


ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**ASPECTOS TÉCNICOS DE LA
ECOENDOSCOPIA Y
COLANGIOPANCREATOGRAFÍA
RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA**

TESIS DOCTORAL

JUAN COLÁN HERNÁNDEZ

Director Carlos Guarner Argente



Barcelona 2023



Universitat Autònoma
de Barcelona

ASPECTOS TÉCNICOS DE LA
ECOENDOSCOPIA Y
COLANGIOPANCREATOGRAFÍA
RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA

Tesis doctoral

Juan Colán Hernández

Director: Carlos Guarner Argente

Tutor: Carlos Guarner Aguilar

Programa Doctorado Medicina

Departamento de Medicina

Barcelona, 2023

Por aprender cada día,
por nuevas experiencias,
por entender el aprendizaje como ensayo y error

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, a mi núcleo en el que nos ayudamos y protegemos de lo que la vida nos va poniendo. A mis padres, Juancho y Alexai por dárme todo. Soy todo lo que soy gracias a ustedes. En estos últimos años he aprendido que lo que más les tengo que agradecer es darme la oportunidad de ser independiente y el valor para siempre aspirar a más. A mi hermana Titi, por ser mi compañera de vida, por estar siempre unidos desde pequeños, por darme una de las cosas más bonitas de mi vida que es mi sobrino Lucas.

Personas especiales durante mis años de residencia en el hospital Vall d'hebron que con sus ejemplos positivos y negativos me ayudaron en mi proceso de maduración personal y profesional. Especialmente a Juan Córdoba, por haberme iniciado en la investigación y sobre todo servir como modelo del profesional que quiero llegar a ser. Lamento el poder disfrutarlo por tan poco tiempo.

Agradezco a las personas que hicieron posible éste camino. A Edilmar, por compartir conmigo años de vida de crecimiento personal e introducirme con las personas que han hecho posible mi crecimiento profesional. A mis compañeros del Hospital Vall d'hebron, Sant Pau y Germans Trias i Pujol por las vivencias a lo largo de los años de carrera.

A la familia Guarner, desde Luisa y "Pancho" con los primeros que tuve en contacto en mi formación académica. A Carlos por darme la oportunidad de crecer profesionalmente en el servicio de digestivo de Sant Pau y en Guarner y asociados. En especial a Charly, mi mentor, por enseñarme no sólo de endoscopia avanzada sino de cómo poder ser buen profesional, familia, guía...todavía tengo mucho por aprender

SIGLAS Y ABREVIATURAS

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

USE: ultrasonido endoscópico

DTPH: drenaje transparietohepático

USE PAAF: punción con aguja fina guiado por ecoendoscopia

ROSE: rapid on-site evaluation

FNA: aspiración con aguja fina “fine needle aspiration”

FNB: biopsia con aguja fina “fine needle biopsy”

TAC: tomografía axial computarizada

RMN: resonancia magnética

TMPI: tumor mucinoso papilar intraductal

CEA: antígeno carcinoembrionario

ASGE: american Society of Gastrointestinal endoscopy

ESGE. european society of gastrointestinal endoscopy

DE: desviación estándar

IC: intervalos de confianza

RIC: rangos intecuartiles

RP: relación de probabilidades “odds ratio”

MELD: model for End-Stage Liver Disease

ÍNDICE

RESUMEN	11
ABSTRACT	13
1 INTRODUCCIÓN	15
1.1 HISTORIA DEL ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO Y LA COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA	15
1.1.1 <i>Historia de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica</i>	15
1.1.2 <i>Historia de la ultrasonografía endoscópica</i>	16
1.2 ASPECTOS TÉCNICOS DE LA ENDOSCOPIA BILIOPANCREÁTICA	17
1.2.1 <i>Aspectos técnicos CPRE</i>	17
1.2.2 <i>Aspectos técnicos de la USE</i>	34
1.3 EVENTOS ADVERSOS	35
1.3.1 <i>Eventos adversos de la CPRE</i>	39
1.3.2 <i>Eventos adversos USE</i>	44
2 JUSTIFICACIÓN	49
3 HIPÓTESIS	51
4 OBJETIVOS	53
5 MATERIALES Y MÉTODOS	55
5.1 ESTUDIO 1	55
5.1.1 <i>Diseño del estudio</i>	55
5.1.2 <i>Selección de pacientes</i>	55
5.1.3 <i>Objetivo y definiciones</i>	55
5.1.4 <i>VARIABLES Y SEGUIMIENTO</i>	56
5.1.5 <i>Análisis estadístico</i>	56
5.1.6 <i>Aspectos éticos</i>	56
5.2 ESTUDIO 2	57
5.2.1 <i>Diseño del estudio</i>	57
5.2.2 <i>Selección de pacientes</i>	57
5.2.3 <i>Objetivo y definiciones</i>	57
5.2.4 <i>VARIABLES Y SEGUIMIENTO</i>	58
5.2.5 <i>Análisis estadístico</i>	59
5.2.6 <i>Aspectos éticos</i>	60
6 RESULTADOS	61
6.1 ESTUDIO 1	61
6.1.1 <i>Población a estudio</i>	61
6.1.2 <i>Características basales de los pacientes y procedimientos</i>	62
6.1.3 <i>Factores de riesgo relacionados a fallo en la canulación biliar de la segunda CPRE</i>	64
6.1.4 <i>Eventos adversos</i>	66
6.2 ESTUDIO 2	67
6.2.1 <i>Población a estudio</i>	67
6.2.2 <i>Características basales de los pacientes</i>	68
6.2.3 <i>Eventos adversos</i>	71

7	DISCUSIÓN	77
8	CONCLUSIONES	89
9	LÍNEAS DE FUTURO Y ESTUDIOS RELACIONADOS	91
10	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	93
11	ANEXOS	115
11.1	PUBLICACIONES	115
11.1.1	<i>Publicación 1</i>	115
11.1.2	<i>Publicación 2</i>	123
11.1.3	<i>Publicación 3</i>	133
11.1.4	<i>Publicación 4</i>	143
11.2	BECAS Y PREMIOS	152

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática ha presentado un avance muy importante gracias al desarrollo de técnicas como la CPRE y su combinación cada vez más frecuente con la USE. A pesar de ser técnicas en continuo desarrollo, en especial la USE, aún son muchas las dudas por responder en cuanto a la práctica de estas técnicas, principalmente sobre su eficacia y su seguridad. Para la valoración de la seguridad de ésta técnicas es necesaria una definición y clasificación de los eventos adversos con unificación de criterios específicos para los procedimientos endoscópicos. Dos de los aspectos técnicos por definir son las técnicas a realizar en casos de canulación biliar complicada o fallos de canulación durante la CPRE y la eficacia del uso de profilaxis antibiótica para la USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas.

Objetivos: Evaluar aspectos técnicos del USE y la CPRE en los que no existe evidencia clara. En primer lugar, mediante la evaluación de la realización de un segundo intento de canulación biliar posterior a una técnica de precorte con fallo para la canulación biliar. En segundo lugar, evaluar la utilidad de la profilaxis antibiótica para la USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas.

Métodos: Se diseñaron dos estudios independientes. El primero un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes de dos centros terciarios con una CPRE inicial, en los que se había fallado la canulación de una papila nativa a pesar de realizar una técnica de precorte. La eficacia se evaluó por la tasa de canulación en la segunda CPRE y la seguridad por los eventos adversos observados. El segundo, un estudio multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad para comparar la prevalencia de infección en pacientes sometidos a una USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas bajo profilaxis antibiótica con ciprofloxacino vs placebo.

Resultados: en el primer estudio se incluyeron un total de 112 pacientes con fallo en la canulación posterior a técnica de precorte. A 72 de ellos se les realizó una segunda CPRE (64,3%) en una mediana de tiempo de 7 días (RIQ 5-11), alcanzando la canulación en 54 casos (75%). Realizar la segunda CPRE antes de 4 días se asoció a fallo para la canulación (44,4% vs 79,4% después de 4 días $p = 0,026$). Un total de 13 pacientes (11,8%) presentó eventos adversos posterior a la CPRE inicial y 3 pacientes (4,2%) posterior a la segunda. En el segundo estudio se incluyeron 226 pacientes (112 pacientes grupo antibiótico y 114 en el grupo placebo), de los que 205 completaron la medicación del estudio (90,7%). Sólo se observó un evento adverso infeccioso (0,44%) en un paciente del grupo placebo (0,87%). La prevención de infección no fue inferior en el grupo control con una diferencia entre proporciones de 0,87% (0,84% a 2,59% IC 95%).

Conclusiones: realizar una segunda CPRE posterior a un fallo de canulación biliar habiéndose realizado técnicas de precorte es una estrategia segura y eficaz si se realiza al menos 4 días posterior a la CPRE inicial. El riesgo de infección posterior a una USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas es bajo, sin observar diferencias en cuanto su incidencia con el uso de profilaxis antibiótica con Ciprofloxacino

ABSTRACT

Background and aims: diagnostic and treatment of biliopancreatic diseases are progressively improving due to the development of ERCP and EUS and the increasingly frequent combination of both techniques. Despite being rapidly growing techniques, specially EUS, there are still lots of unanswered technical questions. Mainly these technical aspects are about their efficacy and safety. It is mandatory to determine a proper and consensual definition and classification of the adverse events in order to evaluate those safety issues. Two of the most important technical aspects needed to be defined are the biliary cannulation failure management during ERCP and antibiotic prophylaxis efficacy for EUS FNA of pancreatic cystic lesions. First, we evaluated the efficacy, safety, and factors related to a second ERCP after failed cannulation using a precut sphincterotomy. Secondly, we investigate whether the EUS-FNA of pancreatic cystic lesions without antimicrobial prophylaxis is associated with an increased risk of infection compared with the same procedure without prophylaxis.

Patients and methods: we designed two independent studies. The first study is a retrospective review of all patients who underwent an ERCP with native papilla at two tertiary institutions with failed cannulation after a precut technique. Efficacy was based on the cannulation rate of the second ERCP, and safety was assessed in terms of adverse events. In the second study we performed a multicenter, randomized, non inferiority trial to compare prophylaxis with ciprofloxacin vs placebo in patients with a pancreatic cyst requiring EUS-FNA. Patients were followed for 21 days. The primary outcome was FNA- related infection.

Results: The first study included 112 patients with failed cannulation after precut. Among them a second ERCP was performed in 72 (64.3%). Median time between procedures was 7 days (IQR 5–11). Biliary cannulation was achieved in 54 cases (75%). The only factor associated with cannulation failure was an ERCP within 4 days after the initial precut (cannulation success 44.4 vs. 79.4% after 4 days, $p = 0.026$). After the first ERCP thirteen of 112 patients (11.8%) presented an adverse event. After the second ERCP, three of 72 patients (4.2%) presented adverse

events. The second study included 226 patients (antibiotic group n= 112 and placebo group n=114). Among those, 205 completed the trial medication (90.7%). There was only case of suspected FNA-related infection (0.44%) in a patient in the placebo group (0.87%). Prevention of infection was not inferior in the control group; the difference between proportions was 0.87% (95% confidence interval, -0.84% to 2.59%).

CONCLUSIONS: A second ERCP after failure of initial biliary cannulation with precut technique appears to be safe and effective. A second ERCP should be delayed at least 4 days if feasible. In a randomized trial of patients undergoing EUS-FNA for pancreatic cyst evaluation, we found the risk of infection to be low. The incidence of infections was not significantly different with or without antibiotic prophylaxis using ciprofloxacin.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 HISTORIA DEL ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO Y LA COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA

La colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) ha supuesto un avance clínico y tecnológico extraordinario dentro de la endoscopia digestiva en los últimos 40 años, logrando redefinir el abordaje de la patología biliopancreática. Desde sus inicios ha combinado técnicas para el diagnóstico y tratamiento de este tipo de patologías, sin embargo, en los últimos años se le reserva un papel principalmente terapéutico.

La ecoendoscopia o ultrasonografía endoscópica (USE) aporta imágenes de alta resolución del tracto gastrointestinal y estructuras extramurales cercanas. Es un método eficiente y coste-eficaz para el estudio de un amplio espectro de lesiones gastrointestinales benignas y malignas. Su uso inicial era prácticamente diagnóstico, para estudio morfológico o estadiaje de lesiones y/o estudio histológico. Más recientemente, la USE ha tenido un rol cada vez más importante como método adyuvante o alternativo a tratamiento quirúrgicos.

1.1.1 Historia de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

El primer reporte de la canulación de la papila mayor se remonta a 1968 por McCune et al. en la Universidad George Washington usando un duodenoscopio de fibra óptica Eder equipado con lentes de visión frontal y lateral(1). En esta experiencia inicial se reportaban tasas de éxito alrededor del 50%. Se observó una rápida mejoría de ésta tasa de éxito hasta un 77% con el desarrollo de un endoscopio de visión lateral con la habilidad para manipular la cánula, por Oi en Japón(2). Posteriormente en 1974 simultáneamente, Classen y Demling en Alemania y Kawai en Japón, reportan el primer caso de esfinterotomía para el tratamiento de coledocolitiasis(3,4). Estos grupos en Alemania y Japón continuaron desarrollando técnicas adicionales para el acceso biliar.

Pronto en el desarrollo de la CPRE se describieron técnicas para intentar acceder a la vía biliar cuando la inserción directa no era posible. Así, a finales de 1970 y principio de los 1980 se desarrolló la técnica de precorte como técnica alternativa cuando falla la canulación estándar(5–7). Las técnicas de precorte han evolucionado desde su introducción. Osnes y Kahrs realizaron el primer “precorte” mediante la creación de lo que ellos llamaron coledocoduodenostomía. Usaron un asa de diatermia (Asa de Classen-Demling) para extender el tamaño de una fístula coledocoduodenal espontánea preexistente, con el fin de permitir el paso espontáneo de coledocolitiasis(7). Posteriormente Caletti et al. realizaron la primera fistulotomía por precorte creando una fístula coledocoduodenal de novo en casos de difícil canulación biliar(5). El término “precorte” parece haber sido acuñado por Siegel en 1980 cuando reporta un nuevo método de papilotomía con precorte con el uso de un esfinterotomo(6). Durante este procedimiento fueron incapaces de canular la vía biliar por técnica convencional por lo que comenzaron a cortar en mucosa duodenal sobre el orificio papilar para facilitar la canulación biliar.

Los avances mencionados sirvieron de inspiración para el desarrollo y evolución de material como bisturíes, cestas, prótesis, catéteres y guías, muchas veces importadas de distintas especialidades como cardiología, urología, radiología intervencionista e indudablemente establecieron las bases de la CPRE actual. Así mismo, la evolución de la CPRE ha sido influenciada de una manera significativa por los avances radiológicos como la ColangioRMN, avances quirúrgicos como la colecistectomía laparoscópica y el USE.

1.1.2 Historia de la ultrasonografía endoscópica

Han sido casi 40 años desde que el primer uso de la USE. Reportes iniciales describían modificaciones de gastroscopios de visión lateral para incorporar sondas de ultrasonido a la punta del endoscopio que permitan la visualización endoscópica y por ultrasonido de los órganos cercanos al tracto gastrointestinal en una sola prueba. Prototipos que fueron evolucionado desde puntas rígidas de 80 mm de longitud que cada vez fueron haciéndose de menor tamaño que fueron probadas en modelo animal en perros para la obtención de imágenes cardíacas, renales,

hepáticas, biliares, etc. Desde la década de los 80, la USE ha sido usado principalmente como herramienta diagnóstica(8). La introducción de instrumentos curvilíneos durante los años 90 permitió la adquisición de tejido citohistológico guiados por USE(9). La primera USE PAAF fue reportada en el año 1992(10)

La evolución de esta técnica ha sido una transición desde lo diagnóstico hacia la terapéutica. La evolución de los procedimientos USE ha sido de progreso mantenido por sus datos de éxito técnico y clínico. En la última década, la posibilidad de realizar procedimientos nóveles como la gastroyeyunostomía endoscópica, drenaje de vesícula biliar, terapéutica vascular, drenaje de colecciones pancreáticas y postquirúrgicas, medición de la presión portal, biopsias hepáticas y CPRE guiada por USE en pacientes con anatomías alteradas, entre otras han convertido al USE en una de las tecnologías con más innovaciones dentro de la medicina(11)

1.2 ASPECTOS TÉCNICOS DE LA ENDOSCOPIA BILIOPANCREÁTICA

1.2.1 Aspectos técnicos CPRE

A pesar de que en un principio la CPRE tenía un objetivo diagnóstico y terapéutico, en la actualidad se reconoce como estrictamente terapéutica. Eso se debe en primer lugar, a los avances de técnicas de imágenes diagnósticas como la RMN y el USE y, en segundo lugar, a los eventos adversos relacionados históricamente a la CPRE. Hoy en día, son numerosas las indicaciones de CPRE, incluyendo entre otras la obstrucción biliar secundaria a litiasis, patología maligna, infección o parásitos, disfunción del esfínter de Oddi tipo 1 y 2, terapéutica paliativa mediante la colocación de prótesis, terapéuticas para patología maligna del tracto biliar (ablación por radiofrecuencia, terapia fotodinámica, etc.). Independientemente de la indicación la CPRE se considera un procedimiento invasivo que requiere entrenamiento avanzado para un resultado seguro y eficaz. Para la correcta realización de la CPRE es necesario realizar correctamente una serie de pasos y técnicas que se detallan a continuación.

1.2.1.1 Canulación biliar

Desde el inicio de la CPRE la canulación biliar selectiva ha sido el primer paso fundamental y limitante de la técnica. Toda terapéutica de la CPRE depende del éxito en lograr la canulación, por lo que ésta representa el principal reto técnico en la CPRE(15). Esta canulación se consigue con la técnica habitual en torno al 80-100% de los casos, dependiendo de la experiencia del endoscopista y la anatomía del paciente(16,17).

El abordaje endoscópico estándar para la canulación biliar selectiva se resume a continuación:

- Posición y valoración papilar: el éxito de la CPRE depende de un adecuado posicionamiento del endoscopio para visualización de la papila. Una buena visualización de la papila mayor se logra posicionando el duodenoscopio por debajo de la papila, conocida como eje corto o “vía corta”. La papila de Vater se posiciona en el cuadrante superior izquierdo en la visión endoscópica.

La posición del paciente en decúbito lateral izquierdo o en supino puede ayudar a la orientación del endoscopio y previene su “salto” al estómago. Si se necesita de la “vía larga” en la que el endoscopio no se encuentra rectificado, la punta del endoscopio debe colocarse por debajo del nivel de la papila mientras se aplica ligera torsión en contra de las agujas del reloj, manteniendo la apropiada orientación infrapapilar mientras se mantiene la visualización de la papila(18). Ésta última posición puede facilitar una mejor visualización de la papila mayor y estabilidad del endoscopio en pacientes con una papila muy proximal, entre otras indicaciones. También durante la realización de la CPRE es importante limitar la insuflación para evitar la sobre distensión gástrica que puede dificultar la visualización duodenal. También para prevenir esta situación, se puede pasar el duodenoscopio al estómago y aspirar. Una vez con el duodenoscopio en posición estable en segunda porción duodenal el endoscopista está listo para elegir la técnica preferida para intentar la canulación biliar.

- Técnica canulación: los métodos estándar de canulación incluyen el contraste asistido y el asistido por guía. El esfinterotomo es introducido por la papila hacia el conducto biliar haciendo el menor daño posible a la papila, evitando la canulación del conducto pancreático principal y su repleción con contraste que aumentarían el riesgo de pancreatitis post CPRE.

Para lograr la canulación biliar la punta del esfinterotomo se debe alinear con eje de la papila a través de la flexibilidad ajustable del esfinterotomo. Las técnicas de canulación son muy variables, de acuerdo con el centro, endoscopista y equipamiento disponible.

- Canulación asistida por contraste: la punta del esfinterotomo o de otro tipo de cánula se introduce a través del orificio papilar con la consiguiente inyección de contraste bajo fluoroscopia para visualizar la papila y el Colédoco para guiar el avance del catéter dentro del conducto biliar principal. Desde su descripción inicial se ha asociado a mayor riesgo de pancreatitis post CPRE en comparación con la canulación asistida con guía(19), ya que frecuentemente requiere intentos repetitivos e inyección de contraste en varias oportunidades.
- Canulación asistida con guía: consiste en la utilización de una guía flexible, hidrofílica como tracto para conseguir la canulación del conducto deseado sin la inyección de contraste. El próximo paso es decidir entre la técnica de contacto o no contacto. En la técnica de contacto se inserta el catéter en el orificio papilar y posteriormente se avanza una guía bajo control radiológico por el conducto biliar principal. En la técnica de no contacto la guía se avanza justo más allá de la punta del catéter y posteriormente el catéter con la guía protruida se avanza hacia dentro del orificio papilar. Variaciones de la canulación asistida con guía y de la técnica de contacto y no contacto son frecuentemente utilizadas. Las variaciones más comunes incluyen, acceso inicial a la vía biliar con esfinterotomo y posterior avance de la guía (contacto), avance del esfinterotomo a nivel de la papila y acceso a la vía biliar con guía (no contacto) o avance inicial de la guía más allá de la punta del

esfinterotomo con avance posterior de este complejo esfinterotomo-guía hacia la papila (no contacto). Estas técnicas se utilizan respectivamente para papila normal, posición y canulaciones difíciles y papila flexible, móvil o pequeña. Se ha demostrado que el uso de la canulación asistida por guía disminuye la tasa de pancreatitis post CPRE en comparación con la canulación asistida por contraste(20–23). En cuanto al tipo de guía, no se han mostrado diferencias entre los diferentes grosores para el éxito de la canulación biliar selectiva o la incidencia de pancreatitis post CPRE(24,25).

Además de estas técnicas, el endoscopista también puede decidir entre guía controlada por asistente o esfinterotomo y guía controlada por endoscopista. Durante CPRE desafiantes se ha descrito el uso de contraste para opacificar la porción intraduodenal del Colédoco para determinar mejor la dirección en que se debe avanzar el catéter(26,27).

1.2.1.2 Canulación biliar complicada

A pesar de una alta eficacia de la canulación standard para la CPRE, se han reportado tasas de fallos de canulación entre el 5-35%(32–36). Estos fallos de canulación a su vez se asocian a múltiples intentos para conseguir la canulación biliar selectiva que se relaciona a mayor riesgo de complicaciones incluyendo pancreatitis , hemorragia o el retraso en la terapéutica entre otras(37).

Usualmente en los casos de canulación complicada, endoscopistas experimentados utilizan las técnicas de precorte, sobre todo si tampoco se ha logrado canular el conducto pancreático. Sin embargo, antes de realizar la técnicas de precorte, se pueden considerar algunas opciones como repetir intentos por el mismo endoscopista en otra sesión, repetir intentos por otro endoscopista en la misma sesión o valorar terapéuticas alternativas como el drenaje transparietohepático (DTPH) o el guiado por USE(38).

Definición canulación biliar compleja

Cuando la canulación no se consigue de manera fácil con las técnicas convencionales se considera dificultad para la canulación. En manos de endoscopistas expertos, el tiempo invertido para lograr la canulación con esfinterotomo y guía es de aproximadamente 5 min, requiriendo habitualmente de algunos intentos. A lo largo de los años se ha intentado establecer una definición de canulación biliar complicada. La mayoría de las definiciones combinan número de intentos, entre 5 y 15, con un tiempo mínimo utilizando técnicas estándar de canulación, típicamente mayores de 5 a 20 minutos(20,39–42). Otra definición toma en cuenta el número de canulaciones inadvertidas o inyección de contraste en el Wirsung, con algunos estudios que sugieren más de 4 canulaciones del Wirsung como límite(43). La Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) define una canulación biliar complicada como una duración mayor de 5 minutos o más de 5 intentos, o más de una canulación u opacificación intencionada del Wirsung (39,43). Sin embargo, no existe consenso sobre lo que se define como intentos de canulación. Algunos definen como intento de canulación todo posicionamiento y manipulación del esfinterotomo con la intención de conseguir la canulación(44), mientras que otra corriente define el intento como el contacto sostenido del dispositivo de canulación y la papilla por al menos 5 segundos(45). Esta ausencia de definición precisa del intento de canulación ha sido demostrada en la divergencia entre observadores en cuanto al número de intentos y dificultad para la canulación de procedimientos de CPRE(46). Independientemente de la definición utilizada, los factores reconocidos que influyen en la canulación biliar compleja se nombran a continuación.

Factores asociados a la canulación biliar compleja

- *Curva de aprendizaje*

La CPRE es una técnica endoscópica avanzada que no es realizada por todos los endoscopistas de manera regular. De acuerdo a múltiples estudios el éxito técnico aumenta con la experiencia, estimando entre 350-400 CPRE las necesarias para conseguir la competencia en canulación biliar selectiva (47–49).

- *Factores anatómicos*

Además de los factores relacionados con el endoscopista y su experiencia, se han propuesto muchos más independientes del nivel de práctica. La adecuada posición duodenal y la correcta visualización de la papila son de vital importancia para el éxito en la canulación.

- *Morfología de la papila*

Factores morfológicos como el tamaño de la papilla y las anatomías alteradas pueden afectar también la dificultad para la canulación. Normalmente la papila se encuentra en la segunda porción duodenal, encontrándose en ocasiones más distal hacia la tercera porción duodenal o proximal hacia la rodilla. En los casos en que la papila no se identifica por anatomía alterada, identificar el frenillo o el pliegue duodenal longitudinal puede ayudar a localizar la papila mayor y el esfinterotomo o catéter puede elevar los pliegues duodenal que permitan su visualización(50)

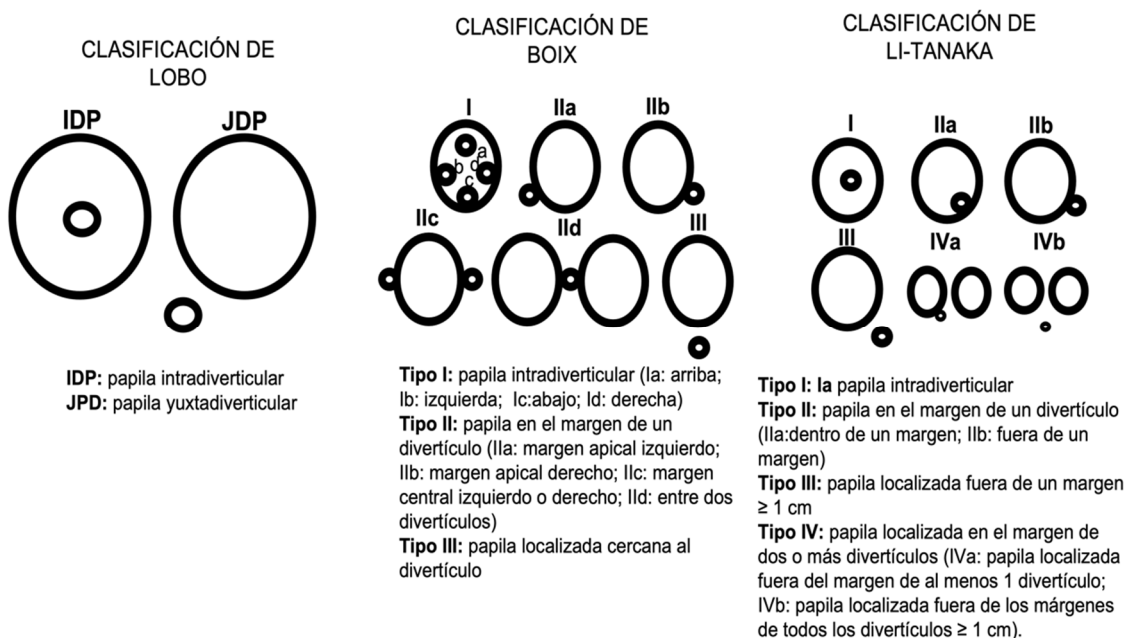
Una papila pequeña suele ser difícil de identificar especialmente cuando hay pliegues mucosos duodenales prominentes. Además, una papila pequeña también está asociada a un contacto inicial del esfinterotomo con el septum en vez de una inserción fácil al conducto biliar. En los casos de canulación asistida por guía, una papila de pequeño tamaño complica redireccionar el esfinterotomo sin perder el contacto con la misma. Por su parte una papila grande también puede ser de dificultad, ya que suele ser más flexible e inestable, convirtiendo los intentos de inserción del esfinterotomo complicados. Por lo general mientras la papila sea más grande más difícil será la canulación aún a pesar de un contacto adecuado del esfinterotomo con la misma. Otro de los problemas anatómicos frecuentes son los tractos pancreático y biliar paralelos que hacen difícil de identificar si la guía ha pasado hacia el tracto correcto. En éstas circunstancias en ocasiones es beneficioso la inyección de contraste para distinguir la anatomía(18).

o *Divertículo duodenal*

Otro de los factores comúnmente relacionados a dificultad para la canulación es el divertículo periampular o yuxtapapilar. El divertículo duodenal es una variante anatómica frecuente. Se define como una depresión duodenal de más de 5 mm con mucosa intacta ubicado en un radio menor a 2.5 cm de la papila mayor. Su prevalencia varía entres 6% a 31.7%(51–54) y se incrementa con la edad.

Existen en la literatura reportada tres clasificaciones para el divertículo periampular y su relación con la CPRE (se resumen gráficamente en la **figura 8**). Sin embargo, el significado clínico de cada una de ésta escalas no ha sido demostrado. Se resumen las distintas clasificaciones de divertículo periampular en relación a la CPRE(52,55,56)

Figura 8. Clasificaciones divertículo periampular para la CPRE



La influencia del divertículo duodenal es controversial. A pesar que estudios antiguos demostraron que la presencia de divertículo duodenal puede aumentar la dificultad para la canulación durante la CPRE(56), estudios más recientes sugieren

que éste aumento de la dificultad no es significativo y depende de las características del divertículo(52,57,58). Metaanálisis recientes muestran disminución de la tasa de canulación biliar en pacientes con divertículo periampular sin evidencia clara sobre el aumento de complicaciones, especialmente la pancreatitis post CPRE(59,60)

En presencia de un divertículo, la papila puede tener distorsionada su orientación o inclusive no ser evidente a la imagen endoscópica. Con el divertículo la dirección biliar suele ser horizontal en vez de angulada hacia arriba por lo que la mayor parte de las veces no es necesaria la angulación del esfinterotomo. El uso de catéteres rectos puede ser beneficioso para la canulación en éstos casos(18).

Para la visualización de la papila se puede utilizar el esfinterotomo o catéter para mover la mucosa duodenal y exponer la papila. Otro método que se puede realizar para facilitar la visualización de la papila es la inyección de la parte inferior del divertículo. Sin embargo, ésta técnica se ha asociado a mayor riesgo de perforación, fugas retroperitoneales y ocasionar edema papilar con la consiguiente obstrucción parcial del orificio papilar(50).

En presencia de papila intradiverticular, la utilización de técnicas de precorte o colocación de prótesis pancreática pueden ser útiles para lograr la exposición de la papila para la canulación. Con el uso de éstas técnicas la tasa de canulación biliar selectiva se aproxima a la de pacientes sin papila intradiverticular(39,54,61). En ocasiones, como se mencionó previamente, el divertículo puede ocasionar desviación de los orificios biliar y pancreático de su posición habitual en hora 11 y 2 respectivamente. Cuando esto ocurre se ha descrito la colocación de 1 clip para la tracción o movilización de pliegues redundantes que contribuyan a la visualización de la papila.

- *Anatomías alteradas*

Las reconstrucciones tipo Billroth II o Y de Roux son consideradas anatomías complejas para la CPRE recomendándose que sean realizadas en centros con

experiencia. En este tipo de pacientes la distancia del estómago hacia la papilla es mayor por lo que para su realización son necesario el uso de endoscopios de visión frontal de mayor longitud como colonoscopios o enteroscopios para alcanzar la papila(39). Enteroscopia con mono balón o doble balón han aumentado la posibilidad de realizar CPRE en estas anatomías alteradas. Se han reportado tasas de 90% para pacientes con Billroth II, 76% en pacientes con Y de Roux o pancreaticoduodenectomía o hepaticoyeyunostomía y 70% en by pass gástrico con Y de Roux. También la tasa de canulación parece ser equivalente en pacientes con papila nativa y bilio o pancreático entero anastomosis (90-92%)(62,63). Metaanálisis posteriores han confirmado cifras similares de éxito técnico siempre teniendo en cuenta que la reconstrucción Billroth II es la que más eficacia presenta en comparación con las anteriores(64). Con relación a la cirugía bariátrica existen metaanálisis que orientan hacia superioridad de la CPRE asistida por laparoscopia en comparación con métodos asistidos por balón(65). Más recientemente con el avance de la USE, la eficacia de las técnicas guiadas con éste, principalmente el EDGE (“EUS- directed transgastric ERCP). Esta técnica consiste en la creación de un acceso al estómago remanente desde el reservorio a través de una prótesis de aposición luminal con diámetro suficiente para permitir el paso de un duodenoscopio. En un segundo tiempo, que puede ser el en el mismo acto o días posteriores, se realiza una CPRE convencional accediendo al antro a través de la prótesis de aposición luminal. Esta técnica ha mostrado tasas de éxito similares a la CPRE asistida por laparoscopia aunque con una tasa mayor de eventos adversos(66)

- *Patología neoplásica*

Otro de los factores que se relacionan con dificultad para la canulación biliar es la infiltración tumoral de la papila o del duodeno. Entre otras cosas, la infiltración neoplásica hace que el tracto cístico y la vasculatura sean más friables siendo más fácil de esta forma que se forme edema papilar o sangrado con menos intentos de canulación.

1.2.1.3 Técnicas accesorias canulación

En casos de canulación biliar complicada el endoscopista debe decidir si persistir con la técnica de canulación estándar, cambiar a técnicas accesorias de canulación o suspender el procedimiento. La seguridad del paciente, grado de emergencia del procedimiento, tiempo dedicado para la canulación y el coste de las herramientas utilizadas son factores importantes para tomar en cuenta para tomar esta decisión. Estudios han demostrado que el tiempo prolongado para la canulación y el aumento del número de intentos conlleva un aumento de la tasa de pancreatitis post CPRE. Por otro lado, el uso de instrumentos como el bisturí o guías adicionales representan un aumento del coste del procedimiento. También, las prótesis plásticas en el conducto pancreático se utilizan para prevenir la pancreatitis post CPRE(67). Para este uso se suelen utilizar prótesis pequeñas (5 Fr y 3-5 cm) que eviten la migración proximal pero que permitan su migración espontánea (ausencia de flaps internos). En la **tabla 1** se resumen todas las maniobras que se pueden llevar a cabo en caso de dificultad para la canulación biliar.

Tabla 1. Maniobras para facilitar la canulación en casos de canulación biliar complicada

Duodenoscopia en "vía larga"	Puede facilitar la visualización de la papila duodenal mayor en algunos pacientes con posición más estable del endoscopio en pacientes con papila proximal
Cambios posición del paciente	Cambios a decúbito lateral izquierdo o supino puede mejorar la orientación y la estabilidad del endoscopio.
Guía pancreática	Contribuye a la rectificación del segmento intramural del conducto biliar, reduciendo la canulación accidental del conducto pancreático
Técnica de doble guía	Técnica de guía pancreática combinada con canulación biliar asistida por guía
Canulación con guía sobre prótesis pancreática	Reduce la canulación accidental del conducto pancreático
Papilotomía por precorte	Disección de la papila mayor duodenal para la visualización y canulación del conducto biliar
Fistulotomía por precorte	Creación de una fístula entre la luz duodenal y el conducto biliar
Esfinterotomía transpancreática	Esfinterotomo para corte de esfínter pancreático y de la papila con el fin de facilitar a canulación biliar.
Rendez vous guiado por USE	Punción del conducto biliar guiada por USE para colangiografía y/o avance de guía de manera anterógrada hacia la papila.
Rendez vous percutáneo	Acceso biliar por vía percutánea a través de vías intrahepáticas.
Clip sobre pliegues duodenales redundantes	En casos de divertículo periampular o papila no visible.

- *Técnica doble guía*

La canulación pancreática inadvertida con guía puede ser de ayuda para lograr la canulación biliar selectiva. La técnica con guía pancreática implica realizar intentos de canulación biliar con una guía colocada en el conducto pancreático principal. La guía pancreática contribuye a la rectificación del segmento intramural del conducto biliar dirigiendo de esta forma el esfinterotomo dentro del conducto biliar. Cuando se combina la guía pancreática con la canulación biliar estándar asistida con guía se denomina técnica de doble guía. Estudios iniciales no demostraron diferencias entre la técnica de doble guía con intentos repetidos de canulación asistida con guía en términos de éxito o pancreatitis post CPRE(68). Así mismo tampoco se han observado diferencias entre la técnica con guía pancreática y la técnica de doble guía(69). Sin embargo, un metaanálisis más reciente mostró un aumento del riesgo

de pancreatitis post CPRE sin superioridad en el éxito de canulación comparado con la canulación asistida con guía, canulación pancreática o precorte precoz(70)

- *Prótesis pancreática*

Otra alternativa en casos de canulación biliar complicada guarda relación con el conducto pancreático. En casos en los que falla la canulación biliar con el uso de guía, la canulación del conducto pancreático en ocasiones se consigue de forma intencionada o accidental(71). En estos casos, la colocación de una prótesis pancreática puede incrementar la tasa de canulación biliar selectiva sin la necesidad de realizar técnicas de precorte(72)(73). Si se logra la canulación pancreática con guía, se puede colocar una prótesis plástica (generalmente 3 o 5 Fr y entre 2 a 5 cm de longitud) en el conducto pancreático principal sin que el extremo proximal sobrepase la rodilla pancreática para prevenir daños ductales. Posterior a la colocación de la prótesis pancreática, la papila puede canularse asistida por guía por encima de la prótesis. De ésta forma se puede contribuir a la canulación biliar selectiva reduciendo además el riesgo de pancreatitis post CPRE con varios estudios mostrando reducciones reportadas hasta del 23% a un 3 % posterior a la colocación de la prótesis pancreática (67,72,74,75). Estudios han demostrado que en comparación con la técnica de doble guía explicada anteriormente, a pesar de tasas de canulación similares, la canulación posterior a la colocación de prótesis pancreática se relaciona a menores tasas de pancreatitis post CPRE siendo de ésta forma coste-efectivo y permitiendo además su combinación con otras técnicas accesorias de canulación como las técnicas de precorte(43,76).

Tomando en cuenta las bajas tasa de pancreatitis post CPRE observadas en pacientes con prótesis pancreáticas, la ESGE recomienda la colocación de una prótesis pancreática antes de realizar técnicas accesorias de canulación en el caso de canulación del conducto pancreático principal(39)

- *Técnicas de precorte*

La técnica de precorte es un término que agrupa técnicas que consisten en la incisión en la papila de Váter, Colédoco o esfínteres realizadas con el fin de conseguir acceso a la vía biliar durante la CPRE. Las técnicas de precorte han demostrado que aumentan la tasa de canulación biliar y pancreática durante la CPRE. Este abordaje ha sido considerado de riesgo por lo que sólo es recomendado para endoscopistas experimentados(77,78).

A pesar de su gran utilidad, no existe una clasificación o nomenclatura para las técnicas de precorte lo que ha resultado confuso entre médicos e investigadores en cuanto a la definición y rendimiento de estas. Por ejemplo, muchos autores han usado términos como esfinterotomía o papilotomía para describir lo que realmente es una fistulotomía (fistulotomía coledocoduodenal) que por definición evita el orificio papilar dejando el esfínter papilar intacto.

Cuando falla la canulación biliar usando la técnica estándar de canulación, muchos endoscopistas optan por realizar una papilotomía para acceder a la papila. Esto puede involucrar el esfínter de Oddi, lo que sería una esfinterotomía, o mantenerse por encima del esfínter que sería una fistulotomía. Para la realización de técnicas de precorte es necesario un conocimiento de la anatomía de la papila para asegurar un procedimiento seguro y efectivo. Predominantemente se utiliza un bisturí de aguja que no debe sobrepasar 2-3 mm superficial al catéter para evitar riesgo de perforación retroduodenal. Nuevos esfinterotomos híbridos integran el sistema de bisturí de aguja al esfinterotomo(79).

Las técnicas de precorte realizadas por endoscopistas experimentados también pueden ser eficaces como primera línea para el acceso biliar en pacientes con alto riesgo de pancreatitis post CPRE (35,80,81). Estudios en marcha sobre las técnicas alternativas de canulación en comparación con la canulación estándar aclararán dudas sobre la seguridad y la eficacia de la utilización de las técnicas de precorte en primera línea en pacientes no seleccionados a los que se le realiza una CPRE.

Éstas respuestas podrían modificar la práctica habitual de la CPRE si las técnicas de precorte demuestran reducción de la pancreatitis post CPRE(82).

Las técnicas de precorte básicas han evolucionado mucho desde su introducción, reconociéndose tres técnicas básicas en la actualidad que se resumen en la **tabla 2 y en la figura 9** con sus respectivos sinónimos y variaciones encontradas en la literatura. La decisión de utilizar una u otra depende de la anatomía del paciente y la experiencia del endoscopista(38).

- Fistulotomía por precorte

En la fistulotomía por precorte se realiza una incisión con un bisturí de aguja en el área ampular que cubre el segmento intraduodenal del colédoco distal, por encima del orificio papilar, para crear una fístula entre la luz duodenal y el colédoco. La incisión puede realizarse de forma descendente hacia el orificio papilar o de forma ascendente. La fistulotomía por precorte deja intacto el esfínter y el orificio papilar para la visualización directa del conducto biliar y facilitar la canulación biliar. Luego de realizada la fístula se puede avanzar una guía a través del conducto biliar y se pueden realizar extensiones de la incisión con esfinterotomo o balón en especial en casos de litiasis compleja, que han demostrado ser prácticas seguras y efectivas(83). La tasa de éxito para la canulación utilizando la fistulotomía por precorte se ha reportada tan alta como 98%(17)

- Papilotomía por precorte

En la papilotomía por precorte, el bisturí de aguja es usado para disecar “capa por capa” la papila mayor con el objetivo de visualizar y canular el conducto biliar. Habitualmente el bisturí es colocado en hora 11-12 del borde superior del orificio papilar, cortando de forma ascendente 1-2 mm a lo largo de la línea media del segmento intraduodenal del conducto biliar para exponerlo. El esfínter biliar puede reconocerse por su aspecto en “piel de cebolla” y coloración blanquecina. Una vez que este músculo es expuesto, la papila usualmente se observa como estructura en forma de pezón en ocasiones con salida espontánea de bilis. En éste punto la

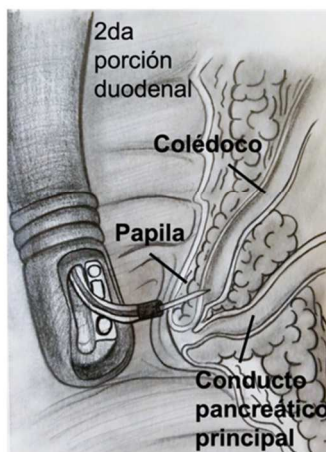
papila puede ser canulada o se puede cortar el esfínter biliar y posteriormente canular(18,38,84)

- Esfinterotomía transpancreática por precorte

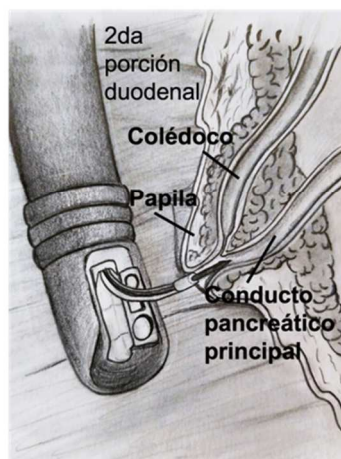
La esfinterotomía transpancreática por precorte es una técnica que puede realizarse posterior a una canulación del conducto pancreático con guía en contexto de canulación biliar complicada(85–88). Para la realización de esta técnica se utilizan esfinterotomos estándar con orientación hacia el conducto biliar. Una vez que el esfínter pancreático y la papila mayor son cortados, se puede reintentar la canulación(87,89). Una de las grandes ventajas de ésta técnica es que no es necesario el intercambio del esfinterotomo por el bisturí de aguja y de ésta forma la profundidad de la incisión es mejor controlada, disminuyendo de ésta forma el riesgo de perforación(90). La colocación de una prótesis pancreática posterior a una esfinterotomía transpancreática ha mostrado una reducción en la incidencia de pancreatitis post CPRE(91).

Figura 9. Técnicas de precorte

Fistulotomía por precorte



Papilotomía por precorte



Esfinterotomía transpancreática por precorte

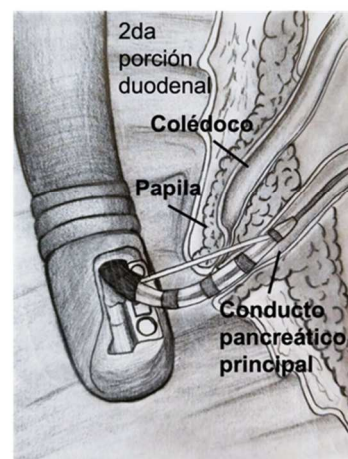


Tabla 2. Tipo de técnicas de precorte

Papilotomía por precorte	
Definición	Técnica endoscópica que consiste en la incisión, sobre el orificio papilar, independientemente del instrumento utilizado que puede incluir o no el corte del esfínter papilar.
Sinónimos y variaciones	Esfinterotomía de acceso, papilotomía de acceso, esfinterotomía con bisturí de aguja, papilotomía con bisturí de aguja, incisión del techo papilar, papilotomía por precorte tipo Erlangen, papilectomía endoscópica, Papilotomía por precorte tipo tijera, etc
Fistulotomía por precorte	
Definición	Técnica endoscópica que consiste en la creación de una fístula coledocoduodenal que evita el orificio de la papila mayor duodenal.
Sinónimos y variaciones	Coledocoduodenostomía, fistulotomía con bisturí, esfinterotomía biliar por precorte, disección suprapilar directa, punción suprapapilar
Esfinterotomía transpancreática por precorte	
Definición	Técnica endoscópica que consiste en la incisión del tejido que se encuentra entre el conducto pancreático principal y el Colédoco.
Sinónimos y variaciones	Esfinterotomía pancreática, septotomía papila transpancreática, precorte de esfínter transpancreático, precorte transpancreático

- *Precorte diferido*

Otra estrategia que se ha descrito es la realización de una CPRE días posterior a una CPRE con fallo de canulación en la que se haya realizado una técnica de precorte. El precorte puede provocar edema y sangrado en la zona papilar y dificultar la canulación profunda. En una segunda CPRE unos días después frecuentemente se encuentra una papila accesible que facilita la canulación biliar selectiva en hasta 85%(92–96). Existen dudas sobre la seguridad de retrasar el drenaje biliar que pudiera incrementar los eventos adversos como la colangitis. Los factores de riesgo asociados a esta estrategia no han sido estudiados específicamente.

- *Técnicas de Rendez-vous*

Se conoce como técnica de rendez-vous a cualquier método en el que se avanza una guía de forma anterógrada a través de la papila al duodeno con el fin de conseguir la canulación retrógrada biliar o pancreática. Este avance de la guía puede realizarse de distintas maneras.

El rendez-vous guiado por USE consiste en la punción de conductos biliares guiado por USE desde el estómago o el duodeno. Una guía se avanza a través de la aguja de PAAF por el conducto biliar hasta la papila. En este punto la canulación biliar puede ser conseguida de forma retrograda con un esfinterotomo a través de la guía o en paralelo a la misma. Esta estrategia ha mostrado su eficacia en estudios retrospectivos, sin aumento de los eventos adversos(97).

Otra variante de la técnica de rendez-vous es realizada vía percutánea en el que el acceso a la vía biliar es realizado por radiología intervencionista. Una guía se avanza a través del acceso biliar intrahepático percutáneo por el conducto biliar hasta la papila para la posterior terapéutica retrógrada. Análisis retrospectivos describen tasas de éxito de hasta un 96% con eventos adversos de 2,4% [84,85]

- *Drenaje biliar guiado por USE*

El concepto de la colangiografía guiada por USE fue descrito por primera vez por Wiersema et al. El primero en describir lo que posteriormente ha sido conocido como coledocoduodenostomía guiada por USE fue Giovannini et al en el año 2001(98). Desde entonces se han reportado numerosas series de casos y análisis retrospectivos han mostrado su eficacia en casos de fallo de canulación. Surgió como una técnica alternativa para el drenaje biliar cuando falla la canulación biliar. Consiste en el acceso a la vía biliar a través de una aguja de PAAF mediante la cual se realiza colangiograma para luego intentar el avance de una guía hacia el interior de la vía biliar. Puede realizarse a través de dos vías, extrahepático o intrahepático. En el abordaje extrahepático se accede al colédoco principalmente a través del duodeno, realizándose el drenaje biliar a través de la colocación de una

prótesis transluminal (coledocoduodenostomía). Por su parte el abordaje intrahepático consiste en el acceso a la vía biliar intrahepática generalmente desde el estómago para realizar el drenaje biliar a través de la colocación de una prótesis transluminal (hepaticogastrostomía) (99,100)

Los estudios publicados han mostrados tasas variables de éxito y eventos adversos utilizando los distintos tipos de abordajes. En general, metaanálisis recientes reportan tasas de éxito del 90% con un 17% de eventos adversos(101)

1.2.2 Aspectos técnicos de la USE

1.2.2.1 Punción con aguja fina

La punción con aguja fina guiada por USE (USE PAAF) es un procedimiento en que el USE se utiliza para para identificar lesiones próximas al tracto gastrointestinal y tomar muestras de ellas, ya sean líquidas o sólidas. Esto se lleva a cabo mediante el uso de una aguja que se pasa a través del canal de trabajo del ecoendoscopio y que se utiliza para la punción de la pared del tracto gastrointestinal, paredes de colecciones adyacentes o lesiones extramurales en tiempo real.

Se disponen de dos tipos principales de aguja, las de aspiración con agua fina o FNA, o las de biopsia con aguja fina o FNB. Éstas últimas han sido más recientemente introducidas con el objetivo de obtener tejido con estructura preservada sobre el que se pueda realizar valoración histológica. En ellas se ha realizado un cambio en el diseño de la punta de corte o la introducción de una ranura lateral para el corte. Entre las agujas FNB, existen básicamente tres tipos, las de bisel invertido (Pro-Core; Cook Medical), forma de tenedor “fork type” (SharkCore; Medtronic), las de punta tipo Franseen (Acquire; Boston Scientific), o la de bisel anterógrado 20G (Pro- Core 20G; Cook Medical).

El diámetro de la aguja puede variar y esta característica puede tener implicaciones en su uso y resultados. Los diámetros más comunes son de 19G, 22G y 25G para obtener líquido o material citológico para análisis. Existen diferentes tipos de técnicas de punción, aspiración seca, húmeda, retirada lenta, eliminación de

presión negativa residual entre otras, orientadas al estudio de lesiones sólidas. Por su parte para las lesiones quísticas pancreáticas, la recomendación de las principales guías es hacia el vaciado del contenido del quiste en un solo pase con una aguja de 22G o 19G(102)

1.3 EVENTOS ADVERSOS

Uno de los problemas para el manejo de las complicaciones relacionadas a la endoscopia digestiva es el de unificar las definiciones de estas, así como establecer su escala de gravedad. Por ésta razón, en el campo de la CPRE, desde hace años un comité de expertos propuso una definición que se ha utilizado hasta la actualidad para las complicaciones post CPRE(103). Estas incluyen la pancreatitis, hemorragia, colangitis y perforaciones se detallan en la **tabla 4**. Años después se propuso una clasificación para todos lo que es inesperado relacionado con cualquier técnica endoscópica, proponiendo entre otras cosas que se denomine evento adverso en vez de complicación. El léxico propuesto por la ASGE (resumido en la **tabla 5**) propone definiciones claras para los eventos adversos incluyendo el tipo, nivel de severidad, tiempo de aparición, factores de riesgo(104).

Tabla 4. Sistema de clasificación de gravedad de complicaciones mayores de CPRE

Tipo de EA	Leve	Moderado	Grave
Hemorragia	Evidencia clínica (no sólo endoscópica) de hemorragia. Descenso de Hemoglobina < 3g sin necesidad de transfusión.	Transfusión (4 unidades o menos) sin necesidad de tratamiento angiográfico o cirugía	Transfusión (5 unidades o más) con necesidad de tratamiento angiográfico o cirugía
Perforación	Pequeña fuga de líquido o contraste, tratable con aspiración y fluidos por 3 días o menos	Cualquier perforación definitiva tratada medicamente por 4 a días	Perforación con tratamiento médico por más de 10 días o necesidad de intervención (quirúrgica o percutánea)
Pancreatitis	Clínica de pancreatitis con amilasa al menos 3 veces por encima de normalidad, 24 horas posterior al procedimiento que requiere ingreso o prolongación de uno previo al menos 2-3 días	Pancreatitis que requiere hospitalización por 4-10 días	Hospitalización por más de 10 días o pancreatitis hemorrágica, pseudoquiste o necesidad de intervención (quirúrgica o percutánea)
Infección (Colangitis)	Temperatura > 38 °C por 24-48 horas	Fiebre o Sepsis que requiere más de 3 días de tratamiento hospitalario o intervención endoscópica o quirúrgica	Shock séptico o necesidad de cirugía.

EA: evento adverso

*Cualquier ingreso a una unidad de cuidados intensivos posterior al procedimiento clasifica el EA como grave

Tabla 5. Definiciones EA endoscopia digestiva

Categoría	Tipo de EA	Definición
Cardiovascular	Hipotensión	< 90/50 mmHg o descenso del 20%
	Hipertensión Arritmia Paro Infarto del miocardio Accidente cerebrovascular	> 190/130 mmHg o aumento del 20%
Pulmonar	Hipoxia Hipopnea Laringoespamos Broncoespasmo Neumonía Neumonitis	O ₂ < 85%
Tromboembólico	Trombosis venosa profunda	
Instrumental	Perforación	Evidencia de aire o contenido luminal fuera del tracto gastrointestinal
	Penetración	Evidencia visual o radiográfica de penetración no intencionada más allá de la mucosa o conducto sin perforación
	Impactación	Imposibilidad para la extracción del instrumento o dispositivo
	Malfunción	
Hemorragia		Hematemesis y/o melena o descenso de hemoglobina > 2g
Infección	Colangitis	> 38°C > 24 horas asociado a colestasis
	Infección pancreática	> 38°C > 24 con colecciones
	Fiebre desconocida	> 38°C > 24 sin origen identificado
	Transmisión	
Reacción a medicamentos	Alergia	
Dolor	Abdominal	No causado por pancreatitis o perforación
Pancreatitis		Dolor típico con aumento amilasa/lipasa > 3 veces valor normal
Integumento		Daño a piel, ojos, huesos o músculos
Otros		

EA: evento adverso

Un evento adverso es un evento que impide la finalización de un procedimiento planificado y/o que resulta en ingreso hospitalario, prolongación del ingreso actual, la realización de otro procedimiento o una consulta médica por este motivo.

Los eventos adversos pueden ocurrir pre-procedimiento, intra-procedimiento (tiempo desde la entrada al área de preparación hasta la salida de la sala de endoscopia), post procedimiento (hasta 14 días) y tardío (después de 14 días). La relación del evento adverso con el procedimiento endoscópico puede ser definitiva, probable, posible o improbable. Estas características se muestran en la **tabla 6**.

Tabla 6. Tiempo y causalidad EA endoscopia digestiva

Tiempo	Preprocedimiento, intra, post (<14 días), tardíos,
Causalidad	Definitiva, probable, posible o improbable

EA: evento adverso

La severidad se establece de acuerdo con las consecuencias posteriores sobre paciente, así como cambios en las actividades programadas. Es importante realizar el seguimiento hasta la resolución de cada evento adverso para valorar la severidad y debe incluir el resultado de los procedimientos extras realizados para resolver el evento adverso. La **tabla 7** describe diferentes grados de gravedad según las situaciones observadas.

Los incidentes son eventos no planificados pero que no interfieren con la finalización de los procedimientos programados o cambios en los planes. Estos no pueden ser considerados como evento adverso al no cumplir la definición anteriormente expuesta. Los incidentes pueden ocurrir durante el procedimiento o en el tiempo inmediato de recuperación post endoscopia.

Tabla 7. Graduación de severidad EA endoscopia digestiva

Consecuencias	Grado de severidad			
	Leve	Moderado	Grave	Fatal
Procedimiento suspendido o no iniciado por EA	X			
Consulta médica post procedimiento	X			
Soporte Anestesia/ ventilación no planificada (ej. intubación endotraqueal durante sedación consciente)		X		
Soporte ventilatorio transitorio por cánula o bolsa nasal durante la sedación consciente, e intubación endotraqueal durante un cuidado anestésico modificado no son EA				
Ingreso hospitalario no modificado o prolongación ingreso por ≤ 3 noches	X			
Ingreso hospitalario no programado o prolongación por 4-10 noches		X		
Ingreso hospitalario no programado o prolongación por > 10 noches			X	
Ingreso UCI por 1 noche		X		
Ingreso UCI por > 1 noche			X	
Transfusión		X		
Repetición de endoscopia por EA		X		
Radiología intervencionista por EA		X		
Tratamiento intervencionista por lesiones integumento		X		
Cirugía por EA			X	
Discapacidad permanente			X	
Muerte				X

EA: evento adverso

1.3.1 Eventos adversos de la CPRE

La CPRE se ha asociado a una alta tasa de eventos adversos. A pesar de la evolución y desarrollo de las técnicas y materiales para la CPRE, la técnica sigue teniendo una incidencia de complicaciones superior a otras técnicas endoscópicas. Esta incidencia oscila entre 4-30% (21,43). El evento adverso más preocupante al realizar una CPRE es la pancreatitis aguda.

1.3.1.1 Pancreatitis post CPRE

La pancreatitis es la complicación más frecuente y grave post CPRE. Se define como el desarrollo de pancreatitis (dos de los 3 siguientes: clínica compatible,

aumento de amilasa tres veces por encima del límite normal y hallazgos compatibles por prueba de imagen) tras la realización de una CPRE y que requiera ingreso no planificado por al menos 1 día(104,105). Se han propuesto dos mecanismos mediante los cuales la CPRE puede causar los daños que producen la inflamación pancreática: daño mecánico al conducto pancreático y daño hidrostático por la inyección de contraste. Las CPRE que requieren procedimientos prolongados o instrumentación repetitiva del conducto pancreático puede resultar en daño directo al conducto o a la papila. Igualmente el uso de electrocauterio puede resultar en daño térmico a las mismas estructuras lo que puede resultar en edema reactivo que puede generar obstrucción del conducto pancreático y alteración del vaciado de las secreciones pancreáticas(106–108).

La pancreatitis es el evento adverso más común de la CPRE con rangos que oscilan entre 2-10% asociándose a un importante aumento de la morbi-mortalidad y de los costes médicos(108–112). Revisiones sistemáticas han mostrado una tasa global de pancreatitis post CPRE de alrededor del 3,5% con una tasa de mortalidad de aproximadamente 0,8%(109).

El riesgo de pancreatitis post CPRE no es el mismo en todas las exploraciones. Se han descrito distintos factores que incrementan este riesgo. Estos incluyen la disfunción del esfínter de Oddi, sexo femenino, diámetro del conducto biliar normal, antecedente de pancreatitis previa. Se han reportado tasas de pancreatitis se hasta el 67% en pacientes con éstos factores(113–115). La canulación biliar complicada es un factor de riesgo independiente para pancreatitis post CPRE(116). Además de estos factores, metaanálisis han demostrado también que la inyección pancreática de contraste así como las técnicas de precorte aumentan el riesgo de pancreatitis(117). Sin embargo, éste aumento de la incidencia relacionado con las técnicas de precorte es cuestionable ya que en centros de referencia no se ha observado este incremento de riesgo respecto a la esfinterotomía convencional(118,119). Otros factores de riesgo para pancreatitis son los centros con bajo volumen de CPRE (< 200 CPRE/año) y un número bajo de procedimientos (< 40/ año) por endoscopista. Estos últimos a su vez se potencian con factores dependientes del paciente, como la edad joven en paciente mujer(39,120,121).

1.3.1.2 Otros eventos adversos post CPRE

Perforación

La tasa reportada de incidencia de perforación duodenal durante la CPRE es de 0,8%-1,6%(122–127). La mayoría de las perforaciones post CPRE pueden ocurrir por uno de estos tres mecanismos: 1), perforación luminal por el extremo distal del endoscopio, generalmente en bulbo duodenal; 2) extensión de la esfinterotomía más allá de la porción intramural del conducto biliar o pancreático; o 3) paso extramural de una guía o de la prótesis(128). Dada la localización del bulbo duodenal y de la zona papilar, la mayoría de las perforaciones post CPRE son retroperitoneales, mientras que las intraperitoneales son muy raras. Usualmente, la perforación es evidente durante la realización de esfinterotomía, pudiendo visualizar contraste o aire fuera del conducto biliar y duodeno. Si la perforación no es reconocida durante la exploración, la presentación clínica con dolor posterior al procedimiento debe levantar sospechas sobre la ocurrencia de esta complicación. En este caso de dolor tras la CPRE, el diagnóstico diferencial comprende la perforación o la pancreatitis. La amilasa puede ayudar a discriminar entre los dos. Sin embargo, no es infrecuente la hiperamilasemia sin pancreatitis hasta incluso 24 horas después de la CPRE, por lo que en caso de dudas se sugiere la realización de TAC abdominal(129,130). La clasificación más utilizada para las perforaciones post CPRE es la propuesta por Stapfer et al. que toma en cuenta el mecanismo, localización y severidad de la perforación se resume en la **tabla 8**(131)

Tabla 8. Clasificación Stapfer perforaciones asociadas a CPRE

Tipo	Definición
I	Perforación en la pared duodenal lateral o medial relacionada al endoscopio
II	Perforaciones periampulares relacionadas a la esfinterotomía
III	Perforaciones ductales o duodenales asociadas a los instrumentos endoscópicos.
IV	Perforaciones relacionadas a las guías con presencia de gas retroperitoneal en pruebas de imagen.

Hemorragia

El sangrado post CPRE es una complicación relativamente frecuente. Se ha reportado una tasa de incidencia de 2%-6%(120,132–134). Algunas series han reportada tasas tan altas como 48% dependiendo de la definición que se aplique, especialmente si se incluye la hemorragia durante el procedimiento(135).

Los factores de riesgo para hemorragia se pueden clasificar en tres categorías de acuerdo a su grado de asociación con la hemorragia: 1) definitiva; 2) posible; y 3) no relacionado(136). Los factores definitivos incluyen coagulopatías, uso de anticoagulantes, colangitis, sangrado durante el procedimiento o número bajo de casos por parte del endoscopista(137,138). El aumento del sangrado post CPRE en paciente bajo tratamiento anticoagulantes es mayor que en pacientes sin tratamiento, sin embargo se ha sugerido un riesgo mayor con dicumarínicos que con los nuevos anticoagulantes orales(139,140). Factores que pueden estar asociados incluyen cirrosis, dilatación del conducto biliar, divertículo periampular, técnicas de precorte y coledocolitiasis. Los factores que no se relacionan con la hemorragia son el uso de aspirina o AINEs o los tumores ampulares. Sobre los factores de riesgo dependientes de la técnica endoscópica, la incisión alargada o la prolongación de esfinterotomía previa, así como la esfinterotomía corta asociado a dilatación con balón no han demostrado aumento de la tasa de hemorragia(136,141).

Colangitis

La CPRE puede precipitar infecciones del tracto biliar o pancreático(142). El factor principal que desencadena esta infección suele ser la manipulación de una obstrucción sin conseguir el drenaje biliar adecuado, provocando la transposición de bacterias del tracto digestivo a la vía biliar estéril. Al no conseguir un drenaje adecuado se desencadena la clínica de infección como colangitis, colecistitis o sepsis(103). La incidencia se estima alrededor de 1%(120,123,142) con tasas más altas reportadas en series antiguas asociadas a un menor desarrollo de instrumentos de desinfección y drenaje biliar(143).

El rol de la profilaxis antibiótica es controversial(144,145). Las principales guías no recomiendan el uso rutinario de antibióticos profilácticos antes de una CPRE en grupos de bajo riesgo(146,147), estando solo indicados en pacientes con drenaje biliar incompleto como en tumores hiliares o la colangitis biliar primaria dado el riesgo potencial de complicaciones sépticas debido a la manipulación de conductos biliares obstruidos(148). Además de ésta indicación también se recomiendan en el trasplante hepático(149), neutropenia severa y durante la realización de colangioscopia directa(150).

Durante la última década, el riesgo de infección asociado a la CPRE se ha evaluado extensamente a raíz de múltiples casos de brotes relacionados a organismos multiresistentes (*P.aeruginosa* y Enterobacterias resistentes a carbapenem, incluyendo *K. pneumoniae* y *E. Coli*) asociados a duodenoscopios contaminados(151–153). Estas infecciones en general se asocian a fallos en el proceso de reprocesamiento de los duodenoscopios, especialmente por dificultad en el lavado de la zona del puente elevador en el extremo distal del endoscopio(154,155). Desafortunadamente no existe un consenso sobre la estrategia de desinfección o métodos que garanticen la seguridad del paciente y es por esta razón que se han propuesto diferentes métodos de manejo de los duodenoscopios. Estos incluyen el reprocesamiento, diseño del endoscopio o el sistema de triaje de infecciones asociadas. Como resultado, se ha propuesto el use de duodenoscopios con capuchón distal de un sólo uso o duodenoscopios completos de un solo uso. Sobre éstos últimos, a pesar de que se han reportado tasas de éxito técnico similar a los duodenoscopios reutilizables, existen dudas sobre el coste eficacia de esta estrategia, así como del impacto ambiental que pueda tener.

1.3.1.3 Eventos adversos en poblaciones especiales

Los pacientes con cirrosis hepática presentan un riesgo aumentado de eventos adversos durante procedimientos invasivos como la CPRE(156,157). Este riesgo depende del tipo de procedimiento y la severidad de la hepatopatía(158–160) . A pesar de éste aumento evidente del riesgo, los riesgos específicos de los pacientes

cirróticos a los que se realiza una CPRE no están bien estudiados con datos provenientes de estudios retrospectivos y heterogéneos. Además, la mayoría de la información proviene de pacientes con colangitis esclerosante primaria. De entre estos factores la hepatopatía avanzada, CHILD-PUGH B o C es el más reconocido así como el riesgo conocido de hemorragia post esfinterotomía(161). Por otro lado, algunos estudios proponen que la CPRE puede desencadenar un síndrome “Acute on chronic liver failure” (ACLF) que puede desencadenar un SIRS y consecuente sistema de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como ocurre con otros procedimientos(162)

1.3.2 Eventos adversos USE

La ecoendoscopia también presenta ciertos eventos adversos inherentes a la técnica. Las técnicas diagnósticas tienen un riesgo similar o discretamente mayor de eventos respecto a otras técnicas endoscópicas sencillas. Sin embargo, la evolución de la ecoendoscopia intervencionista ha conllevado un aumento de complicaciones asociados a estos tratamientos más invasivos. Existen varias razones que se relacionan a los eventos adversos vinculados a la USE. En primer lugar, el diseño de los endoscopios, más rígidos y de mayor diámetro que los endoscopios tradicionales de visión frontal. Además, la mayoría de los ecoendoscopios tienen una porción no flexible más larga por la presencia del transductor ecográfico en el extremo distal del endoscopio. En segundo lugar, ciertas maniobras endoscópicas, como la intubación y avance de los ecoendoscopios son maniobras semi ciegas, asociado también a que algunos transductores se extienden más allá de la óptica. Un tercer aspecto se relaciona a la USE PAAF, la aguja penetra de un tracto gastrointestinal no estéril hacia estructuras extraintestinales para acceder a los órganos diana en ocasiones cercanas a estructuras vasculares muchas veces con vascularización patológica, esto puede provocar inflamación de las zonas de punción, infecciones o sangrado. Es necesario destacar que la mayoría de los eventos adversos de la USE que se relataran a continuación están relacionados sobre todo con el USE diagnóstico, ya que las nuevas complicaciones asociadas al USE intervencionista van más allá de los objetivos de esta tesis.

1.3.2.1 Eventos adversos tras la USE PAAF

Las complicaciones más frecuentemente asociadas con la USE PAAF son hemorragia, perforación, infección y complicaciones órgano específicas como la pancreatitis. Otros eventos como la diseminación tumoral a través del tracto de la aguja son menos frecuentes. La tasa global de eventos adversos es de aproximadamente 0-2,5%(163–168) con una tasa de mortalidad de entre 0,02%-0,8% de acuerdo a revisiones sistemáticas(169). Un estudio para el análisis de tasas específicas de complicaciones se han reportado alrededor de 0,44% para pancreatitis, 0,34% para dolor, 0,13% para hemorragia, 0,11% para fiebre, 0,05% para infección y 0,02% para perforación(170).

La pancreatitis aguda post USE PAAF ocurre en aproximadamente 2% de los casos de punción del páncreas(164,165,171,172). Se ha propuesto que en lesiones en la cabeza pancreática o proceso uncinado se ha de atravesar más cantidad de parénquima pancreático hasta la lesión diana lo que puede aumentar el riesgo de pancreatitis(164). Otros factores de riesgo para pancreatitis aguda post PAAF pueden ser la historia previa de pancreatitis aguda en las 6 semanas previas(171) y la punción de lesiones benignas(172).

La hemorragia ocurre en <2% de los pacientes sometidos a USE PAAF. La mayoría de estas hemorragias son menores, relacionados al sitio de punción y se resuelven espontáneamente sin la necesidad de tratamiento endoscópico o transfusión sanguínea (165,173–175). No se ha encontrado relación entre el diámetro de la aguja y la hemorragia(176,177). La USE PAAF es considerada por la ASGE como procedimiento de algo riesgo hemorrágico en especial en pacientes bajo tratamiento de anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel, por lo que se recomienda suspenderlos previo a la punción(178).

Las perforaciones gastrointestinales causadas por la aguja de PAAF son infrecuentes. Las perforaciones se asocian más a la manipulación del endoscopio durante el USE diagnóstico, como se explicará posteriormente.

La USE PAAF se ha relacionado con el desarrollo de bacteriemia, aunque el riesgo no parece ser superior al de una endoscopia digestiva alta(179). Tampoco la USE PAAF del tracto gastrointestinal bajo se ha asociado a un incremento de la incidencia de bacteriemia post USE PAAF(180). Es por esta razón que las recomendaciones de las principales sociedades van en contra de la profilaxis antibiótica para USE PAAF de lesiones sólidas(147). Sin embargo, para las lesiones quísticas no se aplica la misma recomendación dado que inicialmente se reportó un riesgo elevado de infecciones tras la USE PAAF de lesiones quísticas.

1.3.2.1.1 Eventos adversos post USE PAAF lesiones quística pancreáticas

Además de los eventos adversos relacionados a la USE PAAF en general, la punción de lesiones quísticas especialmente pancreáticas se ha asociado tradicionalmente a un mayor riesgo complicaciones. La tasa reportada varía entre 2-14%(163,164,181), aunque basada en series retrospectivas. Los pocos estudios prospectivos disponibles y basado en el léxico propuesto por la ASGE para eventos adversos, describen una tasa específica de un 3,4%(182). La complicación más frecuente es la pancreatitis (hasta 4,9%), seguida de la hemorragia intraquística (hasta 1.3%), hemorragia gastrointestinal (0,6%) y fiebre (0,1%)(182). Las cifras publicadas son heterogéneas porque, como se explicó anteriormente, no existía una nomenclatura común de eventos adversos aplicada de forma general en diferentes estudios.

Infecciones tras la USE PAAF lesiones quísticas pancreáticas

El riesgo de infección tras la USE PAAF no es bien conocido. Reportes iniciales describían un riesgo tan alto como 9.1%(163), cifra que parece sobreestimada ya que reportes más recientes y metaanálisis estiman tasas menores al 1%-2%(169,183–185). La mayoría de los casos de infección descritos en series largas ocurren en pacientes que desarrollan fiebre que se limita con el uso de antibióticos, sin presentar cuadros infecciosos clínicamente relevantes(165). Por otro lado, muchos de los casos reportados de infecciones quísticas son secundarios a

punción de quistes de duplicación o quistes mediastínicos, no a lesiones quísticas pancreáticas(186–188).

Profilaxis antibiótica

Las guías clínicas recomiendan el uso de antibiótico profiláctico previo a la USE PAAF de una lesión quística. Sin embargo, estudios retrospectivos sugieren que el riesgo de infección del quiste, fiebre o bacteriemia puede no disminuir con el uso de esta profilaxis(184,185). Además, hay que tomar en cuenta que el uso de antibióticos para la profilaxis de infección puede incrementar la incidencia de relaciones adversas a la medicación como la diarrea, reacciones alérgicas o infecciones secundarias(169,184), además del potencial de propiciar el desarrollo de resistencias antibióticas.

A pesar de lo mencionado en el párrafo anterior y la limitada evidencia científica disponible, persiste la recomendación de uso de profilaxis antibiótica en las guías más recientes. Ésta sugerencia se basa en la ausencia de evidencia clínica que recomiende en contra de la profilaxis antibiótica(102,147). También, es necesario mencionar que la guías especifican la necesidad de estudios prospectivos(189). Recientemente un metaanálisis evaluó la eficacia de la profilaxis antibiótica en la USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas, concluyendo que los antibióticos parecen no reducir el riesgo de infecciones por lo que se debe cuestionar su uso(185)

2 JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática ha presentado un avance muy importante gracias al desarrollo de técnicas como la CPRE y su combinación cada vez más frecuente con la USE. Estas técnicas están en continuo desarrollo, en especial la USE, asociada cada vez más a la terapéutica. A pesar de esto, aún son muchas las dudas por responder en cuanto a la práctica de estas técnicas, principalmente sobre aspectos técnicos, su eficacia y su seguridad.

En general los eventos adversos relacionados a la endoscopia digestiva han carecido de un consenso para la adecuada clasificación de los eventos adversos. Varios intentos se han realizado para unificar criterios y de esta forma definirlos adecuadamente en las series publicadas.

Como se ha mencionado previamente, la CPRE presenta una alta tasa de eficacia, pero asociado a una no despreciable tasa de eventos adversos. Tanto la eficacia como la seguridad de la CPRE depende sobre todo en la posibilidad de conseguir la canulación profunda. En casos de canulación biliar complicada existen interrogantes sobre las técnicas accesorias a realizar. Estas incluyen no sólo maniobras asociadas a la CPRE, sino que en los últimos años se han introducido maniobras guiadas por USE. Clásicamente cuando falla la canulación biliar se han usado técnicas accesorias radiológicas o quirúrgicas. Recientemente gracias al desarrollo del USE se propone convertir la CPRE en un drenaje biliar guiado por USE en la misma sesión. Sin embargo, estas alternativas son más invasivas que la CPRE y generalmente asociadas a una mayor tasa de complicaciones, razón por la cual se recomienda su realización en centros expertos. En ocasiones estos centros no son de rápida y fácil acceso por lo que son necesarias estrategias de mayor disponibilidad y con posibilidad de ser realizados por la mayoría de los centros con experiencia en CPRE. Es por esta razón que a pesar de que la CPRE es una técnica con más de 50 años de evolución, aún es un campo en desarrollo con el fin de establecer guías de actuación y mejorar el perfil de seguridad de la CPRE, especialmente en casos de canulación biliar complicada.

Por su parte el USE es una técnica con una rápida evolución que ha avanzado en el diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática. Es por esto por lo que aún no se conoce con precisión su eficacia y seguridad para algunas indicaciones. Una de sus indicaciones más reconocidas es el estudio de las lesiones quísticas pancreáticas, en el que frecuentemente se recomienda la USE PAAF del quiste para estudio bioquímico, citológico y molecular de su contenido. A pesar de esto, en casi un tercio de los pacientes sometidos a cirugía por un quiste pancreático existe discrepancia entre el diagnóstico pre y postoperatorio utilizando todas las técnicas disponibles (TAC, RMN y USE). Además de la eficacia, existen dudas sobre los eventos adversos relacionados a la técnica. La USE PAAF es una técnica segura con una baja tasa de complicaciones. Sin embargo, para la USE PAAF para lesiones quísticas pancreáticas se recomienda una profilaxis antibiótica basándose en la práctica clínica habitual y la ausencia de evidencia clínica en contra del uso de profilaxis, a pesar de la limitada evidencia científica disponible. Incluso en ésta guías se destaca la necesidad de estudios prospectivos para evaluar la eficacia de la profilaxis antibiótica para prevenir infección.

Al diseñar la presente tesis nos planteamos responder las dudas técnicas de estrategias habituales dentro de la práctica clínica, así como intentar diseñar estudios sobre alguna de las recomendaciones empíricas que rodean el proceso de la CPRE y el USE. Por ello nos propusimos estudiar en primer lugar la eficacia y seguridad de una segunda CPRE y los factores asociados al fallo de canulación tras una CPRE inicial que incluya una técnica de precorte. En segundo lugar, quisimos evaluar la eficacia de la profilaxis antibiótica para prevenir la infección de lesiones quísticas pancreáticas tras la USE PAAF

3 HIPÓTESIS

Las hipótesis planteadas en la realización de esta tesis fueron:

- En los pacientes con canulación biliar complicada en los que no se consigue canulación biliar selectiva en una primera CPRE con realización de técnicas de precorte, el segundo intento de CPRE días después aumenta la tasa de canulación. Además de la eficacia aumentada, esta estrategia también es segura no presentando aumento de la tasa de complicaciones intraprocedimiento o entre ambas CPRE.
- La tasa de infección tras la USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas es muy baja. Por esta razón, la profilaxis antibiótica no es útil para la prevención de infección tras la USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas

4 OBJETIVOS

El objetivo principal y los objetivos secundarios que conforman la presente tesis son:

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar aspectos técnicos del USE y la CPRE, específicamente aquellos en los que no existe una evidencia clara. En esta tesis nos centramos en:

- La eficacia de técnicas de canulación accesorias para la canulación biliar selectiva.
- La utilidad de la profilaxis de infecciones tras la USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la eficacia y seguridad de las técnicas de precorte y la realización de un segundo intento de canulación biliar selectiva posterior a una técnica de precorte con fallo para la canulación biliar
- Determinar los factores de riesgo asociados a fallo de canulación biliar en la segunda CPRE.
- Investigar la incidencia de fiebre y otros eventos adversos de la USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas de acuerdo con guías clínicas de consenso para la evaluación de eventos adversos secundarios a procedimientos endoscópico

5 MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 ESTUDIO 1

“ Tiempo óptimo para la realización de una segunda CPRE tras el fallo de canulación de una CPRE inicial con esfinterotomía por precorte: análisis de dos centros terciarios”

5.1.1 Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, multicéntrico con el objetivo de medir la eficacia y seguridad de realizar una segunda CPRE posterior a una CPRE inicial con fallo en la canulación habiendo realizado técnicas de precorte.

5.1.2 Selección de pacientes

Se incluyeron todos los pacientes con una CPRE inicial entre enero 2006 a diciembre 2014 en las unidades de endoscopia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y del Hospital Clínic en Barcelona, España. De este grupo de pacientes se identificaron aquellos en los que se había fallado la canulación a pesar de haber realizado una técnica de precorte.

5.1.3 Objetivo y definiciones

El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de una segunda CPRE posterior a una CPRE inicial con fallo para la canulación biliar a pesar de haber realizar una técnica de precorte. La eficacia de la CPRE fue definida como la tasa de canulación exitosa biliar o pancreático dependiendo de la indicación de la prueba. La canulación exitosa a su vez se definió como la introducción del catéter profundamente dentro del conducto deseado, para la posterior realización de la terapéutica necesaria. La seguridad se valoró usando la tasa de eventos adversos para ambas CPREs, así como los eventos adversos ocurridos entre ambas CPRE. Se utilizó la definición por Cotton et al. para la valoración de la gravedad de los eventos adversos como la pancreatitis, hemorragia, colangitis o perforación.

Se planteó además un objetivo secundario. Valorar los factores de riesgo para el fallo de canulación en la segunda CPRE. Este dato podría ayudar al clínico a indicar una segunda CPRE o un tratamiento alternativo.

5.1.4 Variables y seguimiento

Se registraron las características demográficas, indicaciones para la CPRE, tipos de técnicas de precorte, seguimiento de eventos adversos, días transcurridos entre ambos procedimientos y resultados de estos. Todas estas variables mencionadas se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas electrónicas.

5.1.5 Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron como media \pm DE para distribución normal y como medianas (RIC) para los casos de distribución asimétrica. Se utilizaron proporciones para variables categóricas. La prueba de χ^2 fue utilizada para analizar los factores asociados al fallo de canulación de la segunda CPRE y los eventos adversos relacionados con el procedimiento. Se analizó la variable del tiempo óptimo para la segunda CPRE mediante curva de ROC para seleccionar el punto de corte más adecuado. Para determinar los factores predictivos del fallo de canulación se realizó un modelo de regresión logística univariable y multivariable mediante pasos hacia atrás. Los factores predictivos para el análisis multivariable fueron aquellos factores significativos en el análisis univariable. Se reportaron las OR con IC del 95%. Todos los análisis fueron realizados con SPSS Statistical package Versión 22 (IBM, Armonk, NY)

5.1.6 Aspectos éticos

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la investigación recogidas en la declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del centro. Todos los pacientes dieron consentimiento informado escrito antes de cada CPRE.

5.2 ESTUDIO 2

“Ensayo clínico para evaluar la eficacia de la profilaxis antibiótica en la USE PAAF de lesiones quísticas pancreática”

5.2.1 Diseño del estudio

Ensayo clínico fase 4, multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad, controlado con placebo, doble ciego para investigar si la USE PAAF sin profilaxis antibiótica no es inferior al mismo procedimiento con profilaxis con ciprofloxacino para la prevención de infección.

5.2.2 Selección de pacientes

Se valoraron para inclusión todos los pacientes mayores de 18 años que requirieron una USE PAAF para el estudio de una lesión quística pancreática entre septiembre 2014 a junio 2018 en 5 centros participantes (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital de Belvitge y Hospital Clinic en Barcelona, España; Hospital Universitari Mutua de Terrassa y Hospital Joan XXXIII en Tarragona, España). Los criterios de exclusión fueron:

- Comorbilidades que requieren profilaxis antibiótica para procedimientos endoscópicos
- Lesiones quísticas de la pared intestinal
- Uso de antibiótico por algún otro motivo los 5 días antes de la USE PAAF.
- Embarazo
- Alergia conocida a Ciprofloxacino
- Incapacidad o falta de voluntad para dar consentimiento informado.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo con profilaxis (grupo ATB) o al grupo placebo, de acuerdo con un proceso de aleatorización computarizada.

5.2.3 Objetivo y definiciones

El objetivo primario de este estudio fue investigar si la USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas sin profilaxis antibiótica está asociada a un aumento del

riesgo de infección comparada con el mismo procedimiento realizado bajo profilaxis antibiótica. Se definió **infección confirmada** a la sospecha diagnóstica de infección relacionada a la USE PAAF por clínica y pruebas de imagen (TAC abdominal o RMN) asociada con hemocultivo positivo. Se definió **infección sospechada** cuando la presentación clínica y de pruebas de imagen fuera sugestiva de infección relacionada a la USE PAAF, pero sin confirmación microbiológica.

Se plantearon como objetivos secundarios investigar la incidencia de: 1) fiebre medida durante el seguimiento sin otro signo sugestivo de infección; 2) otros eventos adversos como sangrado o perforación confirmados de acuerdo con guías clínicas y al protocolo de cada institución; 3) efectos secundarios relacionados con el uso de profilaxis antibiótica (reacciones alérgicas, resistencias antibióticas o infecciones secundarias).

5.2.4 Variables y seguimiento

Se registraron datos de historia clínica y datos del procedimiento el día de la USE PAAF en cada centro. El **seguimiento** se realizó vía telefónica y centralizado desde el centro promotor (hospital de Sant Pau). Se contactó con los pacientes los días 3, 14 y 21 posterior a la USE PAAF o hasta la resolución de un posible evento adverso. En los casos de eventos adversos el seguimiento fue completado por los investigadores de cada centro de origen.

Los **eventos adversos** fueron definidos de acuerdo con el lexicón propuesto por la ASGE (cita) y a su vez se clasificaron como **inmediatos** si ocurriendo durante o inmediatamente después del procedimiento o como **tardíos** si ocurrieron posterior a éste. Además, tomando en cuenta que el lexicón de la ASGE podría subestimar los eventos relacionados a la medicación del ensayo clínico, se recogieron todos los **incidentes** ocurridos durante el seguimiento. Todos estos incidentes se analizaron de manera conjunta entre los investigadores principales de todos los centros y el investigador principal del estudio, para valorar su relación con el procedimiento o con la medicación del estudio. En caso de sospecha de eventos adversos, los pacientes se manejaron de acuerdo con el protocolo de cada hospital,

con ingreso en el servicio de gastroenterología y realizando análisis sanguíneo y/o TAC abdominal si se consideró necesario

Todos los datos del estudio fueron recogidos y manejados electrónicamente en la plataforma Electronic Data Capture (REDCap) patrocinada por el instituto de investigación del centro promotor, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

5.2.5 Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó una incidencia esperada de infección de entre 0,5%-1% en el grupo profilaxis y una tasa similar en el grupo placebo. Esta incidencia es esperada, ya que el verdadero riesgo de infección de un quiste pancreático posterior a una USE PAAF no es bien conocido. Desde un punto de vista clínico, una tasa de infección superior a 4% se consideraría inaceptable por lo que para un estudio de no inferioridad considerando una tasa de infección de 0,8% en ambos grupos, asumiendo un margen de no inferioridad (δ) de 3%, con un error unilateral (α) de 0.05 y una potencia (error β) de 20%, en total se estableció un total de 218 pacientes que se requieren para completar el análisis del primer objetivo.

Para comparar las características basales de los grupos aleatorizados, se utilizaron datos demográficos, características de las lesiones (localización, tamaño, número de lesiones, sospecha diagnóstica y diagnóstico final) y datos del procedimiento (endoscopista, centro o institución, ambulatorio/ingresado, tamaño de la aguja de PAAF, número de pases, vía de acceso transgástrico o transduodenal, volumen y tipo de líquido obtenido). Estas variables fueron analizadas usando la prueba t de Student para variables cuantitativas o la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, con los resultados reportados como media \pm DE o proporciones con IC del 95%.

Para el análisis del primer objetivo, infección del quiste, se realizó un estudio de no inferioridad. El riesgo de infección se reportó como proporción. Los resultados fueron analizados utilizando el método de Wilson y se expresaron como diferencia en la incidencia incluyendo el IC del 95%. Los objetivos secundarios se reportaron

como proporciones y fueron analizados como intención a tratar y por protocolo, utilizando la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher. %. Todos los análisis fueron realizados al final del estudio por un estadístico del centro promotor utilizando SPSS Statistical package Versión 25 (IBM, Armonk, NY) y Stata, version 15 (College Station, TX).

5.2.6 Aspectos éticos

Todos los pacientes fueron informados oral y escrito sobre el protocolo, dando consentimiento informado escrito antes de la inclusión. El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la investigación recogidas en la declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de cada centro y el ensayo fue registrado en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) bajo el número NCT02261896

6 RESULTADOS

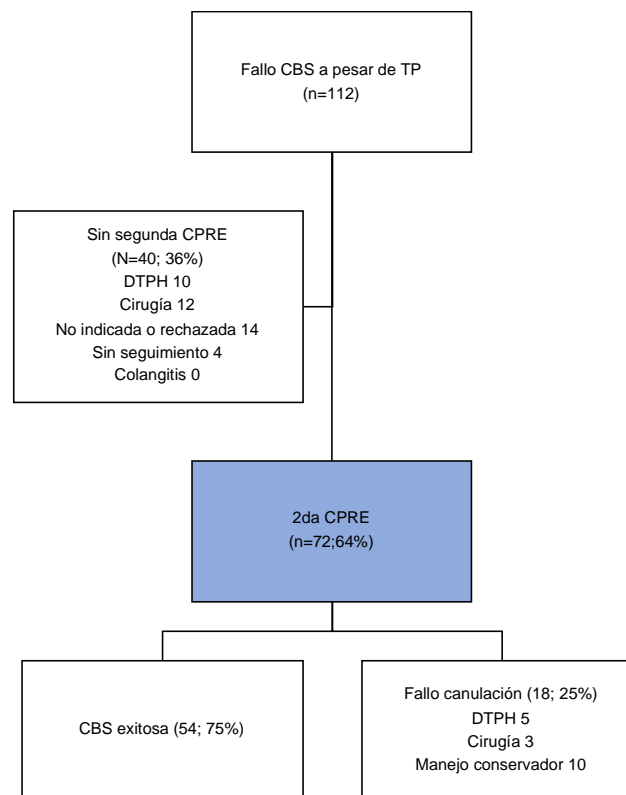
6.1 ESTUDIO 1

“ Tiempo óptimo para la realización de una segunda CPRE atrás el fallo de canulación de una CPRE inicial con esfinterotomía por precorte: análisis de dos centros terciarios”

6.1.1 Población a estudio

Analizamos 112 de pacientes con fallo en la canulación biliar a pesar de haberse realizado técnica de precorte en la CPRE inicial. De estos, 72 fueron sometidos a una segunda CPRE debido a la persistencia de la indicación inicial. En los 40 pacientes restantes no se realizó la segunda CPRE por motivos diversos: a 10 se les practicó un DTPH, 12 fueron intervenidos quirúrgicamente y a 14 no se les realizó la segunda CPRE por mejoría clínica o rechazo del paciente. Los 4 restantes provenían de centros externos, a los que se recomendó realizar una segunda CPRE o un DTPH, pero no se dispuso de la información de seguimientos. Ninguno de éstos 40 pacientes sin segunda CPRE desarrollaron colangitis como evento adverso o por el fallo para el drenaje biliar de la primera CPRE. La **figura 1** resume el diagrama de flujo del estudio

Figura 1. diagrama de flujo de la población a estudio



6.1.2 Características basales de los pacientes y procedimientos.

Las características basales de los 72 pacientes incluidos se resumen en la **tabla 1**. En cuanto a las características de los procedimientos hay que destacar que la indicación de la CPRE más frecuente fue coledocolitiasis en 25 (34,7%) y neoplasia pancreática en 15 (20,8%). El tiempo medio entre ambas CPRE fue de 7 días (RIC 5-11). En estos pacientes se consiguió la canulación biliar en 54 (75%) en la segunda CPRE. De los 18 pacientes restantes, a 5 se les realizó DTPH, 3 fueron sometidos a cirugía, y en 10 se optó por un manejo conservador por mal pronóstico.

Tabla 1. Características basales de los pacientes y procedimientos con segunda CPRE posterior a precorte inicial con fallo en la canulación biliar

	Sant Pau (n=20)	Clinic (n=52)	Total (n=72)
Edad en años, media (DE)	77 (13,36)	74 (12,65)	75 (12,94)
Género, n (%)			
Hombre	9 (45%)	27 (51,9%)	36 (50%)
Mujer	11 (55%)	25 (48,1%)	36 (50%)
Indicación CPRE, n (%)			
Coledocolitiasis	7 (35%)	18 (34,6%)	25 (34,7%)
Neoplasia pancreática	5 (25%)	10 (19,2%)	15 (20,8%)
Dilatación Colédoco	1 (5%)	6 (11,5%)	7 (9,7%)
Colestasis posterior a trasplante hepático	0	5 (9,6%)	5 (6,9%)
Fuga biliar	0	4 (7,7%)	4 (5,6%)
Otros	6 (30%)	9 (17,2%)	15 (21%)
Técnica de precorte, n (%)			
Papilotomía por precorte	0	48 (92%)	48 (67%)
Fistulotomía por precorte	20 (100%)	4 (8%)	24 (33%)
EA posterior a primera CPRE, n (%)			
Total	3 (15%)	2 (3,8%)	5 (6,9%)
Hemorragia	2 (10%)	1 (1,9%)	3 (4,2%)
Pancreatitis	1 (5%)	0	1 (1,4%)
Perforación	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Colangitis	0	0	0
Tiempo a segunda CPRE, días (RIC)	7 (5-20)	7 (5-9)	7 (5-11)
Canulación biliar exitosa segunda CPRE, n (%)	16 (80%)	38 (73,1%)	54 (75%)
EA posterior a segunda CPRE, n (%)			
Total	0	3 (5,8%)	3 (4,2%)
Hemorragia	0	2 (3,8%)	2 (2,8%)
Pancreatitis	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Perforación	0	0	0

EA; evento adverso

6.1.3 Factores de riesgo relacionados a fallo en la canulación biliar de la segunda CPRE

En la **tabla 2** se muestra el análisis univariable y multivariable de los factores relacionados al fallo de la canulación en la segunda CPRE. De todas las variables utilizadas, el único factor significativo fue realizar el procedimiento en los primeros 4 días posterior a la técnica de precorte inicial (tasa de canulación 44,4% vs 79,4%, $p = 0,024$ y $0,026$ para el análisis univariable y multivariable respectivamente)

Tabla 2. Análisis univariable y multivariable de los factores relacionados al fallo de canulación de la 2da CPRE

	Tasa canulación % (n)	Univariable	Multivariable
Días entre CPRE, (n)			
< 4 (9)	44,4% (4)	0,024	5,4 (1,2-23,6); 0,026
≥ 4 (63)	79,4% (50)		
Edad			
≤ 60 (15)	66,7% (10)	0,183	0,98 (0,93-1,02); 0,291
61-74 (20)	90% (18)		
> 75 (37)	70,3% (26)		
Género			
Hombre	77,8% (28)	0,586	
Mujer	72,2% (26)		
Indicación			
Coledocolitiasis (25)	76% (19)	0,859	
Neoplasia pancreática (15)	66,7% (10)		
Dilatación Colédoco (7)	57,1% (4)		
Colestasis posterior a Trasplante hepático	80% (4)		
Fuga biliar (4)	75% (3)		
Otros (16)	93,3% (14)		
Eventos adversos en la primera CPRE			
Si (5)	100% (5)	0,181	
No (67)	73,1% (49)		
Diagnóstico final			
Coledocolitiasis (19)	68,4% (13)	0,675	
Estenosis maligna (17)	65% (11)		
Estenosis benigna (5)	80% (4)		
Otros (31)	83,9% (26)		
Centro			
Sant Pau (20)	80% (16)	0,543	1,9 (0,4-7,8); 0,347
Clinic (52)	73% (38)		

6.1.4 Eventos adversos

De entre los 112 pacientes en los que no se consiguió la canulación biliar a pesar de técnica de precorte, se registraron 13 eventos adversos posterior a la CPRE inicial (11,8%). De éstos, 9 fueron leves (cuatro pacientes con hemorragia diferida y cinco con pancreatitis). Los 4 eventos adversos restantes fueron graves, todas perforaciones (3,5%). A uno de estos pacientes se realizó cirugía por sospecha de perforación 48 h posterior a la CPRE inicial siendo éxitus 48h después. Otro paciente con una neoplasia pancreática irresecable presentó un retroneumoperitoneo posterior a la CPRE inicial por lo que se realizó cirugía con drenaje biliar sin otras complicaciones. Otro evento adverso ocurrido fue una sospecha de perforación en un paciente con coledocolitiasis al cual se le realizó una laparotomía exploradora donde no se confirmó la perforación. En esta cirugía se realizó exploración intraoperatoria de la vía biliar y el paciente fue dado de alta 11 días posterior a la CPRE. El último de los pacientes con evento adverso grave presentó datos sospechosos de perforación 24h posterior a la CPRE en la que se colocó una prótesis pancreática. Se decidió manejo conservador, realizándose una CPRE una semana después para la retirada de la prótesis sin otras complicaciones. A pesar de los eventos adversos descritos, en 5 de los 13 pacientes, se realizó una segunda CPRE. No se registraron episodios de colangitis u otro tipo de eventos adversos en el período de tiempo entre las dos CPRE.

Posterior a la segunda CPRE, se registraron 3 eventos adversos (4.2%). Dos pacientes (2.8%) presentaron hemorragia diferida: leve en un paciente y moderada en otro que requirió transfusión sanguínea (2 concentrados de hematíes) y tratamiento endoscópico con inyección de adrenalina. El tercer evento adverso fue una pancreatitis leve.

6.2 ESTUDIO 2

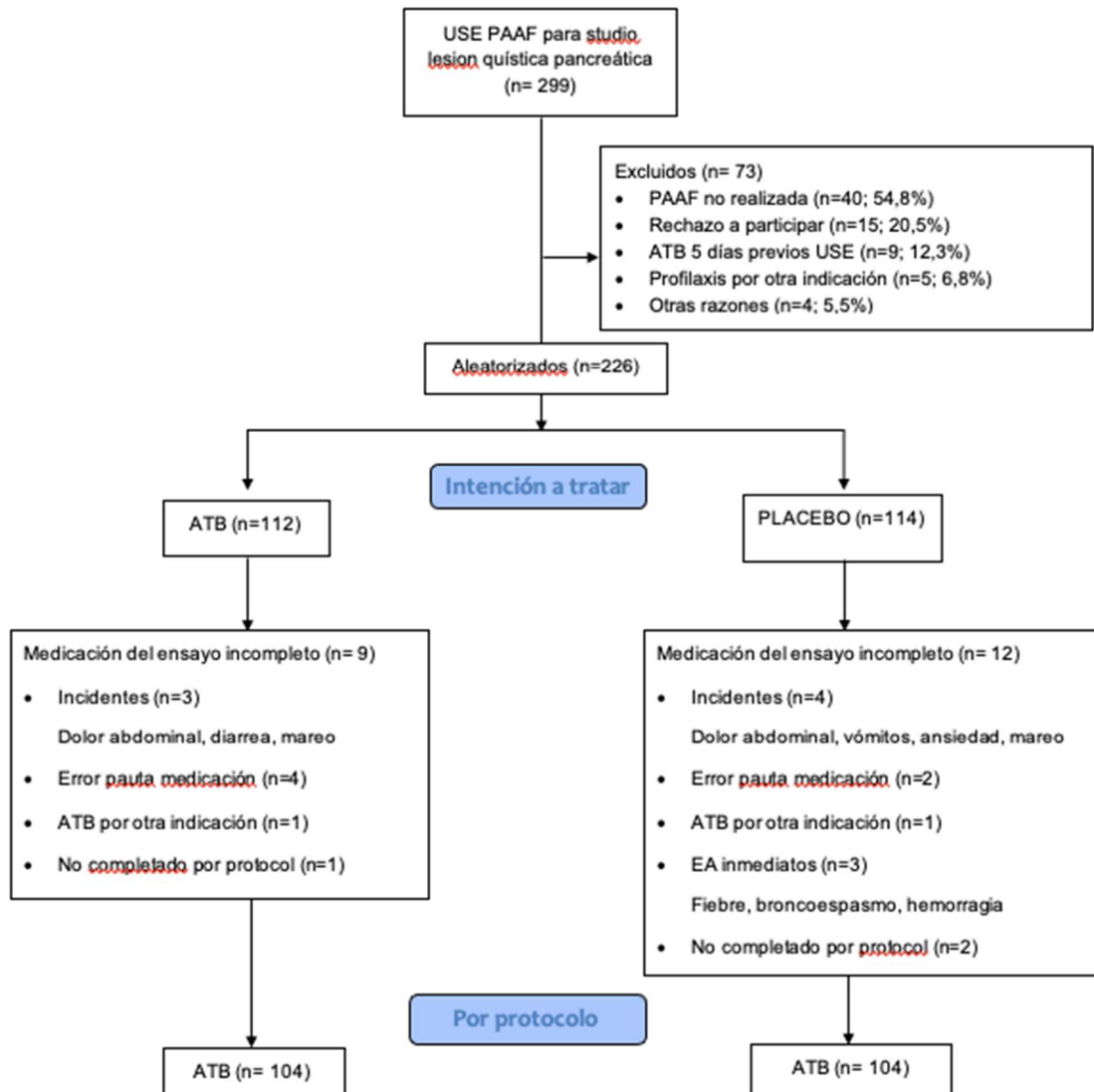
“ Ensayo clínico para evaluar la eficacia de la profilaxis antibiótica para la USE PAAF de lesiones quísticas pancreática”

6.2.1 Población a estudio

Se examinaron 299 pacientes para el protocolo. Se excluyeron 73 pacientes antes de la aleatorización. En 40 pacientes no se realizó USE PAAF debido a tamaño pequeño, localización complicada o porque no se visualizó la lesión. Finalmente 226 pacientes se aleatorizaron y se realizó USE PAAF. De éstos 226 pacientes, 112 fueron asignados al grupo antibiótico y 114 al grupo placebo.

La figura 1 resume el diagrama de flujo del estudio

Figura 1. diagrama de flujo de la población a estudio



6.2.2 Características basales de los pacientes.

Las características basales y demográficas fueron similares en ambos grupos (resumidos en la **tabla 1**). También fueron similares las características del procedimiento en ambos grupos (resumidas en la **tabla 2**), excepto por la sospecha diagnóstica a la endoscopia que hubo más sospecha de cistoadenoma en el grupo placebo (20,2% vs 6,2%) y más TMPI de rama secundaria en el grupo antibiótico (46,4% vs 31,6%).

Tabla 1. Características basales de los pacientes de ambos grupos de estudio

Características	Grupos estudio			p
	General (n=226)	ATB (n=112)	Placebo (n=114)	
Género, n (%)				
Hombre	103 (45,6)	55 (49,1)	48 (42,1)	0,35
Mujer	123 (54,4)	57 (50,9)	66 (57,9)	
Edad, años, media (DE)				
	64 (13)	64 (12)	65 (13)	0,70
Comorbilidades, n (%)				
Pancreatitis	40 (17,7)	22 (19,6)	18 (15,8)	0,48
Diabetes	35 (15,5)	16 (14,3)	19 (16,7)	0,71
Inmunosupresión				
SIDA	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0,51
Farmacológica	12 (5,3)	5 (4,5)	7 (6,1)	
Antiagregación				
ASA	31 (13,7)	9 (8)	22 (19,3)	0,06
Clopidogrel	3 (1,3)	1 (0,9)	2 (1,8)	
Doble antiagregación	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	
Anticoagulación				
HBPM	6 (2,7)	1 (0,9)	5 (4,4)	0,07
Dicumarínicos	13 (5,8)	10 (8,9)	3 (2,6)	
ACOD	3 (1,3)	2 (1,8)	1 (0,9)	
Medicación ensayo completa				
	205 (90,7)	103 (92)	102 (89,5)	0,64
ATB por otra indicación durante seguimiento				
	19 (8,4)	8 (7,1)	11 (9,7)	0,63

ATB: antibiótico ASA: aspirina; HBPM: heparina bajo peso molecular; ACOD: anticoagulante acción directa

Tabla 2. Características de los procedimientos y lesiones quísticas

Características	Grupos estudio			p
	General (n=226)	ATB (n=112)	Placebo (n=114)	
Diagnóstico endoscópico, n (%)				0,027
TMPI rama secundaria	88 (38,9)	52 (46,4%)	36 (31,6)	
TMPI rama principal	21 (9,3)	9 (8)	12 (10,5)	
Cistoadenoma seroso	30 (13,3)	7 (6,2)	23 (20,2)	
Neoplasia mucinosa quística	14 (6,2)	5 (4,5)	9 (7,9)	
Pseudoquiste	14 (6,2)	8 (7,1)	6 (5,3)	
Desconocido	38 (16,8)	19 (17)	19 (16,7)	
Otros	21 (9,3)	12 (10,7)	9 (7,9)	
Localización quiste, n (%)				0,41
Cabeza	85 (37,6)	45 (40,2)	40 (35,1)	
Cuello	25 (11,1)	11 (9,8)	14 (12,3)	
Cuerpo	76 (33,6)	33 (29,5)	43 (37,7)	
Cola	40 (17,7)	23 (20,5)	17 (14,9)	
Tamaño, mm, media (DE)	25 (14,2)	24,4 (14,7)	25,5 (13,6)	0,53
Tipo quiste, n (%)				0,93
Uniquístico	158 (69,9)	78 (69,6)	80 (70,2)	
Multiquístico	68 (30,1)	34 (30,4)	34 (29,8)	
Septos con quiste, n (%)	108 (47,8)	51 (45,5)	57 (50)	0,50
Debris, n (%)	22 (9,8)	12 (10,8)	10 (8,8)	0,65
Nódulo mural, n (%)	19 (8,4)	8 (7,1)	11 (9,6)	0,63
PAAF				
Aguja, n (%)				0,22
19G	11 (4,9)	8 (7,1)	3 (2,6)	
22G	212 (93,8)	102 (91,1)	110 (96,5)	
25G	3 (1,3)	2 (1,8)	1 (0,9)	
Líquido aspirado, n (%)	215 (95,1)	109 (97,3)	106 (93)	0,21
Cantidad de líquido aspirado, mL, media (DE)	8,5 (29,8)	12 (41,3)	5,1 (7,9)	0,09
Drenaje completo quiste, n (%)	97 (43,9)	49 (45)	48 (42,9)	0,78

En total 205 de los 226 incluidos completaron la medicación del ensayo (90,7%), 103 (92%) en el grupo ATB y 102 (89,5%) en el grupo placebo sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,64$). De los 21 pacientes que no completaron

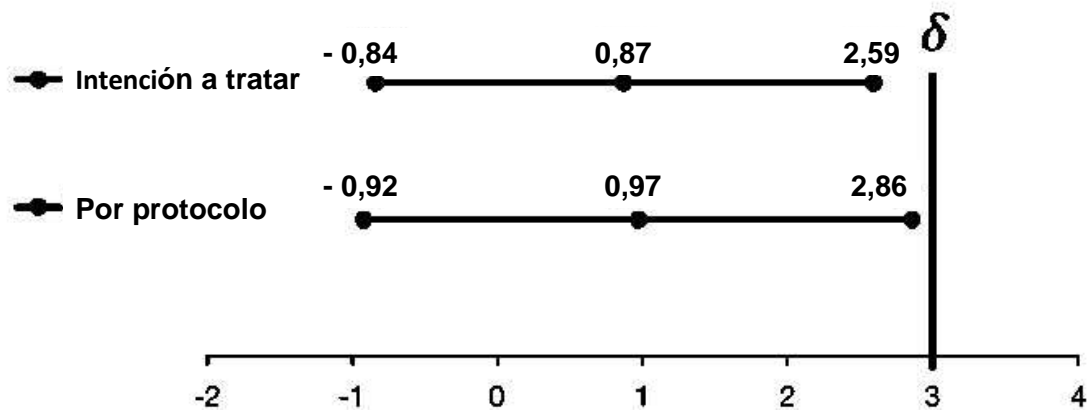
el ensayo, a 3 se les administró tratamiento antibiótico por fiebre o sospecha de infección, como constaba en el protocolo (1 en el grupo ATB). Por esta razón, el análisis por protocolo incluyó 208 pacientes (104 en cada grupo). Todos los pacientes completaron el seguimiento excepto uno con cirrosis hepática en el grupo placebo, readmitido al día 13 de la PAAF por ascitis, derrame pleural y fallo renal. El paciente fue éxitus 3 días después por síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática. Después de la revisión de la historia clínica se consideró que el evento no estaba relacionado con el procedimiento.

6.2.3 Eventos adversos

6.2.3.1 Infección del quiste (*objetivo primario del estudio*)

Un paciente (0,4%) en el grupo placebo, presentó bacteriemia (-0.42 a 1.31 IC 95%). Se trató de un paciente hospitalizado por pancreatitis aguda y sospecha de pseudoquiste que presentó exacerbación de pancreatitis tras la USE PAAF. El cuadro inició sólo unas horas posterior al procedimiento con dolor abdominal y fiebre. Se realizó un TAC abdominal a las 24 horas que mostró cambios inflamatorios en el área esplénica y cola de páncreas, con un absceso subfrénico sin signos de infección del quiste. Se obtuvo un hemocultivo positivo para *K. pneumoniae* por lo que se trató al paciente con imipenem, requiriendo hospitalización por 28 días. No se necesitó de otro tipo de tratamiento y la pancreatitis y el absceso subfrénico se resolvieron. Con este único caso de infección, la diferencia entre proporciones de las complicaciones infecciosas relacionadas a la USE PAAF entre los grupos del estudio, mostró que el placebo no es inferior para la prevención de infecciones como se muestra en la **figura 2**

Figura 2. Forest plot que muestra las diferencias entre proporciones de las complicaciones infecciosas por grupos relacionadas al procedimiento



6.2.3.2 Fiebre

Además del paciente previamente descrito, 4 (1,8%) presentaron fiebre (0,04-3,50 IC 95%), 2 (1,8%) en cada grupo (-0,71 a 4,28 vs -0,69 a 4,2 IC 95%; $p=1,00$) pero ninguno de ellos con hemocultivos positivos u otros signos de infección. Dos pacientes presentaron fiebre de 38,8 °C y 38 °C al día 3 de seguimiento ambulatorio post PAAF, 1 en el grupo ATB asociado a cuadro autolimitado de dolor abdominal, y otro en el grupo placebo asociado a mialgias y tratado con paracetamol. Ninguno de estos pacientes buscó atención médica por lo que no fueron considerados como eventos adversos sino como incidentes. Otro paciente en el grupo placebo presentó fiebre durante ingreso por pancreatitis tras la USE PAAF. Este paciente recibió tratamiento con imipenem a pesar de no presentar otros signos de infección. El cuarto paciente, del grupo ATB, fue ingresado 2 días por fiebre tras la PAAF, por lo que se cambió la medicación del ensayo a ciprofloxacino.

6.2.3.3 Eventos adversos e incidentes

Se registraron eventos inesperados o incidentes en 50 pacientes (22,1%; 16,7-27,6 IC 95%), 25 (22,3%; 14,5-30,2 IC 95%) en el grupo ATB y 25 (21,9%; 14,2-29,6 IC 95%) en el grupo placebo ($p=1,00$). De acuerdo con el lexicón de eventos adversos de la ASGE, 14 (6,2%; 3,03-9,4 IC 95%) fueron considerados como eventos

adversos, 6 (5,4%; 1,1-9,6 IC 95%) en el grupo ATB y 8 (7%; 2,3-11,8 IC 95%) en el grupo placebo ($p=0,78$) y 36 fueron considerados como incidentes.

En la **tabla 3** se resumen los tipos y características de los diferentes eventos adversos, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos. De los 14 eventos adversos, 3 se clasificaron como graves (1,32%; 0,45-3,82 IC 95%), 2 como moderados (0,9%; 0,24-3,17 IC 95%) y 9 como leves (3,9%; 1,41-6,6 IC 95%). Los 3 eventos adversos graves ocurrieron en el grupo placebo: 1) el paciente descrito con bacteriemia en el análisis del objetivo primario. 2) Paciente con una caída accidental el sexto día de seguimiento por lo que fue ingresado diagnosticándose de fracturas costales por TAC abdominal en el cual se observó, además, una colección líquida pancreática probablemente relacionada a la USE PAAF. No se observaron signos de infección y el paciente fue dado de alta 20 días después. 3) Paciente con una pancreatitis aguda moderada por lo que fue ingresado por 20 días y recibió tratamiento antibiótico. De los 2 eventos moderados, un paciente en el grupo ATB fue ingresado por 5 días por una pancreatitis aguda sin otras complicaciones. El otro paciente, del grupo placebo, presentó un broncoespasmo 20 minutos posterior a la USE PAAF que requirió intubación orotraqueal con ingreso en la unidad de cuidados intensivos por 1 noche. Se descartó que se tratase de anafilaxia o broncoaspiración y fue dado de alta 3 días después con tratamiento antibiótico con levofloxacino oral.

Tabla 3. Tipos y características eventos adversos

Eventos adversos, n (%)	Tiempo de presentación		de Ingreso o prolongación de ingreso		Severidad			
	Grupo		Grupo		Grupo			
Tipo (n=14; 6,2%)	ATB	Placebo	ATB	Placebo	ATB	Placebo	ATB	Placebo
Infección: 1 bacteriemia (0,4)		1 (0,9) ^a		24 horas		Si: 28días ^a		Grave
Pancreatitis: 3 (1,3)	1 (0,9)	2 (1,8) ^{a,b}	5 días	12 horas 24 horas	Si: 5 días	Si: 28días ^{a,b}	Moderado	Grave
Dolor abdominal: 4 (1,8%)	1 (0,9)	3 (2,6)	< 6 horas	< 6 horas	No	Si: 1 día No: (2)	Leve	Leve
Fiebre: 2 (0,9%)	1 (0,9)	1 (0,9) ^b	3 días	12 horas	Si: 2 días	Si: 28 días ^b	Leve	Grave
Sospecha tendinitis: 2 (0,9%)	2 (1,8)		14 días 21 días		No		Leve	
Hemorragia: 1 (0,4)		1 (0,9)		Intraprocedimiento		Si: 1 día		Leve
Diarrea: 1 (0,4)	1 (0,9)		12 horas		No		Leve	
Broncoespasmo: 1 (0,4)		1 (0,9)		30 minutos		Si: 3 días		Moderado
Caída accidental: 1 (0,4)		1 (0,9)		6 días		Si: 20 días		Grave

NOTA: todas p > 0,05.

^a Un paciente con bacteriemia y pancreatitis

^b Un paciente con pancreatitis y fiebre

Se observaron incidentes en 36 pacientes sin diferencia estadística entre ambos grupos. En la **tabla 4** se describen los tipos y características de los incidentes observados. Los incidentes más comunes fueron dolor abdominal (17 casos; 9,3%; 5,5-13,11 IC 95%), y diarrea (14 casos; 6,6%; 3,4-9,9 IC 95%). Se evaluó además la relación de estos incidentes con la medicación del estudio, 20 de ellos ocurriendo en el grupo ATB (17,9%; 11,87-25,98 IC 95%) y 16 en el grupo placebo (14%; 8,82-21,59 IC 95%) sin diferencia estadística entre ambos grupos ($p=0,47$)

Tabla 4. Tipos y características de los incidentes

Incidentes, n (%)	Tiempo de presentación			
	Grupo		Grupo	
Tipo (n=36; 15,9%)	ATB	Placebo	ATB	Placebo
Discomfort abdominal: 17 (7,5%)	9 (8,5)	8 (7,5)	2-3 días	2-3 días
Diarrea: 14 (6,2%)	5 (4,7)	9 (8,4)	< 3 días (4) Día 13 (1)	< 3 días (7) Día 5 (1) Día 14 (1)
Fiebre: 2 (0,9%)	1 (0,9)	1 (0,9)	< 3 días	< 3 días
Sospecha Tendinitis: 4 (1,8%)	3 (2,8)	1 (0,9)	< 3 días (1) Día 14 (2)	< 3 días
Hemorragia: 3 (1,3%)	2 (1,8)	1 (0,9)	Intraprocedimiento (2)	Intraprocedimiento (1)
Otros	2 (1,8)	1 (0,9)	< 3 días	Intraprocedimiento

En cuanto al tiempo en que ocurrieron es necesario destacar que 8 incidentes o eventos adversos fueron inmediatos (3,5%; 1,11-5,97 IC 95%). De éstos, sólo 2 requirieron ingreso hospitalario (0,91%; 0,3-2,1 IC 95%). Cuatro fueron hemorragia intraprocédimiento, 2 sangrados intraquísticos autolimitados, 1 hematoma gástrico y 1 hemorragia duodenal que se resolvió inmediatamente con hemoclips. Dos pacientes presentaron dolor abdominal que se controló con mediación y fueron dados de alta a las 6 horas. Otro paciente presentó probable fuga de líquido quístico hacia fuera del quiste ya que se observó una pequeña cantidad de líquido alrededor del espacio peritoneal posterior a la PAAF, aunque el paciente no desarrolló síntomas. El último de los eventos inmediatos fue el paciente del broncoespasmo ya descrito. Ninguno de los eventos se relacionó a la profilaxis antibiótica.

Los resultados no variaron entre el análisis por protocolo y el análisis por intención a tratar

7 DISCUSIÓN

La presente tesis evalúa diferentes aspectos técnicos de la endoscopia biliopancreática, tanto de la USE como de la CPRE, que aún carecen de evidencia suficiente. El objetivo principal es aportar evidencia que guíe a los endoscopistas a tomar las decisiones más adecuadas para su práctica clínica habitual. En primer lugar, evaluamos las estrategias para la canulación biliar en caso de dificultad inicial y/o de fallo de canulación. Un segundo escenario estudiado trata sobre la eficacia del tratamiento antibiótico profiláctico para la realización de la USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas. Además de estos temas principales, de manera paralela, en nuestra unidad hemos evaluado otros aspectos de la endoscopia biliopancreática, como los eventos adversos post CPRE en pacientes con cirrosis hepática y de los factores predictivos de la necesidad de necrosectomía en pacientes con necrosis pancreática encapsulada tratados con prótesis de aposición luminal.

Uno de los hallazgos más relevantes de esta tesis es que la realización de una segunda CPRE posterior a un fallo de canulación con técnica de precorte se relaciona a un aumento del éxito para la canulación de manera segura y eficaz. Otro hallazgo relevante de esta tesis es la confirmación que el riesgo de infección posterior a una USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas es bajo. Además, este riesgo de infección no aumenta sin el uso de profilaxis antibiótica, haciendo de esta forma que la indicación de profilaxis parezca innecesaria.

La canulación biliar selectiva es el paso fundamental que limita la realización de la CPRE. Las tasas de canulación que se consiguen con la técnica habitual oscilan el 80-100%(16,17). Los estudios que describen las tasas de fallo de canulación(32,33,35,70) relacionan la realización de múltiples intentos de canulación con el aumento de las tasas de eventos adversos, especialmente la pancreatitis post CPRE(37). Una de las técnicas accesorias de canulación en casos de canulación biliar compleja son las agrupadas como técnicas de precorte. A pesar de su gran utilidad, no existe una clasificación o nomenclatura para las técnicas de precorte lo que ha resultado confuso entre médicos e investigadores en

cuanto a la definición y rendimiento de estas técnicas. Por ejemplo, muchos autores han usado términos como esfinterotomía o papilotomía para describir lo que realmente es una fistulotomía (fistulotomía coledocoduodenal) que por definición evita el orificio papila dejando el esfínter papilar intacto. Las tasas de canulación utilizando técnicas de precorte se encuentran entre el 72% al 92%(32,33,190). Sin embargo, se han reportado tasas tan bajas como 42%(94). Poco ha sido publicado sobre la conducta terapéutica en caso de fallo de canulación posterior al uso de técnicas de precorte. En el estudio 1 de la presente tesis doctoral se evalúa la eficacia y seguridad de las técnicas de precorte, con especial énfasis en la realización de un segundo intento de canulación biliar selectiva posterior a una técnica de precorte con fallo en la canulación biliar. Este estudio sugiere que el segundo intento es eficaz, permitiendo el acceso al conducto biliar en la mayoría de los pacientes. Además, esta estrategia demostró ser segura con eventos adversos infrecuentes tanto aquellos relacionados al fallo de canulación biliar inicial, como los posteriores a la segunda CPRE. La serie incluye exploraciones de dos institutos académicos de elevado volumen y muestra que repetir la CPRE fue efectiva en 75% de los casos. Además, esta eficacia se relacionó al tiempo de realización de la CPRE, observándose que realizarla antes de 4 días se asociaba a un nuevo fallo para conseguir la canulación. Esta segunda CPRE se realizó en una mediana de 7 (RIQ 5-11) días, con una eficacia similar a reportes previos provenientes de estudios unicéntricos(94–96). Uno de los aspectos que llama la atención de nuestra serie es que en más de la mitad de los pacientes en los que no se logró la canulación biliar en la segunda CPRE no se realizaron nuevos intentos, debido a la condición clínica de los mismos. Éste último aspecto resalta la importancia de valorar adecuadamente la correcta indicación del drenaje biliar.

Los factores asociados al éxito de una segunda CPRE no han sido analizados ampliamente. En este sentido, el retrasar el segundo intento por al menos 4 días posterior a la CPRE inicial parece ser un factor determinante dado que la tasa de canulación aumentaba de 44 a 79%. Las causas principales de fallo de canulación en la CPRE inicial con técnicas de precorte se asocian al edema papilar secundaria a la manipulación, efecto del electrocauterio y/o la hemorragia. Nuestra hipótesis es que el aumento del éxito de canulación en la segunda CPRE se deba a que los

cambios inflamatorios causados por el precorte inicial no se han resuelto completamente en estos primeros días. Sin embargo, tras 4 días la visualización de la zona es óptima y permite, en muchas ocasiones, una canulación sencilla e inclusive puede permitir la realización de una segunda técnica de precorte en caso de ser necesario. Otro estudio previo evaluó los factores relacionados al éxito de canulación de esta segunda CPRE con resultados sólo significativos para el tiempo entre procedimientos, mostrando mejores tasas de canulación si se realiza en 2 a 3 días en comparación si se realizaba sólo 1 día posterior a la CPRE inicial. Sin embargo, en este estudio se excluyeron los pacientes en los que la segunda CPRE se retrasaba más de 3 días, por lo que los hallazgos no se pueden comparar a los de nuestro estudio. (96). Esta exclusión se justificó al considerar un elevado riesgo de eventos adversos el retrasar la CPRE más de 3 días. Por el contrario, como se comentará más adelante, nuestro estudio no refleja este aumento de eventos adversos diferidos, apreciando un claro incremento de la tasa de canulación. Un estudio más reciente muestra resultados similares a los nuestros, estableciendo que la realización de una segunda CPRE después de 2-4 días puede ser una estrategia segura y eficaz. En este estudio retrospectivo y unicéntrico analizaron 4132 pacientes en los que se realizó drenaje biliar, incluyendo todos los pacientes en los que se realizó una segunda CPRE independientemente de si se realizaron técnicas de precorte. Mostraron una tasa de éxito del 83,9% en la segunda CPRE y una tasa de eventos adversos de 9,6% posterior a la primera CPRE. Se apreciaron eventos adversos en 5 pacientes a los que se realizó una segunda CPRE y sólo una colangitis leve. En este estudio establecen como factor de riesgo para el fallo de canulación realizarlo antes de 3 días, recomendando de esta forma realizarlo en los días 3-4 posterior a la primera CPRE. También lo argumentan por el posible aumento de la tasa de eventos adversos. Sin embargo, como hemos comentado previamente, no hemos observado este incremento de riesgo, pero parece importante individualizar cada caso para adelantar la segunda CPRE en pacientes en que se considere un elevado riesgo de complicaciones por persistencia de la obstrucción. Otro factor determinante para el fallo de canulación reportado son los valores normales de bilirrubina previos a la primera CPRE. Este factor en nuestro estudio no fue analizado.

La opción de realizar una segunda CPRE posterior a un fallo de canulación con técnica de precorte aún presenta muchas limitaciones relacionadas a la disponibilidad y morbilidad de la técnica. La preocupación más importante es la posible incidencia de eventos adversos en el intervalo de tiempo entre endoscopias o posterior a la segunda CPRE. Además de los eventos adversos comunes relacionados a la CPRE, teóricamente se debe esperar un aumento del riesgo de colangitis posterior a la manipulación de la papila en ausencia de drenaje biliar, así como otros eventos adversos derivados de la colestasis persistente en los días siguientes al procedimiento. Sin embargo, en nuestro estudio no se observó episodios de colangitis u otros eventos adversos secundarios al retraso en el drenaje biliar. De la misma forma a la observada en nuestro estudio, la colangitis y la perforación fueron eventos raros en otros estudios con una tasa de entre 0,5% a 3%(94,96). De hecho, el estudio mencionado anteriormente que excluyó procedimientos realizados tras 4 días de la primera CPRE(96), se basó en el posible aumento de eventos adversos tras 4 días para excluir estos paciente. Sin embargo, estos eventos adversos tardíos no fueron descritos en el estudio. Por otro lado, la tasa de eventos adversos observado después de la segunda CPRE fue muy baja comparada a la observada a la CPRE inicial. En nuestra experiencia, esto seguramente se debe a que en la segunda CPRE la manipulación de la papila es menor debido a la facilidad de canulación mencionada una vez que disminuye el edema de la primera CPRE. Como se demostró en nuestro análisis y en base a resultados similares publicados, el retrasar la segunda CPRE no parece relacionarse a un incremento en los eventos adversos. Sin embargo, la decisión de retrasarla más de 4 días debe individualizarse en cada paciente.

Con relación a los eventos adversos posterior a la primera CPRE con fallo de canulación a pesar de técnicas de precorte se observó una alta tasa de eventos adversos (11.8%), incluyendo 4 perforaciones. Esta tasa es más alta que las reportadas previamente con el uso de técnicas de precorte, que pueden ser tan bajas como 4%(32,33,94,96). Esto se interpreta secundario a que en nuestro estudio solo se evaluaron pacientes con técnicas de precorte fallidas lo que sobreestima la proporción de eventos adversos debido a la manipulación de la papila antes y después de la realización de técnicas de precorte. De hecho, en

éstos estudios, evaluando sólo a los pacientes con técnicas de precorte fallidas, también se observaron tasas similares a la nuestra, de entre 12%-17%(94-96).

Las técnicas para conseguir el drenaje biliar tras una CPRE con fallo para la canulación biliar selectiva son diversas. Además de la realización de una segunda CPRE, clásicamente se han utilizado el DTPH y la cirugía. EL DTPH ha mostrado resultados similares a los de la CPRE. A pesar de este éxito, se ha relacionado a aumento de la tasa hospitalaria y eventos adversos, necesidad de repetir procedimientos y en especial, incomodidad del paciente debido al drenaje externo. Numerosos estudios han mostrado que éstos eventos adversos oscilan entre 9% a 13% con un entre 4% y 8% de eventos adversos graves(191,192). La alternativa cada vez más utilizada en el fallo de canulación biliar es la colangiopancreatografía guiada por ecoendoscopia. A pesar de haberse descrito hace un tiempo(193), con una introducción lenta en sus inicios, ésta ha tenido un desarrollo importante en los últimos años gracias a la mejoría de los equipamientos y accesorios, aunque generalmente reservada para centros altamente especializados. Numerosas series han sido publicadas y algún estudio comparando con el uso de técnicas de precorte. En este estudio se demostró un éxito superior del rendez-vous guiado por USE (98.3 vs. 90.3%). Además, los eventos adversos fueron menos graves que los de las técnicas de precorte (3.4 vs. 6.9%) aunque sin significancia estadística(97). Esto ha logrado que algunos grupos hayan propuesto realizar procedimientos guiados por USE para lograr la canulación biliar en casos de fallo mediante CPRE, siendo un abordaje que pudiera ser coste- efectivo(194). Sin embargo, muchas son las dudas asociadas a este abordaje, como problemas de organización para realizar el USE en el mismo procedimiento después de una CPRE fallida. De hecho, en el estudio del rendezvous Vs técnicas de precorte, la colangiografía guiada por USE fue realizado en el mismo procedimiento, pero no por el mismo endoscopista. Una segunda duda, es si es posible extrapolar los datos de éxito de la técnica a cualquier centro tomando en cuenta que los estudios provienen exclusivamente de centros altamente capacitados. Las tasas de éxito de otras series con relación al rendez-vous guiado por USE estiman un 65%-75%(195,196), lo que sería comparable e inclusive inferior a los resultados de nuestro estudio. En los últimos años ha habido una expansión de la técnica, sin embargo, hasta la fecha siguen haciendo faltas

ensayos clínicos que demuestren su eficacia. Metaanálisis de estudios observacionales sugieren que el drenaje biliar guiado por USE es una opción técnica emergente para el drenaje biliar en casos de fallo de canulación en la CPRE con una tasa de eficacia de 90% y una tasa de eventos adversos de 17%(101)

Probablemente, una de las consecuencias prácticas del primer estudio sea la recomendación de realizar una segunda CPRE posterior un fallo de canulación con técnica de precorte como primera opción en la mayoría de los centros, especialmente en aquellos en los que no se disponga de USE intervencionista con experiencia. Esta recomendación se encuentra reforzada por los resultados expuestos en nuestro estudio, dado que fueron realizados en dos centros en lo que varios endoscopistas realizaron las CPRE a diferencia de reportes previos de un único centro o endoscopista(92–96). Además, esta diversidad de endoscopistas en nuestro estudio, con 8 en total entre los dos centros, pone de manifiesto que los resultados parecen independientes de la técnica de precorte utilizada que es variable de acuerdo con cada endoscopista, lo que en nuestra opinión refleja mejor la práctica clínica habitual que estudios previos. Por ejemplo, en uno de los dos centros, todos los procedimientos se realizaron mediante fistulotomía por precorte, mientras que en el otro en más del 90% se realizó papilotomía por precorte.

Una limitación de este estudio es su naturaleza retrospectiva. También se debe tener en cuenta un posible sesgo de selección: a pesar de que se revisaron todas las técnicas de precorte fallidas, hasta en un 36% de los pacientes no se realizó una segunda CPRE. Para limitar este sesgo analizamos los tratamientos alternativos realizados en caso de eventos adversos durante la CPRE inicial, especialmente la colangitis debida a la falta de drenaje y fueron reportados como evento adverso de la técnica.

Muchos de los eventos adversos son inherentes a los procedimientos endoscópicos, especialmente en aquellas pruebas más invasivas como la CPRE y la USE. Es por esto por lo que ha sido de gran utilidad la unificación de criterios para la correcta evaluación de los eventos adversos asociados a los procedimientos endoscópicos. Con esta idea de clasificar adecuadamente los eventos adversos,

en ésta tesis utilizamos las clasificaciones de la ASGE para procedimientos endoscópicos en general(104) y específicos de la CPRE(103). Recientemente se ha publicado una nueva clasificación para los eventos adversos asociados a los procedimientos endoscópicos, la clasificación AGREE (Adverse events Gastrointestinal Endoscopy)(197) cuyas definiciones intentan corregir lo que se consideran valoraciones subjetivas que pueden llevar a malinterpretaciones como la graduación de los eventos adversos en leves, moderados o graves. Por otra parte, para la clasificación de eventos adversos graves diferencia aquellos pacientes que requieren hospitalizaciones largas relacionadas a cuestiones logísticas o problemas sociales, de aquellos relacionados al evento adverso. En este caso la clasificación AGREE valora el tratamiento específico relacionado para el evento adverso sin tomar en cuenta el tiempo de hospitalización.

El segundo estudio de esta tesis se centra en el estudio de los eventos adversos. Específicamente el relacionado a las infecciones post USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas. Realizamos un ensayo clínico aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego y de no inferioridad que ha sido el primero en evaluar el efecto de la profilaxis antibiótica en la incidencia de infecciones posterior a la USE PAAF de una lesión quística pancreática. Los resultados de este estudio mostraron un riesgo bajo de infección posterior a USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas. Además, este riesgo de infección no aumentó sin el uso de profilaxis antibiótica en comparación con el uso de ciprofloxacino. A pesar de que en las guías se recomendaba la profilaxis antibiótica. La evidencia previa para su uso era limitada y principalmente estaba fundamentada en experiencias clínicas y serie de casos, que en etapas iniciales de la técnica, mostraban tasas tan altas de fiebre o infección del quiste en hasta el 9,1% de los pacientes(163). Sin embargo, series recientes han reportado tasas de riesgo muy bajas de infección de quistes pancreáticos u otros eventos adversos infecciosos(169,183–185,198). Incluso, estudios prospectivos que investigaron las complicaciones relacionadas con la USE PAAF mostraron un 4.1% y un 1.3% de sospecha de infección del quiste pancreático post USE PAAF sin que ninguna de éstas sospechas llegara a confirmarse, y resolviéndose bajo tratamiento antibiótico(181,182).

Nuestro estudio confirma esta baja incidencia mostrada en estudios previos. No se observó ninguna infección quística post USE PAAF de 226 procedimientos y sólo hubo 1 complicación infecciosa en un paciente con pancreatitis aguda con reagudización de la misma post PAAF. Este caso se resolvió con el sólo uso de tratamiento ATB. Sobre la eficacia de la profilaxis ATB, 2 estudios retrospectivos previos sugerían que el riesgo no disminuía con el uso de profilaxis(184,185). En uno de estos estudios, se utilizó profilaxis ATB en sólo el 33% de los pacientes, presentándose sólo 1 paciente con sospecha de infección de entre 266 procedimientos. Además los autores destacan que ésta única sospecha de infección se presentó en un paciente que recibió profilaxis ATB(184).

Para llevar a cabo el estudio se utilizó un margen de no inferioridad del 3% para calcular el tamaño muestral. Este margen puede ser considerado muy alto, ya que con el riesgo podría incrementarse de 1 en 100 pacientes a 1 en 25 pacientes. Sin embargo, la incidencia esperada de infección era inferior al 1% en el grupo sin profilaxis, hecho que fue confirmado en este estudio. Además, se consideró un riesgo por debajo del 4% como aceptable, justificado por los resultados del estudio prospectivo por Rodríguez-D'Jesús et al(182). en el que se reportó una incidencia de fiebre del 4.1% tratada con antibióticos sin que esto representase preocupaciones con respecto a la seguridad de la técnica. Es importante mencionar que nuestros datos y los de otras series e incluso metaanálisis publicados(181,182,185) muestran que la mayoría de los episodios fueron leves y exitosamente tratables con ATB.

Otro aspecto interesante de uno de los estudios retrospectivos(184) fue el aumento de la incidencia de eventos adversos relacionados al uso de ATB, como reacciones alérgicas o diarrea por *C. difficile*. Sin embargo, nosotros no observamos este aumento de eventos adversos relacionados a la profilaxis antibiótica. Una posible explicación a esto podría estar relacionada al tipo de antibiótico. En nuestro estudio se administró ciprofloxacino mientras que en el estudio referido la mayoría recibió levofloxacino.

El uso de ciprofloxacino como profilaxis y su posología se determinó en base a las recomendaciones previas de la ASGE, que sugerían el uso de fluoroquinolonas antes y 3 a 5 días post PAAF de lesiones quísticas pancreáticas(147) (189). Otros estudios han propuesto el uso alternativo de piperacilina tazobactam(199), ceftriaxona(200) o levofloxacino(184). Además de otros tipos de ATB, también se han propuesto otras pautas. Por ejemplo el uso de una dosis única antes del procedimiento para evitar pautas más complejas que pueden comprometer la adherencia terapéutica(199). A pesar de que el uso de ciprofloxacino no fue una limitación para el objetivo principal de nuestro estudio, por una baja incidencia de eventos infecciosos, es posible que algunos efectos secundarios habrían podido ser mayor con otra profilaxis. Otro aspecto para tomar en cuenta con el uso de profilaxis ATB es el desarrollo de resistencias, que en nuestro estudio es difícil de evaluar dado que el seguimiento se limita en general a 21 días.

El hecho de evaluar todos los incidentes además de los eventos adversos ocurridos durante 3 semanas posterior al procedimiento permitió valorar tanto los eventos adversos post USE PAAF como aquellos relacionados con la medicación del estudio. Estos incidentes se presentaron en 22,1% de los pacientes, incidencia claramente mayor que reportadas previamente. Esto puede ser debido a la naturaleza prospectiva de nuestro estudio y al seguimiento intensivo de incidentes y eventos adversos con contacto continuo con el paciente a las 6, 72 horas y 14 y 21 días post USE PAAF. Además, la mayoría de los incidentes fueron leves, siendo los más frecuentes el dolor abdominal autolimitado y la diarrea. De hecho, hasta el 15% de los pacientes presentó molestia abdominal o diarrea durante los primeros días post procedimiento, sin diferencias entre los grupos de estudio. Una revisión sistemática describió 133 eventos adversos de entre 5124 pacientes (2,6%), siendo el más frecuente la pancreatitis (0,92%) y la hemorragia (0,69%), y confirmando la baja incidencia de infección (0,44%)(169). Por su parte dos de los estudios prospectivos mencionados por Tarantino et al. y Rodríguez de Jesús et al(181,182)mostraron una incidencia más alta de EA, 5,5% y 6% respectivamente. En nuestro estudio, utilizando el léxico propuesto por la ASGE(104) para los eventos adversos, solo el 5,8% de nuestro estudio deben considerarse como verdaderos eventos adversos que representa una incidencia similar a otras

publicaciones(181,182). Por último, debemos destacar que utilizamos el lexicón recomendado por la ASGE para la tipificación de los eventos adversos en los procedimientos endoscópicos. Con la nueva actualización de la clasificación AGREE la incidencia de eventos adversos sería aún más baja ya que algunos de los eventos adversos descritos podrían no estar relacionados directamente con el procedimiento y fueron clasificados como moderados o graves porque alargaron el tiempo de hospitalización o requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Existen situaciones o escenarios específicos en los que se podría considerar la necesidad de profilaxis ATB. En primer lugar, el drenaje completo del quiste se ha relacionado previamente con un aumento del riesgo de infección(183). Sin embargo, en nuestro estudio en el cual se registró específicamente ésta variable, no se observó mayor riesgo por lo que, ante la ausencia de evidencia, no recomendamos la profilaxis en estos casos. En segundo lugar, los quistes de duplicación entérica o los quistes mediastínicos han sido asociados con mayor riesgo de infección(163,164). Este tipo de lesiones fueron excluidas en nuestro estudio debido a este riesgo conocido, por lo que no se pueden derivar recomendaciones en contra del uso de profilaxis ATB. Es interesante destacar que en nuestro estudio se incluyeron 2 pacientes que posteriormente fueron diagnosticados como quistes de duplicación, sin que presentaran signos de infección. Probablemente este hallazgo demuestra que la USE PAAF de este tipo de lesiones no conlleva un aumento significativo del riesgo. Sin embargo, la administración de ATB debe ser considerada si el diagnóstico de quiste de duplicación es probable, pero la USE PAAF es considerada necesaria.

Una de las consecuencias positivas más interesantes de los resultados de este estudio será que puede conllevar a cambios en las guías clínicas de recomendación de profilaxis antibiótica en próximas revisiones. Creemos que, al tratarse de un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, los resultados confirman la baja incidencia de eventos adversos infecciosos. Consideramos que la muestra de 226 pacientes es suficiente para demostrar, además, que las diferencias observadas permiten dejar de recomendar la profilaxis ATB en este contexto posterior a USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas. La mayor parte de los pacientes (90,7%)

completaron la medicación del estudio. En el estudio incluimos algunos pacientes con un posible riesgo de infección elevado, como inmunosuprimidos, cirróticos, diabéticos o con VIH. Sin embargo, se trata de pocos pacientes para sacar conclusiones claras en este sentido.

Por último, el conjunto de resultados derivados de esta tesis debería servir para continuar la investigación en los aspectos técnicos de estas técnicas endoscópicas que permitan estandarizar aspectos básicos. En relación con los temas desarrollados consideramos que estos aspectos básicos son en primer lugar, la estrategia a realizar en caso de fallo de canulación considerando que la realización de técnicas de precorte deben incluirse en la formación de todo endoscopista en aprendizaje en CPRE y que conociendo los factores expuestos, el endoscopista pueda discernir sobre la necesidad de realizar el drenaje biliar inmediato con técnicas accesorias u optar por la alternativa de una segunda CPRE posterior a un fallo de canulación. Relacionado a lo anterior hay que considerar los eventos adversos que se relacionan al USE y la CPRE lo que justifica la optimización de todos los aspectos técnicos. En segundo lugar, la profilaxis antibiótica para los procedimientos endoscópicos y específicamente posterior a la realización de una USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas debe actualizarse al disponerse de mayor evidencia que en las revisiones previas que justifican un cambio en las recomendaciones, sin el uso de profilaxis antibiótica al no justificar el riesgo de infección

8 CONCLUSIONES

Tomando en cuenta la hipótesis y los objetivos de esta tesis doctoral podemos concluir que:

- Una segunda CPRE para intentar la canulación biliar posterior a un fallo de la CPRE con técnica de precorte conlleva un elevado éxito técnico.
- Realizar esta segunda CPRE es seguro, sin apreciar complicaciones relevantes entre los dos procedimientos ni después del segundo procedimiento.
- Parece recomendable retrasar la segunda CPRE al menos 4 días, dado que puede incrementar el éxito de la técnica sin incrementar la incidencia de eventos adversos.
- El riesgo de infección posterior a USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas es bajo.
- El riesgo de infección posterior a USE PAAF de lesiones quísticas pancreáticas no está incrementado sin el uso de profilaxis antibiótica, por lo que la indicación de profilaxis parece innecesaria

9 LÍNEAS DE FUTURO Y ESTUDIOS RELACIONADOS

Tomando en cuenta los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, se ponen de manifiesto algunas futuras líneas de investigación. Estas se centrarían en los siguientes aspectos:

- Estudiar el perfil de seguridad, estandarización de la técnica y curva de aprendizaje del drenaje biliar en casos de fallo de canulación. La comparación mencionada entre las técnicas de precorte y el drenaje guiado por USE sirve de inicio para establecer la estrategia más segura y eficaz para el drenaje biliar en estos casos. Las técnicas combinadas de USE y CPRE y en especial las técnicas del drenaje biliar guiado por USE parece una técnica destinada a crecer. Ensayos clínicos sobre esta técnica serán necesarios.
- Uso de profilaxis antibiótica en procedimientos endoscópicos. Es un tema en continua evolución con la aparición de técnicas nuevas que al inicio se desconoce su verdadero riesgo con relación al desarrollo de infecciones. Es de preocupación además la generación de resistencias a los ATB disponibles para el tratamiento de infecciones biliopancreáticas por lo que el adecuar las recomendaciones para el uso de profilaxis antibiótica es de vital importancia por lo que requiere de investigación en el área. En este sentido, las guías clínicas actuales recomiendan la profilaxis antibiótica para la mayoría de las indicaciones de ecoendoscopia intervencionista, sin que exista ninguna evidencia sobre su beneficio.

En relación con la motivación inicial de esta tesis, seguimos evaluando aspectos técnicos y eventos adversos en endoscopia biliopancreática. En concreto, hemos publicado un estudio sobre los eventos adversos en pacientes cirróticos (*Leal C, Prado V, Colan J, Chavez-Rivera K, Sendino O, Blasi A, et al. Adverse Events and Acute Chronic Liver Failure in Patients With Cirrhosis Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Multicenter Matched-Cohort Study. Am J Gastroenterol. 2019 Jan;114(1):89–97*). **“Publicación 3” 11.1.3** y otro sobre factores pronóstico de la necesidad de necrosectomía en pacientes con necrosis pancreática encapsulada que requiere drenaje endoscópico (*González-González*

L, Bazaga S, Murzi M, Brujats A, Trias M, de Riba B, et al. Predictors of the need for necrosectomy in patients with walled-off pancreatic necrosis treated with lumen apposition metal stents. Surg Endosc. 2022 Feb;36(2):1339–46 **“Publicación 4”**
11.1.4 . Estos estudios reflejan la continuidad de esta línea de investigación

10 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg.* 1968 May;167(5):752–6.
2. Oi I. Fiberduodenoscopy and endoscopic pancreatocholangiography. *Gastrointest Endosc.* 1970 Nov;17(2):59–62.
3. 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;99(11):496–7.
4. Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc.* 1974 May;20(4):148–51.
5. Caletti GC, Vandelli A, Bolondi L, Fontana G, Labò G. Endoscopic retrograde cholangiography (ERC) through artificial endoscopic choledocho-duodenal fistula. *Endoscopy.* 1978 Aug;10(3):203–6.
6. Siegel JH. Precut papillotomy: a method to improve success of ERCP and papillotomy. *Endoscopy.* 1980 May;12(3):130–3.
7. Osnes M, Kahrs T. Endoscopic choledochoduodenostomy for choledocholithiasis through choledochoduodenal fistula. *Endoscopy.* 1977 Aug;9(3):162–5.
8. Dimagno EP, Buxton JL, Regan PT, Hattery RR, Wilson DA, Suarez JR, et al. Methods and Devices ULTRASONIC ENDOSCOPE. *Lancet.* 1990;629–31.
9. Wiersema MJ, Kochman ML, Cramer HM, Tao LC, Wiersema LM. Endosonography-guided real-time fine-needle aspiration biopsy. *Gastrointest Endosc.* 1994;40(6):700–7.
10. Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, Hancke S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc.* 1992;38(2):172–3.
11. Siddiqui UD, Levy MJ. EUS-Guided Transluminal Interventions. *Gastroenterology.* 2018;154(7):1911–24.
12. Hunterian lectures. *J Anat Physiol.* 1885;XIX:292.
13. Latarjet, M; Ruiz Liard A. Anatomía Humana. 3era ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A; 1999. 1484–1485 p.

14. Canard JM, Lennon AM, Létard JC, Etienne J OP. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. In: *Gastrointestinal Endoscopy in Practice*. Elsevier Ltd; 2011. p. 370–465.
15. Berry R, Han JY, Tabibian JH. Difficult biliary cannulation: Historical perspective, practical updates, and guide for the endoscopist. *World J Gastrointest Endosc*. 2019;11(1):5–21.
16. Harewood GC, Baron TH. An assessment of the learning curve for precut biliary sphincterotomy. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jul;97(7):1708–12.
17. Freeman ML, Guda NM. ERCP cannulation: a review of reported techniques. *Gastrointest Endosc*. 2005 Jan;61(1):112–25.
18. Baron TH, Kozarek RA C-LD. ERCP. Amsterdam: Elsevier; 2018;
19. Bassi M, Luigiano C, Ghersi S, Fabbri C, Gibiino G, Balzani L, et al. A multicenter randomized trial comparing the use of touch versus no-touch guidewire technique for deep biliary cannulation: the TNT study. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(1):196–201.
20. Artifon ELA, Sakai P, Cunha JEM, Halwan B, Ishioka S, Kumar A. Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation. *Am J Gastroenterol*. 2007 Oct;102(10):2147–53.
21. Lee TH, Park DH, Park J-Y, Kim EO, Lee YS, Park JH, et al. Can wire-guided cannulation prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2009 Mar;69(3 Pt 1):444–9.
22. Bailey AA, Bourke MJ, Williams SJ, Walsh PR, Murray MA, Lee EY, et al. A prospective randomized trial of cannulation technique in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*. 2008 Apr;40(4):296–301.
23. Cheung J, Tsoi KK, Quan W-L, Lau JYW, Sung JJY. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2009 Dec;70(6):1211–9.
24. Aziz M, Iqbal A, Ahmed Z, Saleem S, Lee-Smith W, Goyal H, et al. Impact of guidewire caliber on ERCP outcomes: Systematic review and meta-analysis comparing 0.025- and 0.035-inch guidewires. *Endosc Int Open*. 2022;10(07):E990–7.

25. Kitamura K, Yamamiya A, Ishii Y, Sato Y, Iwata T, Nomoto T, et al. 0.025-inch vs 0.035-inch guide wires for wire-guided cannulation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomized study. *World J Gastroenterol.* 2015;21(30):9182–8.
26. Bourke MJ, Costamagna G, Freeman ML. Biliary cannulation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: core technique and recent innovations. *Endoscopy.* 2009 Jul;41(7):612–7.
27. Mariani A, Giussani A, Di Leo M, Testoni S, Testoni PA. Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients. *Gastrointest Endosc.* 2012 Feb;75(2):339–46.
28. Inui K, Yoshino J, Miyoshi H. Endoscopic approach via the minor duodenal papilla. *Dig Surg.* 2010;27(2):153–6.
29. Wang W, Gong B, Jiang W-S, Liu L, Bielike K, Xv B, et al. Endoscopic treatment for pancreatic diseases: Needle-knife-guided cannulation via the minor papilla. *World J Gastroenterol.* 2015 May;21(19):5950–60.
30. Borak GD, Romagnuolo J, Alsolaiman M, Holt EW, Cotton PB. Long-term clinical outcomes after endoscopic minor papilla therapy in symptomatic patients with pancreas divisum. *Pancreas.* 2009 Nov;38(8):903–6.
31. Fujimori N, Igarashi H, Asou A, Kawabe K, Lee L, Oono T, et al. Endoscopic approach through the minor papilla for the management of pancreatic diseases. *World J Gastrointest Endosc.* 2013 Mar 16;5(3):81–8.
32. Gullichsen R, Lavonius M, Laine S, Grönroos J. Needle-knife assisted ERCP. *Surg Endosc.* 2005;19(9):1243–5.
33. Kasmin FE, Cohen D, Batra S, Cohen S a, Siegel JH. Needle-knife sphincterotomy in a tertiary referral center: efficacy and complications. *Gastrointest Endosc.* 1996;44(1):48–53.
34. Laasch HU, Tringali a., Wilbraham L, Marriott a., England RE, Mutignani M, et al. Comparison of standard and steerable catheters for bile duct cannulation in ERCP. *Endoscopy.* 2003;35(8):669–74.
35. Jin YJ, Jeong S, Lee DH. Utility of needle-knife fistulotomy as an initial method of biliary cannulation to prevent post-ERCP pancreatitis in a highly selected at-risk group: a single-arm prospective feasibility study. *Gastrointest Endosc.*

- 2016;84(5):808–13.
36. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Dec;12(12):CD009662.
 37. 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 endoscopic retrograde cholangio-pancreatograph practice. *Gut*. 2007;56(6):821–9.
 38. DaVee T, Garcia JA, Baron TH. Precut sphincterotomy for selective biliary duct cannulation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Ann Gastroenterol*. 2012;25(4):291–302.
 39. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis M, Bories E, Costamagna G, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(7):657–83.
 40. Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C, Masci E, Macarri G, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Aug;105(8):1753–61.
 41. Testoni PA, Giussani A, Vailati C, Testoni S, Di Leo M, Mariani A. Precut sphincterotomy, repeated cannulation and post-ERCP pancreatitis in patients with bile duct stone disease. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2011 Oct;43(10):792–6.
 42. Manes G, Di Giorgio P, Repici A, Macarri G, Ardizzone S, Porro GB. An analysis of the factors associated with the development of complications in patients undergoing precut sphincterotomy: a prospective, controlled, randomized, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2009 Oct;104(10):2412–7.
 43. Dumonceau J-M, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy*. 2014 Sep;46(9):799–815.

44. 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.
45. Bailey AA, Bourke MJ, Kaffes AJ, Byth K, Lee EY, Williams SJ. Needle-knife sphincterotomy: factors predicting its use and the relationship with post-ERCP pancreatitis (with video). *Gastrointest Endosc*. 2010 Feb;71(2):266–71.
46. Tian C, Gamboa A, Chaudhury B, Willingham FF, Keilin S, Cai Q. Cannulation time is a more accurate measure of cannulation difficulty in endoscopic retrograde cholangiopancreatography than the number of attempts. *Gastroenterol Rep*. 2013;1(3):193–7.
47. Shahidi N, Ou G, Telford J, Enns R. When trainees reach competency in performing ERCP: A systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(6):1337–42.
48. Voiosu T, Bengus A, Voiosu A, Rimbasi M, Zlate A, Haidar A, et al. Trainee caseload correlates with ERCP success rates but not with procedure-related complications: results from a prospective study (the QUASIE cohort). *Endosc Int Open*. 2016;04(04):E409–14.
49. Verma D, Gostout CJ, Petersen BT, Levy MJ, Baron TH, Adler DG. Establishing a true assessment of endoscopic competence in ERCP during training and beyond: a single-operator learning curve for deep biliary cannulation in patients with native papillary anatomy. *Gastrointest Endosc*. 2007 Mar;65(3):394–400.
50. Hochberger J, Maubach J MD. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*. In Amsterdam; 2012.
51. Egawa N, Anjiki H, Takuma K, Kamisawa T. Juxtapapillary duodenal diverticula and pancreatobiliary disease. *Dig Surg*. 2010;27(2):105–9.
52. Boix J, Lorenzo-Zúñiga V, Añaños F, Domènech E, Morillas RM, Gassull MA. Impact of periampullary duodenal diverticula at endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A proposed classification of periampullary duodenal diverticula. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech*. 2006;16(4):208–11.
53. Wu S-D, Su Y, Fan Y, Zhang Z-H, Wang H-L, Kong J, et al. Relationship

- between intraduodenal peri-ampullary diverticulum and biliary disease in 178 patients undergoing ERCP. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007 Jun;6(3):299–302.
54. Cappell MS, Mogrovejo E, Manickam P, Batke M. Endoclips to facilitate cannulation and sphincterotomy during ERCP in a patient with an ampulla within a large duodenal diverticulum: case report and literature review. *Dig Dis Sci.* 2015 Jan;60(1):168–73.
 55. Yue P, Zhu KX, Wang HP, Meng WB, Liu JK, Zhang L, et al. Clinical significance of different periampullary diverticulum classifications for endoscopic retrograde cholangiopancreatography cannulation. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2403–15.
 56. Lobo DN, Balfour TW, Iftikhar SY. Periampullary diverticula: consequences of failed ERCP. *Ann R Coll Surg Engl.* 1998 Sep;80(5):326–31.
 57. Balik E, Eren T, Keskin M, Ziyade S, Bulut T, Buyukuncu Y, et al. Parameters that may Be used for predicting failure during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Oncol.* 2013;2013.
 58. Panteris V, Vezakis A, Filippou G, Filippou D, Karamanolis D, Rizos S. Influence of juxtapapillary diverticula on the success or difficulty of cannulation and complication rate. *Gastrointest Endosc.* 2008 Nov;68(5):903–10.
 59. Jayaraj M, Mohan BP, Dhindsa BS, Mashiana HS, Radhakrishnan G, Dhir V, et al. Periampullary Diverticula and ERCP Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64(5):1364–76.
 60. Mu P, Yue P, Li F, Lin Y, Liu Y, Meng W, et al. Does periampullary diverticulum affect ERCP cannulation and post-procedure complications? An up-to-date meta-analysis. *Turkish J Gastroenterol.* 2020;31(3):193–204.
 61. Park CS, Park CH, Koh HR, Jun CH, Ki HS, Park SY, et al. Needle-knife fistulotomy in patients with periampullary diverticula and difficult bile duct cannulation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Sep;27(9):1480–3.
 62. Skinner M, Popa D, Neumann H, Wilcox CM, Mönkemüller K. ERCP with the overtube-assisted enteroscopy technique: A systematic review. *Endoscopy.* 2014;46(7):560–72.
 63. Cheng C-L, Liu N-J, Tang J-H, Yu M-C, Tsui Y-N, Hsu F-Y, et al. Double-

- balloon enteroscopy for ERCP in patients with Billroth II anatomy: results of a large series of papillary large-balloon dilation for biliary stone removal. *Endosc Int Open*. 2015;3(03):E216–22.
64. Anvari S, Lee Y, Patro N, Soon MS, Doumouras AG, Hong D. Double-balloon enteroscopy for diagnostic and therapeutic ERCP in patients with surgically altered gastrointestinal anatomy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2021;35(1):18–36.
65. da Ponte-Neto AM, Bernardo WM, Lara LM, Josino IR, Brunaldi VO, Moura DTH, et al. Comparison between Enteroscopy-Based and Laparoscopy-Assisted ERCP for Accessing the Biliary Tree in Patients with Roux-en-Y Gastric Bypass: Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2018;28(12):4064–76.
66. Gkolfakis P, Papaefthymiou A, Facciorusso A, Tziatzios G, Ramai D, Dritsas S, et al. Comparison between Enteroscopy-, Laparoscopy- and Endoscopic Ultrasound-Assisted Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography in Patients with Surgically Altered Anatomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life*. 2022;12(10).
67. Somogyi L, Chuttani R, Croffie J, DiSario J, Liu J, Mishkin DS, et al. Biliary and pancreatic stents. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(7):910–9.
68. Sasahira N, Kawakami H, Isayama H, Uchino R, Nakai Y, Ito Y, et al. Early use of double-guidewire technique to facilitate selective bile duct cannulation: The multicenter randomized controlled EDUCATION trial. *Endoscopy*. 2015;59:421–9.
69. Tanaka R, Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, et al. Is the double-guidewire technique superior to the pancreatic duct guidewire technique in cases of pancreatic duct opacification? *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov;28(11):1787–93.
70. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI, Barkun AN. Double-guidewire technique in difficult biliary cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2017;49(1):15–26.
71. Dumonceau JM, Devière 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.
72. Coté GA, Ansstas M, Pawa R, Edmundowicz SA, Jonnalagadda SS, Pleskow DK, et al. Difficult biliary cannulation: use of physician-controlled wire-guided cannulation over a pancreatic duct stent to reduce the rate of precut sphincterotomy (with video). *Gastrointest Endosc*. 2010 Feb;71(2):275–9.
 73. Goldberg E, Titus M, Haluszka O, Darwin P. Pancreatic-duct stent placement facilitates difficult common bile duct cannulation. *Gastrointest Endosc*. 2005 Oct;62(4):592–6.
 74. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Obana T, Horaguchi J, et al. Can pancreatic duct stenting prevent post-ERCP pancreatitis in patients who undergo pancreatic duct guidewire placement for achieving selective biliary cannulation? A prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol*. 2010 Nov;45(11):1183–91.
 75. Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RCK, Sivak MVJ, 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 Oct;60(4):544–50.
 76. Hwang HJ, Guidi MA, Curvale C, Lasa J, Matano R. Post-ERCP pancreatitis: early precut or pancreatic duct stent? A multicenter, randomized-controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Rev Esp enfermedades Dig organo Of la Soc Esp Patol Dig*. 2017 Mar;109(3):174–9.
 77. 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.
 78. Katsinelos P, Gkagkalis S, Chatzimavroudis G, Beltsis A, Terzoudis S, Zavos C, et al. Comparison of three types of precut technique to achieve common bile duct cannulation: a retrospective analysis of 274 cases. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3286–92.
 79. De la Morena Madrigal EJ, Rodríguez García I, Galera Ródenas AB, Pérez Arellano E. Initial experience with a homemade “hybrid-tome” for needle-knife precut in patients with difficult biliary cannulation. *Endosc Int Open*. 2021;09(11):E1611–6.

80. Jang SI, Kim DU, Jeong S, Park J-S, Lee DH, Cho JH, et al. Primary Needle-Knife Fistulotomy versus Conventional Cannulation Method in High Risk Cohort of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *SSRN Electron J.* 2020;115(April):616–24.
81. Hnaris K, Taylor C, Hookey L, Bechara R. Fistulotomy-First Approach is Safe and Effective in Endoscopic Retrograde Cholangiography: Results of a Prospective Case Series. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2021;4(4):173–8.
82. Hookey L, Rai M, Bechara R. Fistulotomy versus standard cannulation as the primary technique for all patients undergoing ERCP with a native papilla: a protocol for a single center randomized controlled trial. *Trials.* 2022;23(1):1–8.
83. Meine GC, Baron TH. Endoscopic papillary large-balloon dilation combined with endoscopic biliary sphincterotomy for the removal of bile duct stones (with video). *Gastrointest Endosc.* 2011 Nov;74(5):1115–9.
84. Testoni PA, Testoni S, Giussani A. Difficult biliary cannulation during ERCP: how to facilitate biliary access and minimize the risk of post-ERCP pancreatitis. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2011 Aug;43(8):596–603.
85. Goff JS. Long-term experience with the transpancreatic sphincter pre-cut approach to biliary sphincterotomy. *Gastrointest Endosc.* 1999 Nov;50(5):642–5.
86. Tabak F, Wang F, Ji GZ, Miao L. Propensity score-matched analysis for comparing transpancreatic sphincterotomy and needle-knife precut in difficult biliary cannulation. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–8.
87. Goff JS. Common bile duct pre-cut sphincterotomy: transpancreatic sphincter approach. *Gastrointest Endosc.* 1995 May;41(5):502–5.
88. Akashi R, Kiyozumi T, Jinnouchi K, Yoshida M, Adachi Y, Sagara K. Pancreatic sphincter precutting to gain selective access to the common bile duct: a series of 172 patients. *Endoscopy.* 2004 May;36(5):405–10.
89. Weber A, Roesch T, Pointner S, Born P, Neu B, Meining A, et al. Transpancreatic precut sphincterotomy for cannulation of inaccessible common bile duct: a safe and successful technique. *Pancreas.* 2008

- Mar;36(2):187–91.
90. Kapetanios D, Kokozidis G, Christodoulou D, Mistakidis K, Dimakopoulos K, Katodritou E, et al. Case series of transpancreatic septotomy as precutting technique for difficult bile duct cannulation. *Endoscopy*. 2007 Sep;39(9):802–6.
 91. Sakai Y, Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Kurosawa J, Saito M, Tawada K, et al. Transpancreatic precut papillotomy in patients with difficulty in selective biliary cannulation. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(112):1853–8.
 92. Kaffes AJ, Sriram PVJ, Rao G V., Santosh D, Reddy DN. Early institution of pre-cutting for difficult biliary cannulation: A prospective study comparing conventional vs. a modified technique. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(5):669–74.
 93. Ang TL, Kwek ABE, Lim KBL, Teo EK, Fock KM. An analysis of the efficacy and safety of a strategy of early precut for biliary access during difficult endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a general hospital. *J Dig Dis*. 2010;11(5):306–12.
 94. Pavlides M. Repeat endoscopic retrograde cholangiopancreaticography after failed initial precut sphincterotomy for biliary cannulation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):13153.
 95. Donnellan F, Enns R, Kim E, Lam E, Amar J, Telford J, et al. Outcome of repeat ERCP after initial failed use of a needle knife for biliary access. *Dig Dis Sci*. 2012 Apr;57(4):1069–71.
 96. Kim J, Ryu JK, Ahn D-W, Park JK, Yoon WJ, Kim Y-T, et al. Results of repeat endoscopic retrograde cholangiopancreatography after initial biliary cannulation failure following needle-knife sphincterotomy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:516–20.
 97. Dhir V, Bhandari S, Bapat M, Maydeo A. Comparison of EUS-guided rendezvous and precut papillotomy techniques for biliary access (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2012;75(2):354–9.
 98. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delperro JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy*. 2001 Oct;33(10):898–900.
 99. Perez-Miranda M, de la Serna C, Diez-Redondo P, Vila JJ. Endosonography-

- guided cholangiopancreatography as a salvage drainage procedure for obstructed biliary and pancreatic ducts. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2(6):212–22.
100. Artifon ELA, Ferreira FC, Otoch JP, Rasslan S, Itoi T, Perez-Miranda M. EUS-guided biliary drainage: a review article. *JOP.* 2012 Jan;13(1):7–17.
 101. Khan MA, Akbar A, Baron TH, Khan S, Kocak M, Alastal Y, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(3):684–703.
 102. Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, Carrara S, Deprez P, Gines A, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline - March 2017. *Endoscopy.* 2017;49(10):989–1006.
 103. 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;37:383–93.
 104. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc.* 2010 Mar;71(3):446–54.
 105. Das A, Singh P, Sivak MVJ, Chak A. Pancreatic-stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: a cost-effectiveness analysis. *Gastrointest Endosc.* 2007 Jun;65(7):960–8.
 106. Wong L-L, Tsai H-H. Prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014 Feb;5(1):1–10.
 107. Donnellan F, Byrne MF. Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:796751.
 108. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc.* 2004 Jun;59(7):845–64.
 109. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2007 Aug;102(8):1781–8.
 110. Chen J-J, Wang X-M, Liu X-Q, Li W, Dong M, Suo Z-W, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *Eur J Med Res.* 2014 May;19(1):26.

111. Cheng C-L, 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 Jan;101(1):139–47.
112. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2015 Jan;81(1):143-149.e9.
113. 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.
114. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PDR, et al. A Randomized Trial of Rectal Indomethacin to Prevent Post-ERCP Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1414–22.
115. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2007 Sep;39(9):793–801.
116. 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 Oct;54(4):425–34.
117. Masci E, Mariani a, Curioni S, Testoni P a. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2003;35:830–4.
118. Bailey A a., Bourke MJ, Kaffes AJ, Byth K, Lee EY, Williams SJ. Needle-knife sphincterotomy: factors predicting its use and the relationship with post-ERCP pancreatitis (with video). *Gastrointest Endosc*. 2010;71(2):266–71.
119. Baillie J. Reflections on needle-knife papillotomy (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2014;79(5):822–7.
120. 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 Jul;48(1):1–10.
121. Rabenstein T, Schneider HT, Nicklas M, Ruppert T, Katalinic A, Hahn EG, et al. Impact of skill and experience of the endoscopist on the outcome of endoscopic sphincterotomy techniques. *Gastrointest Endosc*. 1999

- Nov;50(5):628–36.
122. Kodali S, Mönkemüller K, Kim H, Ramesh J, Trevino J, Varadarajulu S, et al. ERCP-related perforations in the new millennium: A large tertiary referral center 10-year experience. *United Eur Gastroenterol J*. 2015;3(1):25–30.
 123. 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 Feb;96(2):417–23.
 124. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc*. 2009 Jul;70(1):80–8.
 125. Silviera ML, Seamon MJ, Porshinsky B, Prosciak MP, Doraiswamy VA, Wang CF, et al. Complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009 Mar;18(1):73–82.
 126. Miller R, Zbar A, Klein Y, Buyeviz V, Melzer E, Mosenkis BN, et al. Perforations following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a single institution experience and surgical recommendations. *Am J Surg*. 2013 Aug;206(2):180–6.
 127. Jin Y-J, Jeong S, Kim JH, Hwang JC, Yoo BM, Moon JH, et al. Clinical course and proposed treatment strategy for ERCP-related duodenal perforation: a multicenter analysis. *Endoscopy*. 2013 Oct;45(10):806–12.
 128. Freeman ML. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: avoidance and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012 Jul;22(3):567–86.
 129. Sarr MG, Fishman EK, Milligan FD, Siegelman SS, Cameron JL. Pancreatitis or duodenal perforation after peri-Vaterian therapeutic endoscopic procedures: diagnosis, differentiation, and management. *Surgery*. 1986 Sep;100(3):461–6.
 130. Kumbhari V, Sinha A, Reddy A, Afghani E, Cotsalas D, Patel YA, et al. Algorithm for the management of ERCP-related perforations. *Gastrointest Endosc*. 2016;
 131. Stapfer M, Selby RR, Stain SC, Katkhouda N, Parekh D, Jabbour N, et al. Management of duodenal perforation after endoscopic retrograde

- cholangiopancreatography and sphincterotomy. *Ann Surg.* 2000 Aug;232(2):191–8.
132. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of Endoscopic Biliary Sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996 Sep 26;335(13):909–19.
133. Maruta A, Iwashita T, Uemura S, Yoshida K, Iwata K, Mukai T, et al. Comparison of late adverse events after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary large balloon dilation for common bile duct stones: A propensity score-based cohort analysis. *Dig Endosc Off J Japan Gastroenterol Endosc Soc.* 2018 Jul;30(4):493–500.
134. Fujita N, Maguchi H, Komatsu Y, Yasuda I, Hasebe O, Igarashi Y, et al. Endoscopic sphincterotomy and endoscopic papillary balloon dilatation for bile duct stones: A prospective randomized controlled multicenter trial. *Gastrointest Endosc.* 2003 Feb;57(2):151–5.
135. Ferreira LEVVC, Baron TH. Post-Sphincterotomy Bleeding: Who, What, When, and How. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2850–8.
136. Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec;56(6 Suppl):S273-82.
137. Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol.* 1994 Dec;19(4):283–7.
138. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Matsui H, Horiguchi H, et al. Bleeding after endoscopic sphincterotomy or papillary balloon dilation among users of antithrombotic agents. *Endoscopy.* 2015 Nov;47(11):997–1004.
139. Nagata N, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Watanabe K, Akiyama J, et al. Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. *Gut.* 2018 Oct;67(10):1805–12.
140. Muro S, Kato H, Ishida E, Ueki T, Fujii M, Harada R, et al. Comparison of anticoagulants and risk factors for bleeding following endoscopic sphincterotomy among anticoagulant users: Results from a large multicenter retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;35(1):37–42.
141. Minami A, Hirose S, Nomoto T, Hayakawa S. Small sphincterotomy combined

- with papillary dilation with large balloon permits retrieval of large stones without mechanical lithotripsy. *World J Gastroenterol.* 2007 Apr;13(15):2179–82.
142. Freeman ML. Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Rev Gastroenterol Disord.* 2002;2(4):147–68.
 143. Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases. *Gastroenterology.* 1976 Mar;70(3):314–20.
 144. Harris A, Chan AC, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy.* 1999 Nov;31(9):718–24.
 145. Subhani JM, Kibbler C, Dooley JS. Review article: antibiotic prophylaxis for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Feb;13(2):103–16.
 146. Dumonceau J-M, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2020 Feb;52(2):127–49.
 147. Khashab MA, Chithadi K V, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, Eloubeidi MA, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:81–9.
 148. Motte S, Deviere J, Dumonceau JM, Serruys E, Thys JP, Cremer M. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology.* 1991 Nov;101(5):1374–81.
 149. Cotton PB, Connor P, Rawls E, Romagnuolo J. Infection after ERCP, and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(3):471–5.
 150. Othman MO, Guerrero R, Elhanafi S, Davis B, Hernandez J, Houle J, et al. A prospective study of the risk of bacteremia in directed cholangioscopic examination of the common bile duct. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):151–7.
 151. Rahman MR, Perisetti A, Coman R, Bansal P, Chhabra R, Goyal H. Duodenoscope-Associated Infections: Update on an Emerging Problem. *Dig*

- Dis Sci. 2019;64(6):1409–18.
152. Ross AS, Baliga C, Verma P, Duchin J, Gluck M. A quarantine process for the resolution of duodenoscope-associated transmission of multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Gastrointest Endosc*. 2015 Sep;82(3):477–83.
 153. Rubin ZA, Kim S, Thaker AM, Muthusamy VR. Safely reprocessing duodenoscopes: current evidence and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;3(7):499–508.
 154. Dirlam Langlay AM, Ofstead CL, Mueller NJ, Tosh PK, Baron TH, Wetzler HP. Reported gastrointestinal endoscope reprocessing lapses: the tip of the iceberg. *Am J Infect Control*. 2013 Dec;41(12):1188–94.
 155. Ofstead CL, Dirlam Langlay AM, Mueller NJ, Tosh PK, Wetzler HP. Re-evaluating endoscopy-associated infection risk estimates and their implications. *Am J Infect Control*. 2013 Aug;41(8):734–6.
 156. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(1):32–47.
 157. Park DH, Kim M-H, Lee SK, Lee SS, Choi JS, Song MH, et al. Endoscopic sphincterotomy vs. endoscopic papillary balloon dilation for choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis and coagulopathy. *Gastrointest Endosc*. 2004 Aug;60(2):180–5.
 158. Adler DG, Haseeb A, Francis G, Kistler CA, Kaplan J, Ghumman SS, et al. Efficacy and safety of therapeutic ERCP in patients with cirrhosis: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2016 Feb;83(2):353–9.
 159. Inamdar S, Berzin TM, Berkowitz J, Sejpal D V, Sawhney MS, Chutanni R, et al. Decompensated cirrhosis may be a risk factor for adverse events in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2016 Oct;36(10):1457–63.
 160. Macías-Rodríguez RU, Ruiz-Margáin A, Rodríguez-García JL, Zepeda-Gómez S, Torre A. Risk factors associated with complications in cirrhotic patients undergoing endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;29(2):238–43.
 161. Prat F, Tennenbaum R, Ponsot P, Altman C, Pelletier G, Fritsch J, et al. Endoscopic sphincterotomy in patients with liver cirrhosis. *Gastrointest*

- Endosc. 1996 Feb;43(2 Pt 1):127–31.
162. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1426–37, 1437.e1-9.
163. Wiersema M, Vilmann P, Giovannini M, Chang K, Wiersema L. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: Diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*. 1997 Apr;112(4):1087–95.
164. O'Toole D, Palazzo L, Arotçarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc*. 2001 Apr;53(4):470–4.
165. Williams DB, Sahai A V., Aabakken L, Penman ID, van Velse A, Webb J, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut*. 1999 May 1;44(5):720–6.
166. de Moura DTH, McCarty TR, Jirapinyo P, Ribeiro IB, Flumignan VK, Najdawai F, et al. EUS-guided fine-needle biopsy sampling versus FNA in the diagnosis of subepithelial lesions: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2020 Jul;92(1):108-119.e3.
167. Cheng B, Zhang Y, Chen Q, Sun B, Deng Z, Shan H, et al. Analysis of Fine-Needle Biopsy vs Fine-Needle Aspiration in Diagnosis of Pancreatic and Abdominal Masses: A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2018 Aug;16(8):1314–21.
168. Al-Haddad M, Wallace MB, Woodward TA, Gross SA, Hodgens CM, Toton RD, et al. The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy*. 2008 Mar;40(3):204–8.
169. Wang KX, Ben QW, Jin ZD, Du YQ, Zou DW, Liao Z, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: A systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(2):283–90.
170. Mizuide M, Ryozaawa S, Fujita A, Ogawa T, Katsuda H, Suzuki M, et al. Complications of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: A narrative review. *Diagnostics*. 2020;10(11).
171. Gress F, Michael H, Gelrud D, Patel P, Gottlieb K, Singh F, et al. EUS-guided

- fine-needle aspiration of the pancreas: evaluation of pancreatitis as a complication. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec;56(6):864–7.
172. Eloubeidi MA, Gress FG, Savides TJ, Wiersema MJ, Kochman ML, Ahmad NA, et al. Acute pancreatitis after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a pooled analysis from EUS centers in the United States. *Gastrointest Endosc.* 2004 Sep;60(3):385–9.
173. Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol.* 2003 Dec;98(12):2663–8.
174. Mortensen MB, Frstrup C, Holm FS, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* 2005 Feb;37(2):146–53.
175. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Matsuda S, et al. Rarity of severe bleeding and perforation in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for submucosal tumors. *Dig Dis Sci.* 2013 Sep;58(9):2634–8.
176. Iwashita T, Yasuda I, Mukai T, Doi S, Nakashima M, Uemura S, et al. Macroscopic on-site quality evaluation of biopsy specimens to improve the diagnostic accuracy during EUS-guided FNA using a 19-gauge needle for solid lesions: a single-center prospective pilot study (MOSE study). *Gastrointest Endosc.* 2015 Jan;81(1):177–85.
177. Song TJ, Kim JH, Lee SS, Eum JB, Moon SH, Park DH, et al. The prospective randomized, controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using 22G and 19G aspiration needles for solid pancreatic or peripancreatic masses. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(8):1739–45.
178. Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, Dumonceau JM, Eaton D, Jerrome J, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Endoscopy.* 2021;53(9):947–69.
179. Janssen J, König K, Knop-Hammad V, Johanns W, Greiner L. Frequency of bacteremia after linear EUS of the upper GI tract with and without FNA.

- Gastrointest Endosc. 2004 Mar;59(3):339–44.
180. Levy MJ, Norton ID, Clain JE, Enders FB, Gleeson F, Limburg PJ, et al. Prospective study of bacteremia and complications With EUS FNA of rectal and perirectal lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2007 Jun;5(6):684–9.
 181. Tarantino I, Fabbri C, Di Mitri R, Pagano N, Barresi L, Mocciaro F, et al. Complications of endoscopic ultrasound fine needle aspiration on pancreatic cystic lesions: Final results from a large prospective multicenter study. *Dig Liver Dis.* 2014;46(1):41–4.
 182. Rodríguez-D'Jesús A, Fernández-Esparrach G, Marra-Lopez C, Orive-Calzada A, Sendino O, Araujo IK, et al. Adverse events of EUS-guided FNA of pancreatic cystic and solid lesions by using the lexicon proposed in an ASGE workshop: A prospective and comparative study. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(4):780–4.
 183. Lee LS, Saltzman JR, Bounds BC, Poneris JM, Brugge WR, Thompson CC. EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Mar;3(3):231–6.
 184. Guarner-Argente C, Shah P, Buchner A, Ahmad NA, Kochman ML, Ginsberg GG. Use of antimicrobials for EUS-guided FNA of pancreatic cysts: A retrospective, comparative analysis. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(1):81–6.
 185. Facciorusso A, Buccino VR, Turco A, Antonino M, Muscatiello N. Antibiotics Do Not Decrease the Rate of Infection After Endoscopic Ultrasound Fine-Needle Aspiration of Pancreatic Cysts. *Dig Dis Sci.* 2019 Aug;64(8):2308–15.
 186. Fazel A, Moezardalan K, Varadarajulu S, Dragonov P, Eloubeidi MA, Drananov P, et al. The utility and the safety of EUS-guided FNA in the evaluation of duplication cysts. *Gastrointest Endosc.* 2005 Oct 1;62(4):575–80.
 187. Diehl DL, Cheruvattath R, Facktor MA, Go BD. Infection after endoscopic ultrasound-guided aspiration of mediastinal cysts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Feb;10(2):338–40.
 188. Annema J, Veseliç M, Versteegh M, Rabe K. Mediastinitis Caused by EUS-FNA of a Bronchogenic Cyst. *Endoscopy.* 2003 Aug 20;35(09):791–3.

189. Early DS, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi K V., Decker GA, Evans JA, et al. Adverse events associated with EUS and EUS with FNA. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(6):839–43.
190. Donnellan F, Zeb F, Courtney G, Aftab a. R. Suprapapillary needleknife fistulotomy: A safe and effective method for accessing the biliary system. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2010;24(8):1937–40.
191. Oh HC, Lee SK, Lee TY, Kwon S, Lee SS, Seo DW, et al. Analysis of percutaneous transhepatic cholangioscopy-related complications and the risk factors for those complications. *Endoscopy.* 2007;39(8):731–6.
192. Weber A, Gaa J, Rosca B, Born P, Neu B, Schmid RM, et al. Complications of percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with dilated and nondilated intrahepatic bile ducts. *Eur J Radiol.* 2009;72(3):412–7.
193. Wiersema MJ, Sandusky D, Carr R, Wiersema LM, Erdel WC, Frederick PK. Endosonography-guided cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc.* 1996;43(2 PART 1):102–6.
194. Gornals JB, Moreno R, Castellote J, Loras C, Barranco R, Catala I, et al. Single-session endosonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography for biliopancreatic diseases is feasible, effective and cost beneficial. *Dig Liver Dis.* 2013;45(7):578–83.
195. Shah JN, Marson F, Weilert F, Bhat YM, Nguyen-Tang T, Shaw RE, et al. Single-operator, single-session EUS-guided antegrade cholangiopancreatography in failed ERCP or inaccessible papilla. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(1):56–64.
196. Vila JJ, Pérez-Miranda M, Vazquez-Sequeiros E, Abadia MAS, Pérez-Millán A, González-Huix F, et al. Initial experience with EUS-guided cholangiopancreatography for biliary and pancreatic duct drainage: A Spanish national survey. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(6):1133–41.
197. Nass KJ, Zwager LW, van der Vlugt M, Dekker E, Bossuyt PMM, Ravindran S, et al. Novel classification for adverse events in GI endoscopy: the AGREE classification. *Gastrointest Endosc.* 2022;95(6):1078-1085.e8.
198. Zhu H, Jiang F, Zhu J, Du Y, Jin Z, Li Z. Assessment of morbidity and mortality associated with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc.*

- 2017;29(6):667–75.
199. Marinos E, Lee S, Jones B, Corte C, Kwok A, Leong RW. Outcomes of single-dose peri-procedural antibiotic prophylaxis for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions. *United Eur Gastroenterol J.* 2014 Oct 23;2(5):391–6.
 200. Klein A. Single-dose intra-procedural ceftriaxone during endoscopic ultrasound fine-needle aspiration of pancreatic cysts is safe and effective: results from a single tertiary center. *Ann Gastroenterol.* 2016;237–41.

11 ANEXOS

11.1 PUBLICACIONES

De los estudios de esta tesis han derivado cuatro artículos:

11.1.1 Publicación 1

Colan-Hernandez J, Aldana A, Concepción M, Chavez K, Gómez C, Mendez-bocanegra et al. Optimal timing for a second ERCP after failure of initial biliary cannulation following precut sphincterotomy: an analysis of experience at two tertiary centers. Surg Endosc. 2017 Sep 26; 31(9):3711-7

DOI: 10.1007/s00464-016-5410-z

DOI: 10.1007/s00464-016-5410-z

DOI: 10.1007/s00464-016-5410-z

DOI: 10.1007/s00464-016-5410-z

DOI: 10.1007/s00464-016-5410-z

DOI: 10.1007/s00464-016-5410-z

DOI: 10.1007/s00464-016-5410-z

11.1.2 Publicación 2

Colan Hernandez J, Sendino O, Loras C, Pardo A, Gornals JB, Concepcion M, et al. Antibiotic Prophylaxis Not Required for Endoscopic Ultrasonography-Guided Fine-Needle Aspiration of Pancreatic Cystic Lesions, Based on a Randomized Trial. Gastroenterology. 2020 Jan

DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.025

DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.025

DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.025

DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.025

DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.025

DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.025

DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.025

DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.025

DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.025

11.1.3 Publicación 3

Leal C, Prado V, Colan J, Chavez-Rivera K, Sendino O, Blasi A, et al. Adverse Events and Acute Chronic Liver Failure in Patients With Cirrhosis Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Multicenter Matched-Cohort Study. Am J Gastroenterol. 2019 Jan;114(1):89–97

DOI: 10.1038/s41395-018-0218-1

DOI: 10.1038/s41395-018-0218-1

DOI: 10.1038/s41395-018-0218-1

DOI: 10.1038/s41395-018-0218-1

DOI: 10.1038/s41395-018-0218-1

DOI: 10.1038/s41395-018-0218-1

DOI: 10.1038/s41395-018-0218-1

DOI: 10.1038/s41395-018-0218-1

DOI: 10.1038/s41395-018-0218-1

11.1.4 Publicación 4

González-González L, Bazaga S, Murzi M, Brujats A, Trias M, de Riba B, et al. Predictors of the need for necrosectomy in patients with walled-off pancreatic necrosis treated with lumen apposition metal stents. Surg Endosc. 2022 Feb;36(2):1339–46

DOI: 10.1007/s00464-021-08411-3

DOI: 10.1007/s00464-021-08411-3

DOI: 10.1007/s00464-021-08411-3

DOI: 10.1007/s00464-021-08411-3

DOI: 10.1007/s00464-021-08411-3

DOI: 10.1007/s00464-021-08411-3

DOI: 10.1007/s00464-021-08411-3

DOI: 10.1007/s00464-021-08411-3

11.2 BECAS Y PREMIOS

El segundo estudio de ésta tesis recibió dos becas:

- Beca FIS (fondo de investigaciones sanitarias) del instituto de salud Carlos III, España (PI13/00609), cofinanciado por el Fondo europeo de desarrollo regional (FEDER)
- Beca Fundación SEED 2014. Sociedad Española de endoscopia digestiva.

También el segundo estudio de esta tesis recibió los siguientes premios:

- Premio “Luisa Guarner” 2020. Sociedad catalana de pancrees.
- “Best abstract Award” ESGE days. Praga 2019. Antibiotic prophylaxis for EUS guided FNA of pancreatic cystic lesions: A multicentre, randomized and double blinded clinical trial.