacientes** fueron asignados al **grupo TE** y **97 pacientes** al **grupo TDG** (Figura 52).

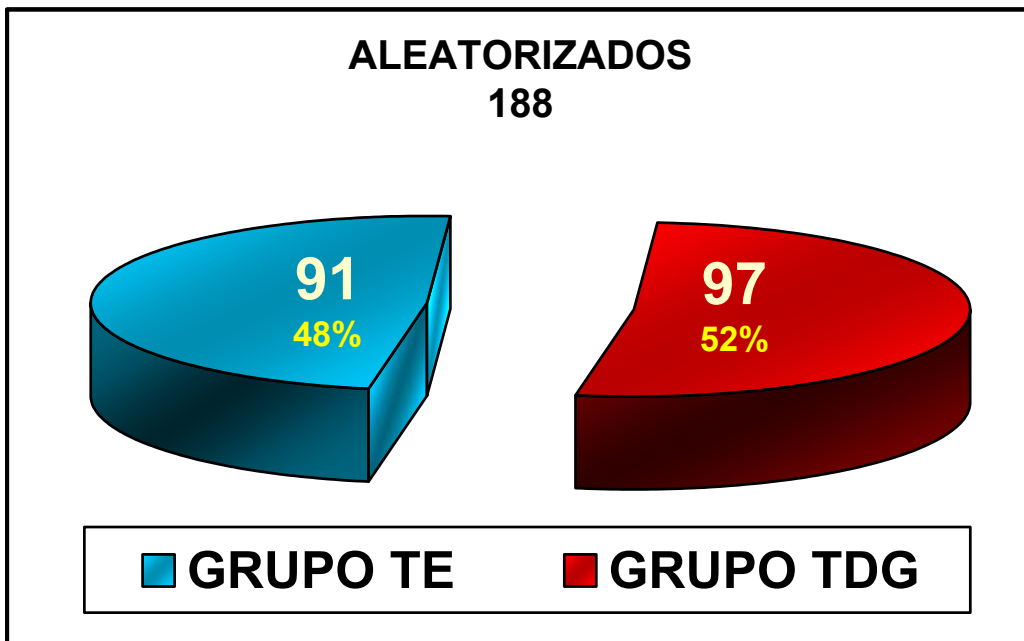


Figura 52. Distribución en ambos grupos tras aleatorización por técnica asignada (n=188)

La distribución por centros fue homogénea, de forma que no hubo diferencias significativas en las proporciones de pacientes del grupo TE y del grupo TDG en ninguno de los centros (Figura 53).

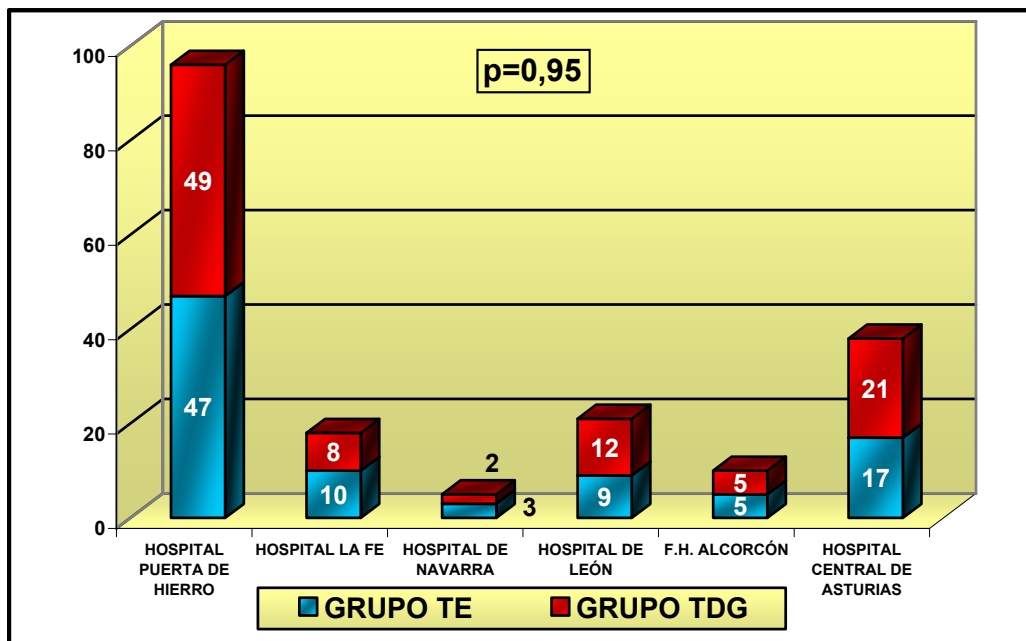


Figura 53. Distribución por centros de los grupos TE y TDG

### b) Trasgresiones internas

En **8 casos** (4 por grupo) se produjo algún tipo de trasgresión interna. Estos pacientes fueron considerados posteriormente en el análisis de resultados por técnica asignada (Figuras 54 y 55).

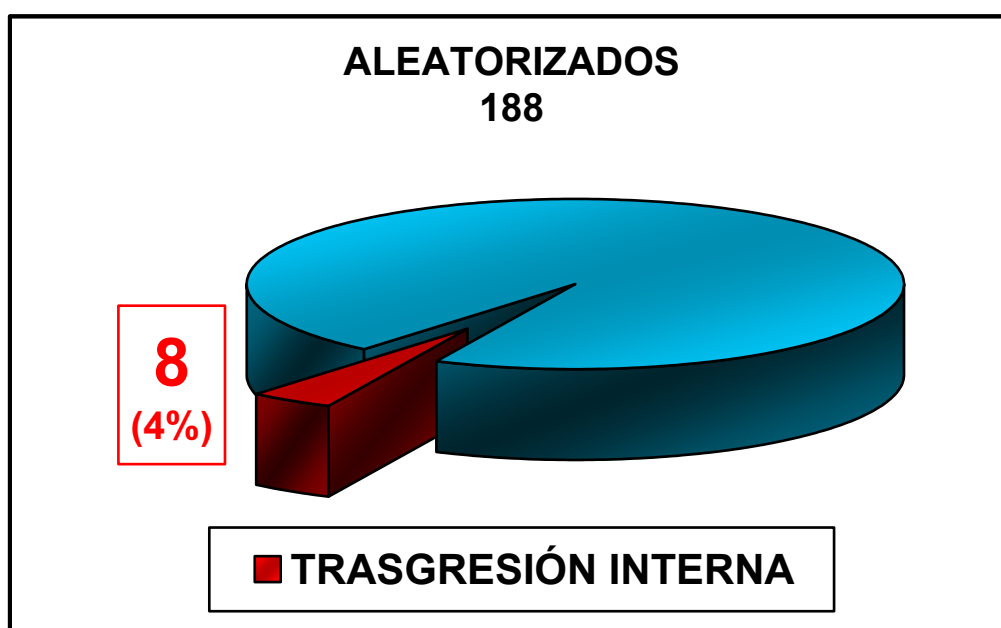


Figura 54. Trasgresiones interna en pacientes aleatorizados (n=188)



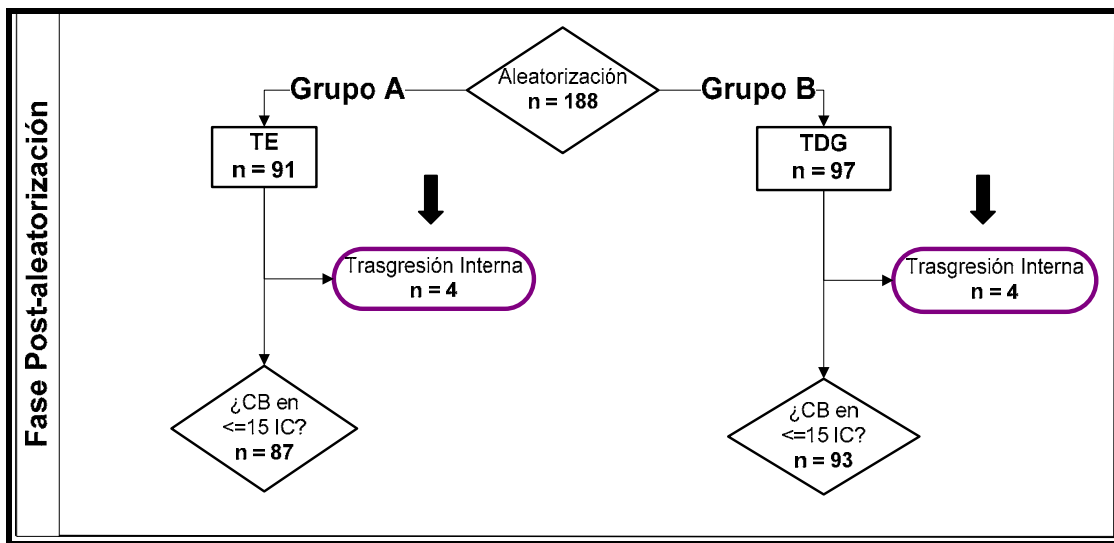


Figura 55. Diagrama de los pacientes aleatorizados y las trasgresiones internas  
 TE: Técnica estándar; TDG: Técnica de Doble Guía; IC: Intentos de cateterización; CB: Cateterización biliar

Se describen a continuación todas las causas de trasgresión interna en los pacientes aleatorizados (Tabla 16).

Grupo TE (n=4)	Grupo TDG (n=4)
1. Información incompleta	1. Error al considerar el conducto pancreático como colédoco
2. Realización de precorte sin cumplir protocolo	2. No aleatorización tras sobrepasar los 5 intentos
3. Uso de la TDG sin cumplir protocolo	3. Uso de la TDG sin cumplir protocolo
4. Uso de prótesis pancreática sin cumplir protocolo	4. Uso de prótesis pancreática sin cumplir protocolo

Tabla 16. Trasgresiones internas en los pacientes aleatorizados (n=8)

Considerando los pacientes aleatorizados por adherencia a la técnica, estos fueron **87 pacientes** en el grupo TE y **93 pacientes** en el grupo TDG (Figura 56).

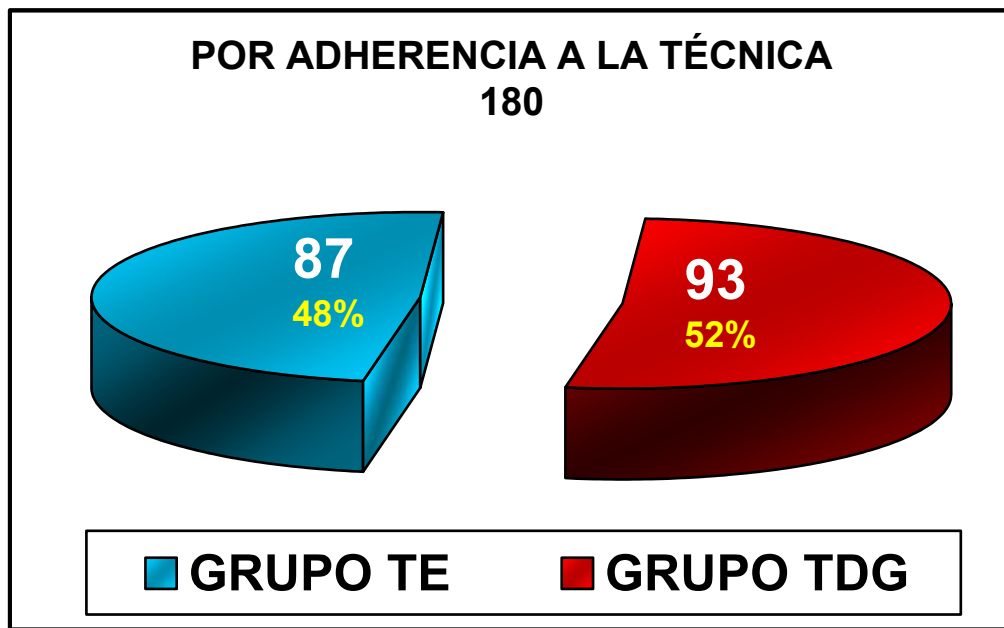


Figura 56. Distribución de pacientes aleatorizados por adherencia a la técnica (n=180)

## 1.6. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ALEATORIZADOS

Se hizo un análisis de las diferentes características de los dos grupos asignados tras la aleatorización, considerando los pacientes por técnica asignada (n=188).

### a) Características basales

Se hizo un análisis de las indicaciones de la CPRE en los pacientes por técnica asignada, sin encontrar diferencias (Tablas 17 y 18).

Indicación Diagnóstica	Pacientes aleatorizados n=188			
	Grupo TE n=91		Grupo TDG n=97	
	n	%	n	%
	13	14,3	16	16,5
Colestasis no filiada	6	6,6	9	9,3
Pancreatitis recurrente no filiada	3	3,3	3	3,1
Estenosis biliar no filiada	2	2,2	1	1,0
Sospecha neoplasia pancreática	0	0	2	2,1
Sospecha neoplasia biliar	2	2,2	0	0
Sospecha DEO	0	0	1	1,0

Tabla 17. Indicaciones diagnósticas de la CPRE en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

No existen diferencias estadísticamente significativas

DEO: Disfunción del esfínter de Oddi

	Pacientes aleatorizados n=188			
	Grupo TE n=91		Grupo TDG n=97	
	n	%	n	%
<b>Indicación Terapéutica</b>	<b>79</b>	<b>86,8</b>	<b>81</b>	<b>83,5</b>
Coledocolitiasis	48	52,7	52	53,6
Estenosis biliar maligna	13	14,3	14	14,4
Colangitis aguda	4	4,4	5	5,2
Estenosis pancreática maligna	3	3,3	4	4,1
Estenosis biliar benigna	2	2,2	3	3,1
Pancreatitis biliar grave	3	3,3	0	0
Fístula biliar	2	2,2	1	1,0
Ampuloma	2	2,2	1	1,0
Sd. Mirizzi	1	1,1	1	1,0
Hemobilia	1	1,1	0	0

Tabla 18. Indicaciones terapéuticas de la CPRE en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

No existen diferencias estadísticamente significativas

Se analizaron las principales características de los pacientes por técnica asignada, sin encontrar diferencias (Tablas 19-21).

		<b>Pacientes aleatorizados n=188</b>					
		<b>Grupo TE n=91</b>			<b>Grupo TDG n=97</b>		
		<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Rango</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Rango</b>
<b>Edad</b>		65,8	15,6	26-92	69,3	15,5	26-97
		<b>n</b>		<b>%</b>	<b>n</b>		<b>%</b>
<b>Sexo</b>							
<b>Hombre</b>		38		41,8	38		39,2
<b>Mujer</b>		53		58,2	59		60,8
<b>Tabaco</b>		13		14,3	11		11,3
<b>HTA</b>		39		42,9	48		49,5
<b>DM</b>		18		19,8	26		26,8
<b>Antiagregación</b>		12		13,2	21		21,6
<b>Anticoagulación</b>		6		6,6	8		8,2
<b>Cirrosis hepática</b>		3		3,3	2		2,1
<b>Trasplante hepático</b>		2		2,2	7		7,2
<b>Colecistectomía previa</b>		16		17,6	20		20,6
<b>Cirugía gástrica previa</b>		4		4,4	1		1,0
<b>Pancreatitis aguda previa</b>		11		12,1	12		12,4
<b>Pancreatitis crónica</b>		0		0	2		2,1

Tabla 19. Características basales en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)  
No existen diferencias estadísticamente significativas

<b>Pacientes aleatorizados n=188</b>				
	<b>Grupo TE n=91</b>		<b>Grupo TDG n=97</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Pancreatitis aguda</b>	12	13,2	15	15,5
<b>Colangitis aguda</b>	14	15,4	9	9,3
<b>Ictericia</b>	41	45,1	44	45,4
<b>Trombopenia (&lt;100,000 p/mL)</b>	1	1,1	1	1,0
<b>Coagulopatía (INR&lt;0,7)</b>	5	5,5	4	4,1

Tabla 20. Situación previa antes de la CPRE en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

No existen diferencias estadísticamente significativas

<b>Pacientes aleatorizados n=188</b>						
	<b>Grupo TE n=91</b>			<b>Grupo TDG n=97</b>		
	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Hemoglobina</b>	12,7	12,9	8,6-16,4	12,7	12,7	8,7-16,9
<b>Amilasa</b>	170,4	85	14-1849	328,4	83	17-14679
<b>ALT</b>	152,3	90	8-778	175,3	109	6-1046
<b>AST</b>	98,5	55	12-713	124,2	76	11-1028
<b>GGT</b>	437	250	12-2488	540,5	351	14-2545
<b>Bilirrubina</b>	5,6	2,1	0,3-26,9	6,1	2,5	0,2-39,1
<b>Fosfatasa</b>	312,5	214	21-1498	413,2	240	49-2316

Tabla 21. Variables analíticas en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

No existen diferencias estadísticamente significativas

No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables comparadas en ambos grupos.

### **b) Características de la CPRE**

Se hizo un análisis detallado de las diversas características genéricas de la CPRE en los pacientes aleatorizados conforme a técnica asignada, tal y como se detalla a continuación (**Tablas 22-30**).

<b>Pacientes aleatorizados n=188</b>				
<b>Grupo TE n=91</b>			<b>Grupo TDG n=97</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b><u>Número de endoscopistas</u></b>				
• Uno	22	24,2	24	24,7
• Dos	31	34,1	35	36,1
• Tres	27	29,7	24	24,7
• Cuatro o más	11	12,1	14	14,4
Participación de residente	16	17,6	24	24,7
Inicio de la cateterización por residente	50	54,9	41	42,3
Participación de anestesista	62	68,1	64	66,0
<b><u>Fármacos usados en sedación</u></b>				
— Uso de Meperidina	28	30,8	28	30,8
— Uso de Midazolam	67	73,6	65	67,0
— Uso de Propofol	43	47,3	47	48,5
— Uso de Ketamina	33	36,3	28	28,9
— Uso de Fentanilo	36	39,6	30	30,9
— Uso de N-butilbromuro de hioscina	49	53,8	48	49,5
— Uso de Atropina	13	14,3	16	16,5
— Uso de Fenegan	11	12,1	15	15,5
— Uso de Remifentanilo	9	9,9	10	10,3
Profilaxis antibiótica previa	87	95,6	95	97,9

**Tabla 22. Características generales CPRE en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)**

**No existen diferencias estadísticamente significativas**



<b>Pacientes aleatorizados n=188</b>				
<b>Grupo TE n=91</b>			<b>Grupo TDG n=97</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Normal</b>	75	82,4	78	80,4
<b>Intradiverticular</b>	2	2,2	3	3,1
<b>Peridiverticular</b>	6	6,6	6	6,2
<b>Yuxtadiverticular</b>	8	8,8	8	8,2

Tabla 23. Situación de la papila duodenal en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

No existen diferencias estadísticamente significativas

<b>Pacientes aleatorizados n=188</b>				
<b>Grupo TE n=91</b>			<b>Grupo TDG n=97</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Fujinon ED 250 XT	6	6,6	6	6,2
Olympus JF V2	0	0	4	4,1
Olympus TJF 130R	3	3,3	6	6,2
Olympus TJF 140R	4	4,4	5	5,2
Olympus TJF 145R	21	23,1	27	27,8
Olympus TJF 160R	21	23,1	16	16,5
Otros	34	37,4	31	32,0
No especificado	2	2,2	2	2,1

Tabla 24. Tipo de endoscopio utilizado en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

No existen diferencias estadísticamente significativas

	Pacientes aleatorizados n=188			
	Grupo TE n=91		Grupo TDG n=97	
	n	%	n	%
Esfinterotomo 35 GW	47	51,6	46	47,4
Esfinterotomo Ultratome XL	23	25,3	33	34,0
Catéter Microinvasive Tandem XL	7	7,7	11	11,3
Catéter CT-25	8	8,8	12	12,4
Catéter Autotome RX-44	10	11,0	8	8,2
Catéter Tapertome	3	3,3	2	2,1
Otros catéteres	4	4,4	3	3,1

Tabla 25. Tipo de dispositivo de cateterización utilizado en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

No existen diferencias estadísticamente significativas

	Pacientes aleatorizados n=188			
	Grupo TE n=91		Grupo TDG n=97	
	n	%	n	%
<b><u>Guía biliar</u></b>				
— Boston Jagwire 0,0035 ”	90	98,9	95	97,9
— Boston Jagwire 0,0025 ”	5	5,5	9	9,3
<b><u>Guía pancreática</u></b>				
— Boston Jagwire 0,0035 ” *	30	33,0	64	66,0
— Boston Jagwire 0,0025 ”	1	1,1	2	2,1

Tabla 26. Tipo de guías metálicas utilizadas en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

El apartado marcado con \* presenta diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )

” = pulgadas

Pacientes aleatorizados n=188				
Grupo TE n=91			Grupo TDG n=97	
	n	%	n	%
<b><u>Esfinterotomía biliar</u></b>	<b>69</b>	<b>75,8</b>	<b>65</b>	<b>67,7</b>
Sangrado tras esfinterotomía	14	15,4	13	13,5
Uso de método hemostático	13	14,3	10	10,3
— Inyección de adrenalina	12	13,2	9	9,4
— Irrigación de adrenalina	2	2,2	2	2,1
— Presión mecánica	3	3,3	3	3,1
<b><u>Intento de extracción de coledocolitiasis</u></b>	<b>46</b>	<b>50,5</b>	<b>47</b>	<b>49,0</b>
Técnicas de extracción utilizadas:				
— Balón neumático	42	46,1	42	43,3
— Cesta metálica	9	10,0	10	10,3
— Litotriptor mecánico	2	2,2	1	1,0
<b><u>Prótesis</u></b>	<b>25</b>	<b>27,5</b>	<b>32</b>	<b>33,3</b>
— Biliar	17	18,7	24	24,7
○ Plástica	13	14,3	16	16,5
○ Metálica	4	4,4	8	8,2
— Pancreática	9	10,0	12	12,4
○ Plástica	9	10,0	12	12,4

Tabla 27. Técnicas terapéuticas básicas en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

No existen diferencias estadísticamente significativas

*Coledocolitiasis: cálculos biliares en el colédoco o vía biliar intrahepática*

	<b>Pacientes aleatorizados n=188</b>			
	<b>Grupo TE n=91</b>		<b>Grupo TDG n=97</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b><u>Precorte</u></b>	<b>20</b>	<b>22,0</b>	<b>25</b>	<b>25,6</b>
— Sangrado tras esfinterotomía	2	2,2	3	3,1
— Uso de método hemostático	3	3,3	1	1,0
— Uso de prótesis plástica pancreática	3	3,3	5	5,1
<b><u>Dilatación neumática de la papila</u></b>	<b>1</b>	<b>1,1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b><u>Cepillado citológico biliar</u></b>	<b>7</b>	<b>7,7</b>	<b>7</b>	<b>7,2</b>
<b><u>Biopsias</u></b>	<b>6</b>	<b>6,6</b>	<b>4</b>	<b>4,1</b>
— Conducto biliar	4	4,4	3	3,1
— Papila duodenal	2	2,2	1	1,0
<b><u>Dilatación biliar neumática</u></b>	<b>2</b>	<b>2,2</b>	<b>5</b>	<b>5,1</b>
<b><u>Esfinterotomía pancreática</u></b>	<b>2</b>	<b>2,2</b>	<b>2</b>	<b>2,1</b>

Tabla 28. Técnicas terapéuticas especiales en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

No existen diferencias estadísticamente significativas

	Pacientes aleatorizados n=188			
	Grupo TE n=91		Grupo TDG n=97	
	n	%	n	%
<b>Hallazgos colangiográficos</b>	<b>73</b>	<b>80,2</b>	<b>74</b>	<b>77,1</b>
Diámetro del colédoco (mm.) <b>[media (DE)]</b>	10,9 (5,1)		11,4 (4,5)	
Dilatación de la vía biliar extrahepática	42	46,2	55	57,3
Dilatación de la vía biliar intrahepática	25	27,5	25	26,0
Coledocolitiasis	26	28,6	25	26,0
Colelitiasis	22	24,2	14	14,6
Fístula biliar	1	1,1	0	0
Estenosis de la vía biliar extrahepática	13	14,3	22	22,9
— Benigna	4	4,4	7	7,3
— Maligna	9	9,9	13	13,5
Estenosis maligna de la vía biliar extrahepática	2	2,2	0	0
Otros hallazgos	2	2,2	4	4,2
<b>Hallazgos pancreatográficos</b>	<b>29</b>	<b>31,9</b>	<b>31</b>	<b>32,3</b>
Diámetro del c. pancreático (mm.) <b>[media (DE)]</b>	5 (6,0)		4,4 (2,9)	
Dilatación del conducto pancreático principal	7	7,7	11	11,5
Estenosis maligna del conducto pancreático principal	6	6,6	8	8,3
Otros hallazgos	1	1,1	3	3,1

**Tabla 29. Hallazgos colangio y pancreatográficos en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)**

No existen diferencias estadísticamente significativas

DE: Desviación estándar

	Pacientes aleatorizados n=188			
	Grupo TE n=91		Grupo TDG n=97	
	n	%	n	%
<b><u>Inyección de contraste en el conducto pancreático</u></b>	<b>37</b>	<b>40,7</b>	<b>37</b>	<b>38,5</b>
— Accidental *	<b>24</b>	<b>26,4</b>	<b>8</b>	<b>8,3</b>
— Estudio específico del páncreas	12	13,2	18	18,8
— Ayuda en la TDG *	<b>1</b>	<b>1,1</b>	<b>9</b>	<b>9,4</b>
<b><u>Inyección intramural de contraste</u></b>	5	5,5	10	10,4
<b><u>Correcto drenaje biliar</u></b>	73	80,2	75	78,1
<b><u>Comportamiento del paciente</u></b>				
— Bueno	74	81,3	74	76,3
— Regular	3	3,3	4	4,1
— Malo	9	9,9	9	9,3
— No valorado	5	5,5	10	10,3
<b><u>Complicaciones de la sedación</u></b>	<b>8</b>	<b>8,8</b>	<b>8</b>	<b>8,3</b>
— Depresión respiratoria	4	4,4	7	7,3
— Taquicardia/Bradicardia	2	2,2	1	1
— Hipertensión arterial	1	1,1	0	0
— Midriasis y depresión del SNC	1	1,1	0	0

Tabla 30. Incidencias de la exploración en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188). Los apartados marcados con \* presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )

Únicamente se observó una mayor proporción de inserción de una guía metálica y de inyección de contraste en el conducto pancreático como ayuda técnica en el grupo TDG frente al grupo TE.

## 1.7. RESUMEN

De forma global, se evaluaron 1510 pacientes, se incluyeron 845 y se aleatorizaron 188 (Figura 57).

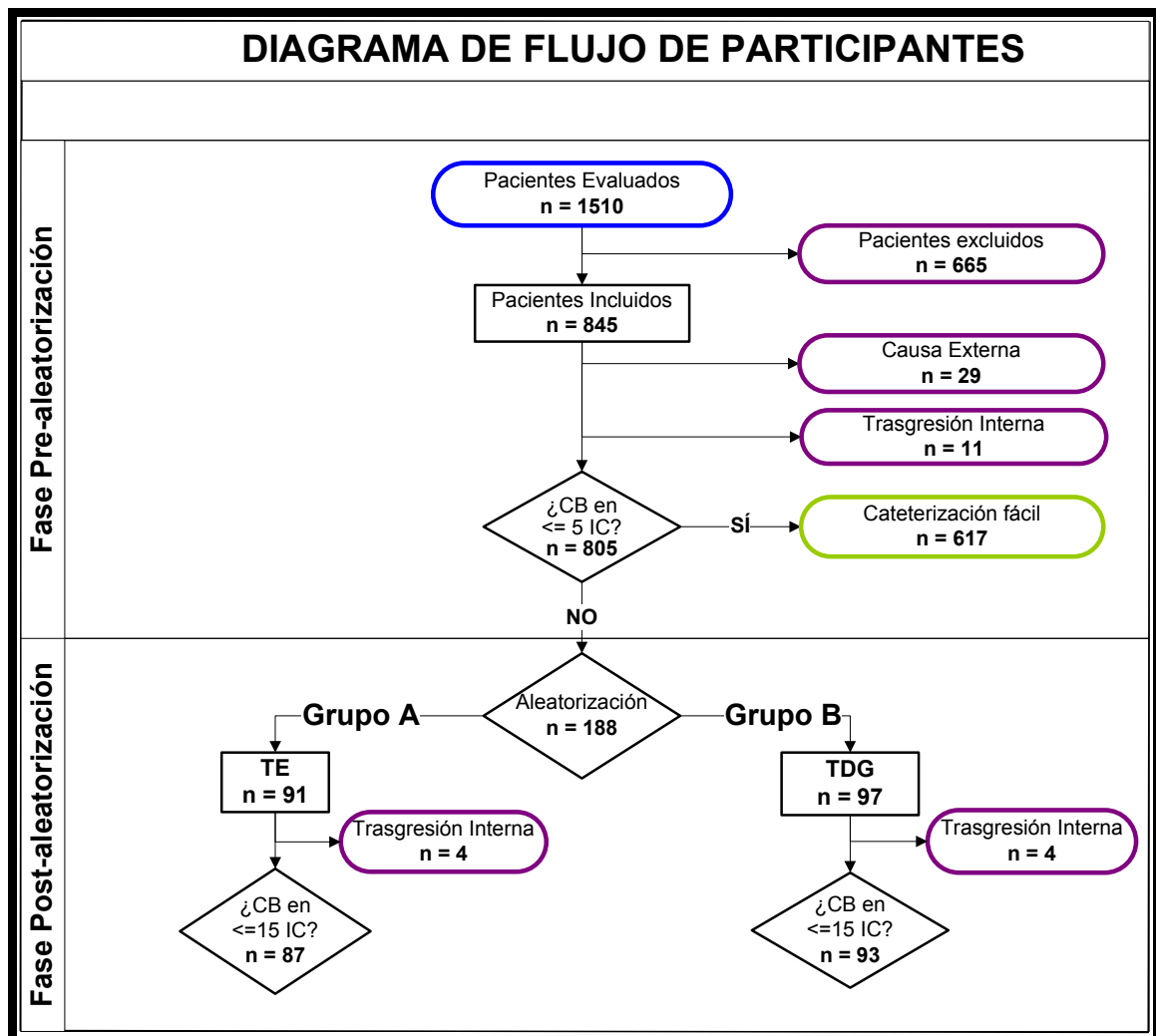


Figura 57. Diagrama de pacientes desde la evaluación hasta la asignación aleatorizada  
 TE: Técnica estándar; TDG: Técnica de doble guía; CB: Cateterización biliar; IC: Intentos de cateterización

Se presentan a continuación los datos globales de distribución por centro:

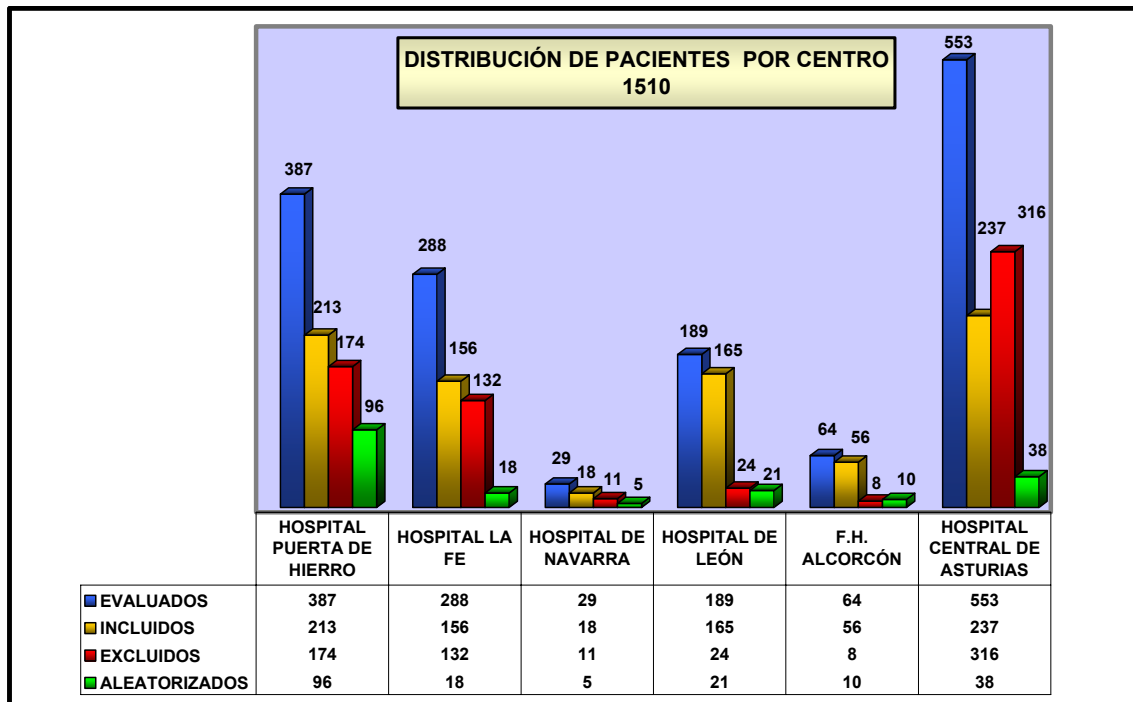


Figura 58. Distribución global de pacientes por centro hospitalario (n=1510)



## 2. ANÁLISIS DE EFICACIA

### 2.1. ANÁLISIS PRIMARIO

Al valorar los resultados, se ha considerado el **fracaso** como la variable principal de resultado, y se define como tal la *imposibilidad de realizar la cateterización biliar dentro de los límites establecidos en el protocolo.*

De los 180 pacientes aleatorizados con adherencia a la técnica, hubo **89 casos de fracaso**: 40 fracasos en el grupo TE y 49 en el grupo TDG (Figura 59 y Tabla 31).

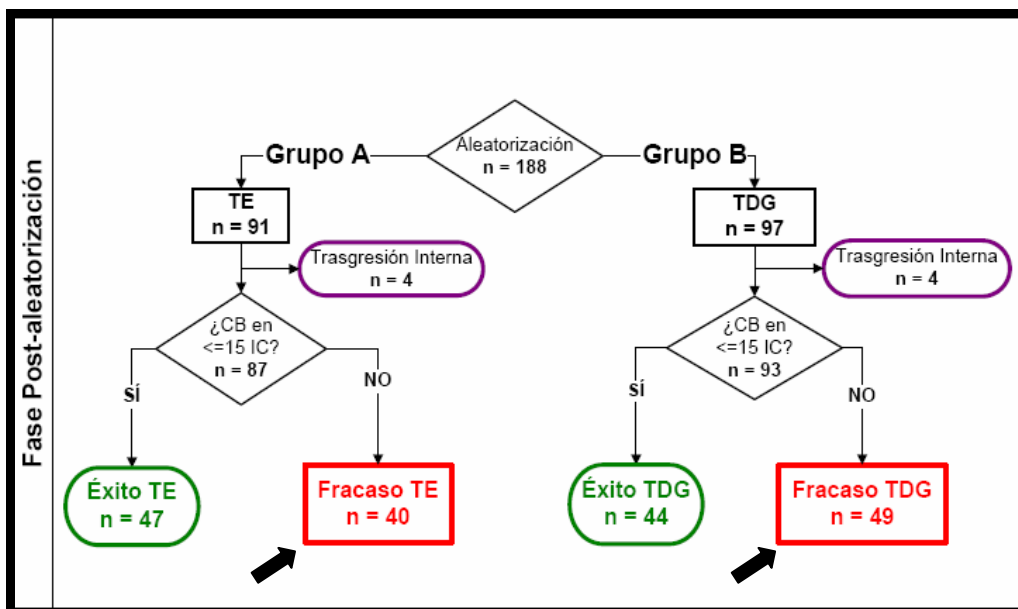


Figura 59. Diagrama de eficacia de las técnicas TE y TDG conforme a protocolo

<b>Pacientes aleatorizados por adherencia a la técnica n=180</b>		
	<b>Grupo TE n=87</b>	<b>Grupo TDG n=93</b>
<b>Fracaso</b>	<b>40 (46%)</b>	<b>49 (53%)</b>

Tabla 31. Casos de fracaso en ambos grupos por adherencia a la técnica (n=180)

Se calculó el riesgo relativo de fracaso de la TDG frente a la TE considerando los pacientes por adherencia a la técnica y por técnica asignada. En ningún caso se pudo demostrar que hubiera diferencias entre ambas técnicas (Tabla 32).

	RR	IC 95%
<b>Análisis por adherencia a la técnica</b>	<b>1,10</b>	<b>0,81-1,48</b>
<b>Análisis por técnica asignada</b>	<b>1,21</b>	<b>0,90-1,62</b>

Tabla 32. Riesgo relativo de fracaso de la TDG frente a la TE  
*Riesgo relativo calculado mediante la prueba de Mantel-Haenszel estratificada por centro.  
 RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%*

Se hizo un análisis por regresión logística de todos los posibles factores de confusión, incluyendo el centro (Figura 60), y no se encontró ningún elemento que pudiera influir en estos resultados.

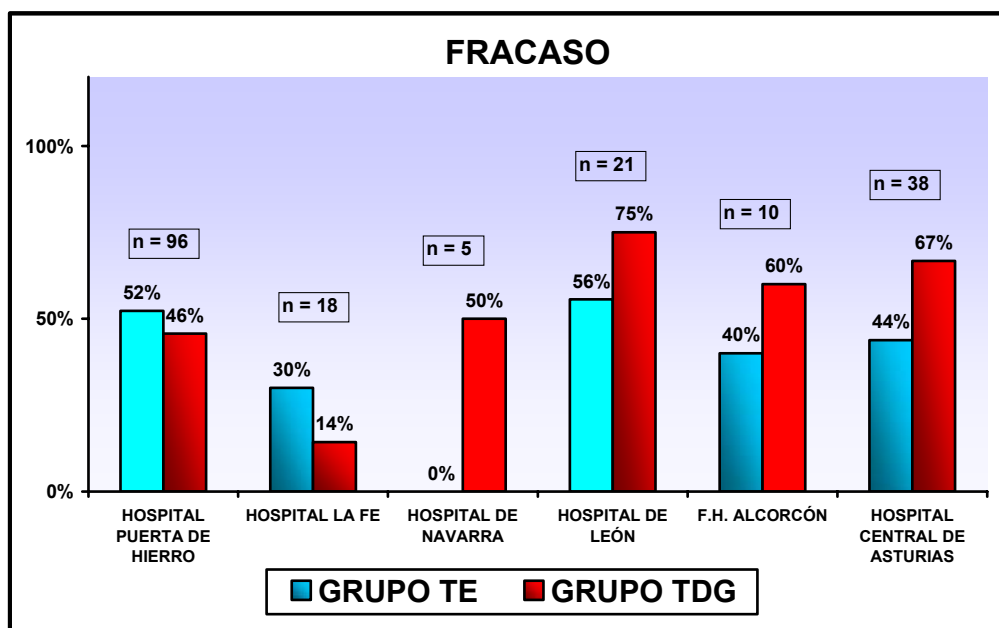


Figura 60. Distribución de los porcentajes de fracaso en los grupos TE y TDG por centro  
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas

### a) Fracaso parcial

En todos aquellos pacientes en los que no se logró la cateterización dentro del límite de 15 intentos, el endoscopista pudo utilizar libremente cualquier técnica (definida como **técnica de “rescate”**), que podía ser la asignada tras la aleatorización u otra cualquiera. Si mediante el uso de una o varias técnicas de rescate se logró finalmente la cateterización, el caso se definió como **fracaso parcial**.

#### (a) Técnicas de rescate

Tomando como referencia el diagrama de flujo, de los 89 fracasos tras 15 intentos, en **68 pacientes (76%)** se usó alguna técnica de rescate: 30 en grupo TE y 38 en el grupo TDG (**Figuras 61 y 62**).

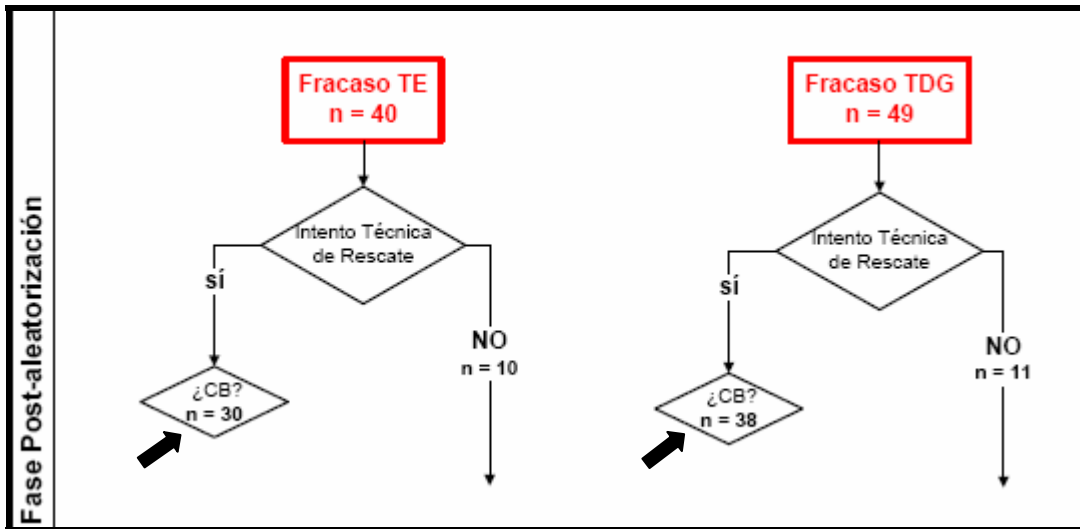


Figura 61. Diagrama de flujo con intentos de técnica de rescate

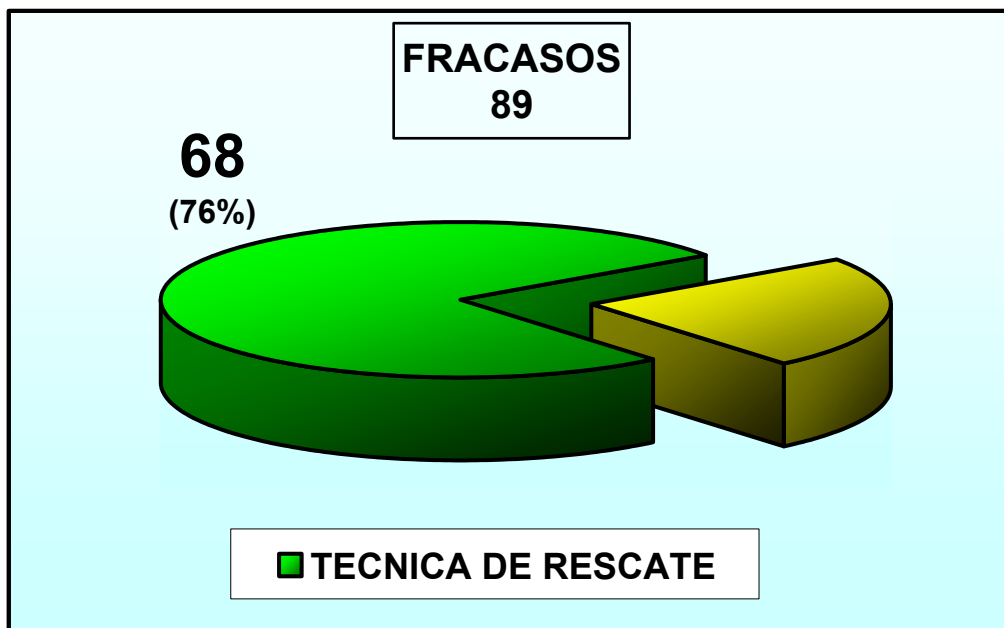


Figura 62. Casos con fracaso en los que se usó alguna técnica de “rescate”

Se analizaron las técnicas de “rescate” utilizadas, no encontrándose diferencias significativas en su uso entre ambos grupos comparados. La técnica de rescate más utilizada en ambos fue el **precorte** (Tabla 33).

	FRACASO n=89			
	Grupo TE n=40		Grupo TDG n=49	
	n	%	n	%
<b>Uso de técnica alternativa #</b>	<b>30</b>	<b>75</b>	<b>38</b>	<b>77,5</b>
Precorte	19	47,5	27	55,1
Doble guía	9	22,5	5	10,2
Técnica estándar	6	15,0	4	8,6
Otras	0	0	4	8,6

Tabla 33. Técnicas alternativas utilizadas en los pacientes con fracaso (n=89)

No hubo diferencias estadísticamente significativas

# La suma de cada una de las técnicas supera el número de pacientes en el que se usó alguna de ellas porque se dieron casos en los que se usó más de una técnica de rescate en el mismo paciente

*(b) Tasas de fracaso parcial*

El porcentaje de cateterización logrado con las técnicas de “rescate” (**fracaso parcial**) fue del **75%** (**51** cateterizaciones sobre un total de 68 casos en los que se intentó) (**Figura 63 y Tabla 34**).

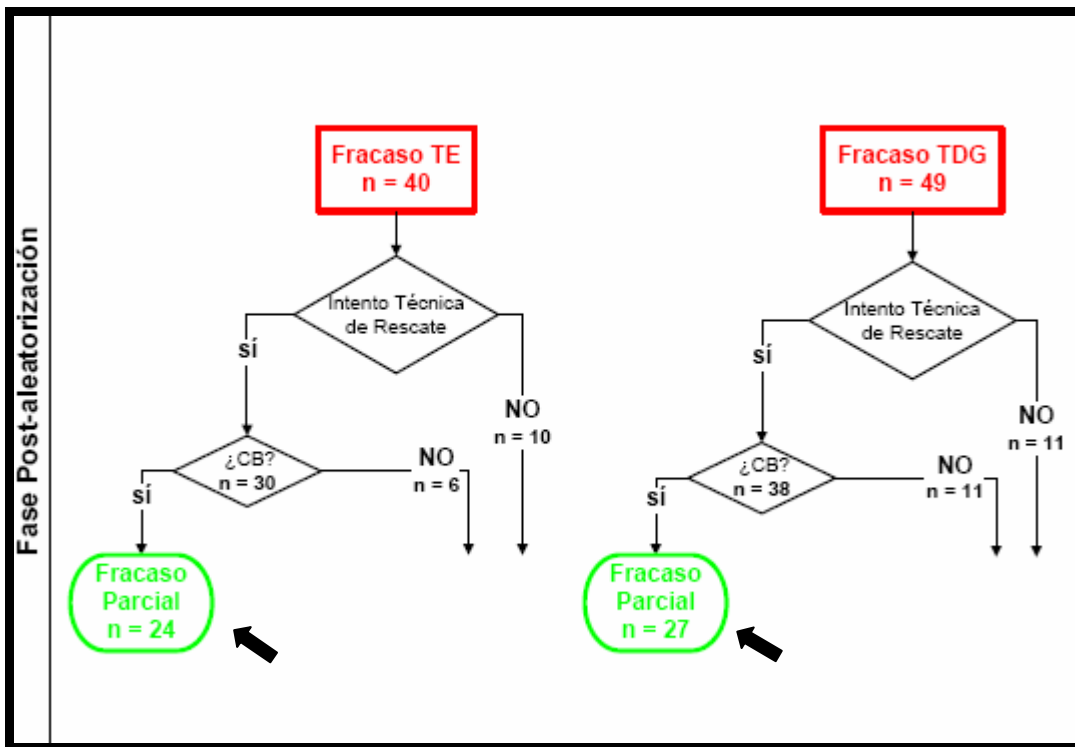


Figura 63. Diagrama de flujo con los fracasos parciales

Pacientes aleatorizados por adherencia a la técnica n=180		
	Grupo TE n=87	Grupo TDG n=93
Fracaso parcial	24 (28%)	27 (29%)

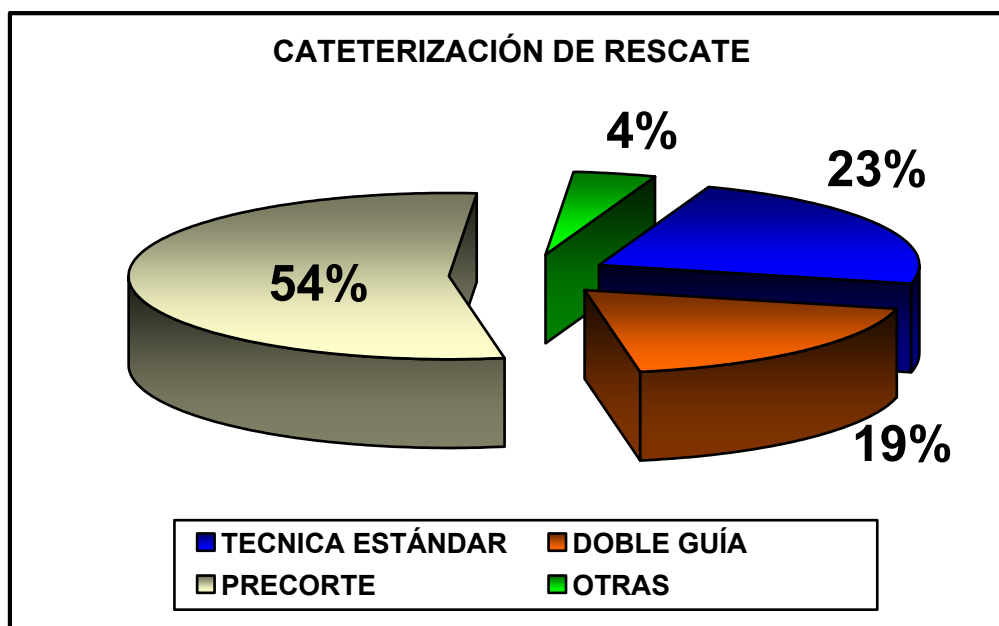
Tabla 34. Casos de fracaso parcial en ambos grupos por adherencia a la técnica (n=180)

Se calculó el riesgo relativo de fracaso parcial de la TDG frente a la TE considerando los pacientes por adherencia a la técnica y por técnica asignada. En ningún caso se pudo demostrar que hubiera diferencias entre ambas técnicas (Tabla 35).

	RR	IC 95%
<b>Análisis por adherencia a la técnica</b>	<b>1,03</b>	<b>0,65-1,63</b>
<b>Análisis por técnica asignada</b>	<b>1,15</b>	<b>0,74-1,80</b>

**Tabla 35. Riesgo relativo de fracaso parcial de la TDG frente a la TE**  
*Riesgo relativo calculado mediante la prueba de Mantel-Haenszel estratificada por centro*  
 RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

Del total de fracasos parciales obtenidos con técnicas de rescate, el 54% de ellos se logró con la técnica de precorte (**Figura 64**).



**Figura 64. Distribución de las diferentes técnicas de “rescate” con las que se lograron los fracasos parciales (n=51)**

La tasa de éxito de la técnica de **precorte** como técnica de “rescate” fue del 50% (23 cateterizaciones de 46 casos en los que se utilizó).

**b) Fracaso total**

Se definió **fracaso total** como aquella situación en la que no se logra la cateterización biliar en modo alguno, ya se usase o no una técnica de rescate. Representa la incapacidad absoluta para lograr cateterizar la vía biliar.

De los 89 pacientes con fracaso inicial, hubo **38 casos de fracaso total** (Figura 65 y Tabla 36).

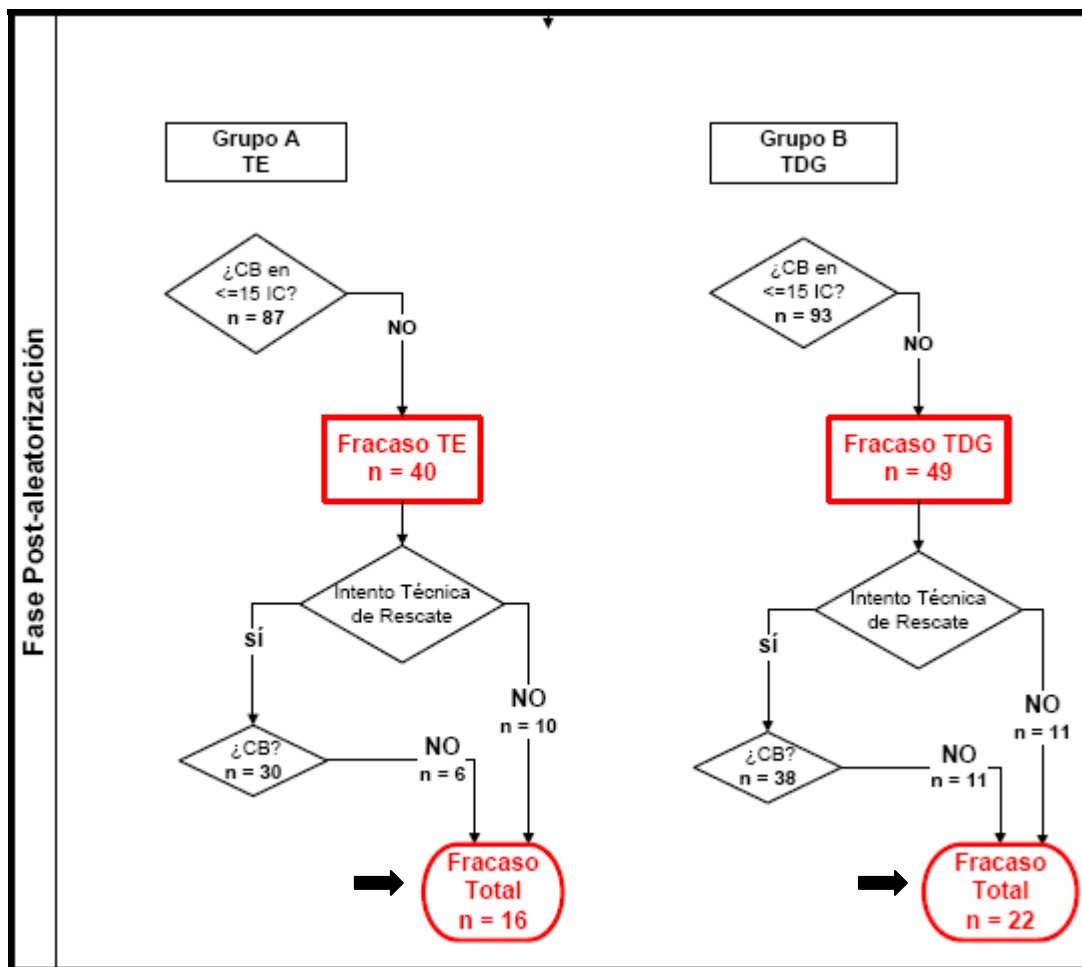


Figura 65. Diagrama de flujo de los fracasos totales



	<b>Pacientes aleatorizados por adherencia a la técnica n=180</b>	
	<b>Grupo TE n=87</b>	<b>Grupo TDG n=93</b>
<b>Fracaso total</b>	<b>16 (18%)</b>	<b>22 (24%)</b>

Tabla 36. Casos de fracaso total en ambos grupos por adherencia a la técnica (n=180)

Se calculó el riesgo relativo de fracaso total de la TDG frente a la TE considerando los pacientes por adherencia a la técnica y por técnica asignada. En ningún caso se pudo demostrar que hubiera diferencias entre ambas técnicas (**Tabla 37**).

	RR	IC 95%
<b>Análisis por adherencia a la técnica</b>	<b>1,21</b>	<b>0,69-2,11</b>
<b>Análisis por técnica asignada</b>	<b>1,28</b>	<b>0,74-2,23</b>

Tabla 37. Riesgo relativo de fracaso total de la TDG frente a la TE  
*Riesgo relativo calculado mediante la prueba de Mantel-Haenszel estratificada por centro*  
 RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

### c) Resumen

De los 180 pacientes con adherencia a la técnica hubo **40** fracasos en la TE (43%) y **49** en la TDG (53%). De los 89 fracasos descritos inicialmente, **51** (57%) fueron **fracasos parciales**, y **38** (43%) fueron **fracasos totales** (**Figura 66**).

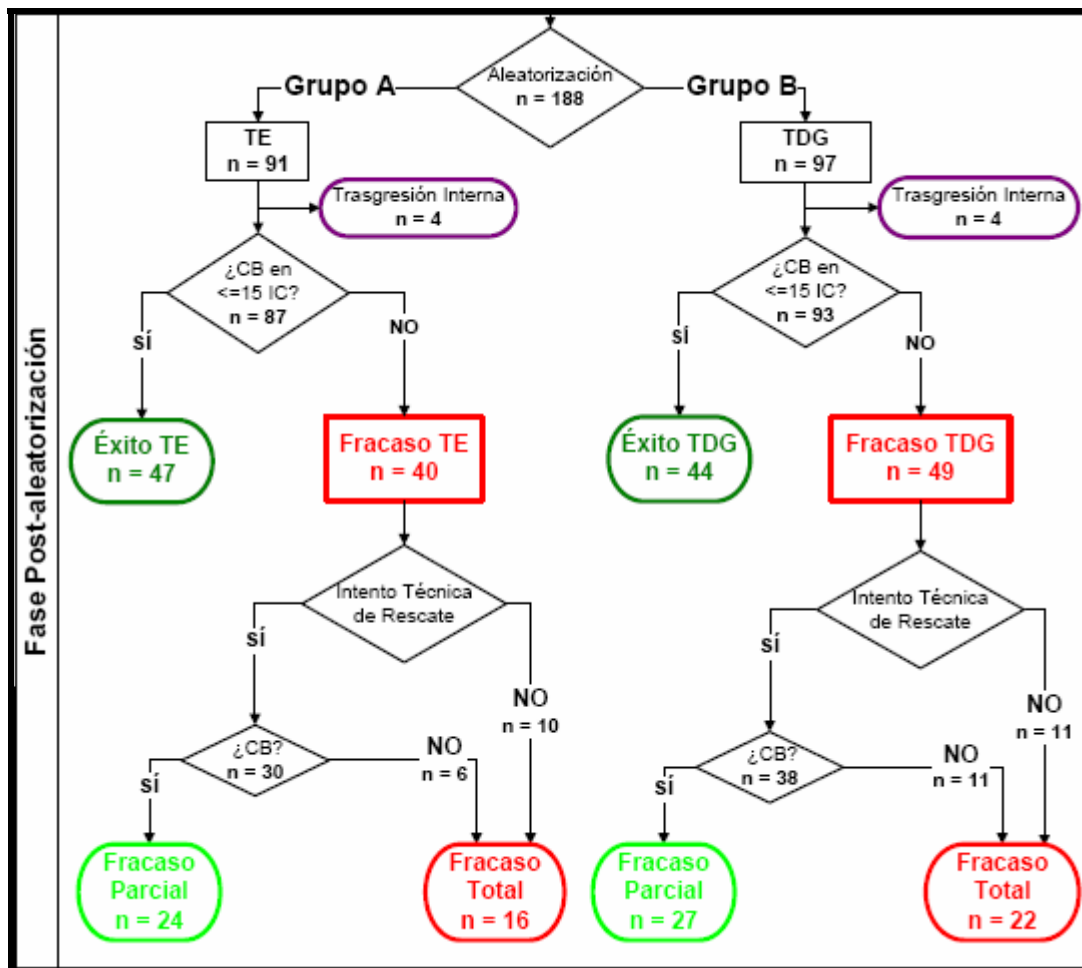


Figura 66. Diagrama de los pacientes aleatorizados conforme a éxito y fracaso.

TE: Técnica estándar; TDG: Técnica de doble guía; CB: Cateterización biliar; IC: Intentos de cateterización

En ningún caso se pudo demostrar que hubiera diferencias en el riesgo relativo de fracaso entre ambas técnicas.

## 2.2. ANÁLISIS SECUNDARIO DE EFICACIA DE LA TDG

Se llevó a cabo un análisis secundario de la eficacia de la TDG teniendo en cuenta una serie de circunstancias específicas de esta técnica. A continuación se presentan los resultados detallados:

### a) Éxito casual

A la hora de valorar la técnica doble guía *per se*, se definió como **éxito casual** aquella situación en la que en un paciente asignado al grupo TDG se logró la cateterización sin haber colocado previamente una guía en el conducto pancreático, y por lo tanto no conforme a la técnica.

Se calculó que de los 44 casos de éxitos de la TDG, en 16 de ellos (36,4%) la cateterización fue un **éxito casual** (Figuras 67 y 68).

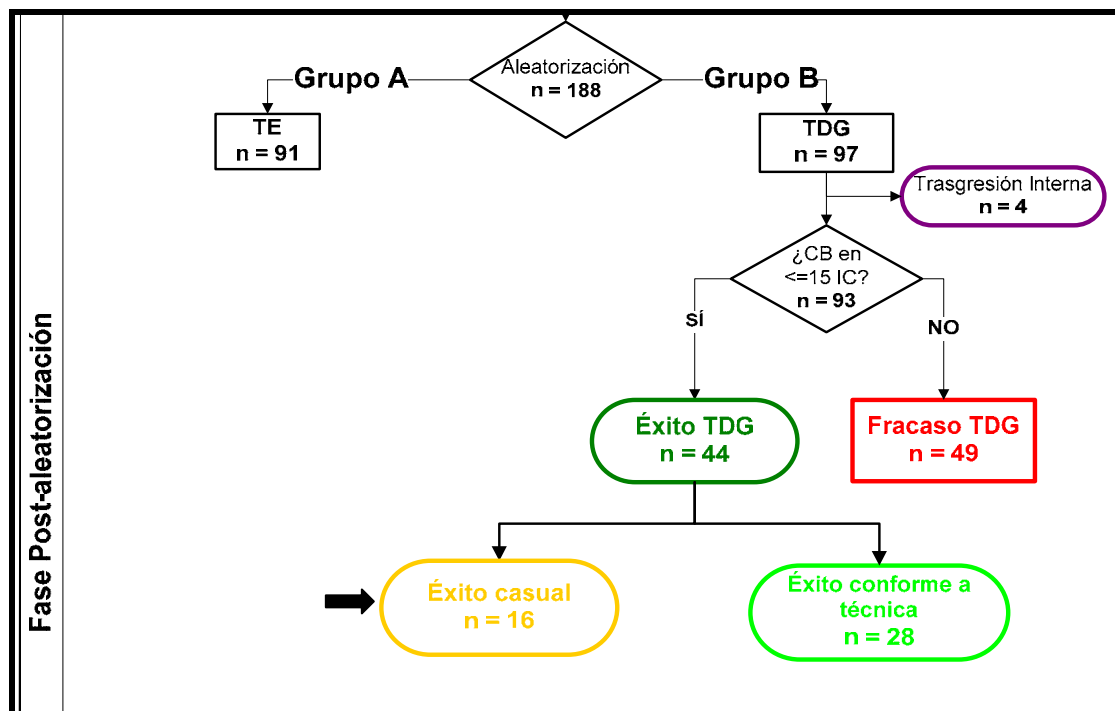


Figura 67. Diagrama de flujo con los casos de éxito casual en la TDG

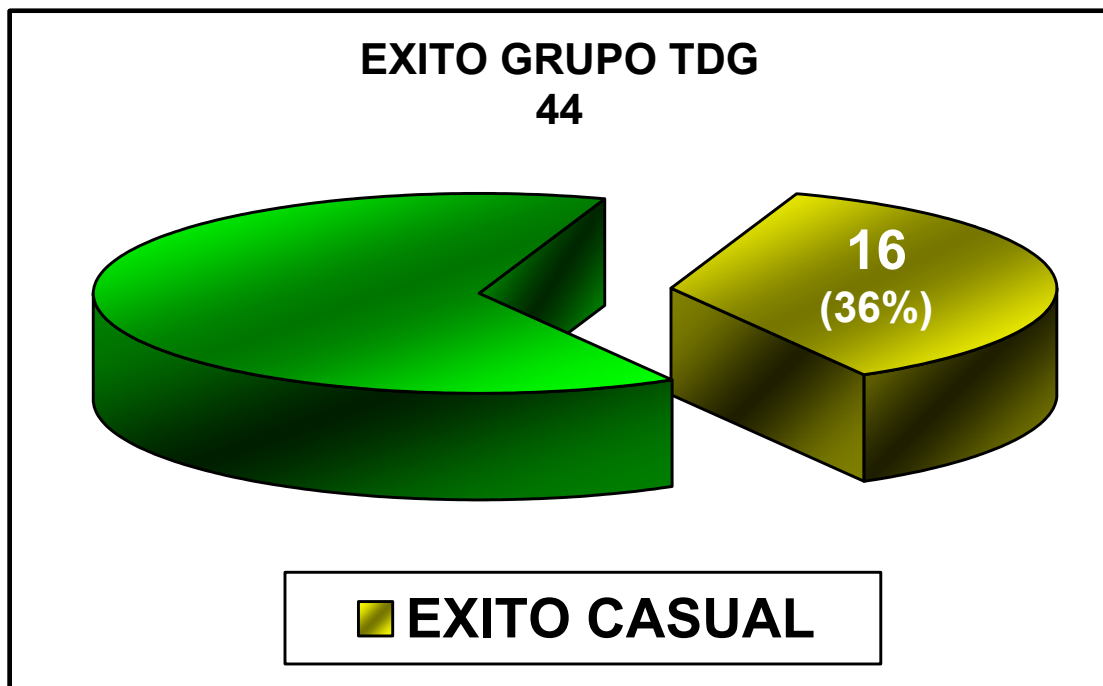


Figura 68. Porcentaje de éxitos casuales en el grupo TDG (n=44)

Si considerásemos conforme a los datos anteriores que los 16 casos de éxito casual serían equivalentes a fracasos de la TDG, la tasa final de fracaso de dicho grupo de pacientes sería del **70%** (49+16/93), significativamente mayor que el fracaso en el grupo TE (Tabla 38).

Pacientes aleatorizados por adherencia a la técnica n=180			
	Grupo TE n = 87	Grupo TDG n = 93	R.R. (I.C. 95%)
<b>Fracaso*</b>	<b>40 (46%)</b>	<b>65 (70%)</b>	<b>1,52 (1,17-1,98)</b>

Tabla 38. Riesgo relativo de fracaso de la TDG frente a la TE en ambos grupos por adherencia a la técnica

\*Considerando como fracasos aquellos casos de éxito casual (cateterización en el grupo B sin haber colocado una guía metálica en el conducto pancreático)

### 2.3. CATETERIZACIÓN GLOBAL

Se evaluó la cateterización biliar entendida en un sentido amplio independientemente del número de intentos y la/s técnica/s utilizada/s. Considerando los **pacientes con una cateterización difícil (aleatorizados)**, la cateterización biliar se logró en 149 de 188 pacientes (79%) (Figura 69).

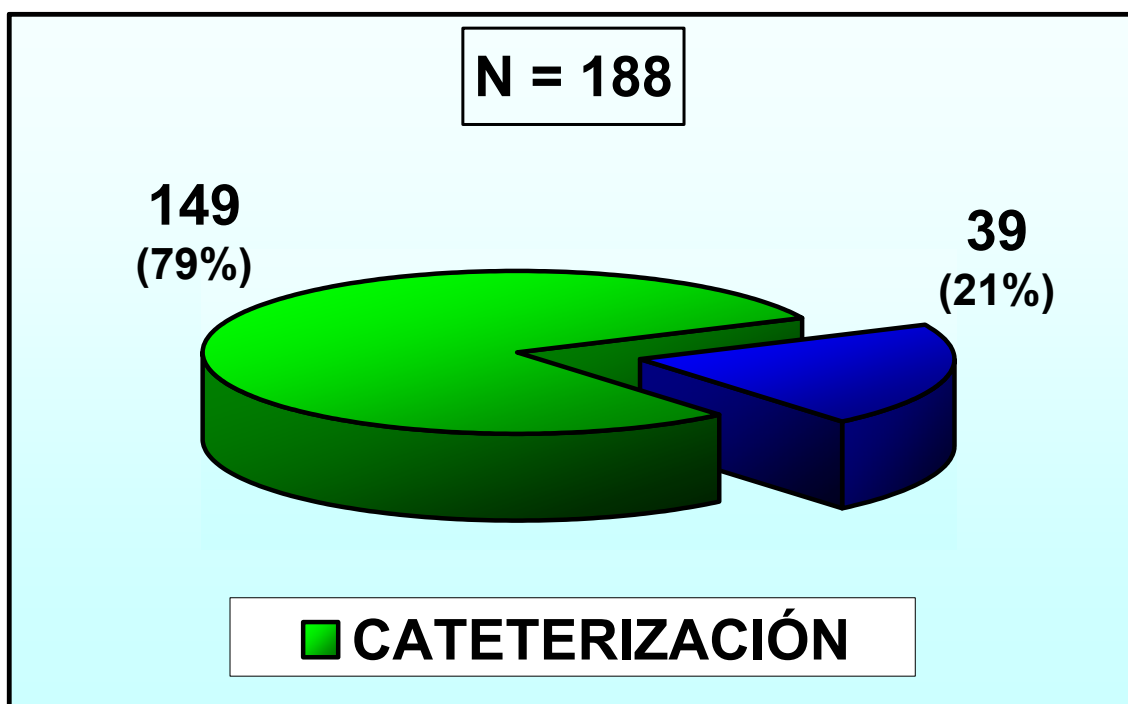


Figura 69. Cateterización global de los pacientes aleatorizados (n=188)

Considerando el conjunto de pacientes incluidos, la cateterización biliar se logró en 766 de 805 pacientes (95%) (Figura 70).

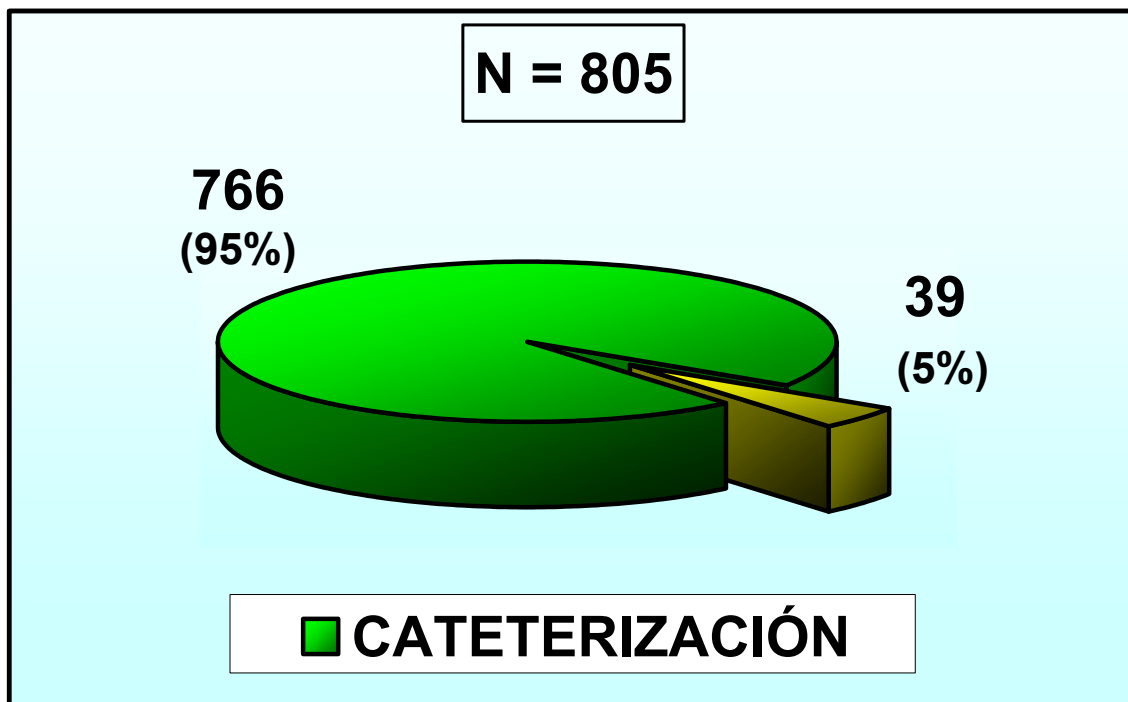


Figura 70. Cateterización global en los pacientes incluidos (n=805)

## 2.4. NÚMERO DE INTENTOS Y TIEMPOS DE CATETERIZACIÓN

Se evaluaron el número de intentos y los tiempos de cateterización/aleatorización en los 180 pacientes aleatorizados por adherencia a la técnica (Tabla 39).

- **Tiempo de cateterización (reloj 1):** Desde el inicio de la cateterización hasta el final de la misma o en caso contrario hasta el final de la exploración.
- **Tiempo de aleatorización (reloj 2):** Desde la asignación de grupo tras aleatorización hasta la cateterización o en caso contrario hasta el final de la exploración.

	Aleatorizados N=180	
	Grupo TE (n=87)	Grupo TDG (n=93)
Número de intentos [mediana (rango)]	14 (6-103)	16 (6-76)
Tiempo de Cateterización Reloj 1 [media (DE)]	20 (13)	23 (13,7)
Tiempo de Aleatorización Reloj 2 [media (DE)]	12 (11,8)	14 (12,1)
Tiempo de exploración [media (DE)]	46 (22,5)	45 (18,8)

Tabla 39. Intentos y tiempos de cateterización en el conjunto de pacientes aleatorizados por adherencia a la técnica (n=180)

No existen diferencias estadísticamente significativas

Tiempos expresados en minutos

En ninguna de las cuatro variables comparadas se encontraron diferencias entre ambos grupos.

### a) Correlación entre el número de intentos y el tiempo de cateterización

Con el fin de valorar la relación del número de intentos de cateterización con el tiempo de cateterización se hizo un análisis estadístico de correlación lineal (**Figura 71**). El coeficiente de correlación obtenido fue **<0,60** en ambos grupos (TE y TDG), indicativo de una pobre correlación entre ambas variables.

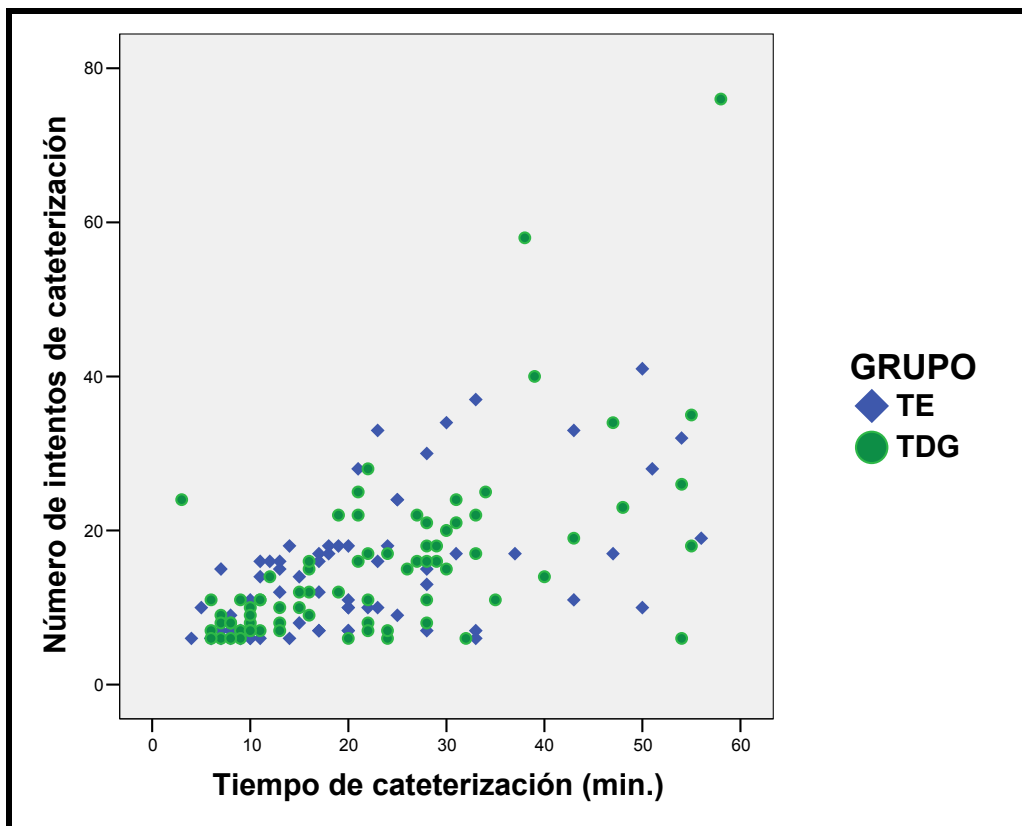


Figura 71. Gráfica de correlación entre número de intentos y tiempo de cateterización en los pacientes aleatorizados (n=188)

### **3. SEGURIDAD Y COMPLICACIONES**

#### **3.1. PACIENTES INCLUIDOS (GLOBAL)**

Se analizó la incidencia de complicaciones en los pacientes incluidos:



	Incluidos (n=805)	
	n	%
<b>Alguna complicación ♦</b>	<b>111</b>	<b>13,8</b>
<b>Pancreatitis aguda</b>	51	6,3
— Leve	33	4,1
— Moderada	9	1,1
— Grave	9	1,1
<b>Hemorragia</b>	19	2,4
<b>Colangitis aguda</b>	8	1,0
<b>Colecistitis aguda</b>	5	0,6
<b>Perforación</b>	3	0,4
<b>Muerte ♣</b>	36	4,5

Tabla 40. Complicaciones en los pacientes incluidos (n = 805)

♦ Esta cifra representa los casos en los que hubo al menos una complicación. La suma del total de complicaciones supera el 100% al darse la circunstancia de haber existido pacientes que han sufrido más de un tipo de complicación

♣ Los casos de muerte incluyen todas las ocurridas hasta 30 días después de la CPRE, independientemente de su relación causal con la CPRE

## a) Muertes

Cuando se analizaron las muertes ocurridas en el periodo de 30 días post-CPRE, se observó que sólo 6 de los 36 casos se relacionaban directamente con alguna complicación de la CPRE (5 en los pacientes con cateterización fácil y 1 en los pacientes aleatorizados) (Figura 72).

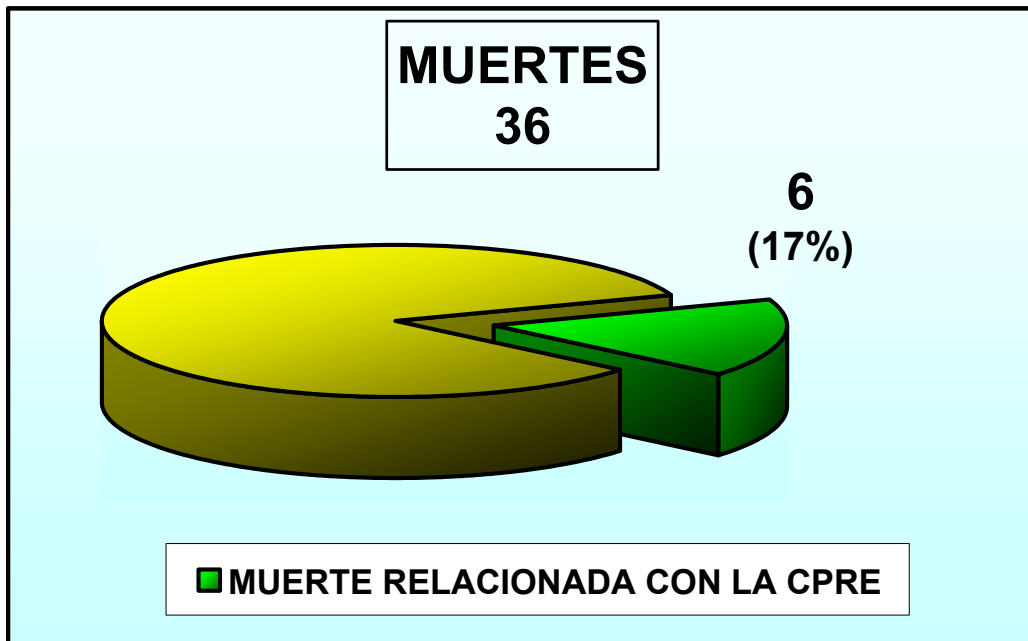


Figura 72. Porcentaje de muertes relacionadas directamente con la CPRE en los pacientes incluidos (n=805)

Se analizaron las causas de muerte directamente relacionadas con la CPRE, observando que las dos principales fueron la PPC y la neumonía por aspiración durante la CPRE (Tabla 41).

	Muertes relacionadas con la CPRE n=6	
	n	%
Pancreatitis aguda post-CPRE (PPC)	3	50,0
Neumonía por aspiración durante CPRE	2	33,3
Colecistitis aguda post-CPRE	1	16,7

Tabla 41. Causas de muerte relacionadas directamente con la CPRE en los pacientes incluidos (n=805)

En los restantes 30 fallecimientos la razón de la muerte se debió principalmente a la evolución de una enfermedad oncológica conocida o diagnosticada tras la CPRE (Tabla 42).

	Muertes no relacionadas con la CPRE n=30	
	n	%
Progresión de enfermedad tumoral	16	53,3
Complicación postquirúrgica	3	10,0
Descompensación de enfermedad crónica	2	6,7
Sepsis de origen biliar	2	6,7
Perforación colónica	1	3,3
Hepatitis autoinmune fulminante	1	3,3
Causa no recogida	4	13,3
Causa desconocida	1	3,3

Tabla 42. Causas de muerte no directamente relacionadas con la CPRE en los pacientes incluidos (n=30)

Si descartamos las muertes no relacionadas directamente con la CPRE, obtenemos una cifra total de complicaciones de **85 casos**, lo que supone un **10,6%** de porcentaje sobre el total de pacientes incluidos valorables en el estudio (**Figura 73**).

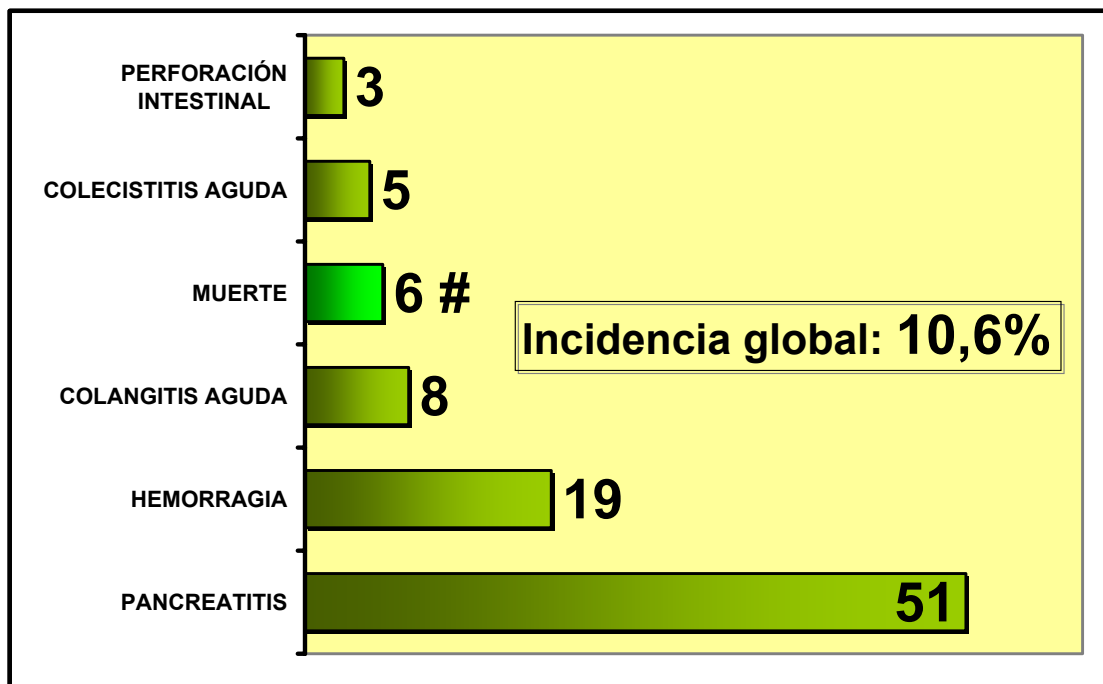


Figura 73. Complicaciones de los pacientes incluidos (n = 805)  
# Se incluyen únicamente las muertes directamente relacionadas con la CPRE

## b) Pancreatitis y factores de riesgo

La PPC destacaba como la complicación más frecuente (60%). Se analizaron los posibles factores de riesgo asociados a la PPC y se obtuvieron los siguientes resultados:

	R.R.	I.C. 95%	Valor p
Uso de precorte *	3,6	1,6 – 7,9	0,045
Pancreatitis aguda recurrente o sospecha de DEO *	3,5	1,2 – 10,6	0,045
Difícil cateterización (> 5 intentos) *	2,7	1,4 – 5,0	< 0,001
Inyección de contraste en el conducto pancreático *	2,2	1,2 – 3,0	0,003
Ausencia de ictericia *	1,9	1,0 – 3,5	0,034
Indicación diagnóstica de la CPRE	1,6	0,7 – 3,6	0,192
Inicio de la cateterización por residente	1,5	0,8 – 2,8	0,169
Edad < 60 años	1,5	0,8 – 2,9	0,201
Sexo femenino	1,4	0,7 – 2,6	0,283
Antecedente de pancreatitis aguda	1,2	0,5 – 3,0	0,604
Esfinterotomía biliar	0,8	0,4 – 2,0	0,651
Diámetro del colédoco <10 mm.	1,4	0,7 – 2,9	0,275
Antecedente de pancreatitis crónica	0	0 – 23,2	1
Esfinterotomía pancreática	0	0 – 14,2	1

Tabla 43. Análisis univariante de posible factores de riesgo de PPC en los pacientes incluidos (n=805)

\*Factor de riesgo estadísticamente significativo

RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%; DEO=Disfunción del esfínter de Oddi.

En el **análisis univariante** (Tabla 43) realizado se encontraron 5 factores estadísticamente asociados a la incidencia de PPC: **uso de la técnica de precorte, antecedente de pancreatitis no filiada o sospecha de DEO, dificultad en la cateterización biliar (>5 intentos), inyección de contraste en el conducto pancreático y ausencia de ictericia antes de la CPRE.**

Al realizar un análisis multivariante de los factores con significación estadística se obtuvieron los siguientes resultados:

	R.R.	I.C. 95%	Valor p
Pancreatitis aguda recurrente o posible DEO *	3,3	1,0 – 10,8	0,044
Uso de precorte *	2,5	1,0 – 6,2	0,046
Difícil cateterización (> 5 intentos) *	2,1	1,1 – 4,0	0,030
Ausencia de ictericia *	1,9	1,0 – 3,6	0,046
Inyección de contraste en el conducto pancreático ♦	-----	-----	-----

Tabla 44. Análisis multivariante de factores de riesgo de PPC en los pacientes incluidos valorables (n=805)

\* Factor de riesgo estadísticamente significativo

♦ Factor sin evidencia estadística concluyente

RR: Riesgo relativo; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%; DEO=Disfunción del esfínter de Oddi.

En el **análisis multivariante** (Tabla 44) 4 factores presentaban una asociación estadísticamente significativa a la incidencia de PPC: **uso de la técnica de precorte, antecedente de pancreatitis no filiada o sospecha de DEO, dificultad en la cateterización biliar (>5 intentos) y ausencia de ictericia antes de la CPRE.**

### c) Influencia de la participación del residente en la aparición de complicaciones

Se determinó la influencia de la participación por parte de un residente en la cateterización de la papila con respecto a la aparición de complicaciones (Tabla 45).

	No participación o participación como asistente  n = 543	Participación iniciando la cateterización  n = 261	Valor p
<b>Alguna complicación 85 casos</b>	52 (9,6%)	33 (12,6%)	0,229
<b>Pancreatitis aguda post-CPRE 51 casos</b>	30 (5,5%)	21 (8,0%)	0,223
<b>Hemorragia digestiva 19 casos</b>	13 (2,4%)	6 (2,3%)	0,934
<b>Colangitis aguda 8 casos</b>	5 (0,9%)	3 (1,1%)	1
<b>Colecistitis aguda 5 casos</b>	5 (0,9%)	0	0,282
<b>Perforación * 3 casos</b>	0	3 (1,1%)	0,012
<b>Muerte # 6 casos</b>	3 (0,6%)	3 (1,1%)	0,629

Tabla 45. Incidencia de complicaciones en el grupo de exploraciones con/sin participación de residentes/rotantes en la cateterización en los pacientes incluidos (n=805).

\* La significación estadística de la perforación se mantuvo tras la corrección en análisis de regresión logística ajustando por otros factores de riesgo.

# Se incluyen solo los casos directamente relacionados con la CPRE

### 3.2. PACIENTES CON CATETERIZACIÓN FÁCIL

Se analizaron las complicaciones de los pacientes en los que se había logrado la cateterización biliar en menos de 5 intentos (Tabla 46 y Figura 74).

	Cateterización fácil n = 617	
	n	%
<b>Alguna complicación ♦</b>	<b>55</b>	<b>8,9</b>
<b>Pancreatitis aguda</b>	29	4,7
— Leve	19	3,1
— Moderada	4	0,6
— Grave	6	1,0
<b>Hemorragia</b>	14	2,3
<b>Colangitis aguda</b>	6	1,0
<b>Colecistitis aguda</b>	4	0,6
<b>Perforación</b>	1	0,2
<b>Muerte #</b>	5	0,8

Tabla 46. Complicaciones grupo de cateterización fácil (n=617).

♦ Esta cifra representa los casos en los que hubo al menos una complicación. La suma del total de complicaciones supera el 100% al darse la circunstancia de haber existido pacientes que han sufrido más de una complicación

# Se incluyen solo los casos directamente relacionados con la CPRE



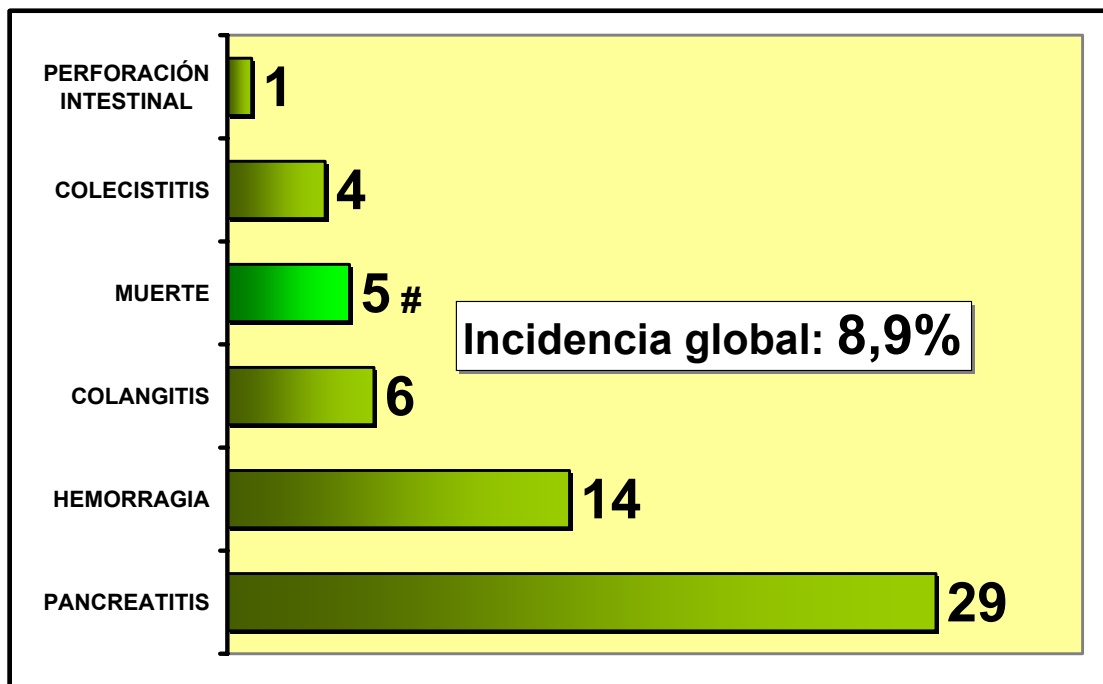


Figura 74. Complicaciones en los pacientes con cateterización fácil (n=617)  
# Se incluyen solo los casos directamente relacionados con la CPRE

### 3.3. PACIENTES CON CATETERIZACIÓN DIFÍCIL (ALEATORIZADOS)

#### a) Complicaciones

Se recogió la información de todos los pacientes aleatorizados, incluyendo los 8 casos de trasgresión interna (Tabla 47 y Figura 75).

	Aleatorizados n = 188	
	n	%
<b>Alguna complicación ♦</b>	<b>34</b>	<b>18,1</b>
<b>Pancreatitis aguda</b>	<b>22</b>	<b>11,7</b>
— Leve	15	8,0
— Moderada	4	2,1
— Grave	3	1,6
<b>Hemorragia</b>	<b>5</b>	<b>2,6</b>
<b>Colangitis aguda</b>	<b>2</b>	<b>1,1</b>
<b>Colecistitis aguda</b>	<b>2</b>	<b>1,1</b>
<b>Perforación</b>	<b>2</b>	<b>1,1</b>
<b>Muerte #</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>

Tabla 47. Complicaciones grupo de pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188).  
 ♦ Esta cifra representa los casos en los que hubo al menos una complicación. La suma del total de complicaciones supera el 100% al darse la circunstancia de haber existido pacientes que han sufrido más de una complicación  
 # Se incluyen solo los casos directamente relacionados con la CPRE

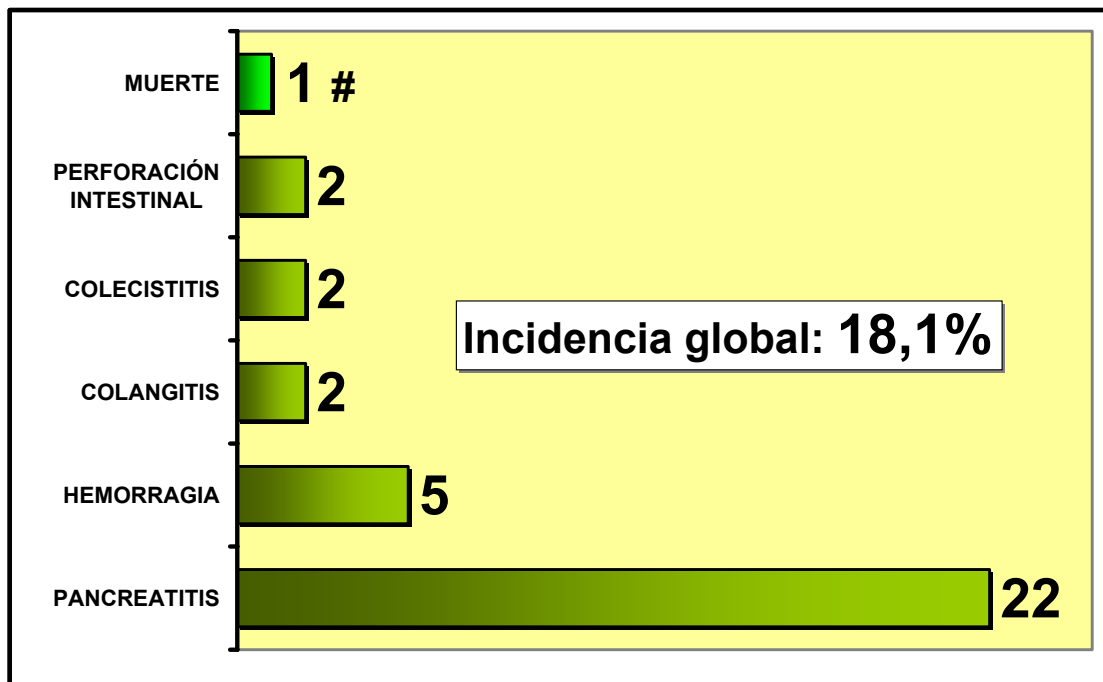


Figura 75. Complicaciones de los pacientes aleatorizados por intención de tratar (n=188)  
 # Se incluyen solo los casos directamente relacionados con la CPRE

Se analizaron las complicaciones en los grupos TE y TDG (Tabla 48).

<b>Aleatorizados n = 188</b>			
	<b>Grupo TE n=91</b>	<b>Grupo TDG n=97</b>	<b>Valor P</b>
<b>Alguna complicación</b>	<b>15 (15,4%)</b>	<b>16 (16,5%)</b>	0,835
<b>Pancreatitis aguda</b>	8 (8,8%)	14 (14,4%)	0,229
— <b>Leve</b>	4 (4,4%)	11 (11,3%)	0,160
— <b>Moderada</b>	3 (3,3%)	1 (1%)	0,075
— <b>Grave</b>	1 (1,1%)	2 (2,1%)	0,906
<b>Hemorragia *</b>	5 (5,5%)	0	<b>0,029</b>
<b>Colangitis aguda</b>	0	2 (2,1%)	0,505
<b>Colecistitis aguda</b>	2 (2,2%)	0	0,449
<b>Perforación</b>	1 (1,1%)	1 (1%)	1
<b>Muerte #</b>	1 (1,1%)	0	0,486

Tabla 48. Complicaciones en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

\* Significación estadística con test exacto de Fisher.

# Se incluyen solo los casos directamente relacionados con la CPRE

No se observaron diferencias en la incidencia de complicaciones salvo en el caso de la **hemorragia post-CPRE**, cuya frecuencia fue significativamente mayor en el grupo TE (**Figura 76**). Mediante análisis de regresión logística se descartaron otras variables que pudieran haber ejercido alguna influencia en este resultado, como presencia de anticoagulación, de antiagregación, de coagulopatía, de trombopenia, uso de precorte o sangrado durante la esfinterotomía.

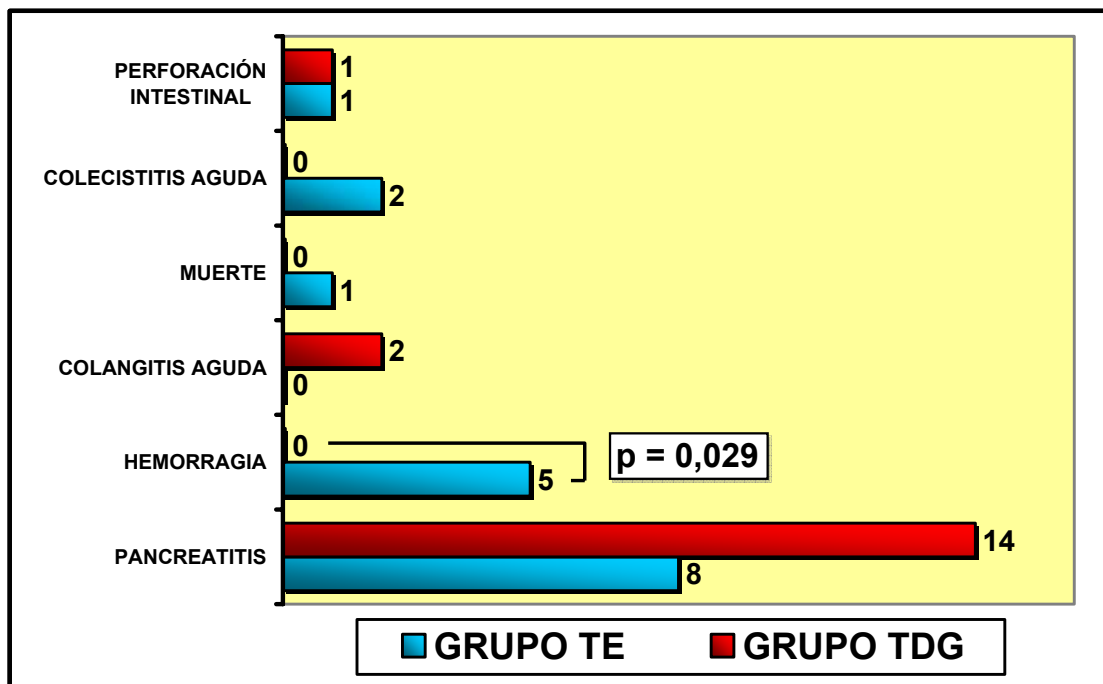


Figura 76. Complicaciones en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

## b) Valores de amilasa y hemoglobina

Se cuantificaron los valores de **amilasa** antes y 24 horas después de la CPRE y se calculó la variación en los grupos TE y TDG (**Figura 77**). Se observó en ambos grupos un aumento significativo del valor medio de amilasa a las 24 horas de la exploración con respecto al valor basal previo, pero en ningún caso hubo diferencias significativas entre los grupos (**Tabla 49**).

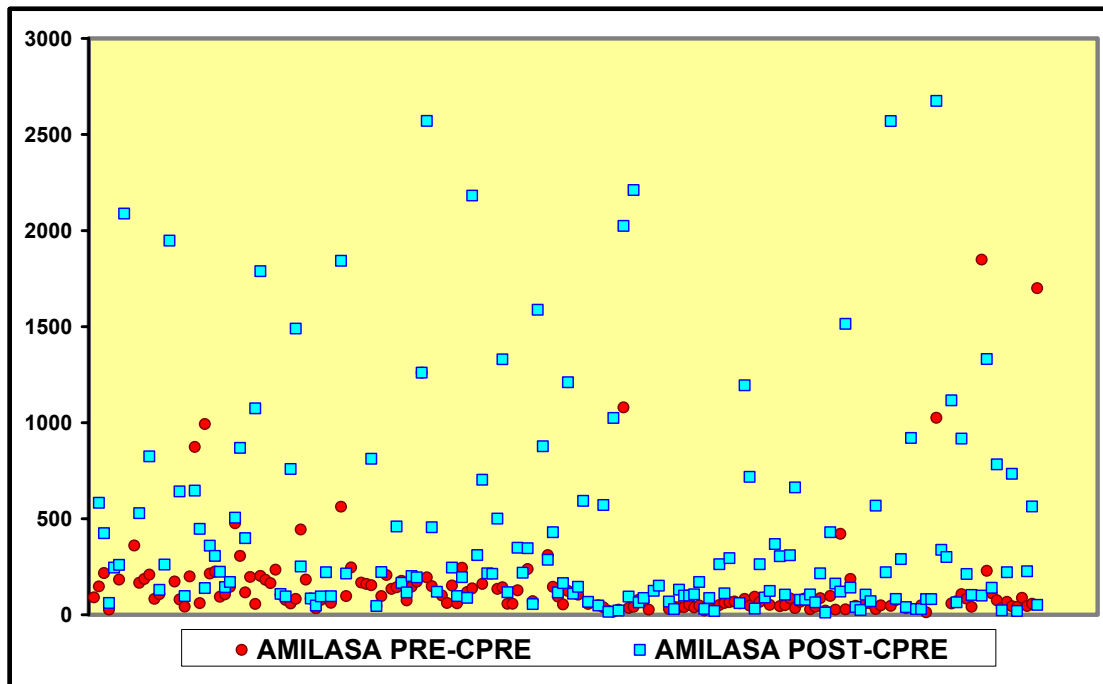


Figura 77. Grafico de dispersión de valores de amilasa pre y post-CPRE en pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

	Aleatorizados n = 188		Valor P
	Grupo TE n=91	Grupo TDG n=97	
<b>Amilasa pre-CPRE</b> [media (DE)]	173 (316)	340 (1681)	
<b>Amilasa post-CPRE</b> [media (DE)]	716 (1287)	776,8 (1311)	
<b>Diferencia Amilasa</b> [media (rango)]	543,1 (233-852)	436,8 (19-893)	0,953

Tabla 49. Amilasa en pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)  
DE: Desviación estándar

Se cuantificaron los valores de **hemoglobina** antes y 24 horas después de la CPRE y se calculó la variación en los grupos TE y TDG (**Figura 78**). No se observaron modificaciones significativas en el valor de la hemoglobina ni tampoco diferencias entre ambos grupos (**Tabla 50**).

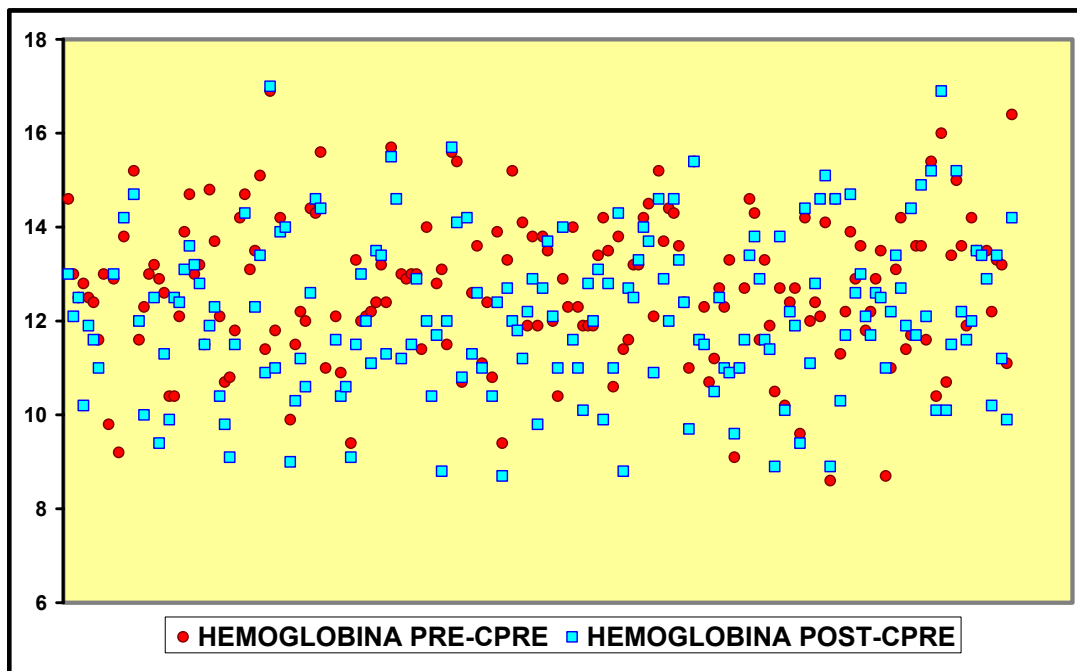


Figura 78. Gráfico de dispersión de valores de hemoglobina pre y post-CPRE en los pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)

	Aleatorizados n = 188		Valor P
	Grupo TE n=91	Grupo TDG n=97	
Hemoglobina pre-CPRE [media (DE)]	12,8 (1,5)	12,7 (1,6)	
Hemoglobina post-CPRE [media (DE)]	14,6 (15,8)	13,4 (11,2)	
Diferencia Hemoglobina [media (rango)]	1,8 (-1,7 – 5,3)	0,7 (-1,6 – 3)	0,132

Tabla 50. Hemoglobina en pacientes aleatorizados por técnica asignada (n=188)  
DE: Desviación estándar

## V. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio sugieren que la técnica de doble guía en pacientes con dificultad de cateterización no supera la eficacia de cateterización biliar de la técnica estándar ( $\approx 50\%$ ). Estos resultados no se ven influidos por otras variables, como el centro, las características del paciente o las maniobras técnicas llevadas a cabo, ni tampoco se modifican al hacer un análisis por técnica asignada. En un análisis secundario de la eficacia de la técnica doble guía se valoraron los casos de “éxito casual”, definidos como aquellos pacientes asignados a dicha técnica donde la cateterización se logró (de forma involuntaria) no conforme a la misma. Aproximadamente un tercio de todos los éxitos con la técnica de doble guía se catalogaron como éxitos casuales siguiendo dicha definición, lo que da una diferencia estadísticamente significativa a favor de la técnica estándar. El único estudio previo con el que comparar estos resultados fue el publicado por Maeda y col<sup>73</sup>, en el que se describía una superior eficacia de la técnica doble guía frente a la técnica estándar (92% vs. 50%). En la presente tesis no solo no se ha podido demostrar que haya diferencias entre ambas técnicas, sino que un análisis secundario de las formas catalogadas como “éxito casual” sugiere la posibilidad de que la técnica doble guía pueda tener una eficacia significativamente menor.

En más de un 75% de los fracasos iniciales de la fase post-aleatorización se usó alguna técnica de “rescate” y se logró una cateterización final de un 79%. Este resultado representa la eficacia global de cateterización en los pacientes con dificultad inicial en la misma y se puede considerar aceptable en relación con otros estudios específicos de cateterización compleja, en los que dicho porcentaje oscila entre el 73 y el 83%<sup>62-64 73 82</sup>. Entre las técnicas de “rescate” utilizadas con éxito destacó el precorte, que ha demostrado ser una alternativa a considerar en casos particularmente difíciles<sup>58 60 61 64 84 85</sup>. Desgraciadamente, y al igual que se ha descrito en estudios previos<sup>11 23 59</sup>, el uso de

esta técnica en los pacientes se asoció a un mayor riesgo de presentar pancreatitis post-CPRE (O.R. 3,3; I.C. 95%= 1,4-7,6). Aunque algunos autores han defendido la seguridad de esta técnica<sup>60 61 85</sup>, la ausencia de una evidencia suficiente en estudios multicéntricos controlados llevados a cabo en grandes poblaciones, en consonancia con los resultados de esta tesis, hacen recomendable seguir contemplándola como una técnica de riesgo.

Si consideramos la cateterización final en todos los pacientes incluidos en el estudio, la cifra asciende al 95%, en consonancia con el nivel mínimo del 90% establecido por destacados autores internacionales<sup>17 22 104 105</sup>. Este valor supera en 7 puntos porcentuales la tasa obtenida por Maeda y col<sup>73</sup> y no hace sino poner de relieve el alto grado de eficacia en la cateterización biliar por parte de los endoscopistas que participaron en el estudio.

Al considerar el número de intentos de cateterización y el tiempo hasta lograr la misma no se observaron diferencias significativas entre la técnica estándar y la técnica doble guía en consonancia con la similar tasa de cateterización observada. Tampoco se encontraron diferencias en la duración total de la exploración.

En los pacientes aleatorizados la incidencia global de complicaciones fue del 18,1%, sin observarse diferencias entre ambos grupos. Al comparar específicamente por el tipo de complicación únicamente se observó una mayor incidencia de hemorragia post-CPRE en el grupo de la técnica estándar (cinco casos frente a ninguno). La mayoría de los episodios de hemorragia digestiva (80%) se produjeron pasadas 48 horas de la CPRE, en correspondencia con el curso temporal habitualmente descrito en estudios previos<sup>66</sup>. Esta diferencia entre ambos grupos se mantuvo incluso cuando se realizó un análisis por regresión ajustado por posibles factores de confusión como coagulopatía, antiagregación o técnicas endoscópicas de riesgo (precorte). No hay precedentes en la literatura que apunten a que la técnica estándar se asocie a un mayor riesgo de sangrado cuando se compara con la técnica doble guía<sup>73</sup>, pero la escasa literatura médica al



respecto hace aconsejable considerar con cautela este resultado, a la espera de futuros estudios.

Al valorar la incidencia de pancreatitis post-CPRE no se observaron diferencias entre ambos grupos de. Hubo un total de 22 casos de pancreatitis (11,7%), de los cuales dos tercios fueron de carácter leve de acuerdo con la clasificación de Cotton<sup>26</sup>. Se debe recalcar que en el estudio de Maeda y col no se consideraron los episodios leves de pancreatitis como complicaciones<sup>73</sup>, por lo que el hecho de que no se describiese ningún caso de pancreatitis en ninguno de los 53 pacientes comparados debe ser considerado con cautela. Al obviar los episodios leves es posible que no haya quedado reflejada la incidencia real de pancreatitis en dicho trabajo japonés, pues en muchos de los estudios publicados sobre pancreatitis post-CPRE, los episodios leves suponen habitualmente el mayor porcentaje (53% de 131 casos y 41% de 127 casos en las series de Freeman y col<sup>11 21</sup>; 93% de 44 casos en la serie de Masci y col<sup>23</sup>; 75% de 29 casos en la serie de Loperfido y col<sup>22</sup>). De igual modo, en el estudio de Maeda y col se administraron como medidas profilácticas de pancreatitis urinostatin y dinitrato de isosorbide<sup>73</sup>. El primero es un inhibidor de la proteasa utilizado con dudoso éxito en la prevención de pancreatitis<sup>108 109</sup> y el segundo es un nitrato que se ha asociado a una reducción de la tasa de pancreatitis en un único estudio<sup>110</sup>. La administración de estas sustancias, aunque de eficacia cuestionable, podría haber influido de manera no controlada en la incidencia final de pancreatitis, como fue ya apuntado por otros investigadores<sup>104</sup>. Otros estudios publicados sobre la técnica doble guía que no han reflejado una incidencia significativa de pancreatitis ni otras complicaciones se limitan a series descriptivas de casos<sup>94 95 103</sup>, por lo que su valor científico es limitado.

Al analizar los cambios en los valores de amilasa 24 horas después de la CPRE con respecto a la basal se observó que existía un aumento en todos los pacientes aleatorizados, sin existir diferencias entre ambos grupos. La elevación de amilasa tras la CPRE es un fenómeno ampliamente descrito<sup>111-114</sup>, y se ha postulado que podría estar en relación con el grado de infusión de contraste radiológico en el conducto pancreático<sup>115</sup>. Precisamente esta podría ser la explicación de que en el estudio de Maeda y col la elevación de amilasa fuese mayor en el grupo técnica de doble guía<sup>73</sup>, pues estos autores

inyectaron contraste en el conducto pancreático de forma sistemática en todos los pacientes asignados a dicha técnica y no a aquellos asignados a la técnica estándar. Siguiendo esta hipótesis, si los autores hubiesen cuantificado aquellas formas leves de pancreatitis tal vez hubiese podido ponerse en relación dicho incremento de los valores de amilasa con un mayor número de episodios de pancreatitis leve. Lamentablemente no podremos nunca llegar a dilucidar tal punto, pues como el propio autor del trabajo reconoce, no se recogió la información de las formas leves de pancreatitis (**Anexo 7**). Siguiendo este análisis, en los pacientes aleatorizados en el presente estudio se observó que la inyección de contraste en el conducto pancreático se realizó en un porcentaje similar en ambos grupos (39% de media), lo que podría justificar el no haber encontrado diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de pancreatitis ni tampoco en el grado de elevación de los valores de amilasa.

Otras complicaciones como la colangitis, la colecistitis y la perforación tuvieron una incidencia baja y no se observaron diferencias entre ambos grupos. Respecto a la mortalidad en los pacientes aleatorizados solo se describió un caso de fallecimiento relacionado con la CPRE en el grupo de la técnica estándar (neumonía por aspiración durante la endoscopia). Respecto al resto de fallecimientos ocurridos en los 30 días posteriores a la realización de la CPRE, la gran mayoría estuvieron relacionados con enfermedades sistémicas graves, principalmente neoplasias avanzadas. No existe información relevante publicada respecto a la mortalidad asociada a la técnica doble guía, por lo que no se puede hacer una valoración significativa al respecto <sup>73 93-95 103</sup>.

Al analizar de forma amplia la seguridad de la CPRE en el conjunto de pacientes incluidos en el estudio se observó que la incidencia global de complicaciones fue del 10,4%, en consonancia con las cifras descritas en la literatura mundial <sup>11 20-23 27 32 33 42 59 116</sup>. Este valor podría servir como referencia de la incidencia global de complicaciones asociadas a CPRE en el ámbito sanitario español, pues no existen otros estudios multicéntricos similares en España con los que comparar estos resultados. Considerando específicamente la pancreatitis post-CPRE, su incidencia fue del 6,4%. Además, las 9 formas graves (1% de todos los pacientes) tuvieron un desenlace fatal en un tercio de los casos. Estos resultados son concordantes con los publicados en las

principales series internacionales<sup>11 21-23 32</sup>, y vienen a remarcar la potencial gravedad de la pancreatitis post-CPRE. Con el fin de completar el estudio de esta complicación particular se analizaron los diferentes factores de riesgo de pancreatitis post-CPRE en la población de pacientes incluidos. El análisis multivariante demostró que existía un riesgo asociado a 4 factores, que por orden decreciente son: dificultad en la cateterización biliar (>5 intentos), técnica de precorte, antecedente de pancreatitis no filiada o sospecha de disfunción del esfínter de Oddi y ausencia de ictericia antes de la CPRE. Todos ellos han sido descritos previamente como factores de riesgo de pancreatitis<sup>11 20-24 26 49 57 59 65 83</sup>. Por otro lado, otros factores de riesgo descritos en la literatura como la edad joven, el sexo femenino, el antecedente de pancreatitis aguda previa, el inicio de la cateterización por un residente o la ausencia de dilatación del colédoco<sup>11 20-23 43 48 49</sup> no presentaron una asociación significativa.

Se comparó la incidencia de pancreatitis entre los pacientes con fácil y difícil cateterización, observando una mayor incidencia en los segundos (4,7% vs. 11,7%), lo que estuvo en relación lógica con una mayor frecuencia en el uso de la técnica de precorte y con la propia dificultad, factores ambos de riesgo. La cuestión que se ha discutido en muchas ocasiones es si el incremento de riesgo de pancreatitis es derivado de un factor técnico como el precorte, de la propia dificultad de cateterización que lleva aparejado su uso o de ambos. En los estudios publicados hasta la fecha parece que ambos son factores de riesgo independientes para pancreatitis<sup>11 19-24 26 49 57 59</sup>, y los resultados de esta tesis así lo respaldan.

La participación relativa de los centros en el total de pacientes reclutados e incluidos en el estudio fue variable, como corresponde a instituciones de diferente tamaño y volumen anual de CPRE. Sobresalieron por el número de pacientes evaluados el Hospital Central de Asturias y el Hospital Puerta de Hierro, con el 36% y el 26% del total respectivamente. En contraste con el estudio prospectivo de Maeda y col, donde el porcentaje de exclusión fue del 22% (dos tercios por presentar una esfínterotomía previa y un tercio por no dar su consentimiento)<sup>73</sup>, en el presente trabajo el porcentaje de exclusión ascendió al doble (44%; 665 pacientes). Fue significativo el gran número de pacientes excluidos por no encontrarse ingresados en el propio centro (316; 47%). Este

hecho se enmarca de la tendencia creciente a concentrar un importante número de exploraciones en centros hospitalarios de referencia, de tal manera que el paciente ingresado en un hospital es enviado al centro de referencia en el día y tras realizarse la CPRE es nuevamente remitido a su centro de origen<sup>17 24 76-78 117-119</sup>.

El porcentaje de pacientes aleatorizados fue homogéneo entre todos los centros salvo en el Hospital Puerta de Hierro, donde fue significativamente mayor. Particularmente dicho centro destacó por ser el hospital con el porcentaje más elevado de inicio de cateterización por un residente (78%). Se valoró la influencia de la participación de residentes en la CPRE y se observó que el inicio de la cateterización por un residentes se asociaba a un mayor riesgo de no lograr la cateterización en los primeros 5 intentos. Sin embargo, no pudo demostrarse un mayor fracaso en la cateterización final. En este estudio no se cuantificaron independientemente el número de intentos realizados por un residente o por un especialista, no se estableció un número mínimo o máximo de intentos a realizar por el primero y tampoco se anotó el grado de participación del residente en la esfinterotomía biliar cuando la hubo. Todo ello hace que no se puede determinar con mayor precisión el riesgo específicamente asociado a la cateterización por el residente. La política de participación del residente fue tal que cuando éste había realizado un excesivo número de intentos sin éxito, cuando existía un riesgo aumentado de complicaciones o cuando la situación o características de la exploración presentaban una especial dificultad, el especialista responsable de la exploración lo sustituyó a los mandos del endoscopio. A pesar de estas limitaciones y de no existir estudios específicos al respecto con los que compararlos, los resultados son en cierto modo compatibles con algunas series publicadas que describen un menor éxito de cateterización durante el periodo de aprendizaje del residente<sup>120-123</sup>.

El presente estudio no se observó un mayor riesgo global de complicaciones asociado a la participación de residentes, ya fuera como ayudantes o iniciando la cateterización. Pero si se observó que los únicos 3 casos de perforación intestinal observados se produjeron cuando un residente inició la cateterización, y además con un asociación estadísticamente significativa. Como ya se ha comentado previamente, la

información recogida no permite saber exactamente el número de intentos ni el grado de participación en la esfinterotomía biliar por parte del residente. Varios estudios prospectivos no han podido demostrar que la participación de residentes se asocie a un mayor riesgo de complicaciones<sup>21 32</sup>, y tampoco algunos trabajos retrospectivos de menor tamaño<sup>121 124</sup>. Sin embargo, una reciente publicación ha puesto de manifiesto que puede existir un mayor riesgo de pancreatitis asociado a esta participación<sup>20</sup>. La disparidad de estos resultados se trató de explicar por parte de los propios autores como resultado de la heterogeneidad de los pacientes sometidos a CPRE en los centros participantes. Algunos investigadores defienden que probablemente pueda haber existido un sesgo de confusión con otros factores de riesgo cuando se ha evaluado la experiencia del endoscopista<sup>11 20-23 49</sup>. Los resultados del presente estudio no han demostrado una relación entre la participación de un residente y el incremento de riesgo de pancreatitis, pero si han apuntado la posibilidad de que pueda existir una relación causal con la perforación duodenal. Probablemente varios factores pudieran justificarlo: el manejo menos depurado del endoscopio al acceder a la segunda porción duodenal, con el consiguiente riesgo de perforación de la pared intestinal; el manejo menos cuidadoso de la guía metálica durante la cateterización; y la menor destreza al realizar el corte durante la esfinterotomía.

La formación en CPRE ha sido fuente de discusión en los últimos años dado que se trata de una exploración cuyo grado de exigencia técnica y disponibilidad no permite su enseñanza a todos los residentes de Gastroenterología<sup>125</sup>. Algunos investigadores han puesto de manifiesto que el excesivo número de unidades de endoscopia con programas que incluyan formación en CPRE puede dar lugar a un reducido número de procedimientos a realizar por cada residente, con una merma en su formación final y unas tasas de cateterización final por debajo del 70%<sup>126</sup>. Algunas sociedades profesionales como la A.S.G.E. (American Association of Gastrointestinal Endoscopy; EE.UU.) o la B.S.G. (British Society of Gastroenterology; Reino Unido) proponen que solo determinados residentes con una sólida formación endoscópica pueden ser candidatos a recibir una formación en CPRE en centros académicos con suficiente experiencia y número de exploraciones anuales<sup>127 128</sup>. La sociedad norteamericana aconseja que este periodo de formación sea de un año complementario a

la formación especializada básica, y cuyo objetivo sea que el residente pueda llevar a cabo con éxito exploraciones básicas, logrando un porcentaje de cateterización de al menos el 80%. La Sociedad Británica de Gastroenterología recomienda en un reciente documento de consenso un mínimo de 100 exploraciones y al menos un 90% de éxito en la cateterización<sup>128</sup>. Algunos autores han calculado una participación activa en al menos 180 exploraciones<sup>122</sup>. En España se ha postulado que un residente debe al menos realizar 100 procedimientos, completando un periodo de entre 6 y 9 meses<sup>129</sup>. En algunas ocasiones estas limitaciones en la enseñanza generalizada de residentes en CPRE pueden llegar a ser consideradas por los propios afectados como una merma en su formación<sup>130</sup>.

En los pacientes incluidos inicialmente en el estudio (845) hubo 40 casos (5%) que no se valoraron por haber presentado algún tipo de trasgresión interna del protocolo o por haber existido causas externas que impidieron una apropiada evaluación. Dicho porcentaje no parece significativo y probablemente no haya dado lugar a sesgos relevantes. Por otro lado, hubo posteriormente 8 casos de trasgresiones internas en los pacientes ya aleatorizados (4 en el grupo técnica estándar y 4 en el grupo técnica doble guía), cuya información fue considerada en el análisis de eficacia por técnica asignada y en la comparación de características basales. El porcentaje de trasgresiones en ambos grupos fue equilibrado y no hubo cambios en los resultados.

Se compararon las principales características de los pacientes incluidos y excluidos, observando que los primeros formaban una población de edad avanzada (media de 72 años), con mayor porcentaje de mujeres y mayor prevalencia de hipertensión arterial y uso de antiagregantes. Los individuos excluidos presentaron una mayor prevalencia de enfermedades hepatobiliares crónicas, como trasplante hepático, pancreatitis crónica o colelitiasis (colecistectomía previa), y probablemente por ello con mayor frecuencia habían sido sometidos a CPRE previamente (56%) o habían sufrido episodios de pancreatitis aguda. Por otro lado los pacientes incluidos mostraban una mayor prevalencia de pancreatitis aguda o ictericia en el momento de la CPRE y un 98% nunca habían sido sometidos a dicha exploración. No hubo diferencias entre pacientes incluidos y excluidos al considerar la indicación de la CPRE: más de un 85% de las exploraciones tuvieron una indicación terapéutica, y destacó entre ellas la

coledocolitiasis (57% de todas las indicaciones). Como viene observándose en los últimos años, la gran mayoría de las CPREs tienen una indicación terapéutica<sup>20 22 23</sup>, disminuyendo su aplicación diagnóstica en favor de otras técnicas como la Colangio Pancreato-Resonancia Magnética Nuclear o la Ecoendoscopia<sup>131-134</sup>. Nuestro estudio viene a reflejar esa realidad en los centros españoles, donde el uso diagnóstico de la CPRE ha quedado reducido a menos de un 15% del total de exploraciones.

Cuando se compararon las características de los pacientes con fácil cateterización (617) con el grupo de pacientes aleatorizados (188) no se observaron diferencias en el porcentaje de exploraciones con indicación diagnóstica o terapéutica. Curiosamente, dentro de las indicaciones terapéuticas, en los pacientes con fácil cateterización fue mayor el porcentaje de exploraciones indicadas por coledocolitiasis (68,6% vs. 53,2%), mientras que entre los aleatorizados había mayor porcentaje de sospecha de estenosis biliar maligna (14,3% vs. 2,3%). Se ha descrito previamente que la presencia de una estenosis neoplásica puede dificultar la cateterización<sup>93 94 135</sup> y llegar a requerir el uso de técnicas invasivas alternativas como el precorte o la colangiografía percutánea<sup>79 80</sup>. Aunque se ha publicado numerosas series que avalan la eficacia de la CPRE en la coledocolitiasis<sup>136-138</sup>, e incluso se ha clasificado la extracción de pequeños cálculos como procedimientos sencillos<sup>139</sup>, hasta la fecha no ha sido descrito específicamente que su presencia sea un factor que facilite la cateterización. Respecto a las características de los pacientes, ambos grupos fueron en todo comparables salvo en la prevalencia de diabetes mellitus, que fue mayor en los pacientes con cateterización fácil. No existe en la literatura médica ningún trabajo que describa una relación la diabetes mellitus con la dificultad de cateterización en la CPRE, y únicamente existen estudios colangiográficos en pancreatitis crónica asociada a diabetes avanzada<sup>140 141</sup>. En el presente estudio la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus (149) presentaban formas leves no insulín-dependiente, con solo 4 casos (0,5%) de pancreatitis crónica que se distribuyeron por igual en ambos grupos. Por todo ello parece lógico considerar la relación observada como circunstancial hasta no contar con otra información adicional en la literatura.

Al considerar el conjunto de pacientes aleatorizados y su asignación a cada una de las dos técnicas comparadas se observó una distribución homogénea de forma global (91 y 97 casos por técnica asignada) y en cada uno de los centros. Ambos grupos fueron comparables en: indicaciones de la CPRE, características basales generales, niveles analíticos previos a la intervención, situación de la papila duodenal, endoscopios y dispositivos de cateterización utilizados durante la CPRE, técnicas terapéuticas básicas y avanzadas, inyección de contraste en el conducto pancreático, hallazgos colangio y pancreatográficos, medicación usada durante la anestesia, comportamiento del paciente y complicaciones de la sedación, número de endoscopistas y grado de participación de residentes. Únicamente se observaron dos diferencias, que se comentan a continuación. Por un lado, hubo un mayor uso de guía metálica en el conducto pancreático en los pacientes asignados a la técnica doble guía, en lógica relación con la técnica utilizada. Algunos autores han apuntado al riesgo que podría acarrear el uso de guías metálicas<sup>103</sup><sup>104</sup>, pero no existe evidencia de que la simple introducción de una guía en el conducto pancreático se asocie a un mayor riesgo de pancreatitis<sup>73</sup>, ni tampoco de perforación<sup>18</sup>. Los resultados ya comentados con respecto a la incidencia de complicaciones sustentan esta afirmación. La otra diferencia que se observó fue que, aunque el porcentaje de casos en los que se inyectó contraste en el conducto pancreático fue similar en ambas técnicas, en el grupo técnica estándar la causa fue primordialmente accidental, mientras que en el grupo técnica doble guía se llevó a cabo como método de ayuda de la propia técnica. Como ya se ha comentado previamente es la propia inyección de contraste, independientemente de su motivo, la que presenta una relación con el aumento de pancreatitis post-CPRE<sup>11</sup><sup>19-23</sup>. En todo caso, en nuestro estudio no se pudo demostrar una asociación entre la inyección de contraste y el riesgo de pancreatitis.

Una de las críticas que se hizo al estudio previo de la TDG publicado por Maeda y col<sup>73</sup> fue el escaso porcentaje de procedimientos terapéuticos realizados y el reducido número de esfinterotomías biliares realizadas (menor del 10%)<sup>104</sup><sup>106</sup>. En dicho estudio el porcentaje de exploraciones terapéuticas fue del 42%, en contraste con las series internacionales (51,7%<sup>20</sup>, 55%<sup>22</sup>, 68%<sup>23</sup>). En el presente trabajo el porcentaje de procedimientos terapéuticos en los casos aleatorizados estuvo en torno al 70% y el porcentaje de esfinterotomías biliares fue del 71%. Estos datos vienen a demostrar que la



población aleatorizada fue equiparable a la descrita en las series internacionales de CPRE.

Dado el carácter multicéntrico de este estudio y la participación de gran número de endoscopistas fue de vital importancia establecer una clara e inequívoca definición de qué se debía entender por intento de cateterización, con el fin de reducir en lo posible los sesgos inter-explorador. Hasta ahora se han usado como criterios de dificultad tanto el número de intentos<sup>11 20 21 32 33 63</sup> como el tiempo de cateterización<sup>62-64 73</sup>, pero solo el primer grupo de estudios han puesto en relación la dificultad con el riesgo de complicaciones<sup>11 20 21 32 33</sup>. Esa fue la razón de elegir una definición basada en el número de intentos en el presente estudio como justificación para el uso de una técnica alternativa. A la vista de los resultados obtenidos se puede afirmar que se ha sustentado dicha relación entre dificultad y riesgo de complicaciones.

Existieron varias limitaciones importantes en el presente estudio. En primer lugar, los dos métodos comparados no se pudieron evaluar de forma ciega. Desafortunadamente este condicionante es frecuente en la investigación en endoscopia digestiva, dada la propia naturaleza de las exploraciones. Además, no se pudieron reclutar suficientes sujetos para lograr el número deseado de pacientes aleatorizados (262). Una de las razones fue que la estimación inicial de la tasa de aleatorización (45%) basada en estudios previos prospectivos<sup>21 32 33</sup> se vio reducida a la mitad (22%). Una de las posibles causas de este error de estimación podría ser el uso de una definición estricta de intento de cateterización, en contraste con estudios previos que usaron definiciones menos rigurosas<sup>11 21 32</sup>, y que podría haber justificado un menor porcentaje final de pacientes que superasen los 5 intentos de cateterización en el presente estudio. La menor cifra de pacientes aleatorizados ha reducido la potencia estadística y no se puede descartar que la ausencia de diferencias significativas en la eficacia y seguridad entre ambas técnicas se deba a dicha circunstancia. Posiblemente futuros estudios con mayor número de pacientes puedan aclarar esta cuestión. A pesar de estas limitaciones, los resultados de esta tesis se ven fortalecidos por una serie de condiciones si se comparan con el único estudio precedente de similares características<sup>73</sup>. Cabe destacar las siguientes: el carácter multicéntrico del presente estudio; una cifra de pacientes

aleatorizados cercana a 200; una recogida sistemática de complicaciones sin excluir formas leves de pancreatitis; un seguimiento a medio plazo de los pacientes para evitar la pérdida de complicaciones tardías; una omisión de factores de confusión como la inyección sistemática de contraste en el conducto pancreático en uno de los grupos comparados o el uso de sustancias farmacológicas con intención profiláctica; una selección de pacientes con alto porcentaje de indicación terapéutica; un registro sistemático de la participación de residentes así como de todas las técnicas endoscópicas asociadas a riesgo de complicaciones.

En resumen, el presente estudio analiza de forma exhaustiva la técnica de doble guía en casos seleccionados de dificultad de cateterización de forma controlada y aleatorizada en un ámbito multicéntrico. Los resultados indican que la técnica de doble guía es una técnica de rescate válida para casos de difícil cateterización, practicable por un endoscopista con experiencia en CPRE, pero cuya eficacia no es superior a la de la técnica estándar e incluso podría ser menor, con la única ventaja de que podría asociarse a un menor riesgo de hemorragia digestiva. Probablemente existe una subpoblación de casos de cateterización compleja con variaciones anatómicas que hacen que la técnica de doble guía no pueda incrementar la capacidad de cateterización, haciendo recomendable un abordaje más agresivo y precoz con otras técnicas como el precorte<sup>61 62-64</sup>. Del mismo modo, el uso de la técnica doble guía debiera tal vez quedar limitado a aquellos casos en los que existiese una predominancia de cateterización del conducto pancreático, como ya ha sido apuntado por otros autores<sup>92</sup>. Esta aplicación limitada debería evaluarse en el seno de un futuro estudio prospectivo especialmente diseñado para tal fin. Como también se ha puesto de manifiesto en esta tesis, la dificultad de cateterización es un elemento vinculado a un mayor riesgo de pancreatitis post-CPRE, y por tanto la búsqueda de métodos alternativos de cateterización que aúnen un aceptable perfil de seguridad y un fácil empleo en la práctica habitual debe ser una de las prioridades en la futura investigación clínica de la CPRE.

Este estudio ha sido realizado gracias a la colaboración de seis centros españoles y de un gran número de profesionales. A pesar de las limitaciones ya descritas, los resultados generales y específicos de la presente tesis pueden ser aplicables en el ámbito general de la CPRE en nuestro país. Estos resultados ponen de manifiesto que la práctica de la esta exploración endoscópica en España es comparable en cuanto a eficacia y seguridad a otros países occidentales como EE.UU. o Italia. Por el volumen de pacientes y las características del mismo, el presente estudio supone un hito en la investigación clínica española en el campo de la CPRE.

## **VI. CONCLUSIONES**

De los resultados de la presente tesis doctoral se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- 1. La Colangio-Pancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) es una técnica endoscópica de gran utilidad en la práctica clínica para abordar patología bilio-pancreática, con una aplicación fundamentalmente terapéutica. Esta técnica ha alcanzado un nivel de desarrollo en España equiparable en términos generales al de otros países occidentales, tanto en eficacia como en seguridad.**
- 2. La técnica de doble guía es una técnica alternativa accesible para la mayoría de los endoscopistas en los casos seleccionados de CPRE con difícil cateterización. Sin embargo, esta técnica no ha demostrado superar en eficacia de cateterización a la técnica estándar.**
- 3. En los casos de difícil cateterización la técnica estándar se asocia a un mayor riesgo de hemorragia digestiva post-CPRE.**
- 4. No existe una adecuada correlación entre el número de intentos de cateterización y el tiempo transcurrido durante la misma.**

- 5. La dificultad en la cateterización de la vía biliar (> 5 intentos), el uso de la técnica de precorte, el antecedente de pancreatitis aguda de repetición o sospecha de disfunción del esfínter de Oddi y la ausencia de ictericia previa son factores de riesgo para desarrollar pancreatitis en el conjunto de pacientes sometidos a una CPRE.**
  
- 6. La dificultad de cateterización se asocia a una mayor frecuencia en el uso de la técnica de precorte, y ambos son factores independientes de riesgo para pancreatitis post-CPRE.**
  
- 7. La participación de residentes en la cateterización inicial de la papila se asocia a un mayor riesgo de superar 5 intentos cateterización y un mayor riesgo de perforación intestinal. No se demostró que dicha participación se asocie a un mayor riesgo de cateterización fallida ni de pancreatitis post-CPRE.**



CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**00 VISITA BASAL**

Fecha        
Día Mes Año

**A. ANTECEDENTES PERSONALES**

**Fecha de nacimiento**

**Edad**

Día Mes Año

años

- Sexo  <sub>1</sub> Hombre  <sub>0</sub> Mujer
- Fumador  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- HTA  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- DM  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- ¿Recibe tratamiento antiagregante?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- ¿Recibe tratamiento anticoagulante?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- ¿Es un paciente con cirrosis hepática?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - En caso afirmativo: Estadio Child-Pugh   Estadio MELD
- ¿Ha sido sometido a trasplante hepático?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - Fecha del trasplante        
Día Mes Año
- ¿Colecistectomía previa?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - Fecha de la colecistectomía        
Día Mes Año
- ¿Cirugía gástrica previa?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - Billroth I  Billroth II  Otra \_\_\_\_\_
- ¿Pancreatitis aguda previa?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - Etiología:  <sub>1</sub> Biliar  
 <sub>2</sub> Enólica  
 <sub>3</sub> Otra \_\_\_\_\_
  - ¿Fecha último episodio?        
Día Mes Año

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**00 VISITA BASAL**

- ¿Pancreatitis crónica? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - Etiología: <sub>1</sub> Biliar
    - <sub>2</sub> Enólica
    - Otra \_\_\_\_\_
  
- ¿Ha sido sometido en alguna ocasión a CPRE? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - ¿Fecha último episodio?    |   |   

Día      Mes      Año
  - ¿Presentó alguna complicación relacionada con la CPRE? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
    - Tipo: <sub>1</sub> Pancreatitis
    - <sub>2</sub> Hemorragia
    - <sub>3</sub> Otra \_\_\_\_\_

**B. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

- ¿Se encuentra en un episodio de pancreatitis aguda? \* <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
 

Valor Ranson al ingreso	Valor Ranson a las 48 horas
<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
  
- ¿Se encuentra en un episodio de colangitis aguda? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Presenta ictericia clínicamente significativa? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Presenta trombopenia (< 100,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>)? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Presenta coagulopatía (Actividad de protombina < 70% o INR > 1.30)? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- En caso de tomar habitualmente antiagregación ...
  - ¿Suspendió la antiagregación? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - ¿Cuantos días antes de la CPRE?   días
  
- En caso de tomar habitualmente medicación anticoagulante ...
  - ¿Presenta INR normalizado antes de la CPRE? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No



CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**00 VISITA BASAL**

**C. INDICACIONES DE LA CPRE**

1. ¿Indicación diagnóstica? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No

*Indicar una sola opción de las posibles*

- 1.1 Colestasis no filiada
- 1.2 Pancreatitis recurrente no filiada
- 1.3 Sospecha de neoplasia pancreática
- 1.4 Sospecha de neoplasia biliar
- 1.5 Sospecha de disfunción del esfínter de Oddi
- 1.6 Sospecha de estenosis biliar benigna
- 1.7 Sospecha de quiste biliar
- 1.8 Otras \_\_\_\_\_

2. ¿Indicación terapéutica? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No

*Indicar una sola opción de las posibles*

- 2.1 Coledocolitiasis
- 2.3 Pancreatitis biliar grave
- 2.4 Colangitis aguda
- 2.5 Disfunción del esfínter de Oddi conocida
- 2.6 Estenosis biliar filiada 
  - Benigna  Maligna
- 2.7 Estenosis pancreática filiada 
  - Benigna  Maligna
- 2.8 Quiste biliar
- 2.9 Ampuloma
- 2.10 Fístula biliar
- 2.10 Recambio de prótesis biliar
- 2.12 Otras \_\_\_\_\_

**¡IMPORTANTE!**  
EN ESTE MOMENTO SE DEBE PRESENTAR EL  
CONSENTIMIENTO INFORMADO AL PACIENTE

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**00 VISITA BASAL**

**TEST DE RECLUTAMIENTO**

**IMPRESINDIBLE. COMPLETAR Y ESTABLECER LA INCLUSIÓN O EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO ANTES DE CONTINUAR ADELANTE**

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ¿Esfinterotomía biliar o pancreática previa? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Uso de prótesis biliar o pancreática hace < 6 meses? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Dilatación neumática previa de la papila? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Derivación bilio-digestiva? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Antecedente de Páncreas divisum? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Ha sido incluido previamente en este estudio? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Embarazo o lactancia activa? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Test de embarazo negativo en < 50 años? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No

*¿Presenta el paciente algún criterio de exclusión? (puntuación ≥ 1)* <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No

Si la respuesta es Si, el paciente **HA SIDO EXCLUIDO** del estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ¿Se pretende cateterizar la vía biliar? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿El paciente es mayor de edad (18 años)? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿El paciente se encuentra ingresado en el propio centro? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Se ha obtenido consentimiento informado? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No

*¿Incumple el paciente algún criterio de inclusión? (puntuación < 3)* <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No

Si la respuesta es Si, el paciente **NO HA SIDO INCLUIDO** en el estudio.

**SI EL PACIENTE HA SIDO EXCLUIDO O NO HA SIDO INCLUIDO EN EL ESTUDIO, NO SE PROSIGUE CON LA RECOGIDA DE DATOS. LAS HOJAS DE INFORMACIÓN RELLENADAS, INCLUIDA ESTA, SE AGRUPARÁN Y SE MANDARÁN AL CENTRO COORDINADOR (VER PRE-CUADERNILLO)**

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**01 PRE-CPRE**

Fecha          
Día Mes Año

Esta parte se debe rellenar ANTES DE INICIAR LA EXPLORACIÓN

**D. VALORES ANALÍTICOS BASALES**

Hemoglobina <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g/dL	Amilasa <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> U/L	ALT <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> U/L
AST <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> U/L	GGT <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> U/L	Bilirrubina <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL
Fosfatasa Alcalina <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> U/L	C.A. 19.9 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> U/mL	

**E. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS PREVIOS**

Técnica radiológica y fecha	Colelitiasis	Coledocolitiasis
Ecografía <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Colangio-RMN <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Ecoendoscopia <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
TAC <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Ecografía-HIDA <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Otras <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

**Diámetro calculado del colédoco**

- Ecografía  mm
- Colangio-RMN  mm
- Ecoendoscopia  mm
- Otras   mm

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**02 EXPLORACIÓN CPRE** Fecha       = DIA D  
Día Mes Año

Esta parte se debe rellenar AL TERMINAR LA CPRE

**A. DATOS AUXILIARES**

Hora de inicio de la exploración (en escala de 24 horas)  :   
Hora Minuto

Endoscopistas participantes (INICIALES):

01 02 03 04

- ¿Participa un residente o rotante? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Inicia el residente/rotante la cateterización de la papila? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Participa un anestesista en la exploración? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No

**Fármacos usados en la sedación profunda:**

- Meperidina <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- Midazolam <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- Propofol <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- Ketamina <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- Fentanilo <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- Buscapina <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No

Otros \_\_\_\_\_

- ¿Se administra profilaxis antibiótica? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- Tipo de endoscopio: <sub>1</sub> Olympus TJF 160R <sub>4</sub> Olympus TJF 130R  
<sub>2</sub> Olympus TJF 145R <sub>5</sub> Olympus JF V2  
<sub>3</sub> Olympus TJF 140R <sub>6</sub> Fujinon ED 250 XT  
 Otro \_\_\_\_\_

- Tipo de dispositivo de cateterización usado: <sub>1</sub> Esfinterotomo Olympus 35 GW  
<sub>2</sub> Esfinterotomo Boston Ultratome XL  
<sub>3</sub> Catéter Boston Microinvasive Tandem XL  
<sub>4</sub> Otro \_\_\_\_\_

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**02 EXPLORACIÓN CPRE**

- Tipo de guía usada en la vía biliar:  1 Boston JagWire 0,035''  
 2 Boston JagWire 0,025''  
 3 Otra \_\_\_\_\_
- Tipo de guía usada en la vía pancreática:  1 Boston JagWire 0,035''  
 2 Boston JagWire 0,025''  
 3 Otra \_\_\_\_\_

**B. CATETERIZACIÓN**

- ¿Se cateteriza de la vía biliar en ≤ 5 intentos?  1 Si  0 No
- Si la respuesta es Si, pasar a la sección (I) NO ALEATORIZACIÓN
- Si la respuesta es No, pasar a la sección (II) ALEATORIZACIÓN

**(I) NO ALEATORIZACIÓN**

- Número total de intentos hasta lograr la cateterización  (1-5)
- Tiempo TOTAL de cateterización (RELOJ 1)   Minutos
- Hora a la que se finaliza la exploración (en escala de 24 horas)  :   
Hora Minuto
- Tiempo TOTAL de la exploración (Hora inicio-Hora final)   Minutos

**FIN DE SECCIÓN.**  
 Pasar a DETALLES DE LA EXPLORACION

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**02 EXPLORACIÓN CPRE**

**(II) ALEATORIZACIÓN**

- Sobrepasados los 5 intentos de cateterización sin éxito, ¿se aleatoriza al paciente? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Sí, ¿a que grupo es asignado?  A  B
  - Si la respuesta es No, explicar el motivo:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**GRUPO A TÉCNICA ESTÁNDAR** Marcar si es incluido en este Grupo

- ¿Se inserta la guía en el conducto pancreático accidentalmente? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Se logra cateterizar la vía biliar? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es No, pasar a sección FRACASO
  - Si la respuesta es Si, siga leyendo
- ¿Se logra cateterizar la vía biliar en ≤ 15 intentos? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es No, pasar a sección FRACASO
  - Si la respuesta es Si, continuar leyendo
- Número total de intentos hasta lograr la cateterización   (6-15)
- Tiempo TOTAL de cateterización (RELOJ 1)     Minutos
- Tiempo de cateterización POST-ALEATORIZACIÓN (RELOJ 2)     Minutos
- Hora a la que se finaliza la exploración (en escala de 24 horas)   :  

Hora      Minuto
- Tiempo TOTAL de la exploración (Hora inicio-Hora final)     Minutos

FIN DE SECCIÓN.  
Pasará a DETALLES DE LA EXPLORACION

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**02 EXPLORACIÓN CPRE**

**GRUPO B TÉCNICA DOBLE GUIA** Marcar si es incluido en este Grupo

- ¿Se inserta la guía en el conducto pancreático previamente? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Se logra cateterizar la vía biliar? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es No, pasar a sección FRACASO
  - Si la respuesta es Si, siga leyendo
- ¿Se logra cateterizar la vía biliar en ≤ 15 intentos? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es No, pasar a sección FRACASO
  - Si la respuesta es Si, continuar leyendo
- ¿Se cateteriza la vía biliar sin colocar previamente una guía en el conducto pancreático? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Si, se trata de un **EXITO CASUAL**. Marque el casillero
- Número total de intentos hasta lograr la cateterización   (6-15)
- Tiempo TOTAL de cateterización (RELOJ 1)    Minutos
- Tiempo de cateterización POST-ALEATORIZACIÓN (RELOJ 2)    Minutos
- Hora a la que se finaliza la exploración (en escala de 24 horas)   :  

Hora      Minuto
- Tiempo TOTAL de la exploración (Hora inicio-Hora final)     Minutos

FIN DE SECCIÓN.  
 Pasar a DETALLES DE LA EXPLORACION



CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**02 EXPLORACIÓN CPRE**

**SECCIÓN FRACASO**

(VALIDA PARA GRUPO A Y GRUPO B)

- Hora a la que se finaliza la exploración (en escala de 24 horas)  :   
Hora Minuto
- Tiempo total de la exploración (Hora inicio-Hora final)  Minutos
- Número total de intentos de cateterización  (>15)
- ¿Se utilizan otras técnicas alternativas? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Sí, marcar la/s utilizada/s
    - 1. Continuación de la técnica estándar
    - 2. Precut
    - 3. Dilatación de la papila
    - 4. Rendez-vous
    - 5. Otra \_\_\_\_\_
- ¿Se logra cateterizar la vía biliar? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es No, se trata de un **FRACASO TOTAL**. Marque el casillero
  - Ir a DETALLES DE LA EXPLORACION.
  - Si la respuesta es Sí, se trata de un **FRACASO PARCIAL**. Marque el casillero  y siga leyendo...
- Tiempo de cateterización TOTAL (reloj 1)  Minutos
- Tiempo de cateterización POST-RANDOMIZACIÓN (reloj 2)  Minutos
- De las técnicas de cateterización que se hayan podido marcar, si con alguna de ellas se ha logrado la cateterización, encierre en un círculo la opción de forma que quede así:  ó
- 1. Continuación de la técnica estándar
- 2. Precut
- 3. Dilatación de la papila
- 4. Rendez-vous
- 5. Otra \_\_\_\_\_

FIN DE SECCIÓN.  
 Pasar a DETALLES DE LA EXPLORACION



CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**02 EXPLORACIÓN CPRE**

**C. DETALLES DE LA EXPLORACIÓN**

- **Situación de papila duodenal:**  <sub>1</sub> Normal (No divertículos)  
 <sub>2</sub> Peridiverticular (adyacente a divertículo)  
 <sub>3</sub> Yuxtadiverticular (en el borde del divertículo)  
 <sub>4</sub> Intradiverticular (dentro del divertículo)

**1. HALLAZGOS COLANGIOGRÁFICOS:**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No

Diámetro máximo del colédoco expresado en mm    mm

\*Importante: Realizar *conversión de magnificación radiológica* y escribir **sin decimales**.

- 1.1. Dilatación de la vía biliar extrahepática  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- 1.2. Dilatación de la vía biliar intrahepática  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- 1.3. Coledocolitiasis  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- 1.4. Colelitiasis  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- 1.5. Fístula biliar  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- 1.6. Quiste biliar  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- 1.7. Estenosis vía biliar extrahepática  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No  
 Benigna  Maligna
- 1.8. Estenosis vía biliar intrahepática  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No  
 Benigna  Maligna
- 1.9. Otro \_\_\_\_\_

**2. HALLAZGOS PANCREATOGRÁFICOS:**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No

Diámetro máximo del conducto de Wirsung expresado en mm

\*Importante: Realizar *conversión de magnificación radiológica* y escribir **sin decimales**.

- 2.1. Dilatación del conducto de Wirsung  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- 2.2. Litiasis pancreática  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- 2.3. Páncreas divisum  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- 2.4. Fístula pancreática  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- 2.5. Estenosis del conducto de Wirsung  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No  
 Benigna  Maligna
- 2.6. Otro \_\_\_\_\_

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**02 EXPLORACIÓN CPRE**

**3. TÉCNICAS TERAPEÚTICAS**

- ¿Se realiza **ESFINTEROTOMÍA BILIAR**?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- Si la respuesta es Si, ¿presenta sangrado significativo?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- ¿Se usa algún método hemostático?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No

- Indicar cual/es  Inyección de adrenalina
- Irrigación con adrenalina
- Presión mecánica
- Otra \_\_\_\_\_

- ¿Se realiza **INTENTO DE EXTRACCIÓN DE CÁLCULOS**?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- ¿Se objetiva la salida de material litiasico a través de la papila?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- Si la respuesta es Si, ¿se consigue su extracción completa? \*  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No

\*Desde el punto de vista del control radiológico colangiográfico

- ¿Qué métodos se utilizan?  Balón neumático (Fogarty)
- Cesta metálica
- Litotriptor mecánico intraductal
- Litotricia extracorporea
- Otra \_\_\_\_\_

**4. PRÓTESIS**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No

- ¿**COLOCACIÓN DE PRÓTESIS BILIAR**?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- Si la respuesta es Si, ¿de que tipo?  Plástica  Metálica
- Describir las características: Longitud     cm. Diámetro     French

- ¿**COLOCACIÓN DE PRÓTESIS PANCREÁTICA**?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- Si la respuesta es Si, ¿de que tipo?  Plástica  Metálica
- Describir las características: Longitud     cm. Diámetro     French

- ¿**RETIRADA DE PRÓTESIS BILIAR**?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- Si la respuesta es Si, ¿de que tipo?  Plástica  Metálica
- Describir las características: Longitud     cm. Diámetro     French

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**02 EXPLORACIÓN CPRE**

- **¿RETIRADA DE PRÓTESIS PANCREÁTICA?**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Si, **¿de que tipo?**  Plástica  Metálica
  - Describir las características: Longitud     **cm.** Diámetro     **French**
- Si la respuesta ha sido afirmativa en los apartados de colocación y retirada de prótesis, **¿Se ha RECAMBIADO UNA PRÓTESIS POR OTRA?**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No

**5. TÉCNICAS ESPECIALES**

- **¿Se realiza PRE-CUT?**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Si, **¿presenta sangrado significativo?**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
    - **¿Se usa algún método hemostático?**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
      - ◆ Indicar cual/es  Inyección de adrenalina
      - Irrigación con adrenalina
      - Presión mecánica
      - Otra \_\_\_\_\_
  - **¿Se coloca prótesis pancreática plástica?**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
    - Si la respuesta es Sí, rellenar los detalles de la prótesis en el apartado PRÓTESIS que aparece arriba.
- **¿Se realiza MANOMETRÍA?**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Sí, describir de qué ESFINTER/ES y cuales son las presiones basales medidas:
    - Biliar Presión basal     **mm Hg.**
    - Pancreático Presión basal     **mm Hg.**
  - **¿Se coloca prótesis pancreática plástica?**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
    - Si la respuesta es Sí, rellenar los detalles de la prótesis en el apartado PRÓTESIS que aparece arriba.
- **¿Se realiza DILATACIÓN NEUMÁTICA DE LA PAPILA?**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- **¿Se realiza CEPILLADO PARA CITOLOGÍA?**  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Si, **¿en qué localización?**  Biliar  Pancreática

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

03 **EXPLORACIÓN CPRE**

- ¿Se realiza **TOMA DE BIOPSIAS**?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Sí, ¿en qué localización?  Biliar  
 Pancreática
  
- ¿Se realiza **DILATACIÓN DEL ÁRBOL BILIO-PANCREÁTICO**?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Sí, ¿en qué localización?  Biliar  
 Pancreática
    - Si la respuesta es Biliar, ¿en qué localización?  Extrahepática  
 Intrahepática
  - Tipo de dilatador usado:  Rígido  
 Neumático
  
- ¿Se realiza **ESFINTEROTOMÍA PANCREÁTICA**?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Sí, ¿presenta sangrado significativo?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - ¿Se usa algún método hemostático?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
    - ◆ Indicar cual/es:  Inyección de adrenalina  
 Irrigación con adrenalina  
 Presión mecánica  
 Otra \_\_\_\_\_
  
- ¿Se realiza **ESFINTEROTOMÍA DE LA PAPILA MENOR**?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Sí, ¿presenta sangrado significativo?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
  - ¿Se usa algún método hemostático?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
    - ◆ Indicar cual/es:  Inyección de adrenalina  
 Irrigación con adrenalina  
 Presión mecánica  
 Otra \_\_\_\_\_
  - ¿Se coloca prótesis pancreática plástica?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
    - \*Si la respuesta es Sí, rellenar los detalles de la prótesis en el apartado PRÓTESIS que aparece más arriba
  
- ¿Se utiliza método de **RENDEZ-VOUS** de cateterización biliar?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No
- ¿Se utiliza método de **DRENAJE NASO-BILIAR**?  <sub>1</sub> Si  <sub>0</sub> No

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**02 EXPLORACIÓN CPRE**

**D. INCIDENCIAS EN LA EXPLORACIÓN**

- ¿Se inyecta contraste en el conducto pancreático? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Sí, ¿cual es el motivo?  Accidental
    - Estudio específico de la anatomía pancreática
    - Ayuda en la técnica de la doble guía
    - Otra \_\_\_\_\_
  
- ¿Inyección intramural de contraste? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- ¿Se logra un correcto drenaje biliar? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
- Como catalogaría el comportamiento y colaboración del paciente (1-3): <sub>1</sub> Bueno
  - <sub>2</sub> Regular
  - <sub>3</sub> Malo
  
- ¿Aparecen complicaciones relacionadas con la sedación? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Sí, indicar cual/es(1-3):
    - <sub>1</sub> Hipoxia
    - <sub>2</sub> Bradicardia
    - <sub>3</sub> Reacción alérgica. (Fármaco sospechoso: \_\_\_\_\_)
    - <sub>4</sub> Otra \_\_\_\_\_
  
- ¿Se ha usado algún fármaco para reducir el riesgo de pancreatitis? <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No
  - Si la respuesta es Sí, el paciente **DEBE SER EXCLUIDO DEL ESTUDIO**

**NOTAS**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

03 **VISITA SEGUIMIENTO PRECOZ** Fecha        
 Día Mes Año

Esta parte se debe rellenar AL ALTA HOSPITALARIA.

Recoger los siguientes **datos analíticos a las 24 HORAS:**

Amilasa Día D+1

Hemoglobina Día D+1

g/dL

- Fecha de alta        
 Día Mes Año
- Tiempo total de ingreso desde la realización de la CPRE   días
- ¿Se realiza colecistectomía durante el ingreso?  Si  No
- ¿Presenta algún tipo de complicación relacionada con la CPRE?  Si  No
  - Si la respuesta es No, pasar a la sección VISITA SEGUIMIENTO TARDIO.
  - Si la respuesta es Si, detallar la/s complicación/es que presenta el paciente:

**COMPLICACIONES**

1. **Pancreatitis post-CPRE**  Si  No
  - Tiempo desde la CPRE:   horas  Precoz ( $\leq 48h$ )  Tardía ( $>48h$ )
  - Grado (Criterios de Cotton)
    - Leve  Moderada  Grave
  - Tiempo extra de ingreso requerido por dicha complicación   días
2. **Hemorragia post-CPRE**  Si  No
  - Tiempo desde la CPRE:   horas  Precoz ( $\leq 48h$ )  Tardía ( $>48h$ )
  - Grado (Criterios de Cotton)
    - Leve  Moderada  Grave
  - ¿Requiere transfusión sanguínea?  Si  No
    - Número de concentrados trasfundidos   concentrados
  - ¿Requiere terapia endoscópica?  Si  No
  - ¿Requiere embolización arterial?  Si  No
  - ¿Requiere Cirugía urgente?  Si  No
  - Tiempo extra de ingreso requerido por dicha complicación   días

CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**03 VISITA SEGUIMIENTO PRECOZ**

3. Colangitis post-CPRE <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No  
 • Tiempo desde la CPRE:   horas  Precoz ( $\leq 48h$ )  Tardía ( $>48h$ )

• **Grado (Criterios de Cotton)**  
 Leve  Moderada  Grave

• **Tiempo extra de ingreso requerido por dicha complicación**   días

4. Perforación intestinal <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No

• **Grado (Criterios de Cotton)**  
 Leve  Moderada  Grave

• **¿Requiere Cirugía urgente?** <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No

• **Tiempo extra de ingreso requerido por dicha complicación**   días

5. Muerte

• **¿Fallece el paciente?** <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No

➢ Si la respuesta es No, pasar a la sección **VISITA SEGUIMIENTO TARDIO**.

• Tiempo desde la CPRE:   días  Precoz ( $\leq 7d$ )  Tardía ( $>7d$ )

• **¿La muerte está relacionada con alguna complicación de la CPRE?** <sub>1</sub> Si <sub>0</sub> No

Describir las causas del fallecimiento:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6. Otra complicación: \_\_\_\_\_

• **Tiempo extra de ingreso requerido por dicha complicación**   días



CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**04 VISITA SEGUIMIENTO TARDÍO** Fecha        
Día Mes Año

Esta parte se debe rellenar **EN EL DÍA +30 DE LA EXPLORACIÓN**

Situación actual:

Domicilio sin incidencias     Ingresado     Fallecimiento     Desconocido

- ¿Presentó recidiva de la patología que motivó la CPRE?    <sub>1</sub> Si    <sub>0</sub> No
- Si la respuesta es Si, ¿precisó ingreso?    <sub>1</sub> Si    <sub>0</sub> No
- ¿Ha precisado la realización de nueva CPRE?    <sub>1</sub> Si    <sub>0</sub> No
- ¿Ha precisado ingreso hospitalario por otro motivo?    <sub>1</sub> Si    <sub>0</sub> No

➤ Indicar brevemente el motivo y circunstancias:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**NOTAS**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



CODIGO DE PACIENTE       INICIALES

**05 SECCIÓN FIN DEL ESTUDIO**

Se debe rellenar esta Sección en TODO PACIENTE inicialmente incluido en el estudio.

- ¿Se realizó alguna trasgresión del protocolo?  Si  No

➤ Si la respuesta es Si, indicarla y explicar brevemente el motivo:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**NOTAS**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

UNA VEZ CONCLUIDA LA RECOGIDA DE DATOS EN ESTE CUADERNILLO, DESPEGARÁ LOS **ORIGINALES** NUMERADOS DEL 1 AL 19, LOS CUALES DEBERÁ ENVIAR DEBIDAMENTE GRAPADOS AL **CENTRO COORDINADOR DE PUERTA DE HIERRO**.

DEBERÁ MANTENER EN SU PODER EL **CUADERNILLO** CON LAS 2 PRIMERAS HOJAS NO AUTOCOPIATIVAS (PORTADA CON DATOS PERSONALES E INSTRUCCIONES) Y LAS **COPIAS** DE LAS HOJAS DE INFORMACIÓN RELLENADAS (PÁGINAS 1-19, INCLUSIVE)

**IMPORTANTE:** RELLENE TODAS LAS HOJAS CON N° PACIENTE E INICIALES

## 2. ANEXO 2. CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Hospital Universitario  
Puerta de Hierro



D<sup>a</sup> CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ, PRESIDENTA DEL COMITÉ ÉTICO DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA  
DE HIERRO DE MADRID

CERTIFICA

Que dicho Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

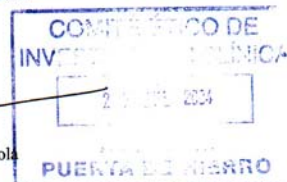
“USO DE LA TÉCNICA DE DOBLE GUÍA FRENTE A LA TÉCNICA ESTÁNDAR EN  
AQUELLOS CASOS DE DIFÍCIL CATETERIZACIÓN DE LA VÍA BILIAR MEDIANTE  
COLANGIO-PANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA. ENSAYO  
MULTICÉNTRICO CONTROLADO CON ASIGNACIÓN ALEATORIZADA  
ENCUBIERTA”

del que es Investigador el Dr. Luis Esteban Abreu García, considerando que su  
planteamiento es correcto desde el punto de vista metodológico y ético. Acta nº 191 de  
fecha 27/07/04

C.P.H. - 71

En Madrid, a 27 de julio de 2004

Fdo.: Cristina Avendaño Solá  
Presidenta C.E.I.C.



AREA VI  
C/ San Martín de Porres, 4  
28035 Madrid  
Tel.: 91 316 22 40 - 41  
Fax: 91 373 05 35

### **3. ANEXO 3. DECLARACIÓN DE HELSINKI**

Iniciada: 1964

17.C  
Original: Inglés

**DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL**

**Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos**

Adoptada por la  
18ª Asamblea Médica Mundial  
Helsinki, Finlandia, Junio 1964

y enmendada por la  
29ª Asamblea Médica Mundial  
Tokio, Japón, Octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial  
Venecia, Italia, Octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial  
Hong Kong, Septiembre 1989

48ª Asamblea General  
Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996

y la  
52ª Asamblea General  
Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM,  
Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM,  
Tokio 2004

**A. INTRODUCCION**

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".

4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.
8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.
9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

#### **B. PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA**

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.
11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.
12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la



investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.
15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsible para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.
17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.
19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.
21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.
22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsible e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede

obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.
24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.
25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.
26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

**C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA**

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.
29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.
31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.
32. Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

▲ ▲ ▲ ▲

#### **Nota de Clarificación del Párrafo 29 de la Declaración de Helsinki**

La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o;
- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.

Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.

#### **Nota de Clarificación del Párrafo 30 de la Declaración de Helsinki**

Por la presente, la AMM reafirma su posición de que es necesario durante el proceso de planificación del estudio identificar el acceso después del ensayo de los participantes en el estudio a procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos que han resultado beneficiosos en el estudio o el acceso a otra atención apropiada. Los arreglos para el acceso después del ensayo u otra atención deben ser descritos en el protocolo del estudio, de manera que el comité de revisión ética pueda considerar dichos arreglos durante su revisión.

▲ ▲ ▲ ▲



## **4. ANEXO 4. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

ESTUDIO "USO DE LA TÉCNICA DE DOBLE GUÍA FRENTE A LA TÉCNICA ESTÁNDAR EN AQUELLOS CASOS DE DIFÍCIL CATETERIZACIÓN DE LA VÍA BILIAR MEDIANTE COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO CONTROLADO CON ASIGNACIÓN ALEATORIZADA ENCUBIERTA" VERSIÓN 16/02/05

### **HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO.**

#### INFORMACIÓN GENERAL

Su médico le está invitando a participar en un estudio de investigación promovido por investigadores clínicos. Antes de iniciar cualquier procedimiento nos gustaría que se leyese esta información y la hoja de consentimiento, y si está de acuerdo, que firmase la última página.

#### OBJETIVO DEL ESTUDIO

Usted presenta una patología de la denominada vía biliar, que es el conducto de desembocadura que une el hígado y la vesícula biliar con el intestino delgado. Sus médicos han determinado la necesidad de realizar una exploración endoscópica denominada CPRE, cuyo propósito es la visualización de dicha vía biliar. Para ello se debe insertar un fino alambre especial a través de un orificio (papila duodenal) para alcanzar la mencionada vía biliar (Ese proceso se denomina CATETERIZACIÓN).

Esta es una prueba que no está exenta de complicaciones. Se ha observado que uno de los factores que se pueda asociar a complicaciones es que durante la exploración, y por razones no completamente aclaradas, el proceso de CATETERIZACIÓN sea complicado, exigiendo múltiples intentos de insertar el alambre metálico. En principio no se puede prever dicha dificultad en un paciente hasta que no se inicia la prueba.

Se ha publicado por parte de diferentes investigadores una técnica alternativa a la normal que podría ser de utilidad en esos casos difíciles, y que se llama TECNICA DE DOBLE GUÍA. Esta técnica se basa en introducir conjuntamente dos alambres, uno en el conducto del páncreas y otro en la vía biliar, objetivo final de la prueba. Hasta la fecha los datos publicados indican que esta técnica puede ser útil en esos casos difíciles y que no parece asociarse a mayor riesgo de complicaciones.

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Le planteamos la posibilidad de participar en este estudio, que se llevará a cabo en la propia sala de endoscopias donde se realiza la CPRE. Cada paciente será controlado y si superase un número de intentos límite que definan una CATETERIZACIÓN DIFÍCIL, se procedería mediante azar a establecer como se debe continuar:

- a) Mediante la técnica habitual con la que se había comenzado
- b) Mediante la técnica alternativa de DOBLE GUÍA

Ni el paciente ni los médicos que le hacen la prueba saben previamente a cual de los dos grupos podría usted ser asignado/a en caso de presentar una cierta dificultad para insertar un alambre en la vía biliar.



**ESTUDIO “USO DE LA TÉCNICA DE DOBLE GUÍA FRENTE A LA TÉCNICA ESTÁNDAR EN AQUELLOS CASOS DE DIFÍCIL CATETERIZACIÓN DE LA VÍA BILIAR MEDIANTE COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO CONTROLADO CON ASIGNACIÓN ALEATORIZADA ENCUBIERTA” VERSIÓN 16/02/05**

RIESGOS Y MOLESTIAS POTENCIALES

Se han publicado múltiples descripciones de esta técnica de DOBLE GUÍA, con aparentes buenos resultados en aquellos casos de DIFÍCIL CATETERIZACIÓN. De sus resultados se extrajeron las siguientes conclusiones:

- a) El éxito final con la TÉCNICA DE DOBLE GUÍA fue mayor en aquellos pacientes con dificultad especial para insertar un alambre en la vía biliar.
- b) El riesgo de complicaciones era similar tanto con una técnica como con otra

Algunos investigadores han postulado que el uso de un alambre en el páncreas podría tener un riesgo añadido de inflamación del páncreas. En los grandes estudios internacionales esto no ha sido demostrado.

BENEFICIOS ESPERADOS

Tanto si decide participar como si no usted va a recibir un tratamiento adecuado y según las pautas establecidas de la prueba. En caso de presentar una especial dificultad para insertar un alambre en la vía biliar usted podría beneficiarse de una nueva técnica que podría reducir el tiempo de la prueba y de los intentos necesarios para insertar el alambre en la vía biliar, si bien esto se determinará globalmente al analizar posteriormente los datos de los pacientes que participen en este estudio.

PARTICIPACIÓN Y RETIRADA DEL ESTUDIO

Su participación en este estudio es voluntaria y usted es libre de retirarse de él en cualquier momento, sin tener que dar razón o explicación alguna. La negativa a participar y la decisión de retirarse no influirán en modo alguno en la asistencia médica ni supondrá sanción alguna o pérdida de atención sanitaria. Su médico le proporcionará el tratamiento más oportuno para su enfermedad. Por otro lado, el médico endoscopista encargado de realizarle la prueba puede retirarle/a del estudio por motivos médicos en cualquier momento.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Toda la documentación del estudio se mantendrá con carácter estrictamente confidencial, y su médico la conservará en lugar seguro. Las Autoridades Sanitarias, los Comités Éticos de Investigación Clínica y los monitores pueden tener acceso a esta información. La confidencialidad se mantendrá en todo momento. Los datos recogidos se analizarán de forma anónima, utilizando medios electrónicos, de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de 1999. Los resultados del estudio se presentarán en reuniones y se publicarán en revistas científicas, pero su identidad se mantendrá siempre en el anonimato.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Este estudio y el consentimiento informado han sido aprobados por un Comité Ético de Investigación Clínica independiente. Si tiene alguna pregunta en relación con el estudio o con sus derechos como sujeto participante en una investigación, puede hacer todas las preguntas que crea necesarias al médico que le ha presentado este consentimiento informado.

**ESTUDIO “USO DE LA TÉCNICA DE DOBLE GUÍA FRENTE A LA TÉCNICA ESTÁNDAR EN AQUELLOS CASOS DE DIFÍCIL CATETERIZACIÓN DE LA VÍA BILIAR MEDIANTE COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO CONTROLADO CON ASIGNACIÓN ALEATORIZADA ENCUBIERTA” VERSIÓN 16/02/05**

DECLARACIONES Y FIRMAS

Nombre \_\_\_\_\_

Declaro que:

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer las preguntas deseadas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con (nombre del investigador) \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar ninguna explicación
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Y he expresado estar de acuerdo en participar en el estudio

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Firma del médico

Fecha \_\_\_\_\_

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente para consentir, ya sea por minoría de edad, incapacidad legal o incompetencia, con indicación del carácter con el que interviene (padre, madre, tutor,....)

\_\_\_\_\_  
Nombre

\_\_\_\_\_  
DNI

Fecha \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma

En calidad de \_\_\_\_\_ autorizo la participación en el estudio mencionado.

## 5. ANEXO 5. INFORMACIÓN DE CLINICALTRIALSGOV (V.O. EN INGLÉS)

ClinicalTrials.gov Fact Sheet

Página 1 de 2

**United States National Library of Medicine**  
National Institutes of Health

[Return to Web Version](#)

### **Fact Sheet** **ClinicalTrials.gov**

#### **What is *ClinicalTrials.gov*?**

*ClinicalTrials.gov* provides patients, family members, health care professionals, and members of the public easy access to information on clinical trials for a wide range of diseases and conditions. The U.S. National Institutes of Health (NIH), through its National Library of Medicine (NLM), has developed this site in collaboration with all NIH Institutes and the Food and Drug Administration (FDA).

#### **How do I find *ClinicalTrials.gov*?**

*ClinicalTrials.gov* is available on the World Wide Web from the NLM Home Page (<http://www.nlm.nih.gov/>) or directly at *ClinicalTrials.gov* (<http://clinicaltrials.gov/>).

#### **What information is in *ClinicalTrials.gov*?**

**Abstracts of Clinical Study Protocols** that include the following information:

- summary of the purpose of the study
- recruiting status
- criteria for patient participation
- location of the trial and specific contact information

**Additional Information** that may help a patient decide whether to consider a particular trial:

- research study design
- phase of the trial
- disease or condition and drug or therapy under study

**Links to Online Health Resources** that help place clinical trials in the context of patients' overall medical care, including MEDLINEplus and PubMed.

#### **Why has the National Institutes of Health (NIH) established *ClinicalTrials.gov*?**

The *ClinicalTrials.gov* information resource was initiated as a result of the Food and Drug Administration Modernization Act of November 1997. The legislation requires the Department of Health and Human Services, through the NIH, to establish a registry of clinical trials for both federally and privately funded trials "of experimental treatments for serious or life-threatening diseases or conditions."

#### **How are study protocols submitted to *ClinicalTrials.gov*?**

The FDA Guidance Document (March 2002) (<http://www.fda.gov/cder/guidance/4856fml.htm>) describes the submission criteria. The NLM has developed the Protocol Registration System (PRS), a Web-based tool for submitting information to *ClinicalTrials.gov*. Study sponsors or their representatives may register online to apply for a PRS account (<http://prsinfo.clinicaltrials.gov/>).

#### ***ClinicalTrials.gov* facts**

- Completely confidential. No registration or personal identification is required.
- Includes thousands of trials sponsored by the U.S. NIH, government agencies, the pharmaceutical industry, and universities, foundations and other organizations from around the world.
- Released February 29, 2000.

#### **Need more information?**

NLM's toll-free number is 1-888-FINDNLM (1-888-346-3656)  
NLM's e-mail address is [custserv@nlm.nih.gov](mailto:custserv@nlm.nih.gov)

#### **A complete list of NLM Fact Sheets is available at:**

(alphabetical list) <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/factsheets.html>  
(subject list): <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/factssubj.html>

**Or write to:**

<http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/clintrial.html>

01/01/2007

ClinicalTrials.gov Fact Sheet

Página 2 de 2

FACT SHEETS  
Office of Communications and Public Liaison  
National Library of Medicine  
8600 Rockville Pike  
Bethesda, Maryland 20894

Phone: (301) 496-6308  
Fax: (301) 496-4450  
email: [publicinfo@nlm.nih.gov](mailto:publicinfo@nlm.nih.gov)

**Last updated:** 15 December 2005  
**First published:** 26 March 2003  
**Metadata | Permanence level:** Permanent: Stable Content

Copyright, Privacy, Accessibility  
U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894  
National Institutes of Health, Health & Human Services

<http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/clintrial.html>

01/01/2007



## 6. ANEXO 6. DOCUMENTO DE REGISTRO DEL ESTUDIO EN CLINICALTRIALS.GOV (V.O. EN INGLÉS)

**ClinicalTrials.gov**  
Protocol Registration System



Protocol Registration Receipt  
2006-10-17

### Efficacy of Double Wire Technique in Difficult Cases of Common Bile Duct Cannulation in ERCP (UDOGUIA-04)

**This study is no longer recruiting patients.**

<b>Sponsors and Collaborators:</b>	Puerta de Hierro University Hospital Carlos III Health Institute
<b>Information provided by:</b>	Puerta de Hierro University Hospital
<b>ClinicalTrials.gov Identifier:</b>	NCT00270868

#### ► Purpose

The purpose of this study is to determine if the double guide wire technique is more effective than the conventional method in those cases of difficult selective biliary cannulation in the ERCP procedures.

Condition	Treatment or Intervention	Phase
Bile Duct Diseases	Procedure: Double guide wire technique Procedure: Standard bile duct cannulation	N/A

Study Type: Interventional  
Study Design: Treatment, Randomized, Single Blind, Active Control, Parallel Assignment, Safety/Efficacy Study

Official Title: Double Guide Wire Placement Compared With Conventional Method in Cases of Difficult Common Bile Duct Cannulation in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Procedures. A Controlled Multicentred Randomized Trial.

#### Further Study Details:

Primary Outcomes: Percentage of successful selective biliary cannulation  
Secondary Outcomes: Number of attempts and time of cannulation.; Morbimortality associated in both groups at hospital discharge and 4 weeks after ERCP procedure; Factors associated with successful cannulation for both techniques

Expected Total Enrollment: 1050

Study Start: 2004-11; Study Completion: 2006-12

Data Entry Closure: 2006-10

Complications associated with ERCP have been related with certain characteristics of the procedure. One is the number of attempts of selective biliary cannulation. Our hypothesis is that double guide wire placement could be a useful technique for selective biliary cannulation in those cases of difficult ERCP procedures, reducing the number of cannulation attempts and the complication associated with the procedure.

We are conducting a controlled prospective multicentre randomized study to compare the double guide wire technique with the conventional method in two groups previously randomized after presenting a difficult selective biliary cannulation under the conventional method. The study is carried out in six public Hospitals from Spain. Assignment is concealed to both groups, and the expected study period is 18 months for a number of randomized patients equal or over 262 (statistical power of 90% with an  $\alpha$ -error of 0.05, to detect a success rate of 74% in the group undergoing double guide wire technique against a success rate of 60% in the control group). The main outcome variables are successful selective biliary cannulation (primary outcome variable), number of attempts and morbimortality associated in both groups (secondary outcome variables).

### ► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years - N/A, Genders Eligible for Study: Both

#### Criteria

##### Inclusion Criteria:

- Age over 18 years
- Clinical and/or radiological suspicion of Bile Duct Diseases which require ERCP procedure with intention of selective biliary cannulation
- Patients must be admitted in the participant hospitals of the investigators units
- Written informed consent of the patient, relative or legal tutor

##### Exclusion Criteria:

- Previous biliary or pancreatic sphincterotomy
- Previous pneumatic dilatation of duodenal papilla
- Presence of biliary-digestive derivation
- Previous diagnosis or suspected pancreas divisum
- Use of any biliary or pancreatic stent in the last 6 months
- Use of any drug aimed to reduce post-ERCP pancreatitis
- Pregnancy or maternal feeding
- Previous inclusion in the study

### ► Location and Contact Information

Alberto Herreros de Tejada, MD 34-913445000 Ext. 5525,5401,5682

albertoherreros@yahoo.com

Fernando Garcia, MD 34-913445000 Ext. 5410 fgarcia.hpth@salud.madrid.org

**Spain, Asturias**

Central Hospital of Asturias, Oviedo, Asturias, 33006, Spain; Recruiting  
Gonzalo Diaz, MD, Principal Investigator

**Spain, León**

León Hospital, Leon, León, 24071, Spain; Recruiting  
Jesús Espinel, MD, Principal Investigator

**Spain, Madrid**

Puerta de Hierro University Hospital, Madrid, Madrid, 28035, Spain; Recruiting  
Alberto Herreros de Tejada, MD, Principal Investigator  
Alcorcón Hospital Foundation, Alcorcón, Madrid, 28922, Spain; Recruiting  
Guillermo Cacho, MD, Principal Investigator

**Spain, Navarra**

Navarra Hospital, Pamplona, Navarra, 31008, Spain; Not yet recruiting  
Javier Jiménez, MD, Principal Investigator

**Spain, Valencia**

La Fe University Hospital, Valencia, Valencia, 46009, Spain; Recruiting  
Virginia Pertejo, MD, Principal Investigator

Study chairs or principal investigators

Luis E Abreu, MD, Principal Investigator  
Puerta de Hierro University Hospital. Madrid Health Service, Spain

► **More Information**

Publications

Classen M, Demling L. [Endoscopic sphincterotomy of the papilla of Vater and extraction of stones from the choledochal duct (author's transl)] *Dtsch Med Wochenschr.* 1974 Mar 15;99(11):496-7. German. No abstract available. : 4835515

Cotton PB, Chung SC, Davis WZ, Gibson RM, Ransohoff DF, Strasberg SM. Issues in cholecystectomy and management of duct stones. *Am J Gastroenterol.* 1994 Aug;89(8 Suppl):S169-76. Review. No abstract available. : 8048408

Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut.* 1994 Apr;35(4):467-70. : 7513672

Sherman S, Lehman GA. Endoscopic therapy of pancreatic disease. *Gastroenterologist.* 1997 Dec;5(4):262-77. Review. : 9436003

Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991 May-Jun;37(3):383-93. Review. : 2070995

Freeman ML. Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Rev Gastroenterol Disord.* 2002 Fall;2(4):147-68. Review. : 12481167

Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996 Sep 26;335(13):909-18. : 8782497

Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP. Risk



factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2001 Oct;54(4):425-34. : 11577302

Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, De Bernardin M, Ederle A, Fina P, Fratton A. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 1998 Jul;48(1):1-10. : 9684657

Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002 Nov;56(5):652-6. : 12397271

Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001 Feb;96(2):417-23. : 11232684

Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy.* 2003 Oct;35(10):830-4. : 14551860

Friedland S, Soetikno RM, Vandervoort J, Montes H, Tham T, Carr-Locke DL. Bedside scoring system to predict the risk of developing pancreatitis following ERCP. *Endoscopy.* 2002 Jun;34(6):483-8. : 12048633

Slivka A. A new technique to assist in bile duct cannulation. *Gastrointest Endosc.* 1996 Nov;44(5):636. No abstract available. : 8934189

Dumonceau JM, Deviere J, Cremer M. A new method of achieving deep cannulation of the common bile duct during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy.* 1998 Sep;30(7):S80. No abstract available. : 9826155

Study ID Numbers PI 04/1942  
NLM Identifier NCT00270868  
Health Authority: Spain: Spanish Agency of Medicines



## **7. ANEXO 7. CARTA DE SHIGENOBU MAEDA** **(V.O. EN INGLÉS)**

August, 21, 2006

Alberto Herreros de Tejada, MD  
Servicio de Gastroenterología  
Hospital U. Puerta de Hierro  
San Martín de Porres 4  
28035 Madrid  
Spain

Dear Dr. Herreros de Tejada

Thank you for your letter of July 31. This is the reply letter to yours.

In our study, "above moderate" means both moderate and severe grades in the Cotton's classification.

As you pointed out, there was statistical significance in the level of serum amylase after ERCP between the conventional method and the pre-insertion method. According to this result, it is reasonable for you to consider that there may be few "mild" pancreatitis in our study. However, there were not any case of moderate and severe pancreatitis in our study, and this is what we mean that we did not observe any "above moderate" pancreatitis case.

Because the effectiveness of the pre-insertion method will outweigh the danger of pancreatitis in difficult insertion cases, the method is taken as one of the safe and standard insertion methods recently in Japan, especially, and it is taken in the early stage of insertion try.

I am sending you a copy of Japanese textbook and articles of techniques of ERCP with this letter. I am sorry that the copy of the textbook is written in Japanese, and please ask someone to translate it if needed. Of course, I welcome you if you come to the Fukui Prefectural Hospital to observe our technique, but the expense is of yours.

Sincerely,

Shigenobu Maeda, MD  
Fukui Prefectural Hospital

Enclosures

福井県立病院救命救急センター  
24時間年中無休  
前田重信

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Elewaut A, Cremer M. The history of gastrointestinal endoscopy-The European perspective. In: Classen M, Tytgat GN, Lightdale CJ, editors. *Gastroenterological Endoscopy*. New York: Thieme, 2002:17-31.
2. Hirschowitz B, Modlin IM. The history of gastrointestinal endoscopy-The American perspective. In: Classen M, Tytgat GN, Lightdale CJ, editors. *Gastroenterological Endoscopy*. New York: Thieme, 2002:2-16.
3. Kawai K, Niwa H, Fujita R, Shimizu S. The history of gastrointestinal endoscopy-The Japanese perspective. In: Classen M, Tytgat GN, Lightdale CJ, editors. *Gastroenterological Endoscopy*. New York: Thieme, 2002:32-45.
4. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968;167(5):752-6.
5. Oi I. [Endoscopic pancreatocholangiography]. *Saishin Igaku* 1970;25(11):2292-9.
6. Takagi K, Ikeda S, Nakagawa Y, Sakaguchi N, Takahashi T. Retrograde pancreatography and cholangiography by fiber duodenoscope. *Gastroenterology* 1970;59(3):445-52.
7. Classen M, Zeus J, Demling L. [Endoscopic polypectomy in the upper gastrointestinal tract (author's transl)]. *Leber Magen Darm* 1973;3(4):163-5.
8. Classen M. Back to the future: the first papillotomy at Erlangen. *Gastrointest Endosc* 2000;51(5):637.

9. Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974;20(4):148-51.
10. Kawai K. In the beginning. *Gastrointest Endosc* 2000;51(5):637-8.
11. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335(13):909-18.
12. Branch S. ERCP-induced Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2000;3(5):363-370.
13. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59(7):845-64.
14. Cotton P, Williams C. *Practical Gastrointestinal Endoscopy*. Fourth ed. Oxford: Blackwell Science, 1996.
15. Haber GB, Sandha GS. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. In: Classen M, Tytgat GN, Lightdale CJ, editors. *Gastroenterological Endoscopy*. New York: Thieme, 2002:152-161.
16. Freeman ML. Cannulation techniques for ERCP: one size does not fit all. *Gastrointest Endosc* 2007;65(1):132-3.
17. Freeman ML, Guda NM. ERCP cannulation: a review of reported techniques. *Gastrointest Endosc* 2005;61(1):112-25.
18. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, Jowell PS, Branch MS, Pappas TM, et al. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy* 2002;34(4):293-8.

19. Maldonado ME, Brady PG, Mamel JJ, Robinson B. Incidence of pancreatitis in patients undergoing sphincter of Oddi manometry (SOM). *Am J Gastroenterol* 1999;94(2):387-90.
20. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(1):139-47.
21. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54(4):425-34.
22. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48(1):1-10.
23. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):417-23.
24. Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6 Suppl):S273-82.
25. Herreros de Tejada A. CPRE. Antecedentes históricos, indicaciones, contraindicaciones, aspectos técnicos y complicaciones. In: Abreu L, editor. *Endoscopia Diagnóstica y Terapéutica* Second ed. Madrid, 2006:xxx-yyy.
26. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37(3):383-93.

- 
27. Freeman ML. Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Rev Gastroenterol Disord* 2002;2(4):147-68.
  28. Hawes RH, Cotton PB, Vallon AG. Follow-up 6 to 11 years after duodenoscopic sphincterotomy for stones in patients with prior cholecystectomy. *Gastroenterology* 1990;98(4):1008-12.
  29. Prat F, Malak NA, Pelletier G, Buffet C, Fritsch J, Choury AD, et al. Biliary symptoms and complications more than 8 years after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. *Gastroenterology* 1996;110(3):894-9.
  30. Bergman JJ, van der Mey S, Rauws EA, Tijssen JG, Gouma DJ, Tytgat GN, et al. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients younger than 60 years of age. *Gastrointest Endosc* 1996;44(6):643-9.
  31. Gottlieb K, Sherman S. ERCP and biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998;8(1):87-114.
  32. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP, Jr., Montes H, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002;56(5):652-6.
  33. Friedland S, Soetikno RM, Vandervoort J, Montes H, Tham T, Carr-Locke DL. Bedside scoring system to predict the risk of developing pancreatitis following ERCP. *Endoscopy* 2002;34(6):483-8.
  34. Barthet M, Lesavre N, Desjeux A, Gasmi M, Berthezene P, Berdah S, et al. Complications of endoscopic sphincterotomy: results from a single tertiary referral center. *Endoscopy* 2002;34(12):991-7.

- 
35. Christensen M, Matzen P, Schulze S, Rosenberg J. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004;60(5):721-31.
36. Farrell RJ, Mahmud N, Noonan N, Kelleher D, Keeling PW. Diagnostic and therapeutic ERCP: a large single centre's experience. *Ir J Med Sci* 2001;170(3):176-80.
37. Garcia-Cano Lizcano J, Gonzalez Martin JA, Morillas Arino J, Perez Sola A. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A study in a small ERCP unit. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96(3):163-73.
38. Suissa A, Yassin K, Lavy A, Lachter J, Chermech I, Karban A, et al. Outcome and early complications of ERCP: a prospective single center study. *Hepatogastroenterology* 2005;52(62):352-5.
39. Tzovaras G, Shukla P, Kow L, Mounkley D, Wilson T, Toouli J. What are the risks of diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography? *Aust N Z J Surg* 2000;70(11):778-82.
40. Zinsser E, Hoffmann A, Will U, Koppe P, Bosseckert H. [Success and complication rates of diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography--a prospective study]. *Z Gastroenterol* 1999;37(8):707-13.
41. Trap R, Adamsen S, Hart-Hansen O, Henriksen M. Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals. *Endoscopy* 1999;31(2):125-30.
42. Sherman S, Ruffolo TA, Hawes RH, Lehman GA. Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts. *Gastroenterology* 1991;101(4):1068-75.

- 
43. Mehta SN, Pavone E, Barkun JS, Bouchard S, Barkun AN. Predictors of post-ERCP complications in patients with suspected choledocholithiasis. *Endoscopy* 1998;30(5):457-63.
44. Hofbauer B, Saluja AK, Lerch MM, Bhagat L, Bhatia M, Lee HS, et al. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. *Am J Physiol* 1998;275(2 Pt 1):G352-62.
45. Lehman GA, Sherman S. Sphincter of Oddi dysfunction. *Int J Pancreatol* 1996;20(1):11-25.
46. Behar J, Corazziari E, Guelrud M, Hogan W, Sherman S, Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1498-509.
47. Rolny P, Anderberg B, Ihse I, Lindstrom E, Olaison G, Arvill A. Pancreatitis after sphincter of Oddi manometry. *Gut* 1990;31(7):821-4.
48. Hookey LC, Tinto RR, Delhaye M, Baize M, Le Moine O, Deviere J. Risk factors for pancreatitis after pancreatic sphincterotomy: a review of 572 cases. *Endoscopy* 2006;38(7):670-6.
49. Rabenstein T, Schneider HT, Bulling D, Nicklas M, Katalinic A, Hahn EG, et al. Analysis of the risk factors associated with endoscopic sphincterotomy techniques: preliminary results of a prospective study, with emphasis on the reduced risk of acute pancreatitis with low-dose anticoagulation treatment. *Endoscopy* 2000;32(1):10-9.
50. Stimec B, Bulajic M, Korneti V, Milosavljevic T, Krstic R, Ugljesic M. Ductal morphometry of ventral pancreas in pancreas divisum. Comparison between clinical and anatomical results. *Ital J Gastroenterol* 1996;28(2):76-80.

- 
51. Cotton PB. Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut* 1980;21(2):105-14.
  52. Lehman GA, Sherman S. Pancreas divisum. Diagnosis, clinical significance, and management alternatives. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995;5(1):145-70.
  53. Dhar A, Goenka MK, Kochhar R, Nagi B, Bhasin DK, Singh K. Pancrease divisum: five years' experience in a teaching hospital. *Indian J Gastroenterol* 1996;15(1):7-9.
  54. Safrany L. Endoscopic treatment of biliary-tract diseases. An international study. *Lancet* 1978;2(8097):983-5.
  55. Freeman ML. Understanding risk factors and avoiding complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5(2):145-53.
  56. Freeman ML. Post-ERCP pancreatitis: patient and technique-related risk factors. *Jop* 2002;3(6):169-76.
  57. Sherman S, Lehman GA. ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Pancreas* 1991;6(3):350-67.
  58. Siegel JH. Precut papillotomy: a method to improve success of ERCP and papillotomy. *Endoscopy* 1980;12(3):130-3.
  59. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003;35(10):830-4.



- 
60. Bruins Slot W, Schoeman MN, Disario JA, Wolters F, Tytgat GN, Huibregtse K. Needle-knife sphincterotomy as a precut procedure: a retrospective evaluation of efficacy and complications. *Endoscopy* 1996;28(4):334-9.
61. de Weerth A, Seitz U, Zhong Y, Groth S, Omar S, Papageorgiou C, et al. Primary precutting versus conventional over-the-wire sphincterotomy for bile duct access: a prospective randomized study. *Endoscopy* 2006;38(12):1235-40.
62. Zhou PH, Yao LQ, Xu MD, Zhong YS, Gao WD, He GJ, et al. Application of needle-knife in difficult biliary cannulation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5(4):590-4.
63. Kaffes AJ, Sriram PV, Rao GV, Santosh D, Reddy DN. Early institution of precutting for difficult biliary cannulation: a prospective study comparing conventional vs. a modified technique. *Gastrointest Endosc* 2005;62(5):669-74.
64. Tang SJ, Haber GB, Kortan P, Zanati S, Cirocco M, Ennis M, et al. Precut papillotomy versus persistence in difficult biliary cannulation: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 2005;37(1):58-65.
65. Aronson N, Flamm CR, Bohn RL, Mark DH, Speroff T. Evidence-based assessment: patient, procedure, or operator factors associated with ERCP complications. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6 Suppl):S294-302.
66. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Fennerty MB, DiSario JA, et al. Same-day discharge after endoscopic biliary sphincterotomy: observations from a prospective multicenter complication study. The Multicenter Endoscopic Sphincterotomy (MESH) Study Group. *Gastrointest Endosc* 1999;49(5):580-6.
67. Leung JW, Chan FK, Sung JJ, Chung S. Endoscopic sphincterotomy-induced hemorrhage: a study of risk factors and the role of epinephrine injection. *Gastrointest Endosc* 1995;42(6):550-4.

- 
68. Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19(4):283-7.
69. Dunham F, Bourgeois N, Gelin M, Jeanmart J, Toussaint J, Cremer M. Retroperitoneal perforations following endoscopic sphincterotomy; clinical course and management. *Endoscopy* 1982;14(3):92-6.
70. Kayhan B, Akdogan M, Sahin B. ERCP subsequent to retroperitoneal perforation caused by endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 2004;60(5):833-5.
71. Lai EC, Lo CM, Choi TK, Cheng WK, Fan ST, Wong J. Urgent biliary decompression after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Surg* 1989;157(1):121-5.
72. Hill J, Martin DF, Tweedle DE. Risks of leaving the gallbladder in situ after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Br J Surg* 1991;78(5):554-7.
73. Maeda S, Hayashi H, Hosokawa O, Dohden K, Hattori M, Morita M, et al. Prospective randomized pilot trial of selective biliary cannulation using pancreatic guide-wire placement. *Endoscopy* 2003;35(9):721-4.
74. Carr-Locke DL. Biliary access during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Can J Gastroenterol* 2004;18(4):251-4.
75. Lella F, Bagnolo F, Colombo E, Bonassi U. A simple way of avoiding post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004;59(7):830-4.
76. Kumar S, Sherman S, Hawes RH, Lehman GA. Success and yield of second attempt ERCP. *Gastrointest Endosc* 1995;41(5):445-7.

- 
77. Choudari CP, Sherman S, Fogel EL, Phillips S, Kochell A, Flueckiger J, et al. Success of ERCP at a referral center after a previously unsuccessful attempt. *Gastrointest Endosc* 2000;52(4):478-83.
78. Pungpapong S, Kongkam P, Rerknimitr R, Kullavanijaya P. Experience on endoscopic retrograde cholangiopancreatography at tertiary referral center in Thailand: risks and complications. *J Med Assoc Thai* 2005;88(2):238-46.
79. Calvo MM, Bujanda L, Heras I, Cabriada JL, Bernal A, Orive V, et al. The rendezvous technique for the treatment of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2001;54(4):511-3.
80. Harewood GC, Baron TH, LeRoy AJ, Petersen BT. Cost-effectiveness analysis of alternative strategies for palliation of distal biliary obstruction after a failed cannulation attempt. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1701-7.
81. Fogel EL, Eversman D, Jamidar P, Sherman S, Lehman GA. Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone. *Endoscopy* 2002;34(4):280-5.
82. Espinel Diez J, Vivas Alegre S, Munoz Nunez F, Dominguez Carbajo A, Villanueva Pavon R, Jorquera Plaza F, et al. [Needle-knife sphincterotomy for biliary access: a prospective study]. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28(7):369-74.
83. Pereira-Lima JC, Rynkowski CB, Rhoden EL. Endoscopic treatment of choledocholithiasis in the era of laparoscopic cholecystectomy: prospective analysis of 386 patients. *Hepatogastroenterology* 2001;48(41):1271-4.
84. Kahaleh M, Tokar J, Mullick T, Bickston SJ, Yeaton P. Prospective evaluation of pancreatic sphincterotomy as a precut technique for biliary cannulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(11):971-7.

- 
85. Katsinelos P, Mimidis K, Paroutoglou G, Christodoulou K, Pilpilidis I, Katsiba D, et al. Needle-knife papillotomy: a safe and effective technique in experienced hands. *Hepatogastroenterology* 2004;51(56):349-52.
86. Harewood GC, Baron TH. An assessment of the learning curve for precut biliary sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1708-12.
87. Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak MV, Jr., Agrawal D, et al. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2004;60(4):544-50.
88. Sherman, Earle, Bucksot, Baute, Gottlieb, Lehman. Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut biliary sphincterotomy (ES)-induced pancreatitis? a final analysis of a randomized prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy* 1996;43(4):413-413.
89. Smithline A, Silverman W, Rogers D, Nisi R, Wiersema M, Jamidar P, et al. Effect of prophylactic main pancreatic duct stenting on the incidence of biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis in high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 1993;39(5):652-7.
90. Slivka A. A new technique to assist in bile duct cannulation. *Gastrointest Endosc* 1996;44(5):636.
91. Fogel EL, Sherman S, Lehman GA. Increased selective biliary cannulation rates in the setting of periampullary diverticula: main pancreatic duct stent placement followed by pre-cut biliary sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1998;47(5):396-400.

- 
92. Goldberg E, Titus M, Haluszka O, Darwin P. Pancreatic-duct stent placement facilitates difficult common bile duct cannulation. *Gastrointest Endosc* 2005;62(4):592-6.
93. Dumonceau JM, Deviere J, Cremer M. A new method of achieving deep cannulation of the common bile duct during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1998;30(7):S80.
94. Gotoh Y, Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Satoh Y, et al. A new method for deep cannulation of the bile duct by straightening the pancreatic duct. *Gastrointest Endosc* 2001;53(7):820-2.
95. Gyokeres T, Duhl J, Varsanyi M, Schwab R, Burai M, Pap A. Double guide wire placement for endoscopic pancreaticobiliary procedures. *Endoscopy* 2003;35(1):95-6.
96. Fry LC, Barriga JA, Linder JD, Monkemuller KE. Placement of a biliary catheter in the pancreatic duct to aid common bile duct cannulation. *Endoscopy* 2003;35(1):97.
97. Seifert H, Binmoeller KF, Schmitt T, Dietrich CF, Zipf A, Caspary WF, et al. [A new papillotome for cannulation, pre-cut or conventional papillotomy]. *Z Gastroenterol* 1999;37(12):1151-5.
98. Weston AP. Sincalide: a cholecystokinin agonist as an aid in endoscopic retrograde cholangiopancreatography--a prospective assessment. *J Clin Gastroenterol* 1997;24(4):227-30.
99. Toth E, Lindstrom E, Fork FT. An alternative approach to the inaccessible intradiverticular papilla. *Endoscopy* 1999;31(7):554-6.

- 
100. Sherman S, Hawes RH, Lehman GA. A new approach to performing endoscopic sphincterotomy in the setting of a juxtapapillary duodenal diverticulum. *Gastrointest Endosc* 1991;37(3):353-5.
101. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Yago A. ERCP for intradiverticular papilla: two-devices-in-one-channel method. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998;48(5):517-20.
102. De la Morena E PE, González Y, Tomas E. Warm water ampullary washing: A potential needle-knife sphincterotomy sparing technique. *Gastroenterology* 2005;128:T1248.
103. Draganov P, Devonshire DA, Cunningham JT. A new technique to assist in difficult bile duct cannulation at the time of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Jsls* 2005;9(2):218-21.
104. Deviere J. Using the pancreas for common bile duct cannulation? *Endoscopy* 2003;35(9):750-1.
105. Maydeo A, Borkar D. Techniques of selective cannulation and sphincterotomy. *Endoscopy* 2003;35(8):S19-23.
106. Gonzalez Lama Y, Abreu L, Calleja JL, Vera MI, Garrido A, Escartin P. Selective biliary cannulation using pancreatic guide-wire placement: further evidence needed to support the use of an already known technique. *Endoscopy* 2004;36(5):457; author reply 458.
107. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139(1):69-81.

- 
108. Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H, Hirano K, Sasahira N, Yamamoto N, et al. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(4):376-83.
109. Fujishiro H, Adachi K, Imaoka T, Hashimoto T, Kohge N, Moriyama N, et al. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(6):1065-9.
110. Sudhindran S, Bromwich E, Edwards PR. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88(9):1178-82.
111. Conn M, Goldenberg A, Concepcion L, Mandeli J. The effect of ERCP on circulating pancreatic enzymes and pancreatic protease inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1991;86(8):1011-4.
112. Panteghini M, Pagani F, Alebardi O, Lancini G, Cestari R. Time course of changes in pancreatic enzymes, isoenzymes and, isoforms in serum after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Chem* 1991;37(9):1602-5.
113. Dickinson RJ, Davies S. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasaemia: the role of operative and patient factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(5):423-8.
114. Thomas PR, Sengupta S. Prediction of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography by the 4-h post procedure amylase level. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(8):923-6.
115. LaFerla G, Gordon S, Archibald M, Murray WR. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 1986;1(2):160-3.

- 
116. Cohen SA, Siegel JH, Kasmin FE. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP. *Abdom Imaging* 1996;21(5):385-94.
117. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19(1):1-26.
118. Lahoti S, Catalano MF, Geenen JE, Schmalz MJ. Endoscopic retrieval of proximally migrated biliary and pancreatic stents: experience of a large referral center. *Gastrointest Endosc* 1998;47(6):486-91.
119. Garcia-Cano Lizcano J, Gonzalez Martin JA, Perez Sola A, Morillas Arino J. [Endoscopic treatment of obstructive jaundice at a second level national health system hospital]. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24(6):287-91.
120. Uradomo LT, Lustberg ME, Darwin PE. Effect of physician training on fluoroscopy time during ERCP. *Dig Dis Sci* 2006;51(5):909-14.
121. Vitale GC, Zavaleta CM, Vitale DS, Binford JC, Tran TC, Larson GM. Training surgeons in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2006;20(1):149-52.
122. Jowell PS, Baillie J, Branch MS, Affronti J, Browning CL, Bute BP. Quantitative assessment of procedural competence. A prospective study of training in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Ann Intern Med* 1996;125(12):983-9.
123. Rabenstein T, Hahn EG. Post-ERCP pancreatitis: is the endoscopist's experience the major risk factor? *Jop* 2002;3(6):177-87.



- 
124. Meguid A, Scheeres DE, Mellinger JD. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a general surgery training program. *Am Surg* 1998;64(7):622-5; discussion 625-6.
125. Baillie J. ERCP training: for the few, not for all. *Gut* 1999;45(1):9-10.
126. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, et al. Are we meeting the standards set for endoscopy? Results of a large scale prospective survey of ERCP practice. *Gut* 2006.
127. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Kalloo AN, Petersen BT, et al. Guidelines for advanced endoscopic training. *Gastrointest Endosc* 2001;53(7):846-8.
128. Hellier MD, Morris AI. ERCP training--time for change. *Gut* 2000;47(4):459-60.
129. Moreira V, Martin-de-Argila C, Merono E, Garcia Plaza A. [Training in diagnostic and therapeutic ERCP]. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;86(6):901-7.
130. Rodriguez Gonzalez FJ, Puente Gutierrez J, Chicano Gallardo M, Monrobel Lancho A, Lopez Penas D, Bernal Blanco E, et al. [Resident physician training in the digestive system. The point of view of the residents]. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23(8):367-73.
131. Pasricha PJ. There is no role for ERCP in unexplained abdominal pain of pancreatic or biliary origin. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6 Suppl):S267-72.
132. Fulcher AS. MRCP and ERCP in the diagnosis of common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6 Suppl):S178-82.

- 
133. Sivak MV, Jr. EUS for bile duct stones: how does it compare with ERCP?  
*Gastrointest Endosc* 2002;56(6 Suppl):S175-7.
134. Carr-Locke DL. Overview of the role of ERCP in the management of diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6 Suppl):S157-60.
135. Farrell RJ, Khan MI, Noonan N, O'Byrne K, Keeling PW. Endoscopic papillectomy: a novel approach to difficult cannulation. *Gut* 1996;39(1):36-8.
136. Chen CM, Tay KH, Hoe MN, Salleh I, Lim SH. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography management of common bile duct stones in a surgical unit. *ANZ J Surg* 2005;75(12):1070-2.
137. Hamy A, Hennekinne S, Pessaux P, Lada P, Randriamananjo S, Lermite E, et al. Endoscopic sphincterotomy prior to laparoscopic cholecystectomy for the treatment of cholelithiasis. *Surg Endosc* 2003;17(6):872-5.
138. Franciosi C, Caprotti R, De Fina S, Romano F, Colombo G, Uggeri F, et al. [Sequential endo-laparoscopic treatment in patients with common bile calculi]. *Minerva Chir* 2000;55(10):665-71.
139. Schutz SM, Abbott RM. Grading ERCPs by degree of difficulty: a new concept to produce more meaningful outcome data. *Gastrointest Endosc* 2000;51(5):535-9.
140. Perusicova J. [Diabetes mellitus associated with chronic pancreatitis]. *Vnitr Lek* 2002;48(9):898-905.
141. Fedail SS, el Mahadi EM, el Lidir AR, Mountford RA, Mukhtar E. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Sudanese diabetics. *Digestion* 1986;34(3):226-8.