

ESTUDIO DE LOS FACTORES
DE RIESGO DE
PANCREATITIS POST-CPRE
LIGADOS A LA TÉCNICA EN
UNA COHORTE DE
PACIENTES DEL CAUPA

A. García Domínguez
AG. Pérez Millán

Alberto García Domínguez

FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Tabla de contenido

Abstract	2
Introducción	3
Métodos	6
Resultados	8
Discusión	17
Referencias	22

ABSTRACT

La Pancreatitis post-CPRE es una de las complicaciones tradicionalmente ligadas a las maniobras endoscópicas, destacada por una frecuencia no despreciable y su gravedad. A pesar de ello, los factores de riesgo para predecir su aparición no están completamente definidos y algunos permanecen dudosos. Por este motivo, desde el CAUPA hemos recurrido a la base de datos de pacientes sometidos a CPRE, con el objetivo de llevar a cabo un estudio de casos y controles que compare los procedimientos ligados a la técnica de CPRE que predisponen a desarrollar una Pancreatitis, tanto los ya conocidos como algunos aún no demostrados.

Partiendo de una cohorte de 2620 individuos, se seleccionaron 36 casos y 36 controles apareados por sexo, edad y diagnóstico. La comparación de medias demostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la dificultad de canulación de la papila duodenal, la exploración del conducto de Wirsung, la realización de esfinterotomía y la profilaxis con prótesis en el conducto pancreático principal. La aplicación de un modelo de regresión logística binaria multivariante reveló una OR de 5,023 (IC al 95% 1,019 – 24,754) para la colocación de prótesis en la vía biliar.

Los resultados para las comparaciones de medias entran dentro de lo esperable para factores de riesgo que ya han sido ampliamente descritos. El hallazgo de una OR definitiva de la prótesis biliar como factor de riesgo se suma a una serie de estudios que han obtenido los mismos resultados, y en contraposición a otros, que, en número similar, no han demostrado diferencias estadísticamente significativas. En ese sentido, este trabajo abre nuevamente la veda a posteriores estudios que analicen si realmente las prótesis biliares pueden ser un factor de riesgo en el desarrollo de una Pancreatitis post-CPRE.

Post-ERCP Pancreatitis is one of the complications traditionally linked to endoscopic maneuvers, highlighted by its frequency and severity. Despite this, the risk factors for predicting their appearance are not completely defined and some remain dubious. For this reason, from the CAUPA we have used the database of patients undergoing ERCP, with the aim of carrying out a case-control study comparing the procedures linked to the ERCP technique that predispose to develop Pancreatitis, both those already known and some not yet proven.

Starting from a cohort of 2620 individuals, 36 cases and 36 controls matched by sex, age and diagnosis were selected. The comparison of means showed statistically significant differences in terms of the difficulty of cannulation of the duodenal papilla, the exploration of the Wirsung canal, the performance of sphincterotomy and prophylaxis with prostheses in the main pancreatic duct. Furthermore, the application of a multivariate binary logistic regression model revealed an OR of 5.023 (95% CI 1.019 - 24.754) for the placement of prostheses in the bile duct.

The results for mean comparisons fall within the expected range for risk factors that have already been widely described. The finding of a definitive OR on the biliary prosthesis as a risk factor is added to a series of studies that have obtained the same results, and in contrast to others, which, in a similar number, have not shown statistically significant differences. In this sense, this work opens again the ban on further studies to analyze whether bile prostheses can really be a risk factor in the development of post-ERCP Pancreatitis.

INTRODUCCIÓN

La Pancreatitis aguda es un cuadro inflamatorio grave del páncreas caracterizado por dolor abdominal y elevación sérica de las enzimas pancreáticas. A día de hoy, los únicos datos disponibles, de acuerdo con estimaciones recientes del National Inpatient Sample (1), la sitúan como la principal entidad gastrointestinal en pacientes ingresados en hospitales en los Estados Unidos.

Los índices de hospitalización por esta complicación son verdaderamente elevados, particularmente en varones (2), y crecen conforme aumenta la edad de los pacientes (3). Con una estancia media de 4 días, la Pancreatitis aguda supone un importante coste medio por paciente. No podemos despreciar tampoco la mortalidad del 1%, mucho más elevada en determinadas series de pacientes (4).

A pesar de que todavía se desconoce buena parte de los mecanismos por los que se desencadena una Pancreatitis aguda, sí se tiene constancia de sus causas más frecuentes. Si bien la litiasis biliar y el alcoholismo son sin duda las principales etiologías, el espectro incluye numerosas causas. No podemos olvidarnos tampoco de la Pancreatitis autoinmune, de importancia creciente.

Causas	Elementos dentro del grupo etiológico
Mecánicas	Cálculos biliares , barro biliar, divertículos periampulares, tumores periampulares y pancreáticos, estenosis ampular, estenosis u obstrucción duodenal, infestación por <i>Ascaris</i>
Metabólicas	Hiperlipidemia (tipos I, IV, V), Hipercalcemia
Farmacológicas	Calcio, Salicilatos, Sulindaco, Ácido valproico, Estrógenos, Furosemida, Tiazidas, Sulfasalazina, 5-ASA, L-Asparaginasa, Tetraciclinas, Metronidazol, Didanosina, Pentamidina, Estibogluconato
Tóxicas	Metanol, Etanol , intoxicación por organofosforados, veneno de escorpión
Infecciosas	Bacterias: <i>Salmonella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Leptospira</i> y <i>Mycoplasma</i> Virus: VHS, VVZ, CMV, VHB, VIH, Parotiditis, Coxsackie Hongos: <i>Aspergillus</i> Parásitos: <i>Toxoplasma</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Ascaris</i>
Traumatológicas	Traumatismos abdominales cerrados o abiertos, lesiones iatrogénicas en el contexto de maniobras quirúrgicas o CPRE
Vasculares	Isquemia, Ateroembolia, Vasculitis (LES y Poliarteritis nodosa)
Congénitas	Coledococele tipo V, Páncreas divisum
Genéticas	Espectro variable dentro de la Fibrosis quística
Miscelánea	Déficit de alfa1-antitripsina, gestación, trasplante renal

Tabla 1. Etiología de la Pancreatitis aguda (adaptado de UpToDate) (5)

La Pancreatitis aguda post-CPRE es un problema clásico de los servicios de endoscopia. En las diversas series estudiadas se han encontrado incidencias de hiperamilasemia post-CPRE de hasta el 75%, y, si bien en el caso de la Pancreatitis aguda las cifras descienden al 1,6-15% (con la mayoría de los estudios entre un 3-5%) (5), no podemos despreciar que se trata de una complicación grave y con una frecuencia nada despreciable.

Los cuadros de Pancreatitis aguda post-CPRE se han atribuido a numerosas causas, entre las cuales la más plausible y reconocida parece ser la irritación del conducto pancreático durante el procedimiento de canulación e

inyección de contraste en la vía biliar. Del mismo modo, se ha definido una serie de factores de riesgo que incrementan la posibilidad de desarrollar una Pancreatitis secundaria al procedimiento.

Edad < 60 años / 80 años de acuerdo a estudios recientes (6)
Antecedentes de Pancreatitis post-CPRE
Disfunción del esfínter de Oddi
Dificultades en la canulación
Esfinterotomía de la papila menor, Ampulectomía
Inyecciones de medio de contraste en el conducto de Wirsung
Preparación y experiencia del endoscopista

Tabla 2. Factores de riesgo de Pancreatitis post-CPRE (Adaptada a partir del Harrison y modificada) (2) (5)

Existen igualmente factores cuya relación con la Pancreatitis post-CPRE no ha sido completamente demostrada, entre los que se cuenta el hábito tabáquico (7) (8), la colocación de prótesis biliares durante el procedimiento (9) (10) o el tratamiento con fármacos asociados a toxicidad pancreática (11).

A lo largo de las últimas décadas se han propuesto diversas medidas profilácticas para tratar de evitar el riesgo de Pancreatitis tras una CPRE. Éstas han variado enormemente, desde el uso de guías y contrastes menos irritantes hasta el empleo de electrocauterizadores específicos para la esfinterotomía o la administración de análogos de la Somatostatina (Octreótido). Con todo, los resultados han sido variables y poco satisfactorios (12) (13) (14).

La reducción del número de intentos de canulación de la vía biliar es una de las primeras medidas en demostrar verdadera eficacia. Para evitar precisamente los intentos repetidos, se propuso la introducción de técnicas como el *rendez-vous* (15).

Desde 2014 la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) recomienda la aplicación de AINE por vía rectal en todos aquellos pacientes en los que no exista contraindicación y el uso a mayores de endoprótesis profiláctica de 5 Fr en el conducto de Wirsung en aquellos pacientes de mayor riesgo (16).

Procedimientos de alto riesgo en CPRE que indican la colocación de endoprótesis en el conducto de Wirsung
Disfunción del esfínter de Oddi conocida o sospechada
Esfinterotomía de precorte para canulación selectiva de la vía biliar
Esfinterotomía de la porción pancreática del esfínter
Utilización de guía pancreática para asistir la canulación de la vía biliar
Esfinteroplastia endoscópica con balón
Ampulectomía endoscópica

Tabla 3. Procedimientos de alto riesgo en CPRE que indican endoprótesis en el conducto de Wirsung (17)

No obstante, se trata de una técnica no exenta de riesgos, entre los cuales destacan la oclusión del *stent* (18) y la migración de la endoprótesis hacia el duodeno como causa más frecuente para repetir la endoscopia (19).

A pesar de las medidas recomendadas por la ESGE, hasta el 15% de los pacientes que se someten a una CPRE desarrollarán, como comentábamos, una Pancreatitis aguda de mayor o menor gravedad.

Debido a que buena parte de los factores de riesgo aún no se conocen, y a que continúa siendo un problema con una elevada incidencia y gravedad, consideramos de interés estudiar, a partir de una muestra de pacientes del Complejo Asistencial Universitario de Palencia (CAUPA), los diferentes factores de riesgo que pueden estar relacionados con la aparición de una Pancreatitis post-CPRE y que dependen de la propia técnica.

MÉTODOS

Con objeto de llevar a cabo un estudio de casos y controles, seleccionamos a partir de la base de datos del Servicio de Digestivo una cohorte correspondiente a todos los procedimientos de CPRE en el Centro Asistencial Universitario de Palencia (CAUPA) entre julio de 2007 y junio de 2017.

La ventaja que nos ofrecen estos estudios de casos y controles anidados en una cohorte es que la comparabilidad entre los grupos de casos y controles está mejor asegurada, al obtenerse ambos de una misma población o cohorte de origen (20).

En la base de datos se recoge la siguiente información de cada uno de los procedimientos: número de historia clínica, nombre y apellidos, sexo y edad, y motivo de realización de la CPRE. Respecto al procedimiento en sí, contamos con datos acerca de la fecha de realización, el estado del bloque esófago-estómago-duodeno, la canulación de la papila duodenal, y las características de la vía biliar y el conducto de Wirsung. Finalmente, se incluye el diagnóstico resultante de la exploración, los procedimientos llevados a cabo durante las maniobras y las complicaciones secundarias a la CPRE: pancreatitis, hemorragia, estenosis, perforación, otras, o la ausencia de complicaciones.

De entre las 2.620 CPRE analizadas en las fechas comentadas, se encuentran 36 casos de Pancreatitis post-CPRE, que se confirman consultando los partes de alta de cada uno de ellos en el programa informático del hospital.

Elegidos los casos, procedemos a seleccionar una serie de controles entre los pacientes que no desarrollaron pancreatitis; es decir, o bien no presentaron complicaciones, o éstas fueron incluidas dentro de las demás categorías establecidas.

El principal problema de los estudios en cohorte hospitalaria reside en que el motivo de ingreso suele actuar como factor de confusión, al poder relacionarse por un lado con el motivo por el que se realiza la CPRE, y por otro lado con el desarrollo de una Pancreatitis post-CPRE (20). En vistas a asegurar la comparabilidad entre casos y controles, pues, la selección de estos últimos se hace emparejando cada caso con un control en base a tres variables: sexo, edad y diagnóstico que motivó el ingreso y la realización de la CPRE (no se aprecia diagnóstico / coledocolitiasis / estenosis biliar / dilatación biliar / neoplasia de vías biliares / ampuloma / prótesis plástica migrada).

Ambos grupos fueron comparados en base a una serie de factores intrínsecos a la CPRE, entre las variables que aparecían en la base de datos, y que fueron categorizados del siguiente modo:

- Papila (se canula sin dificultad / difícil acceso y canulación): si la canulación de la papila fue o no compleja, a partir de las referencias registradas en la base de datos.
- Vía biliar (normal / coledocolitiasis / estenosis biliar / dilatación biliar): estado objetivable de la vía biliar durante las maniobras de exploración de la misma.
- Conducto de Wirsung (no explorado / explorado): si se exploró o no, entendiendo como exploración tanto la canulación voluntaria como la canulación accidental del mismo.
- Esfinterotomía (no / sí / esfinterotomía previa): respecto a si se realizó o no esfinterotomía durante el procedimiento, o si ya existía esfinterotomía previa.
- Citología (no / sí): si se tomaron o no muestras para estudio anatomopatológico.
- Prótesis biliar (no / sí): referido a la colocación o no de prótesis biliar única o múltiple de plástico o de metal, recubierta o no: no / sí.
- Prótesis pancreática (no / sí): teniendo en cuenta si se insertó como mecanismo de profilaxis para la pancreatitis post-CPRE.
- Sedación (sedación / anestesia): en función de si se empleó sedación profunda con Propofol o Dormicum más Dolantina, o bien anestesia general.

RESULTADOS

La muestra inicial (21) corresponde a 72 CPRE (casos y controles), 32 de ellas en hombres (44,4%) y 40 en mujeres (55,6%). Al analizar la variable edad, se vio que ésta no seguía una distribución normal, si bien la curva se ajustó a la misma en las gráficas; la edad media fue de 67,47 años, con una desviación

estándar de $\pm 16,31$ años y valores extremos de un mínimo de 23 años y un máximo de 93 años.

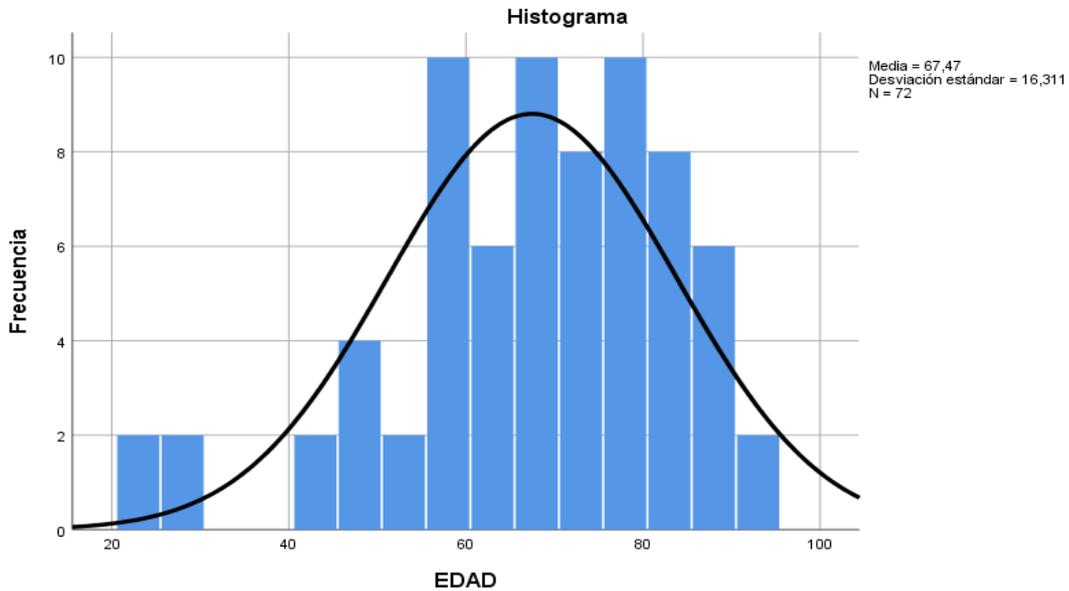


Gráfico 1. Distribución de la variable edad en el total de la muestra

En la relación de diagnósticos comprobados, las frecuencias se distribuyeron entre los pacientes del siguiente modo: no se aprecia diagnóstico en 4 sujetos (5,6%), coledocolitiasis en 28 sujetos (38,8%), estenosis biliar en 26 sujetos (36,1%), neoplasia de vías biliares en 6 casos (8,3%), ampuloma en 4 casos (5,6%), dilatación biliar en 2 casos (2,8%) y prótesis plástica migrada en 2 casos (2,8%).

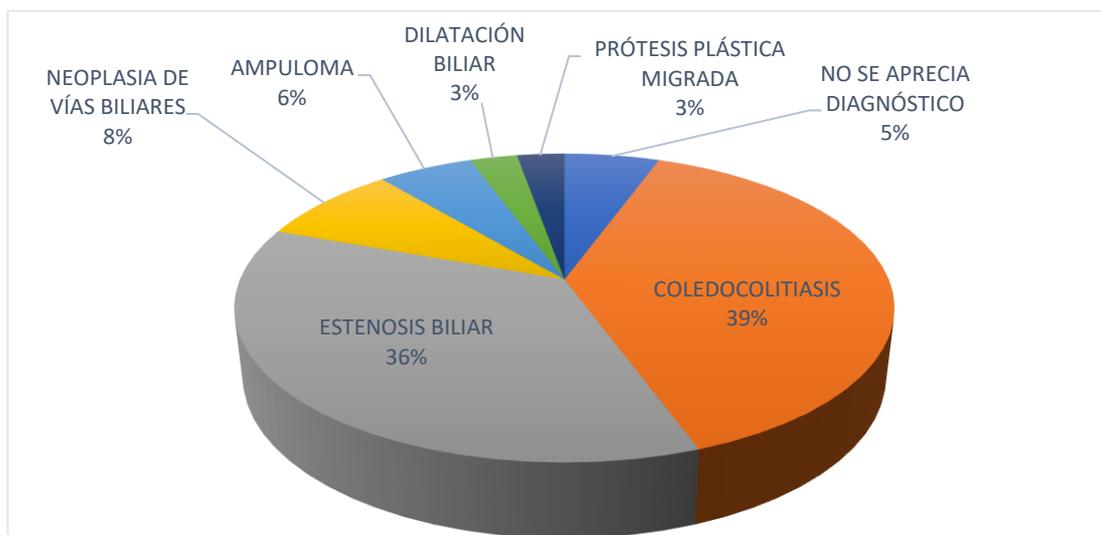


Gráfico 2. Distribución de los diagnósticos en la muestra inicial

Con respecto a los factores y maniobras correspondientes al procedimiento, 49 papilas se canularon sin dificultad (68,1%) y 23 presentaron alguna dificultad en el acceso o canulación (31,9%). En cuanto al estado de la vía biliar, en 5 de los pacientes fue normal (6,9%), en 27 se objetivó colelitiasis (37,5%), en 36 se detectó estenosis de la vía biliar (50%) y en 4 dilatación de la vía biliar (5,6%). El conducto de Wirsung no se exploró en 64 pacientes (88,9%), y sólo en 8 sujetos se llevó a cabo una canulación voluntaria o accidental (11,1%).

La esfinterotomía no se realizó en 4 pacientes (5,6%), en 49 se llevó a cabo (68,1%) y 19 sujetos contaban con esfinterotomías previas que no fueron ampliadas (26,4%). Se tomaron citologías en 26 pacientes (36,1%), mientras que en los 46 restantes no se vio indicación para ello (63,9%). En un total de 25 pacientes se colocó al menos una prótesis en la vía biliar (34,7%), en tanto que en los otros 47 no (65,3%). La prótesis pancreática profiláctica solamente se aplicó en 6 casos (8,3%), 65 pacientes no recibieron esta medida (90,3%) y en uno de ellos no disponemos de datos (1,4%). La sedación se llevó a cabo en 69 pacientes por medio de Propofol o Dormicum más Dolantina (95,8%), y solamente 3 de ellos requirieron anestesia general (4,2%).

Tanto en el grupo de casos como en el de controles la distribución de las variables sexo, edad y diagnóstico fue idéntica por las propias características de su selección. El resto de las variables mostró las siguientes proporciones.

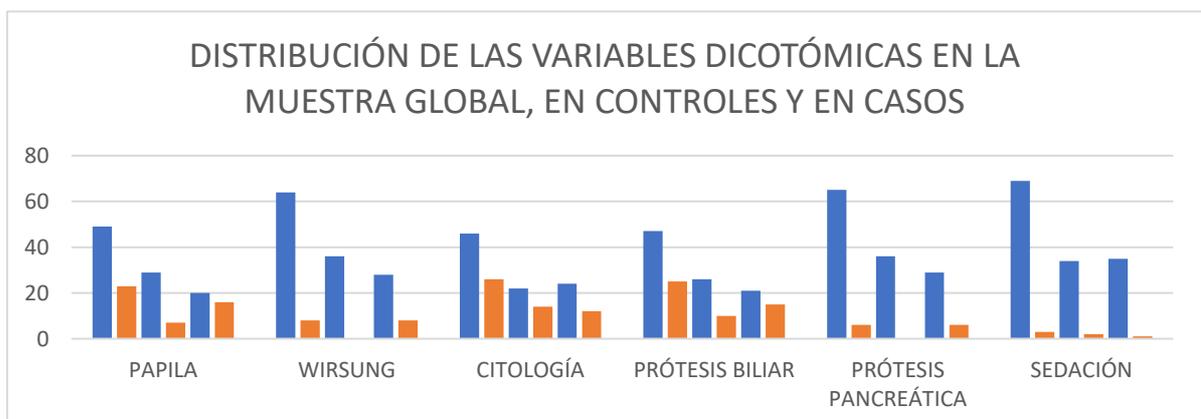


Gráfico 3. Las barras corresponden a los valores definidos para cada variable en el apartado "métodos", y aparecen representadas para la muestra total, los controles y los casos respectivamente

Para el análisis de la relación entre las variables relacionadas con el procedimiento de la CPRE en cada uno de los dos grupos, se diseñó una tabla cruzada con comparaciones en base a la chi-cuadrado de Pearson (21)

		Complicaciones	
		No u Otras	Pancreatitis
Papila	Se canula sin dificultad	29 (B)	20
	Difícil acceso y canulación	7	16 (A)
Vía biliar	Normal	1	4
	Coledocolitiasis	15	12
	Estenosis biliar	17	19
	Dilatación biliar	3	1
Wirsung	No explorado	36 ¹	28
	Explorado	0 ¹	8
Esfinterotomía	No	2	2
	Sí	17	32 (A)
	Esfinterotomía previa	17 (B)	2
Citología	No	22	24
	Sí	14	12
Prótesis biliar	No	26	21
	Sí	10	15
Prótesis pancreática	No	36 ¹	29
	Sí	0 ¹	6
Sedación	Sedación	34	35
	Anestesia	2	1

Tabla 4.

Nivel de significación para las letras mayúsculas (A) (B): ,05².

Las pruebas se ajustan para todas las comparaciones por parejas dentro de una fila de cada subtabla más interna utilizando la corrección Bonferroni.

¹. Esta categoría no se utiliza en comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson		
Papila	Chi-cuadrado	5,175
	df	1
	Sig.	,023*
Vía biliar	Chi-cuadrado	3,244
	df	3
	Sig.	,355 ^b

Wirsung	Chi-cuadrado	9,000
	df	1
	Sig.	,003 ^{*,b}
Esfinterotomía	Chi-cuadrado	16,434
	df	2
	Sig.	,000 ^{*,b}
Citología	Chi-cuadrado	,241
	df	1
	Sig.	,624
Prótesis biliar	Chi-cuadrado	1,532
	df	1
	Sig.	,216
Prótesis pancreática	Chi-cuadrado	6,741
	df	1
	Sig.	,009 ^{*,b}
Sedación	Chi-cuadrado	,348
	df	1
	Sig.	,555 ^b

Tabla 5.

b. Más del 20 % de las casillas de esta subtabla habían previsto recuentos de casillas menores que 5. Los resultados del chi-cuadrado podrían no ser válidos

Hasta 4 variables demostraron diferencias significativas entre los dos grupos con un p-valor < 0,05; a saber: la canulación de la papila, la exploración del conducto de Wirsung, la realización de esfinterotomía y la colocación de prótesis pancreática. En las tres últimas se obtuvieron valores inferiores a 5 observaciones en más del 20% de las casillas de su tabla de contingencia, por lo que fue necesario recurrir a tablas individualizadas de cara a aplicar otros estadísticos.

		Complicaciones		Total
		No u otras	Pancreatitis	
Papila	Se canula sin dificultad	29	20	49
	Difícil acceso y canulación	7	16	23
Total		36	36	72

Tabla 6. Tabla de contingencia para las variables papila vs. complicaciones

Pruebas de chi-cuadrado ^c

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	5,175 ^a	1	,023	,042	,021
Corrección de continuidad ^b	4,089	1	,043		
Razón de verosimilitud	5,280	1	,022	,042	,021
Prueba exacta de Fisher				,042	,021
Asociación lineal por lineal	5,103 ^d	1	,024	,042	,021
N de casos válidos	72				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 11,50.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

c. Para la tabulación cruzada 2x2, se proporcionan resultados exactos, en lugar de resultados Monte Carlo.

d. El estadístico estandarizado es 2,259.

		Complicaciones		Total
		No u otras	Pancreatitis	
Wirsung	No explorado	36	28	64
	Explorado	0	8	8
Total		36	36	72

Tabla 7. Tabla de contingencia para las variables Wirsung vs. complicaciones

Pruebas de chi-cuadrado ^c

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	9,000 ^a	1	,003	,005	,003
Corrección de continuidad ^b	6,891	1	,009		
Razón de verosimilitud	12,093	1	,005	,003	,021

Prueba exacta de Fisher				,005	,003
Asociación lineal por lineal	8,875 ^d	1	,003	,003	,021
N de casos válidos	72				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,00.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

c. Para la tabulación cruzada 2x2, se proporcionan resultados exactos, en lugar de resultados Monte Carlo.

d. El estadístico estandarizado es 2,979.

		Complicaciones		Total
		No u otras	Pancreatitis	
Esfinterotomía	No	2	2	4
	Sí	17	32	49
	Esfinterotomía previa	17	2	19
Total		36	36	72

Tabla 8. Tabla de contingencia para las variables esfinterotomía vs. complicaciones

Pruebas de chi-cuadrado^c

	Valor	gl	Signif. Asintomática (2 caras)	Signif. Monte Carlo (2 caras)			Signif. Monte Carlo (1 cara)		
				Sig.	99% de intervalo de confianza		Sig.	99% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Chi-cuadrado de Pearson	16,434 ^a	2	,000	,000	,000	,000			
Razón de verosimilitud	18,219	2	,000	,000	,000	,000			
Prueba exacta de Fisher	17,357			,000	,000	,000			
Asociación lineal por lineal	11,164 ^c	1	,001	,002	,001	,003	,001 ^b	,000	,001
N de casos válidos	72								

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,00.

b. Se basa en 10.000 tablas de muestras con un semilla de inicio de 2.000.000.

c. El estadístico avanzado es -3,341.

		Complicaciones		Total
		No u otras	Pancreatitis	
Prótesis pancreática	No	36	29	65
	Sí	0	6	6
Total		36	35	71

Tabla 9. Tabla de contingencia para las variables prótesis pancreática vs. complicaciones

Pruebas de chi-cuadrado c

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	6,741 ^a	1	,009	,011	,011
Corrección de continuidad ^b	4,707	1	,030		
Razón de verosimilitud	9,0593	1	,003	0,11	0,11
Prueba exacta de Fisher			,	,011	,011
Asociación lineal por lineal	6,646 ^d	1	,010	,011	,011
N de casos válidos	71				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,96.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

c. Para la tabulación cruzada 2x2, se proporcionan resultados exactos, en lugar de resultados Monte Carlo.

d. El estadístico estandarizado es 2,578.

En las tablas de contingencia individualizadas la corrección con la prueba exacta de Fisher resultó igualmente significativa para la exploración del conducto de Wirsung, la realización de esfinterotomía y la colocación de prótesis pancreática, con un p-valor < 0,05 para todas ellas.

Tras obtener 4 variables cuya comparación entre los grupos de casos y controles demostraba diferencias estadísticamente significativas, se decidió llevar a cabo un modelo de regresión logística binaria multivariante. El objetivo

era el de evaluar la influencia que las variables ejercían entre sí y con respecto a la variable resultado, así como calcular la Odds ratio cuando fuera posible (22).

Codificaciones de variables categóricas

		Frecuencia	Codificación de parámetro		
			(1)	(2)	(3)
Vía biliar	<i>Normal</i>	5	,000	,000	,000
	<i>Coledocolitiasis</i>	27	1,000	,000	,000
	<i>Estenosis biliar</i>	36	,000	1,000	,000
	<i>Dilatación biliar</i>	4	,000	,000	1,000
Esfinterotomía	<i>No</i>	4	,000	,000	
	<i>Sí</i>	49	1,000	,000	
	<i>esfinterotomía previa</i>	19	,000	1,000	
Sedación	<i>Sedación</i>	69	,000		
	<i>Anestesia</i>	3	1,000		
Citología	<i>No</i>	46	,000		
	<i>Sí</i>	26	1,000		
Prótesis biliar	<i>No</i>	47	,000		
	<i>Sí</i>	25	1,000		
Papila	<i>Se canula sin dificultad</i>	49	,000		
	<i>Difícil acceso y canulación</i>	23	1,000		

Tabla 10. Codificación de las variables categóricas en el modelo de regresión logística

El procedimiento se llevó a cabo considerando como categóricas todas las variables, empleando el estadístico de Wald y por medio de un modelo en varios pasos hacia atrás, de modo que en cada uno de ellos se iba excluyendo una categoría que, comparada con las restantes, no aportaba cambios significativos al modelo.

De este modo, en resultado final se incluyeron las variables y categorías que se recogen en la siguiente tabla:

	Sig.	OR	IC al 95% para la OR	
			Inferior	Superior
Esfinterotomía	0,002			
Esfinterotomía vs no esfinterotomía	0,521	2,000	0,241	16,617
Esfinterotomía previa vs no esfinterotomía	0,062	0,086	0,007	1,131
Citología Sí vs Citología No	0,057	0,212	0,043	1,049
Prótesis biliar Sí vs prótesis biliar No	0,047	5,023	1,019	24,754

Tabla 11. Resultados de la regresión logística expresados en términos de Odds ratio

De entre todas ellas, únicamente la colocación de prótesis biliar durante el procedimiento de CPRE demostró diferencias estadísticamente significativas al ponerla en comparación con todas las variables. La Odds ratio calculada fue de 5,023, con un intervalo de confianza al 95% entre 1,019 y 24,754.

DISCUSIÓN

Vayan por delante las numerosas limitaciones de este estudio, encuadrado dentro de un proyecto universitario y con un material limitado, especialmente en cuanto al tamaño muestra que se ha conseguido extraer y que ha dificultado la obtención de resultados válidos.

Por otro lado, debemos tener en cuenta que el ensayo se basa en un estudio de casos y controles, que a día de hoy supone el menor nivel de evidencia en cuanto a estudios explicativos (20). Además, la mayoría de las variables empleadas se han tratado como variables dicotómicas para facilitar la obtención de resultados, a expensas de perder riqueza en la interpretación de los mismos.

Con todo, a pesar de las restricciones, el estudio ha arrojado algunos datos bastante ilustrativos que merece la pena comentar.

Así, en la comparación de medias por el método de chi-cuadrado entre el grupo de casos y controles, obtuvimos cuatro variables que demostraron diferencias estadísticamente significativas: la canulación de la papila, la exploración del Wirsung, la realización de esfinterotomía y la colocación de prótesis pancreática.

Como comentamos en la introducción, son muy numerosos los estudios que han demostrado la relación entre las dificultades en la canulación de la papila duodenal y el desarrollo de una Pancreatitis secundaria al procedimiento. Lo mismo ocurre con la exploración del conducto de Wirsung, sea ésta intencionada o resultado de una canulación accidental del mismo (5).

Del mismo modo, la esfinterotomía de la papila duodenal es, como los anteriores, un factor de riesgo para el desarrollo de Pancreatitis post-CPRE, por lo que resulta lógico que existan diferencias significativas. Quizá ha sido demasiado ambicioso incluir tres categorías dentro de esta variable (no / sí / esfinterotomía previa) dado el escaso tamaño muestral, y habría sido de mucha más utilidad convertirla en una variable dicotómica.

La inserción de prótesis pancreática en el Wirsung también ha presentado diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles. Concretamente, 6 pacientes recibieron esta medida profiláctica, todos ellos pertenecientes al grupo de sujetos que posteriormente presentó un cuadro de Pancreatitis. A priori podría parecer por lo tanto que el hecho de colocar una prótesis en el conducto de Wirsung apuntaría como un posible factor de riesgo de Pancreatitis post-CPRE, algo inconsistente con la aceptación de esta medida por las diversas sociedades como una maniobra profiláctica en pacientes de elevado riesgo.

Nuevamente debemos remitirnos, pues, a las limitaciones del estudio, en concreto al reducido tamaño muestral y al número limitado de variables. Por definición, la colocación de una prótesis en el conducto de Wirsung se lleva a cabo en pacientes con elevado riesgo de desarrollar una Pancreatitis post-CPRE. Este riesgo corresponde a un amplio abanico de factores, ligados a la

técnica y al propio paciente, que se recogen en la introducción de este trabajo. Buena parte de ellos no se recogían en la base de datos que hemos empleado, y, en todo caso, habría sido necesario aparear casos y controles en función de todas las variables de riesgo para demostrar el efecto protector de la profilaxis con prótesis en el Wirsung, lo que no era el objetivo del estudio.

Más curioso aún es el resultado de la regresión logística binaria multivariante. Al tratarse de un modelo que compara todas las variables recogidas entre ellas y con la variable resultado, es un buen método para detectar posibles factores de confusión e interacción, y en el proceso va eliminando paso por paso aquellas variables, o categorías dentro de las mismas, cuya presencia no aporta diferencias significativas a la relación que existe entre el resto de variables y categorías presentes, y la variable resultado.

Así, frecuentemente, variables que en la comparación de medias por el método de chi-cuadrado no han revelado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, pueden llegar a mostrar resultados significativos al ponerse en común con el resto de las variables incluidas.

Éste ha sido el caso de nuestro estudio, en el que sorprendentemente la variable correspondiente a la colocación de prótesis en la vía biliar inicialmente no demostró diferencias significativas entre los grupos de forma aislada. Sin embargo, tras aplicar el modelo de regresión logística, fue la única en la que la relación con la variable resultado, la aparición de Pancreatitis post-CPRE, demostró diferencias significativas, con una Odds ratio (OR) cuyo intervalo de confianza, pese a ser amplio, no incluía el valor de asociación nula.

Una vez más, es conveniente destacar aquí las limitaciones del estudio y su tamaño muestral. Como ya se ha comentado, el modelo de regresión logística se lleva a cabo en varios pasos, y en cada uno de ellos se descartan las variables o categorías cuya modificación en el peso de las demás es insignificante (menor del 10% por consenso).

En una muestra reducida, es frecuente que las variables no provoquen grandes cambios en las medidas de asociación del resto de variables con la variable resultado. Del mismo modo, los intervalos de confianza obtenidos para las medidas de asociación, en este caso la Odds ratio, son muy amplios y por lo tanto es frecuente que incluyan el valor de la asociación nula, lo que nos imposibilita obtener resultados estadísticamente significativos.

Así pues, diremos que en nuestra muestra particular la realización de esfinterotomía frente al hecho de no llevarla a cabo, y la colocación de prótesis biliar, se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar Pancreatitis post-CPRE; por el contrario, la esfinterotomía previa y la toma de citología han presentado un cierto papel protector.

No obstante, a la hora de trasladar estos resultados a la población de la que es representativa nuestra muestra, únicamente podemos establecer que la colocación de prótesis biliar es un factor de riesgo para la aparición de Pancreatitis post-CPRE con una Odds ratio (OR) de 5,023 (IC al 95% 1,019-24,754).

Hace unos párrafos mencionábamos como curioso este hallazgo, porque si repasamos lo que recoge la introducción, la colocación de prótesis en la vía biliar es aún a día de hoy uno de los factores de riesgo discutidos para la Pancreatitis post-CPRE (9) (10). Son numerosos tanto los estudios que demuestran una asociación positiva, como aquellos que no han demostrado diferencias estadísticamente significativas.

El hecho de que un estudio como éste, con sus limitaciones, haya terminado con una asociación positiva, debe abrir aún más el campo de investigación con respecto a la asociación de esta medida y la Pancreatitis post-CPRE.

Por el contrario, debemos valorar también que otras variables, como la dificultad en la canulación de la papila duodenal o la realización de esfinterotomía, que demostraron diferencias estadísticamente significativas en la

comparación de medias, han sido despreciadas por el modelo de regresión logística, en el caso de la primera habiéndose eliminado en pasos previos, y en el de la segunda sin mostrar una razón de ventajas estadísticamente significativa.

Para interpretar estos resultados debemos tener en cuenta la lógica. Lo más probable es que una de las variables haya actuado como factor de confusión que no se había previsto a la hora de aparear casos y controles. El más plausible es la existencia de una esfinterotomía previa, cuyas diferencias entre el grupo de casos y controles saltan a la vista, y que la literatura destaca como un factor facilitador a la hora de canular la papila duodenal (23).

Tampoco habría sido posible la selección de los controles respecto a este factor, puesto que revisando la base de datos podemos afirmar que no existen controles que cumplan las mismas características en cuanto a sexo, edad y diagnóstico que los casos, y además el estado en cuanto a esfinterotomía previa o si ésta se realizó durante el procedimiento.

Esta imposibilidad ha podido artefactar los resultados, si bien teniéndola en cuenta podemos explicarnos por qué otras variables, como las dos citadas, ampliamente descritas como factores de riesgo de Pancreatitis post-CPRE, e inicialmente sugerentes de ello en la comparación de medias y a simple vista en las tablas de contingencia, han sido eliminadas del modelo de regresión logística

REFERENCIAS

1. National Inpatient Sample. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://hcup-us.ahrq.gov/reports/natstats/his96/table1c.htm>.
2. Kasper DL. Harrison: Principios de Medicina Interna. 19ª ed. México: McGraw-Hill; 2017.
3. Banks PA, Freeman ML. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ajg2006436>.
4. Berenguer J. Gastroenterología y hepatología Madrid: Elsevier; 2002.
5. UpToDate. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/post-endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography-ercp-pancreatitis?search=Pancreatitis%20CPRE&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
6. Finkelmeier F, Tal A, Ajouaou M, Filmann N, Zeuzem S, Waidmann O, et al. ERCP in elderly patients: increased risk of sedation adverse events but low frequency of post-ERCP pancreatitis. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=26089104>.
7. Li N, Tiengb A, Novak S, Fernandes A, Jalal PK, Akerman M, et al. Effects of medications on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390310800833?via%3Dihub>.
8. DiMagno MJ, Spaete JP, Ballard DD, Wamsteker EJ, Saini SD. Risk models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP): smoking and chronic liver disease are predictors of protection against PEP. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701741/>.
9. Wilcox CM, Phadnis M, Varadarajulu S. Biliary stent placement is associated with post-ERCP pancreatitis. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016510710016391?via%3Dihub>.
10. Adler DG, Baron TH. Biliary self-expandable metal stents and the risk of post-ERCP pancreatitis: the jury is still out. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016510710023205?via%3Dihub>.
11. Perney P, Berthier E, Pageaux GP, illaire-Buys D, Roques V, Fabbro-Peray P, et al. Are drugs a risk factor of post-ERCP pancreatitis? (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016510703020194?via%3Dihub>.

12. 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. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Consultado en: [http://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(11\)02172-9/fulltext](http://www.giejournal.org/article/S0016-5107(11)02172-9/fulltext).
13. Verma D, Kapadia A, Adler DG. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: [http://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(07\)00032-6/fulltext](http://www.giejournal.org/article/S0016-5107(07)00032-6/fulltext).
14. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic Octreotide Administration Does Not Prevent Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=18815543>.
15. Swahn F, Nilsson M, Arnelo U, Matthias Löhr M, Gunnar Persson G, Enochsson L. Rendezvous cannulation technique reduces post-ERCP pancreatitis: a prospective nationwide study of 12,718 ERCP procedures. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ajg2012470>.
16. European Society of Gastrointestinal Endoscopy. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: http://www.esge.com/assets/downloads/pdfs/guidelines/2014_prophylaxis_post_ercp_pancreatitis.pdf.
17. Ginès À, de Madaria E. Enfermedades comunes del páncreas Barcelona: Elsevier; 2014.
18. Ikenberry SO, Sherman S, Hawes RH, Smith M, Lehman GA. The occlusion rate of pancreatic stents. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: [http://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(94\)70264-0/fulltext](http://www.giejournal.org/article/S0016-5107(94)70264-0/fulltext).
19. Lahoti S, Catalano MF, Geenen J, Schmalz M. Endoscopic retrieval of proximally migrated biliary and pancreatic stents: experience of a large referral center. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=9647373>.
20. Ruiz Morales ÁJ, Gómez Restrepo C. Epidemiología clínica. Investigación clínica aplicada. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2015.
21. Quezada Lucio N. Estadística con SPSS 22 Barcelona: Marcombo; 2016.
22. Jovell AJ. Análisis de regresión logística Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas; 2006.
23. Jamry A. Risk factors of pancreatitis after endoscopic sphincterotomy. Review of literature and practical remarks based on approximately 10,000 ERCPs. (Online). [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://ppch.pl/resources/html/article/details?id=154749&language=en>.

ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE PANCREATITIS POST-CPRE LIGADOS A LA TÉCNICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES DEL CAUPA

A. García Domínguez, AG. Pérez Millán
Complejo Asistencial Universitario de Palencia
 Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid



INTRODUCCIÓN

La **Pancreatitis post-CPRE** es una complicación clásica de los servicios de endoscopia, con incidencias que varían del **3-5%** en la mayoría de estudios.

A día de hoy se han descrito numerosos **factores de riesgo** para su desarrollo, entre los cuales las dificultades en la canulación de la papila duodenal y la inyección de contraste en el conducto de Wirsung son los más destacados

Con este trabajo buscamos ratificar los factores de riesgo conocidos que pueden llevar al desarrollo de una Pancreatitis post-CPRE, así como explorar aquéllos de implicación dudosa. Para ello diseñamos un **estudio de casos y controles** a partir de la base de datos del servicio de Digestivo del CAUPA



MÉTODOS

2.620 CPRE
 36 CASOS
 36 CONTROLES

- Papila duodenal
- Vía biliar
- Vía pancreática
- Esfinterotomía
- Citología
- Prótesis biliar
- Prótesis pancreática
- Sedación

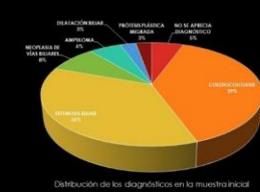
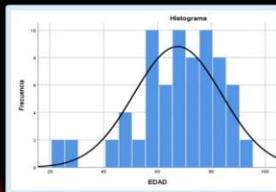
Pancreatitis
 No pancreatitis

Apareados
 SEXO
 EDAD
 DIAGNÓSTICO

RESULTADOS

Para el análisis de resultados se realizó inicialmente una descripción estadística de la muestra.

Posteriormente, se llevo a cabo una comparación de medias de acuerdo a la **chi-cuadrado de Pearson** y la prueba exacta de Fisher. Finalmente, se aplicó un modelo de **regresión logística binaria**



Prótesis de vía controlada de Papanicolaou		IC al 95% para la OR	
		Inf inferior	Superior
Papila	CH-controlado	0,175	
	IC	1	227
Vía biliar	CH-controlado	3,244	
	IC	3	359
Wirsung	CH-controlado	9,000	
	IC	1	1007
Esfinterotomía	CH-controlado	16,434	
	IC	241	1007
Cistología	CH-controlado	1	
	IC	454	1,852
Prótesis biliar	CH-controlado	6,741	
	IC	1	1007
Prótesis pancreática	CH-controlado	348	
	IC	1	359

	OR	IC al 95% para la OR	
		Inf inferior	Superior
Esfinterotomía	0,002		
Esfinterotomía vs no esfinterotomía	0,021	2,000	0,241
Esfinterotomía previa vs no esfinterotomía	0,042	0,084	0,207
Chicago II vs Chicago III	0,007	0,212	0,043
Prótesis biliar vs no prótesis biliar	0,047	0,023	1,019

4 variables con diferencias significativas: papila, Wirsung, esfinterotomía y prótesis pancreática
Prótesis biliar OR 5,023 (IC al 95% 1,019 – 24,754)

DISCUSIÓN

Las variables que demostraron **diferencias estadísticamente significativas** **entran dentro de lo esperado** para factores de riesgo ya conocidos y ampliamente descritos. El hecho de que la prótesis pancreática pueda aparecer como factor de riesgo se debe a que no se han tenido en cuenta otros factores de riesgo confusores que indicaban la profilaxis y predisponían a Pancreatitis post-CPRE

El modelo de regresión logística binaria eliminó variables del paso anterior como la dificultad en la canulación de la papila duodenal, por la interferencia de la esfinterotomía previa como factor de confusión que facilita la canulación. Sin embargo, la **colocación de prótesis biliar** se presentó como factor de riesgo con una **OR 5,023 (IC al 95% 1,019 – 24,754)**, uniéndose a estudios que presentan los mismos resultados, y en contraposición a otros que no han demostrado que sea un factor de riesgo

BIBLIOGRAFÍA

1. Kasper DL, Harrison: Principios de Medicina Interna. 19ª ed. México: McGraw-Hill; 2017
2. Ginés A, de Madaria E. Enfermedades comunes del pancreas. Barcelona: Elsevier; 2014
3. UpToDate. (Online) [consultado en mayo de 2018]
4. Jamny A. Risk factors of pancreatitis after endoscopic sphincterotomy. Review of literature and practical remarks based on approximately 10,000 ERCPs (Online) [consultado en mayo de 2018]

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración del **servicio de Digestivo del CAUPA** y sus integrantes, cuya labor en el diseño de la base de datos ha permitido recabar la información para este estudio.

Mención especial a los doctores **Andrés de Llanos** y **López Mesa** por ayudarnos con los procedimientos estadísticos y su interpretación