



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LA
COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA
ENDOSCÓPICA CON ESFINTEROTOMÍA EN EL
TRATAMIENTO DE PATOLOGÍA BILIAR BENIGNA**

Presentada por Dña. Mercedes Ibáñez García
para optar al grado de Doctora
por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Juan Carlos Martín del Olmo
Profesor Carlos Vaquero Puerta

2024

“Locura es hacer la misma cosa una y otra vez
esperando obtener diferentes resultados”

Albert Einstein



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de tesis el Dr. Martín del Olmo por iniciarme en el mundo de la investigación, animarme para empezar y finalizar este proyecto. Ha sido mi inspiración este tiempo y un ejemplo de tesón en el trabajo del día a día. También quiero agradecer al Dr. Vaquero por aceptar codirigir este estudio y por la ayuda prestada durante todo el proceso.

En segundo lugar, agradecer a la Dra. Carmen Valdivé su ayuda con la labor estadística. Siempre dispuesta a enviarme nuevas tablas y resultados. Su saber hacer y su rapidez, resolviendo todas mis dudas y requerimientos.

Agradecer a la Dra. Cristina López Mestanza su ayuda con el diseño del estudio y el primer análisis estadístico. Gracias de corazón por darme el empujón que necesitaba en ese momento.

Gracias a la Dra. Ana Teresa Sánchez del Servicio de Admisión y documentación clínica por la búsqueda de pacientes a través de la codificación de documentos.

Mención especial a las compañeras del trabajo: Rosa y Mayte, administrativo y celadora de archivos, por la gestión de las historias clínicas, siempre dispuestas a ayudarme y siempre con una sonrisa. Y a Rocío; mi auxiliar clínico, que se encargaba de colocar la consulta cuando todo estaba desordenado y a organizar esas historias clínicas extensísimas que tuve que revisar, siempre ayudándome para que todo saliera bien.

Agradecer a mi familia su ayuda con las tareas cotidianas, con el cuidado de mis hijos y con su apoyo incondicional. Gracias a Álvaro, Julia y Mario por estar conmigo siempre, dais sentido a mi vida cada mañana. Espero que algún día yo les sirva de ejemplo a mis hijos y aprendan que todo esfuerzo tiene al final su recompensa.

A mi hermana, con la que he compartido los momentos más bonitos de mi vida, por ser un ejemplo de lucha, y también de cariño y entrega a los suyos.

Por último, las/os compañeras/os del Hospital de Medina del Campo en general y del Servicio de Digestivo en particular por sus palabras de ánimo cuando continuar con la tesis durante la

pandemia COVID, la oposición de digestivo y el duro trabajo asistencial del día a día que me hacía perder las fuerzas en múltiples ocasiones.

A mis amigas y compañeras de promoción que siempre están a mi lado, también con sus consejos durante la tesis.

Comunicaciones en congresos

- Presentación tipo póster en la 44ª Reunión Asociación Castellana de Aparato Digestivo (ACAD) en 2022.
- Presentación tipo póster en el LXXXI Congreso de la sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) en 2022.
- Presentación como comunicación oral breve en el LXXXIII Congreso de la sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) en 2024.

Artículos publicados

- Ibáñez M, López C, Trujillo J, Ramón Gómez J, Vaquero Puerta C, Carlos Martin del Olmo J. Long-term risks of benign and malign complications after endoscopic sphincterotomy in the management of benign biliopancreatic pathology: A cohort study. *Eurasian J Med* 2024; 56(1):1-6.
- Martín-del Olmo J.C., Gómez-López J.R., Concejo-Cutoli P, Trujillo-Díaz J.C, Vaquero-Puerta C., Mercedes Ibáñez-García. Is elective cholecystectomy effective in geriatric patients to prevent new biliopancreatic events following endoscopic retrograde cholangiopancreatography for benign biliopancreatic pathology? *Laparosc Surg* 2024; 8:2; [dx.doi.org/1021037/ls-23-19](https://doi.org/10.21037/ls-23-19).

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	15
RESUMEN	16
1. INTRODUCCIÓN	19
PRESENTACIÓN	19
1.1 LA COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE)	19
1.1.1 Procedimiento de la CPRE	20
1.1.2. Indicaciones y Contraindicaciones de la CPRE	23
1.1.3. Complicaciones de la CPRE	38
1.1.3.1. Complicaciones a Corto Plazo	39
1.1.3.2. Complicaciones a Largo Plazo	39
2. OBJETIVOS	44
3. MATERIAL Y MÉTODOS	46
3.1. PRESENTACIÓN	46
3.2. TIPO DE INVESTIGACIÓN	46
3.3. NATURALEZA DE LA INVESTIGACIÓN	47
3.4 FASES DE LA INVESTIGACIÓN	48
3.4.1 Criterios de inclusión	49
3.4.2. Criterios de exclusión.....	49
3.4.2. Las variables del estudio	51
3.5 PROCESO DE APLICACIÓN DE CPRE	56
4. RESULTADOS	57
4.1. PRESENTACIÓN	57
4.2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	58
4.3. INDICACIÓN DE LA CPRE ÍNDICE	60
4.4. DIAGNÓSTICO DE LA CPRE ÍNDICE Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO	61
4.5. CONTRASTE DE LA VARIABLE INDICACIÓN DE LA CPRE CON LA PATOLOGÍA ENCONTRADA Y LA EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LA CPRE ÍNDICE	62
4.5.1. Grupo de edad mayor de 50 años.....	62
4.5.2. Grupo de edad menor o igual a 50 años.....	63

4.6. ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON CPRE REPETIDA SEGÚN SU EDAD EN LA CPRE INICIAL Y EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES.....	66
4.7. ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES CLÍNICAS Y VARIABLES ASOCIADAS AL PROCEDIMIENTO CON LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES A LARGO PLAZO.....	69
4.7.1. Coledocolitiasis recidivante	69
4.7.1.1. Repetición de CPRE y coledocolitiasis recidivante	70
4.7.1.2. Cirugía biliar previa a la CPRE índice y coledocolitiasis recidivante	71
4.7.1.3. Antecedente de colecistectomía antes o después de la CPRE índice y coledocolitiasis recidivante.....	72
4.7.1.4. Colocación de prótesis biliar en la CPRE índice y coledocolitiasis recidivante.....	74
4.7.1.5. Toma de citología en la CPRE índice y coledocolitiasis recidivante.....	75
4.7.1.6. Dilatación de vía biliar y coledocolitiasis recidivante.....	76
4.7.1.7. Derivación de la vía biliar al tubo digestivo en la CPRE índice y coledocolitiasis recidivante.....	77
4.7.2. Colangitis ascendente	78
4.7.2.1. Repetición de la CPRE y colangitis ascendente	79
4.7.2.2. Colecistectomía y colangitis ascendente.....	79
4.7.2.3. Cirugía biliar previa a la CPRE índice y colangitis ascendente	80
4.7.2.4. Derivación endoscópica de la vía biliar al tubo digestivo en la CPRE índice y colangitis ascendente	82
4.7.2.5. Colocación de prótesis en CPRE índice y colangitis ascendente	83
4.7.2.6. Toma de citología en CPRE índice y colangitis ascendente	84
4.7.3. Pancreatitis aguda de repetición.....	85
4.7.3.1. Repetición de CPRE y pancreatitis aguda	86
4.7.3.2. Colecistectomía y pancreatitis aguda.....	87
4.7.4. Colecistitis aguda.....	88
4.7.5. Complicaciones malignas.....	89
4.7.5.1. Colangiocarcinoma	89
4.7.5.2. Neoplasia pancreática.....	90
4.7.5.3. Hepatocarcinoma.....	90
4.7.5.4. Ampuloma	91
4.8. ESTUDIO DEL TIEMPO DE SEGUIMIENTO GLOBAL Y TIEMPO HASTA EL DESARROLLO DE CADA PATOLOGÍA	92
4.8.1. Análisis del tiempo de seguimiento con COR.....	92
4.8.2. Análisis del tiempo de seguimiento con COR y con gráficas de líneas.....	92
4.9. SEGUIMIENTO Y FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO	96
4.9.1. Método Explicativo Regresión Logística de COX.....	99
4.10. ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES EN PACIENTES COLECISTECTOMIZADOS MAYORES A 80 AÑOS	103
4.10.1. Presentación.....	103
4.10.2. Descripción de la Muestra	103
4.10.3. Análisis de la indicación de la CPRE índice y el diagnóstico.....	104
4.10.4. Comparación entre grupos de pacientes mayores de 80 años en función de la variable colecistectomía: Grupo A (colecistectomizados) vs. Grupo B (no colecistectomizados).....	105
4.10.4.1. Prueba t para grupos independientes	106

4.10.4.2. Estudio de indicación y diagnóstico de la CPRE índice en mayores de 80 años según grupos de colecistectomía	107
4.10.4.3. Análisis de complicaciones de la CPRE en mayores de 80 años según grupos de colecistectomía.....	107
4.10.5. Tiempo de seguimiento y finalización del estudio en pacientes mayores de 80 años	109
4.10.6. Regresión Logística de COX	113
5. DISCUSIÓN	116
5.1. RECURRENCIA DE COLEDOCOLITIASIS	117
5.1.1. Prótesis biliares	120
5.1.2. Repetición de la CPRE.....	120
5.1.3. Toma de muestra de citología	121
5.1.4. Dilatación de la vía biliar	121
5.1.5. Colecistectomía.....	122
5.1.6. Cirugía biliar previa y derivación de la vía biliar al tubo digestivo	123
5.1.7. Otros factores no encontrados en nuestro estudio	124
5.2. COLANGITIS ASCENDENTE SINE MATERIA	125
5.2.1. Colocación de prótesis, repetición de CPRE y toma de citología	126
5.2.2. Derivación de la VBP al tubo digestivo y cirugía biliar previa.....	126
5.2.3. Colecistectomía.....	128
5.3. PANCREATITIS AGUDA RECIDIVANTE.....	129
5.3.1. Repetición de la CPRE.....	129
5.3.2. Colecistectomía.....	129
5.3.3. Otros factores relacionados con la pancreatitis aguda biliar	130
5.4. TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES BENIGNAS	130
5.5. COLECISTITIS AGUDA	131
5.6. COMPLICACIONES MALIGNAS DE LA VÍA BILIAR	131
5.7. COMPLICACIONES BILIARES EN PACIENTES COLECISTECTOMIZADOS MAYORES DE 80 AÑOS.....	135
6. CONCLUSIONES	138
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	140
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	141

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Indicaciones de la CPRE.....	23
Tabla 2. Resumen diagnóstico y tratamiento de la disfunción del esfínter de Oddi.....	34
Tabla 3. Variables de estudio clínicas.....	53
Tabla 4. Variables asociadas a la CPRE índice.....	54
Tabla 5. Variables relacionadas con el seguimiento y finalización del estudio.....	55
Tabla 6. Variables relacionadas con aparición de las complicaciones biliares.....	55
Tabla 7. Variables sobre el tiempo de complicaciones biliares.	56
Tabla 8. Estadísticos descriptivos antes de la CPRE índice.....	59
Tabla 9. Asociación entre indicación de CPRE índice y diagnóstico por grupos de edad. ...	64
Tabla 10: Repetición de CPRE en cohorte de pacientes según edad al diagnóstico de CPRE índice.	66
Tabla 11. Frecuencia de complicaciones después de CPRE repetida.	67
Tabla 12. Casos con coledocolitiasis recidivante después de CPRE repetida.	67
Tabla 13. Casos con colangitis ascendente después de CPRE repetida.....	68
Tabla 14. Casos con pancreatitis aguda de repetición después de CPRE repetida.....	68
Tabla 15. Coledocolitiasis recidivante tras la CPRE índice.....	70
Tabla 16. Repetición de la CPRE y asociación con coledocolitiasis.	70
Tabla 17. Asociación entre cirugía biliar previa y coledocolitiasis.	71
Tabla 18. Asociación entre colecistectomizados en total y coledocolitiasis recidivante.	72
Tabla 19. Asociación entre colecistectomía antes o después de la CPRE índice y la presencia de coledocolitiasis a largo plazo.....	73
Tabla 20. Asociación entre colocación de prótesis biliar y coledocolitiasis.....	74
Tabla 21. Asociación entre la toma de citología en CPRE y aparición de coledocolitiasis. ..	75
Tabla 22. Asociación entre dilatación de la vía biliar y aparición de coledocolitiasis.....	76
Tabla 23. Asociación entre derivación de la vía biliar al tubo digestivo y aparición de coledocolitiasis.	77
Tabla 24. Colangitis ascendente después de la CPRE inicial.....	78
Tabla 25. Asociación entre repetición de CPRE y el desarrollo de colangitis ascendente a largo plazo.	79
Tabla 26. Asociación entre la realización de colecistectomía y el desarrollo de colangitis ascendente a largo plazo.	80
Tabla 27. Asociación entre cirugía biliar previa y desarrollo de colangitis ascendente a largo plazo.	81

Tabla 28. Asociación entre derivación endoscópica de la vía biliar y desarrollo de colangitis ascendente a largo plazo	82
Tabla 29. Asociación entre colocación de prótesis en la vía biliar y desarrollo de colangitis ascendente a largo plazo	83
Tabla 30. Asociación entre la citología de la vía biliar y el desarrollo de colangitis ascendente a largo plazo.	84
Tabla 31. Casos de pancreatitis aguda después de la CPRE índice.....	85
Tabla 32. Variables asociadas a la aparición de pancreatitis aguda después de la CPRE índice.	85
Tabla 33. Asociación entre repetición de CPRE y desarrollo de pancreatitis aguda a largo plazo.	86
Tabla 34. Asociación entre realización de colecistectomía y desarrollo de pancreatitis aguda a largo plazo.....	87
Tabla 35. Colecistitis aguda y colecistectomía después de la CPRE	88
Tabla 36. Colecistitis aguda y repetición de la CPRE	89
Tabla 37. Estadísticos descriptivos tiempo de complicaciones por patología	93
Tabla 38. Pruebas de normalidad para el tiempo de complicación por cada patología.....	93
Tabla 39. Tabla cruzada de tiempo 94 meses y complicaciones benignas después de la CPRE índice.	94
Tabla 40. Motivo de finalización del estudio en la cohorte.....	96
Tabla 41. Tiempo de seguimiento en intervalos según el motivo de finalización del estudio.....	97
Tabla 42. Medias para el tiempo de supervivencia hasta complicación en la cohorte.	98
Tabla 43. Variables que entran en el cálculo del modelo	101
Tabla 44. Variables clínicas de la muestra antes de la CPRE índice.....	104
Tabla 45. Indicación CPRE en mayores de 80 años.	104
Tabla 46. Diagnóstico en la CPRE índice en mayores de 80 años	105
Tabla 47. Prueba binomial	106
Tabla 48. Resultados de prueba t para grupos independientes	106
Tabla 49. Indicación de la CPRE y diagnóstico en grupos de colecistectomizados y no colecistectomizados.....	107
Tabla 50. Complicaciones a largo plazo después de la CPRE en grupos de colecistectomizados y no colecistectomizados.	108
Tabla 51. Repetición de la CPRE en el grupo de pacientes mayores de 80 años.....	109
Tabla 52. Estadísticos descriptivos tiempo de complicaciones por patología en el grupo mayores de 80 años.	110
Tabla 53. Motivo de finalización del estudio.....	110
Tabla 54. Tiempo de seguimiento y complicación en grupo A.....	111
Tabla 55. Motivo de finalización del estudio grupo A.....	111

Tabla 56. Tiempo de seguimiento y complicación en grupo B	112
Tabla 57. Motivo de finalización del estudio grupo B	112
Tabla 58. Variables en la ecuación.....	114
Tabla 59. Recurrencia de coledocolitiasis en los estudios publicados.....	118
Tabla 60. Colangitis ascendente en los estudios publicados.....	125

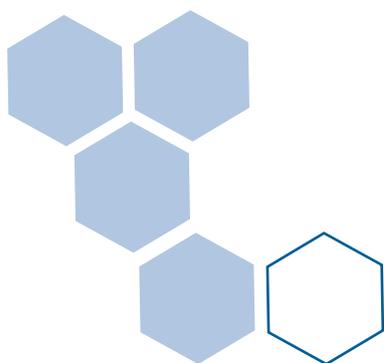
ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Primeras imágenes CPRE. Obtenida de William McCunne et al. Endoscopic cannulation of the Ampulla de Vater. A preliminary report, 1968.....	20
Figura 2. Anatomía de duodeno, vía biliar distal y pancreática. CPRE acceso convencional a través de la papila y con precorte. Imagen obtenida de Martin L. Freeman et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy, 1996.....	22
Figura 3. Algoritmo de sospecha de coledocolitiasis. Imagen obtenida de Manes et al: Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, 2019	24
Figura 4. Coledocolitiasis por colangiografía. Imagen obtenida de Chis Collins et al. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Natural History of Choledocholithiasis Revisited, 2004.....	24
Figura 5. Procedimiento de Rendez-vous con punción por Ecoendoscopia tras canulación fallida con CPRE. (a) Acceso a la vía biliar desde el duodeno. (b) punción e introducción del contraste en la vía biliar. (c) pase de guía hidrofílica. (d) Rendez-vous a través de la papila. Imagen obtenida de T. Beyna et al; Clinical Management of Bile Duct Diseases: Role of Endoscopic Ultrasound in a Personalized Approach, 2021.....	26
Figura 6. Técnica de coledocoduodenostomía por Ecoendoscopia. (a) punción de la vía biliar. (b) inyección de contraste. (c) colocación de prótesis metálica. Imagen obtenida de T. Beyna et al; Clinical Management of Bile Duct Diseases: Role of Endoscopic Ultrasound in a Personalized Approach, 2021.....	27
Figura 7. Algoritmo de decisión en pacientes con colelitiasis sintomática según el grado de probabilidad coledocolitiasis concomitante. Imagen obtenida de Jonh T. Maple et al; Guías ASGE 2009	28
Figura 8. Clasificación de pancreatitis crónica según criterios de ecoendoscopia (A) y (B). Imagen obtenida de Marc F. Catalano et al: EUS- based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont Classification, 2009.....	32
Figura 9. Clasificación de Bismuth de estenosis biliares benignas. Imagen obtenida de Judah JR et al: Endoscopic Theraphy of benign biliary strictures, 2007.	33
Figura 10. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de fugas biliares. Imagen obtenida de Gurpal S. Sandha et al. Endoscopic therapy for bile leak based on a new classification: results in 207 patients, 2004.	35
Figura 11. Clasificación de Todani de los quistes de colédoco. Tipo I=dilatación de la vía biliar extrahepática (VBE), con los subtipos: Ia; dilatación sacular de parte de VBE, Ib; dilatación sacular de toda la VBE, Ic; dilatación fusiforme de toda la VBE. Tipo II=divertículo del colédoco. Tipo III=dilatación del colédoco distal a nivel de la papila de Vater o coledococoele. Tipo IV=presencia simultánea de varias dilataciones, con los subtipos: IVa; dilataciones en la vía biliar intrahepática (VBI) y VBE. IVb; dilataciones múltiples de la VBE. Tipo V=dilataciones múltiples de la VBI y VBE o enfermedad de Caroli. Imagen obtenida de Idoate et al, anomalías congénitas biliopancreáticas: una guía ilustrativa.	37

Figura 12. Complicaciones a corto plazo de la CPRE. Imagen obtenida de Dumonceau et al: ERCP- related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines, 2020.	38
Figura 13. Resumen de evidencia en complicaciones a largo plazo tras CPRE con esfinterotomía. Imagen obtenida de Oliveira-cunha et al: Late complications after endoscopic sphincterotomy, Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2016.....	42
Figura 14. Diagrama de flujo que expone el proceso de selección de los pacientes a incluir en el estudio (Fases)	49
Figura 15. Ejemplo de las primeras observaciones de la base de datos	51
Figura 16. Continuación de las observaciones de la base de datos	52
Figura 17. Curva COR tiempo de seguimiento 94 meses y aparición de complicaciones benignas.....	95
Figura 18. Comparación gráfica de complicaciones benignas por grupo de edad y tiempo de seguimiento.	96
Figura 19. Función de supervivencia hasta desarrollo de complicaciones en la cohorte (método actuarial).....	98
Figura 20. Resumen de procesamiento de casos.....	100
Figura 21. Funciones de supervivencia según el desarrollo de complicaciones para los grupos A y B.....	113

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Frecuencia de indicación para CPRE	60
Gráfico 2: Diagnóstico CPRE y complicaciones benignas post CPRE	61



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ASGE	Asociación Americana de Gastroenterología
CEP	Colangitis Esclerosante Primaria
CFTR	Gen Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística
CPRE	Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica
CPRM	Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética
DEO	Disfunción del Esfínter de Oddi
DTPH	Drenaje Transparietohepático
ECO	Ecografía
EE	Esfinterotomía endoscópica
ESCP	Colangiopancreatografía por Ecoendoscopia
F_{IO2}	Fracción inspirada de Oxígeno
INR	Índice Internacional Normalizado
IPA	Pancreatitis Aguda Idiopática
IPC	Pancreatitis Crónica Idiopática
PA	Pancreatitis Aguda
PaO₂	Presión arterial de oxígeno
PC	Pancreatitis Crónica
RMN	Resonancia magnética nuclear
SPINK1	Gen Inhibidor de la Tripsina
TC	Tomografía Computarizada
USE	Ultrasonografía Endoscópica
VBP	Vía biliopancreática



El diagnóstico de la patología biliopancreática se alcanza mediante la evaluación conjunta de la clínica, los estudios de laboratorio y los hallazgos en las pruebas de imagen. Entre estos últimos, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con esfinterotomía (EE), se ha constituido como la herramienta diagnóstico-terapéutica ideal para el manejo de esta patología.

La CPRE es una técnica endoscópica que permite el acceso a la vía biliar desde el duodeno a través de la papila de Vater. Es uno de los procedimientos técnicamente más exigentes para los médicos endoscopistas, requiere un adecuado entrenamiento y una amplia curva de aprendizaje.

Se estima que la incidencia de litiasis biliar se sitúa entre el 5 y el 22% en los países de Occidente. Del total de casos con colelitiasis, entre el 8 y el 20% presentarán coledocolitiasis concomitante a lo largo de su evolución.

Al inicio de la aplicación de la CPRE, ésta se indicaba en pacientes de edad avanzada, a menudo colecistectomizados y con sospecha de coledocolitiasis, con el objetivo de evitar el abordaje quirúrgico de la vía biliopancreática (VBP), asociado a una morbilidad no desdeñable. Los buenos resultados, y la relativa baja morbilidad de la técnica, han permitido su difusión y la ampliación en las indicaciones. Actualmente la CPRE se emplea para el diagnóstico y tratamiento de patología de la vía biliar y pancreática. Las indicaciones más frecuentes son la extracción de cálculos alojados en la vía biliar, el manejo de estenosis de la VBP y la realización de esfinterotomía biliar y/o pancreática en procesos como pancreatitis aguda litiásica y pancreatitis crónica.

Además, se han ampliado sus indicaciones en el diagnóstico del colangiocarcinoma con la colangioscopia y en el tratamiento de colecistitis aguda litiásica en pacientes no candidatos a cirugía por su edad o comorbilidades asociadas.

Al ser un procedimiento invasivo, la técnica CPRE no está exenta de complicaciones, tanto de forma inmediata como a largo plazo, especialmente cuando se asocia a EE. Dichas complicaciones

pueden repercutir negativamente en la calidad de vida del paciente con mayor número de ingresos y estancias hospitalarias más prolongadas. Las complicaciones a largo plazo tras la CPRE con EE son difíciles de recoger e interpretar. El desarrollo de patología VBP a medio y largo plazo en pacientes sometidos a CPRE con EE, y su posible relación con dicha técnica, ha sido el objetivo de diferentes estudios. Por todo ello, es necesario establecer su prevalencia para poder identificar las mejores estrategias para su prevención y así disminuir ese riesgo.

A largo plazo, los eventos biliares más frecuentemente estudiados son: la recidiva de coledocolitiasis, la colangitis ascendente sine materia y la pancreatitis aguda de repetición.

La tasa de recurrencia de coledocolitiasis tras CPRE con EE oscila entre el 4 y 25%. Estas discrepancias se deben a sesgos de selección de pacientes y diferentes períodos de seguimiento.

Si analizamos la colangitis ascendente sine materia, los trabajos publicados muestran una incidencia de aparición después de la CPRE con EE entre el 1 y el 5%.

Sin embargo, la pancreatitis aguda de repetición es una complicación que se encuentra documentada con menos frecuencia en la mayoría de los estudios, con tasas inferiores al 1%.

En cuanto a la posibilidad de desarrollo de complicaciones malignas a largo plazo, es decir el desarrollo de neoplasias del territorio biliopancreático tras una CPRE con EE, no existe consenso en la literatura que permita establecer una relación directa entre ambos.

El objetivo principal del presente estudio fue determinar la incidencia de patología biliopancreática y de complicaciones, a largo plazo, tras la realización de una Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) con esfinterotomía (EE), indicada por patología no neoplásica. El objetivo secundario fue analizar los factores involucrados en la aparición de eventos biliares en el tiempo de evolución tras la CPRE con EE.

Se realizó un análisis retrospectivo de los registros de 717 CPRE (576 índice y 141 sucesivas) sobre un total de 576 pacientes estudiados en el Hospital Medina del Campo de Valladolid, entre 1995 y 2021. Los pacientes sometidos a CPRE con EE tenían una edad promedio de 71 años, con 164 pacientes con edad superior a los 80 años, se encontraban en régimen de ingreso hospitalario, con período de seguimiento que osciló entre 18-290 meses.

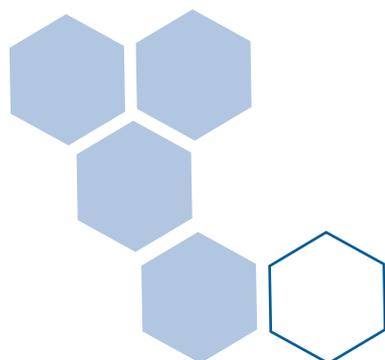
Mediante la Regresión Logística de COX se logró encontrar un modelo que explica la relación entre tiempo de seguimiento en meses y la presencia de complicaciones después de una CPRE con EE.

El análisis mediante las curvas ROC permitió establecer el punto de corte teórico para los meses de seguimiento donde pueda ocurrir el evento patológico estudiado, los valores predictivos negativos, positivos, los falsos positivos y negativos, la sensibilidad y especificidad y la razón de verosimilitud.

Los resultados indican lo siguiente:

- 1) La CPRE con EE es una buena técnica diagnóstica y terapéutica con un alto índice de éxito para solucionar la patología biliopancreática benigna.
- 2) Tras la realización de una CPRE con EE, la incidencia de coledocolitiasis recidivante, colangitis ascendente sine materia y pancreatitis aguda de repetición aumenta de forma significativa en determinados grupos de pacientes, que incluyen aquéllos en los que existe un antecedente de cirugía biliar previa, en los que presentan dilatación de la vía biliar en el estudio inicial y los que tienen edad superior a 50 años en el momento del diagnóstico.
- 3) La necesidad de sucesivos procedimientos de CPRE se asocia significativamente a un aumento en la aparición de eventos biliares posteriores (coledocolitiasis, colangitis ascendente y pancreatitis aguda) en el tiempo.
- 4) Las complicaciones biliares benignas aumentan con el tiempo de seguimiento, especialmente a partir de los 94 meses desde la CPRE inicial.
- 5) En nuestra cohorte, no se ha podido establecer una relación entre la realización de una CPRE con EE y el desarrollo posterior de neoplasias de la esfera hepatobilipancreática.
- 6) En pacientes con edad igual o superior a 80 años, los resultados muestran que la realización de una colecistectomía no retrasa la aparición de complicaciones a largo plazo, después de una CPRE con EE.

Palabras clave: Esfinterotomía, CPRE, complicaciones, patología biliar.



1. INTRODUCCIÓN

PRESENTACIÓN

En este capítulo se presentan los elementos teóricos que sustentan el estudio de investigación desarrollado. En primer lugar, se muestra la base documental y bibliográfica en la que éste se enmarca, las indicaciones y contraindicaciones, las complicaciones después de la CPRE con EE y los factores de riesgo. Se reseñan algunas investigaciones que se han venido realizando sobre el tema y que sirven de apoyo al trabajo. Finalmente se muestran las hipótesis de investigación.

1.1 LA COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE)

La técnica de la CPRE fue reportada por primera vez en 1968 como prueba diagnóstica para evaluar la patología de la vía biliar¹. Tras el desarrollo del modelo experimental en animales, en 1972 comienza a realizarse seres en humanos, inicialmente con intención diagnóstica^{1,2}. Posteriormente, con el desarrollo de otros procedimientos diagnósticos menos invasivos como la ecografía abdominal, la tomografía computarizada (TC), la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) y la ultrasonografía endoscópica (USE), se han modificado las indicaciones de la CPRE, asumiendo un papel predominantemente terapéutico tras el diagnóstico realizado por técnicas de imagen³. El empleo del electrobisturí se asoció a la técnica de la CPRE para seccionar el esfínter de Oddi en la papila de Vater, desarrollando así la esfinterotomía (EE) o papilotomía⁴. La primera indicación de la CPRE con EE fue la extracción de cálculos impactados en la vía biliar periampular⁵.

Antes del desarrollo de la CPRE, el diagnóstico de la patología benigna de la vía biliar era intraoperatorio mediante colangiografía directa, que presentaba importante morbilidad y bajo

rendimiento diagnóstico^{1,6}. Dicha patología se trataba habitualmente con cirugía directa sobre la vía biliar, ya fuera con coledocotomía y tubo de Kher o mediante la realización de anastomosis bilioentéricas quirúrgicas (coledocoduodenostomía, coledocoyeyunostomía). Estas técnicas asociaban una importante morbimortalidad, no asumibles tras el desarrollo y mejora de la técnica endoscópica de la CPRE.

El temor ante las complicaciones iniciales de la CPRE hizo que se indicara solo en pacientes que no eran candidatos a cirugía, por su edad avanzada o enfermedades asociadas. Con el tiempo, y tras los buenos resultados registrados, se ampliaron sus indicaciones³.

A medida que se desarrollaba la cirugía laparoscópica en los años 90, ante el diagnóstico de colelitiasis y coledocolitiasis concomitante, se empezó a asociar la CPRE antes o después de la cirugía^{7,8}, para evitar la cirugía abierta y las complicaciones derivadas de las anastomosis bilioentéricas.

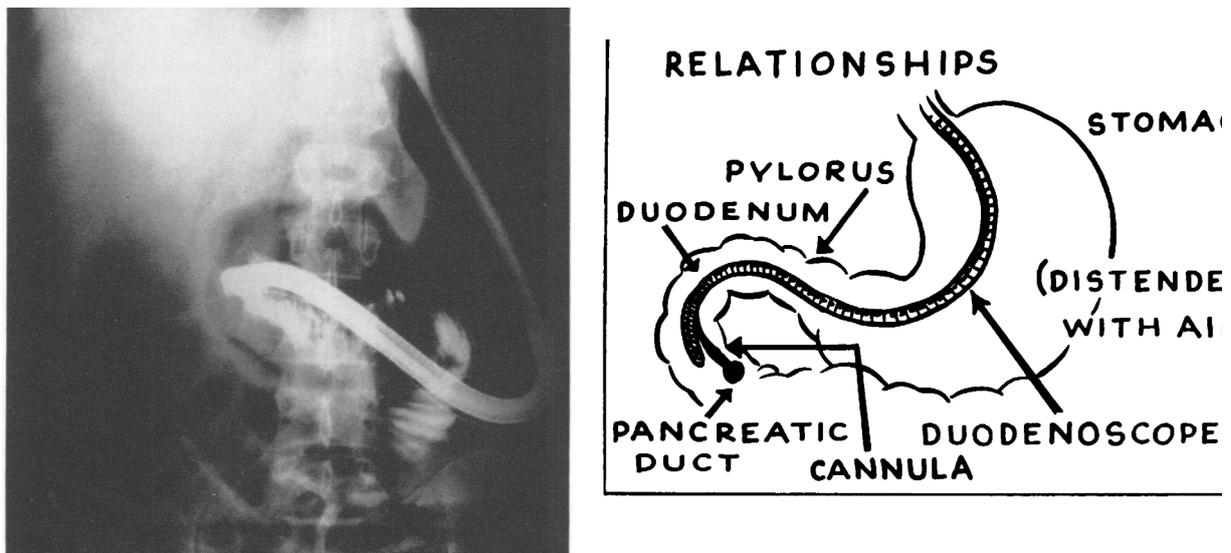


Figura 1. Primeras imágenes CPRE. Obtenida de William McCunne et al. Endoscopic cannulation of the Ampulla de Vater. A preliminary report, 1968

1.1.1 Procedimiento de la CPRE

La técnica de la CPRE se realiza en una mesa móvil con arco de radiología. Se utilizan endoscopios de visión lateral llamados duodenoscopios. Éstos tienen una uña elevadora que permite dirigir los accesorios que se introducen por el canal de trabajo. Para acceder a la vía biliar se canula la papila, bien directamente con la guía metálica, o realizando un corte en la papila o por encima de la misma, procedimiento denominado precorte, con el esfinterotomo⁹. Posteriormente, se introduce contraste en la vía biliar para dibujar el árbol mediante colangiografía. Por último, dependiendo

de la patología presente se van empleando distintos accesorios terapéuticos (balón para dilatación, cesta de Dormia, sonda de litotricia, prótesis biliares, etc.)¹⁰.

No es necesaria la profilaxis antibiótica previa a la prueba en todos los casos¹¹; la utilización de antibióticos antes del procedimiento estaría indicada cuando existen datos de colangitis, sepsis, bilirrubina superior a 3 mg/dl o el paciente presenta alguna condición especial que lo requiera.

El procedimiento se lleva a cabo con sedación consciente o profunda, siendo necesaria la colaboración del médico anestesista en muchos casos debido a la duración de prueba y a la situación comprometida del paciente. No se emplea de rutina la intubación orotraqueal¹².

La Asociación Americana de Gastroenterología (ASGE) publicó en 2006 los indicadores que debemos seguir para la realización de una CPRE de alta calidad. Dentro de ellos se encuentran los indicadores antes del procedimiento:

1. Indicación apropiada de la exploración según las guías disponibles.
2. Consentimiento informado que incluya las complicaciones más importantes para el paciente en cuanto a su frecuencia y gravedad.
3. Valoración del grado de dificultad del procedimiento antes del mismo.
4. Indicación de profilaxis antibiótica antes de la CPRE (en los casos requeridos).

Indicadores intra-procedimiento o durante el procedimiento:

1. Tasa de canulación de la papila. Requiere un adecuado entrenamiento del endoscopista para conseguir el éxito de la técnica con pocas complicaciones.
2. El éxito en la extracción de cálculos en el conducto biliar común, que es uno de los principales indicadores de calidad de la CPRE.
3. Colocación de estents por debajo de la bifurcación de la vía biliar común, tanto en patología obstructiva maligna como benigna.

Indicadores después del procedimiento:

1. Adecuado informe sobre la prueba realizada documentada con fotografías.
2. Medir las tasas de complicación de la CPRE posteriores.

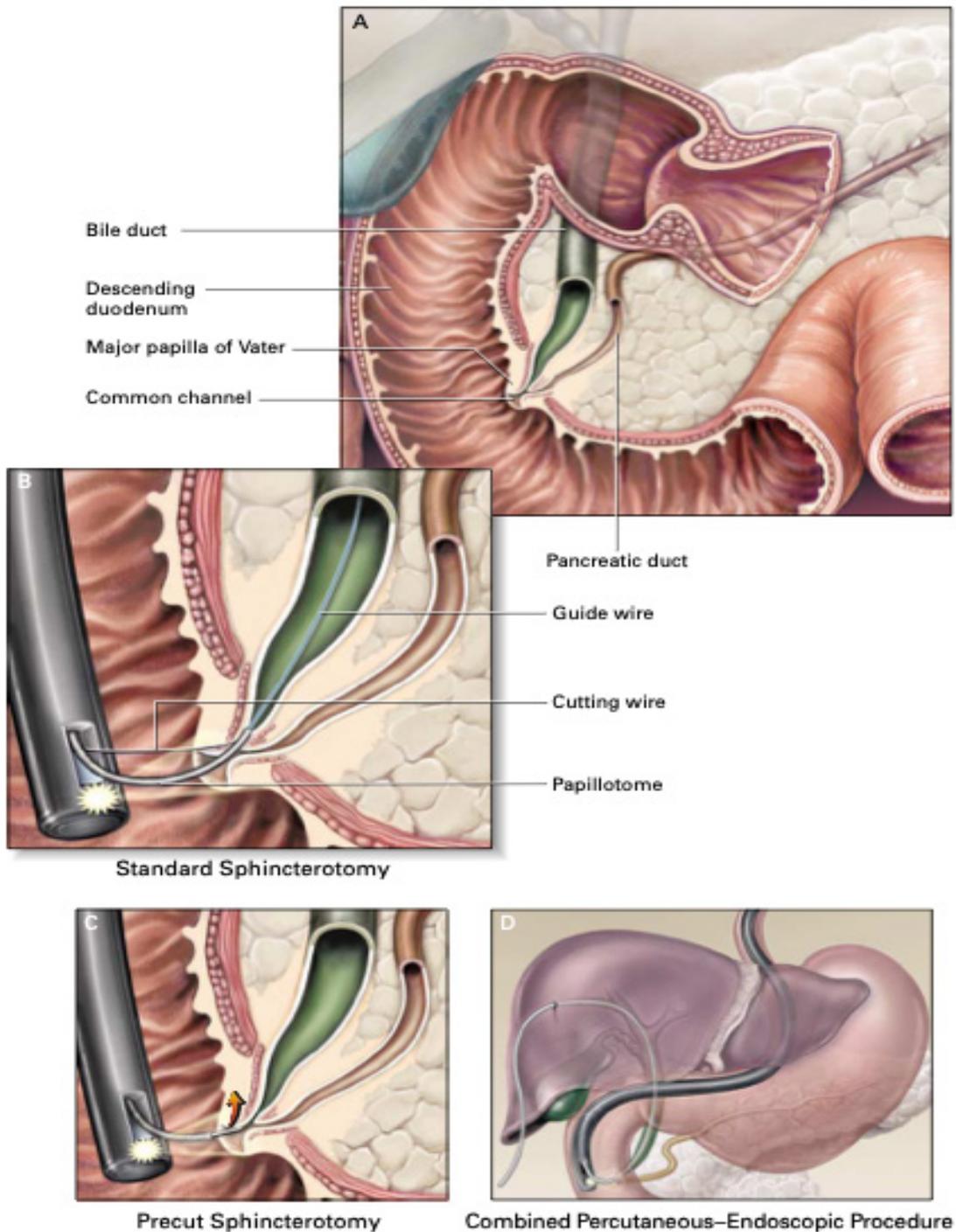


Figura 2. Anatomía de duodeno, vía biliar distal y pancreática. CPRE acceso convencional a través de la papila y con precorte. Imagen obtenida de Martin L. Freeman et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy, 1996

1.1.2. Indicaciones y Contraindicaciones de la CPRE

A. Indicaciones

Las principales indicaciones de la CPRE son: la extracción de cálculos alojados en la vía biliar, el tratamiento de estenosis malignas o benignas del confluente biliopancreático, manejo de fistulas biliares, drenaje de colecciones y colocación de prótesis^{10,13} (Tabla 1).

Tabla 1. Indicaciones de la CPRE

Indicaciones CPRE
Ictericia con sospecha de obstrucción biliar
Datos clínicos, analíticos o de imagen que sugieran patología del conducto pancreático o biliar
Signos y síntomas clínicos que sugieran patología maligna pancreática cuando otras pruebas son dudosas o normales
Evaluación preoperatoria del paciente con pancreatitis crónica y/o pseudoquistes
Evaluación del esfínter de Oddi por manometría
Esfinterotomía empírica, sin manometría, en la disfunción del esfínter de Oddi
Extracción de coledocolitiasis
Dilatación de estenosis papilar o del conducto biliar
Colocación de prótesis biliopancreáticas
Síndrome del sumidero
Coledococoele que afecta a la papila
Carcinoma ampular en pacientes no candidatos a cirugía
Fístulas y fugas biliares postoperatorias
Colocación de drenaje nasobiliar
Toma de muestras de tejido biliar o pancreático (colangioscopia, pancreatoscopia, citología)
Drenaje que quistes biliares y pseudoquistes pancreáticos
Tratamiento de otras enfermedades del conducto pancreático y biliares

A.1. Extracción de coledocolitiasis

Los cálculos biliares constituyen una patología frecuente en la población general. Cuando se hacen sintomáticos asocian dolor abdominal (cólico biliar) y, con frecuencia, inflamación en la vesícula biliar (colecistitis). En ocasiones, los cálculos biliares pueden migrar fuera de la vesícula hacia la vía biliar ocasionando obstrucción al flujo biliar, originando un cuadro de dolor abdominal e ictericia que, a veces, asocia un proceso infeccioso (colangitis). A pesar de que la mayoría de pacientes con colelitiasis permanecen asintomáticos toda la vida, entre 10 y 25% de ellos van a presentar complicaciones, con un riesgo anual del 2-3%¹⁴. Entre el 10 y 18% de los pacientes que precisan colecistectomía presentan simultáneamente cálculos en la vía biliar¹⁵.

La indicación más frecuente para realizar una CPRE es la presencia de coledocolitiasis¹⁶. La causa más habitual es la migración de cálculos desde la vesícula a través del conducto cístico. La formación de hepatolitiasis de novo es mucho menos frecuente¹⁷ y se favorece por varios factores: quistes congénitos, estenosis y/o dilataciones de la vía biliar como en la colangitis esclerosante, enfermedad de Caroli, infección por parásitos, y factores genéticos¹⁸.

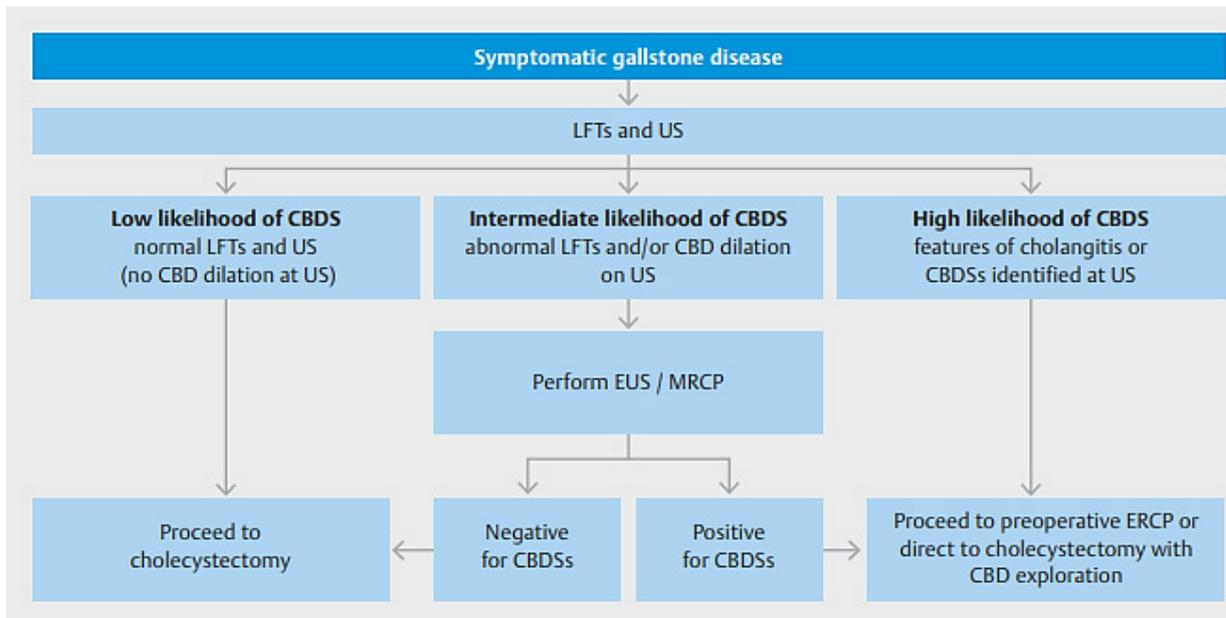


Figura 3. Algoritmo de sospecha de coledocolitiasis. Imagen obtenida de Manes et al: Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, 2019



Figura 4. Coledocolitiasis por colangiografía. Imagen obtenida de Chis Collins et al. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Natural History of Choledocholithiasis Revisited, 2004

La extracción de cálculos de la vía biliar se puede realizar con CPRE por el acceso convencional transpapilar en más del 90% de los casos¹⁹. La técnica incluye la esfinterotomía y/o dilatación con balón de la papila. En ocasiones, si existe una alta sospecha de limpieza incompleta de la vía biliar, está indicado la colocación de una prótesis plástica transpapilar para asegurar el drenaje biliar posterior e incluso para facilitar intentos posteriores de extracción de cálculos con CPRE si fuera necesario. Para los cálculos de gran tamaño, se emplean sondas de litotricia que los fragmentan permitiendo su posterior extracción¹⁴. Sin embargo, no siempre es posible el acceso a la vía biliar a través de la papila, por la alteración de la anatomía normal en caso de cirugías previas, como la reconstrucción en Y de Roux, por la existencia de estenosis papilar benigna o maligna y por fallo técnico del médico endoscopista en la canulación de la papila desde el duodeno.

Clásicamente, cuando no era posible la realización de la CPRE por vía convencional transpapilar, se recurría al drenaje de la vía biliar mediante punción transparietohepática (DTPH) con control radiológico^{21,22}. Esta técnica radiológica intervencionista presenta elevada morbimortalidad, incluido el discomfort del paciente en los casos en que era necesario portar durante un tiempo un drenaje biliar externo. Precisa profilaxis antibiótica en todos los casos por alto riesgo de bacteriemia, y sedación consciente junto con adecuada analgesia²³. Una condición para llevar a cabo la técnica es que la vía biliar intrahepática se encuentre dilatada. El acceso más frecuente y seguro es por vía intercostal en la línea medio axilar. Existen tres opciones de drenaje: solo con catéter externo, catéter externo e interno con guía hidrofílica (hacia el tubo digestivo) o con colocación de prótesis autoexpandible. El DTPH también se puede combinar con la CPRE mediante la técnica de Rendez-vous, aprovechando el paso de la guía a través de la papila por vía anterógrada y así, sobre dicha guía, conseguir la canulación de la papila de Vater con el duodenoscopio.

Más recientemente se ha conseguido el acceso a la vía biliar y pancreática guiado por Ecoendoscopia (USE) con fluoroscopia desde el tubo digestivo: estómago o duodeno. Al principio esta técnica se empleó con fines diagnósticos y se llamó colangiopancreatografía guiada por Ecoendoscopia (ESCP). En la actualidad, el papel de la ecoendoscopia terapéutica es cada vez más importante.

La USE terapéutica se emplea como primera opción en el manejo de lesiones pancreáticas, como es el caso del drenaje de quistes y colecciones pancreáticas.

La ESCP se utiliza para el drenaje de la vía biliar cuando falla o no es posible la CPRE por vía convencional transpapilar. Fue descrita por primera vez por Giovannini en 2009²⁰. Teóricamente, para el acceso a la vía biliar desde el tubo digestivo, se requiere que la vía biliar se encuentre dilatada²⁴, aunque en manos expertas es posible su realización con vía biliar de calibre normal²⁵.

Se pueden utilizar varias vías de acceso desde el tubo digestivo hasta la vía biliar. Las más frecuentes son la punción directa de la vía biliar desde el estómago o desde el duodeno guiado con

USE^{26,27}. La entrada a la VBP desde el estómago o hepaticogastrostomía se emplea para drenar la vía biliar proximal cuando existe invasión bulbar tumoral o anastomosis en Y de Roux. Mientras que el acceso a la VBP a través del duodeno o coledocoduodenostomía, es preferible cuando la estenosis se localiza en la vía biliar media o distal²⁸.

A la técnica de punción de la vía biliar se asocia la colocación de prótesis o la técnica de Rendez-vous^{21,22}, igual que en el DTPH. Este procedimiento requiere de varios endoscopistas y suele precisar tiempos prolongados de realización, hecho que condiciona su utilización en pacientes en situación crítica²⁹. Gracias a la colocación de prótesis plásticas o metálicas autoexpandibles la técnica se puede realizar en un solo paso²³.

El éxito terapéutico de la USE en el drenaje de la vía biliar es elevado, mayor del 90%²⁴. La tasa de efectos adversos, aunque inferior a la del drenaje percutáneo, es superior al 20%. También se precisa profilaxis antibiótica previa a la prueba.

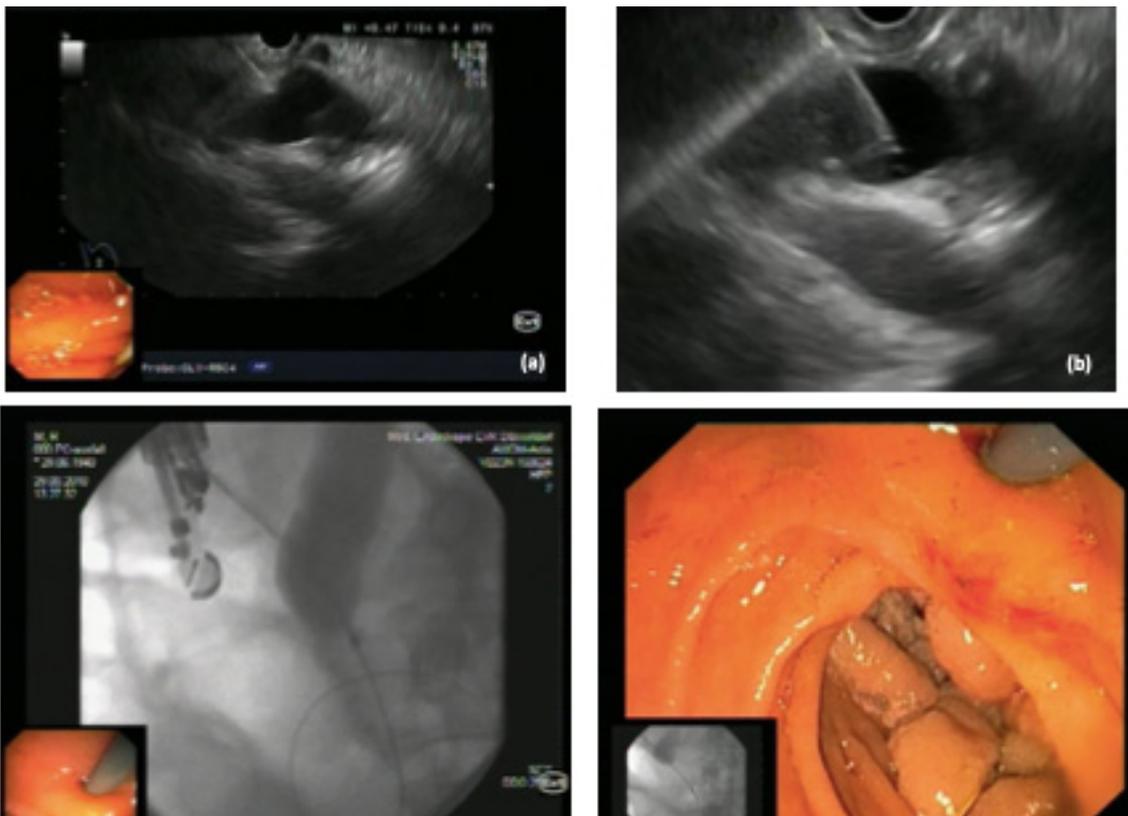


Figura 5. Procedimiento de Rendez-vous con punción por Ecoendoscopia tras canulación fallida con CPRE. (a) Acceso a la vía biliar desde el duodeno. (b) punción e introducción del contraste en la vía biliar. (c) pase de guía hidrofílica. (d) Rendez-vous a través de la papila. Imagen obtenida de T. Beyna et al; *Clinical Management of Bile Duct Diseases: Role of Endoscopic Ultrasound in a Personalized Approach*, 2021.

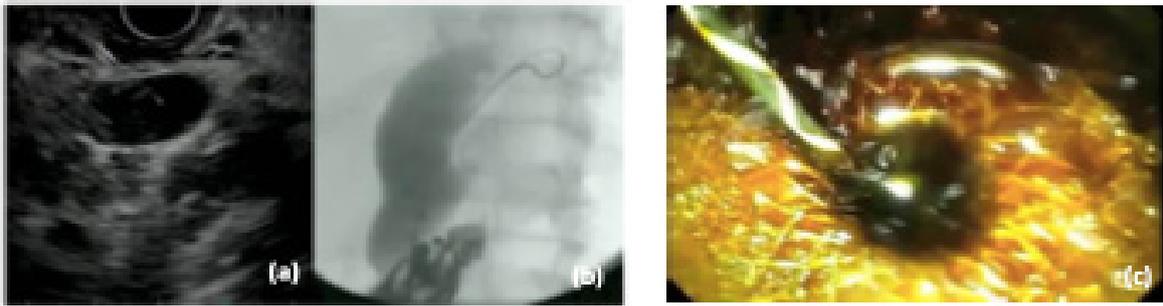


Figura 6. Técnica de coledocoduodenostomía por Ecoendoscopia. (a) punción de la vía biliar. (b) inyección de contraste. (c) colocación de prótesis metálica. Imagen obtenida de T. Beyna et al; *Clinical Management of Bile Duct Diseases: Role of Endoscopic Ultrasound in a Personalized Approach*, 2021.

Ante el diagnóstico de forma concomitante de coledocolitiasis y coledocolitiasis existen varias opciones para el abordaje terapéutico²⁵. Una de ellas es la realización de CPRE con EE sin realización posterior de colecistectomía, sobre todo si el paciente es de edad avanzada o presenta comorbilidad asociada grave²⁶. La colecistostomía percutánea y más recientemente la colecistostomía endoscópica guiada por USE también es una opción válida en estos pacientes²⁷. Se ha demostrado que el drenaje endoscópico de la vesícula desde el tubo digestivo (desde el estómago o desde el duodeno) en unidades especializadas obtiene un alto porcentaje de éxito clínico y disminuye los riesgos para el paciente²⁸.

Con el actual desarrollo de la laparoscopia, una segunda opción sería la realización de colecistectomía y CPRE en dos tiempos²⁹. Primero la colecistectomía en caso de complicación no demostrable en la vesícula biliar y, en un segundo tiempo, tras la cirugía³⁰ se llevaría a cabo la CPRE para extracción de cálculos migrados a la vía biliar. Con el estudio preoperatorio de la vía biliar mediante USE o MRCP, existe un riesgo muy bajo de concomitancia de coledocolitiasis inadvertida (en torno al 3,5%), esto hace que la exploración de la vía biliar durante la colecistectomía laparoscópica no se realice de rutina³¹. Si la cirugía puede esperar, y existe alta sospecha de coledocolitiasis, se prioriza la CPRE para la extracción de cálculos y, en un segundo tiempo, se planifica la colecistectomía electiva por vía laparoscópica, con el objetivo de prevenir posibles complicaciones posteriores³².

En las ocasiones en que el paciente presenta coledocolitiasis o colecistitis con presencia de coledocolitiasis concomitante y dificultad para el acceso a la vía biliar por vía endoscópica, estaría indicada la colecistectomía abierta con exploración intraoperatoria de la vía biliar y extracción de cálculos en un solo tiempo, con balón, litotricia, cesta de Dormia o una combinación de ambas^{25,33}. Esta opción es la menos extendida porque conlleva más riesgos y prolonga la estancia hospitalaria¹⁵.

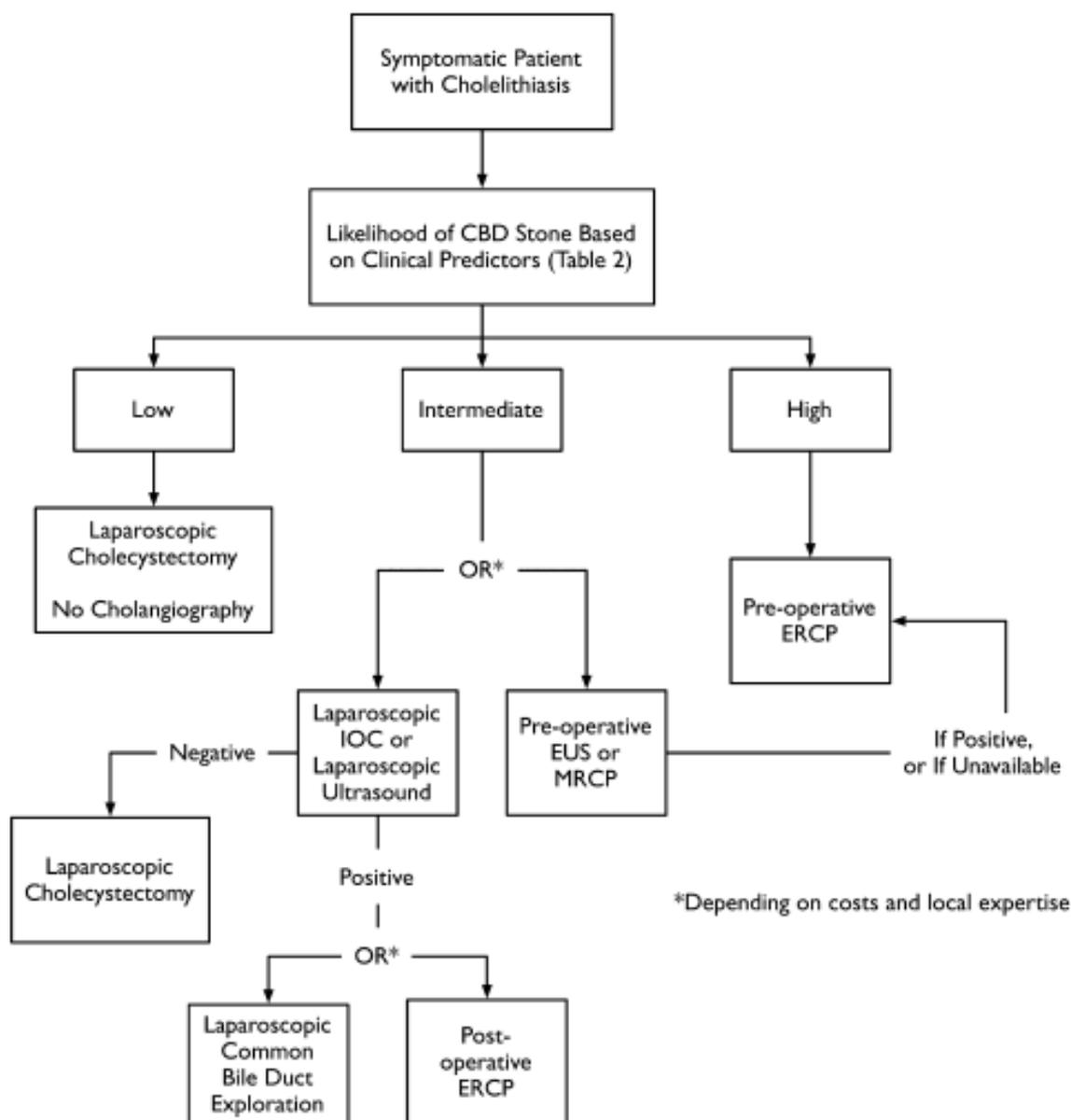


Figura 7. Algoritmo de decisión en pacientes con colelitiasis sintomática según el grado de probabilidad coledocolitiasis concomitante. Imagen obtenida de Jonh T. Maple et al; Guías ASGE 2009

A.2. Manejo de colangitis

La colangitis aguda es la infección en la vía biliar clásicamente definida por los criterios de la triada de Charcot: ictericia, fiebre y dolor abdominal. Cuando dicha infección se complica puede aparecer la pentada de Reynolds que añade hipoperfusión tisular y alteraciones neurológicas al cuadro clínico.

La mayoría de los pacientes con colangitis secundaria a obstrucción de la vía biliar por cálculos presentan enfermedad leve, sin embargo, entre 15 y 30 % de los casos desarrollan complicaciones graves.

Según las guías de Tokyo para el manejo de la colangitis aguda obstructiva, el momento adecuado para la realización del drenaje biliar depende de la gravedad de la infección³⁴:

- Severa: Disfunción al menos de unos de los siguientes sistemas; cardiovascular (hipotensión que requiere drogas vasoactivas con Noradrenalina o Dopamina), neurológico (síndrome confusional), respiratorio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), renal (oliguria o creatinina plasmática $> 2\text{mg/dl}$), hepático ($\text{INR} > 1,5$) o hematológico (plaquetopenia < 100000). La desobstrucción de la vía biliar se debe realizar antes de 12h.
- Moderada: si cumple uno de los siguientes criterios: leucocitos > 12000 o < 4000 , fiebre $> 39^\circ\text{C}$, edad > 75 años, bilirrubina total $> 5\text{mg/dl}$ o hipoalbuminemia. Se debe realizar la CPRE antes de 48-72h.
- Leve: Si no cumple criterios de enfermedad moderada ni grave. La CPRE debe hacerse de forma electiva.

Si la CPRE es fallida, el drenaje de la vía biliar se debe realizar en el menor tiempo posible por vía percutánea, USE o mediante cirugía.

A.3. Pancreatitis aguda de origen biliar

La pancreatitis aguda (PA) es la inflamación reversible del páncreas ocasionada por obstrucción al flujo pancreático, procesos autoinmunes, traumatismo o cirugía abdominal, ingesta de alcohol, toxicidad farmacológica y causas infecciosas. Las enzimas pancreáticas activadas dan lugar a una cascada inflamatoria que es causa, en mayor o menor medida, de daño tisular pancreático y de los órganos adyacentes. La respuesta inflamatoria puede originar afectación sistémica grave.

Los cálculos biliares y el consumo de alcohol son las principales causas de pancreatitis aguda³⁵.

La CPRE con EE se emplea para la prevención de recurrencia de pancreatitis aguda cuando su origen es biliar¹⁶.

La realización de CPRE tras un primer episodio de PA no tiene una indicación claramente establecida y, en general, no se recomienda^{13,36}. Es importante conocer la etiología de la PA para el tratamiento y prevención de recurrencia de la misma. En el 70-90% de los casos de PA se puede establecer la causa etiológica mediante la historia clínica, exploración física, estudios de laboratorio y una prueba de imagen que puede ser ecografía abdominal o TC con contraste. Si tras este estudio inicial no se identifica causa de la PA se clasifica como PA idiopática (IPA). Tras un primer episodio de IPA en pacientes menores de 40 años no se recomienda ampliar el estudio³⁷. En cambio, en mayores de 40 años y especialmente por encima de los 60 años, por el mayor riesgo de adenocarcinoma pancreático³⁸, cuando no se identifica la causa de la PA inicialmente es recomendable un estudio

más a fondo con USE o MRCP^{35,39}. Estas técnicas consiguen aclarar la causa de la PA clasificada inicialmente como idiopática en más del 50 % de los casos, que son fundamentalmente: barro biliar o microlitiasis, anormalidades de la vía biliar, tumores pancreáticos y pancreatitis crónica (PC). En algunos de estos casos se indicaría entonces la realización de CPRE⁴⁰. El resto de casos, aproximadamente 5%, se consideran IPA⁴¹.

En la PA de origen biliar con colelitiasis concomitante, la colecistectomía previene el desarrollo de episodios posteriores de pancreatitis de forma más eficaz que la CPRE con EE. El momento de la colecistectomía también es objeto de debate; aunque casi todas las guías clínicas recomiendan colecistectomía precoz en el mismo ingreso, existe riesgo de complicaciones por la presencia de necrosis pancreática inadvertida⁴².

Sin embargo, se acepta que en el caso de PA biliar o idiopática recidivante, en paciente colecistectomizado o no candidato a colecistectomía por comorbilidad, la realización de la CPRE con EE, asociada o no a la colocación de prótesis biliar, previene la repetición de la PA^{13,16}.

A.4. Pancreatitis Crónica

La pancreatitis crónica (PC) es un proceso inflamatorio irreversible que se caracteriza por la destrucción del parénquima pancreático y sus ductos secundario a fibrosis, lo que conduce al deterioro de la función pancreática originando insuficiencia pancreática primero exocrina y posteriormente endocrina¹⁶. Los procedimientos endoscópicos USE y CPRE se emplean para el diagnóstico de la PC⁴³. La CPRE es una técnica altamente efectiva en la detección de cambios en el conducto pancreático como estenosis, dilatación, ramificaciones anormales, comunicación con pseudoquistes, cálculos, etc.; como se recoge en la Clasificación de Cambridge⁴⁴. La USE complementa al resto de estudios de imagen para el diagnóstico de la PC combinando la detección de cambios en el parénquima pancreático (lobularidad, quistes, bandas de fibrosis, calcificaciones) con los cambios desarrollados en los conductos pancreáticos (hiperrealce de la pared, dilatación, irregularidad, estenosis, disrupción, cálculos y ramificaciones anómalas), cuyos criterios se aúnan en la clasificación de Rosemont⁴⁵.

No está clara la prevalencia de la PC en la población por la baja sospecha y la dificultad en el diagnóstico precoz. Dentro de la patogénesis de la PC se incluyen factores genéticos y epigenéticos⁴⁶. De estos últimos, los más conocidos son el consumo de tabaco y alcohol. Otras causas bien documentadas son las obstrucciones repetidas del conducto biliar, PA de repetición, PA grave, traumatismo, autoinmunidad e infecciones⁴⁶. Los factores genéticos son mutaciones del gen inhibidor de la tripsina (SPINK1) o del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)⁴¹. Algunas alteraciones anatómicas como el páncreas divisum pueden favorecer

el desarrollo de PC⁴⁷. Aproximadamente el 1% de las personas diagnosticadas de PC pueden tener pancreatitis hereditaria, asociada con mutaciones en el gen del tripsinógeno catiónico (PRSS1)³⁷. Entre un 30 y 40 % de los casos de PC no se encuentra la causa y se denomina PC idiopática (IPC). Es más frecuente en el grupo de pacientes jóvenes (menos de 30 años) y mayores (a partir de 60 años)⁴⁷.

El síntoma principal de la PC es el dolor, debido al aumento de presión en el conducto pancreático que conlleva su dilatación. La hipertensión del conducto pancreático es consecuencia de la obstrucción de este, bien sea por estenosis o por la presencia, menos frecuente, de cálculos impactados.

En algunos casos, cerca del 20% la PC avanza sin síntomas evidenciando diarrea con esteatorrea y pérdida de peso que indican estadios finales de la enfermedad⁴⁸.

Cuando falla el tratamiento médico y/o aparece obstrucción del conducto pancreático, es necesario la realización de técnicas invasivas quirúrgicas o endoscópicas⁴⁴. El empleo de la CPRE terapéutica se ha demostrado útil para el alivio de los síntomas del paciente y evitar las complicaciones⁴⁹. En ocasiones se requieren múltiples actuaciones sobre la vía pancreática y la combinación de CPRE y USE para solucionar dichas complicaciones⁵⁰. Muchas veces se utiliza la colocación temporal de prótesis de forma complementaria⁵¹. Recientemente, se han introducido en la práctica clínica las prótesis de aposición luminal para el tratamiento de complicaciones de la PC, comunicando conductos pancreáticos, quistes u otras colecciones con el tubo digestivo⁴⁸.

Existen varios estudios aleatorizados comparando la actuación quirúrgica frente a la CPRE⁵². La CPRE se realiza como puente a la cirugía o en pacientes con alto riesgo quirúrgico⁵³. Sin embargo, en los últimos años debido al desarrollo de las técnicas endoscópicas, éstas se consideran como primera opción siempre que técnicamente sea posible.

La PC puede dar lugar a otras complicaciones en su evolución como son la estenosis duodenal y el cáncer de páncreas.

La estenosis duodenal se produce por compresión de masas pancreáticas o fibrosis, en este caso por afectación secundaria de la VBP también puede ser necesaria la realización de CPRE en conjunto con la USE⁴⁸.

Feature	Definition	Major criteria	Minor criteria	Rank	correlation
Hyperechoic foci with shadowing	Echogenic structures ≥ 2 mm in length and width that shadow	Major A		1	Parenchymal-based calcifications
Lobularity	Well-circumscribed, ≥ 5 mm structures with enhancing rim and relatively echo-poor center			2	Unknown
A. With honeycombing	Contiguous ≥ 3 lobules	Major B			
B. Without honeycombing	Noncontiguous lobules		Yes		
Hyperchoic foci without shadowing	Echogenic structures foci ≥ 2 mm in both length and width with no shadowing		Yes	3	Unknown
Cysts	Anechoic, rounded/elliptical structures with or without septations		Yes	4	Pseudocyst
Stranding	Hyperechoic lines of ≥ 3 mm in length in at least 2 different directions with respect to the imaged plane		Yes	5	Unknown

Attendees ranked these features according to predictive value (1 = highest predictor) with an electronic key pad.

(A) Criterios parenquimatosos de pancreatitis crónica

Feature	Definition	Major criteria	Minor criteria	Rank	Histologic correlation
MPD calculi	Echogenic structure(s) within MPD with acoustic shadowing	Major A		1	Stones
Irregular MPD contour	Uneven or irregular outline and ectatic course		Yes	2	Unknown
Dilated side branches	3 or more tubular anechoic structures each measuring ≥ 1 mm in width, budding from the MPD		Yes	3	Side-branch ectasia
MPD dilation	≥ 3.5 -mm body or > 1.5 -mm tail		Yes	4	MPD dilation
Hyperechoic MPD margin	Echogenic, distinct structure greater than 50% of entire MPD in the body and tail		Yes	5	Ductal fibrosis

(B) Criterios ductales de pancreatitis crónica

- A. 1 major A feature (+) ≥ 3 minor features
- B. 1 major A feature (+) major B feature
- C. 2 major A features
- II. Suggestive of CP†
- A. 1 major A feature (+) < 3 minor features
- B. 1 major B feature (+) ≥ 3 minor features
- C. ≥ 5 minor features (any)
- III. Indeterminate for CP†
- A. 3 to 4 minor features, no major features
- B. major B feature alone or with < 3 minor features
- IV. Normal
- ≤ 2 minor‡ features, no major features

*EUS diagnosis of CP should be made in the appropriate clinical setting.

†Diagnosis requires confirmation by additional imaging study (ERCP, CT, MRI, or PFT).

‡Excludes cysts, dilated MPD, hyperechoic nonshadowing foci.

Figura 8. Clasificación de pancreatitis crónica según criterios de ecoendoscopia (A) y (B). Imagen obtenida de Marc F. Catalano et al: EUS- based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont Classification, 2009.

A.5. Tratamiento de estenosis biliares benignas

La CPRE se indica para el diagnóstico y tratamiento de estenosis benignas de la vía biliar, en malformaciones congénitas de la vía biliar y en las complicaciones postoperatorias como estenosis de anastomosis biliares o fuga biliar¹³. Cuando existe una estenosis de la VBP es necesaria la toma de muestra para citología o biopsia dirigida con colangioscopia con el fin de alcanzar el diagnóstico histológico^{54,55}. El estudio complementario a la colangiografía mediante MRCP y USE también se indica para descartar datos de malignidad⁵⁶.

El tratamiento de las estenosis benignas de la vía biliar mediante CPRE incluye la dilatación con balón de estenosis y la colocación de prótesis biliares.

A.5.1. Colangitis Esclerosante Primaria

En las estenosis dominantes que encontramos en la colangitis esclerosante primaria (CEP) el tratamiento de elección es la dilatación, a veces en repetidas ocasiones, ya que la colocación de prótesis aumenta el riesgo de complicaciones como hemorragia y colangitis aguda^{57,58}. El implante de estents se realiza cuando falla la dilatación endoscópica⁵⁹. Finalmente, el trasplante hepático se debe indicar cuando fallan todos los tratamientos o existe alta sospecha de la presencia de colangiocarcinoma.

A.5.2. Estenosis Postquirúrgicas

En ocasiones, se producen complicaciones postquirúrgicas en la vía biliar como estenosis por traumatismo directo o isquemia con fibrosis posterior, así como fugas biliares. Dichas estenosis se pueden observar en cirugías derivativas como la hepaticoyeyunostomía en Y de Roux, resección hepática, trasplante hepático, pancreaticoduodenectomía y también en la colecistectomía^{60,61}. La detección precoz de estas complicaciones hace más efectivo su tratamiento endoscópico con CPRE. Según la localización de las estenosis proximal o distal se clasifican en lesiones Bismuth I, II y III^{62,63}. El implante de múltiples estents plásticos temporales es el tratamiento de elección. A veces, debido a la alteración de la anatomía, es necesaria la ayuda del enteroscopia para alcanzar la vía biliar⁶⁴.

Bismuth classification	Location
I	> 2 cm distal to the hepatic bifurcation
II	< 2 cm distal to the hepatic bifurcation
III	At the level of the hepatic bifurcation
IV	Involves the right or left hepatic duct
V	Extends into the left or right hepatic branch ducts

Figura 9. Clasificación de Bismuth de estenosis biliares benignas. Imagen obtenida de Judah JR et al: Endoscopic Therapy of benign biliary strictures, 2007.

En el caso de las estenosis de la VBP después del trasplante hepático, habitualmente se localizan a nivel de la anastomosis biliodigestiva, con mejor resultado al tratamiento endoscópico que las extraanastomóticas, que suelen requerir varias intervenciones^{65,66}.

A.5.3. Disfunción del Esfínter de Oddi

El término disfunción del esfínter de Oddi (DEO) engloba varios síndromes de dolor abdominal con características biliares sin existencia de alteraciones anatómicas en la vía biliar, es decir de origen funcional. Se ha denominado de varias formas como discinesia biliar, estenosis papilar, papilitis o síndrome postcolecistectomía⁶⁷. La DEO se clasifica en 3 tipos según el grupo de Milwaukee revisado en los criterios de Roma IV⁶⁸. En el tipo I está indicado el tratamiento con CPRE y EE directamente. El manejo del tipo II es más controvertido con estudios que apoyan la realización previa de manometría del esfínter de Oddi antes de la CPRE⁶⁹.

Tabla 2. Resumen diagnóstico y tratamiento de la disfunción del esfínter de Oddi

Tipos de pacientes según criterios de Roma IV	Tipo de DEO según clasificación de Milwaukee	Alteraciones analíticas, hepáticas o pancreáticas	Dilatación de la vía biliar o pancreática en pruebas de imagen	Indicación Manometría	Tratamiento
Estenosis orgánica	Tipo I	Sí	Sí	No	CPRE
Sospecha de discinesia biliar	Tipo II	Sí	No	Necesaria	CPRE si Manometría alterada
Trastornos funcionales (SII, dispepsia)	Tipo III	No	No	No	Sintomático/empírico

A.6. Manejo de la fuga biliar

La CPRE con EE se emplea también en la resolución de complicaciones postquirúrgicas como la fuga biliar con o sin fístula biliar.

La fuga biliar aparece como complicación postquirúrgica de la colecistectomía pudiendo localizarse a nivel del conducto cístico, en la vía biliar principal o en el conducto de Luschka⁷⁰(rama aberrante del conducto hepático derecho).

El diagnóstico de la complicación puede ser intraoperatorio o postoperatorio, dependiendo de la magnitud de la complicación. Las lesiones se pueden clasificar en cuatro tipos:

- Tipo A: laceración del conducto cístico o fuga de radicales hepáticas o periféricas
- Tipo B: fugas importantes del conducto biliar con o sin estenosis biliares concomitantes
- Tipo C: estenosis del conducto biliar sin fuga de bilis
- Tipo D: transección completa del conducto con o sin escisión de alguna porción del árbol biliar.

De la precocidad en el diagnóstico y la magnitud de la fuga va a depender el éxito terapéutico de la endoscopia. Si el defecto es importante y se diagnostica en el acto intraoperatorio puede ser necesaria la reparación quirúrgica directa. Si el diagnóstico es postoperatorio, inicialmente aparecen síntomas inespecíficos como malestar, dolor abdominal, febrícula, elevación de transaminasas y ausencia de dilatación de vía biliar en pruebas de imagen⁷¹. En el transcurso de los días los síntomas se muestran más específicos, como ictericia, sepsis e íleo adinámico.

Existe una clasificación endoscópica más sencilla que separa las fugas biliares en de bajo grado y de alto grado⁷⁰. Las fugas de bajo grado son mínimos defectos en la vía biliar con opacificación completa de la vía biliar intrahepática al inyectar contraste y generalmente también se incluyen las fugas del conducto de Luschka. Este tipo de fugas suele ser suficiente la descompresión de la vía biliar con EE para su resolución. Sin embargo, en las fugas de alto grado el contraste no llega a opacificar del todo los radicales biliares intrahepáticos, y para su manejo se requiere además de la EE la colocación temporal de estents en la VBP^{72,73}.

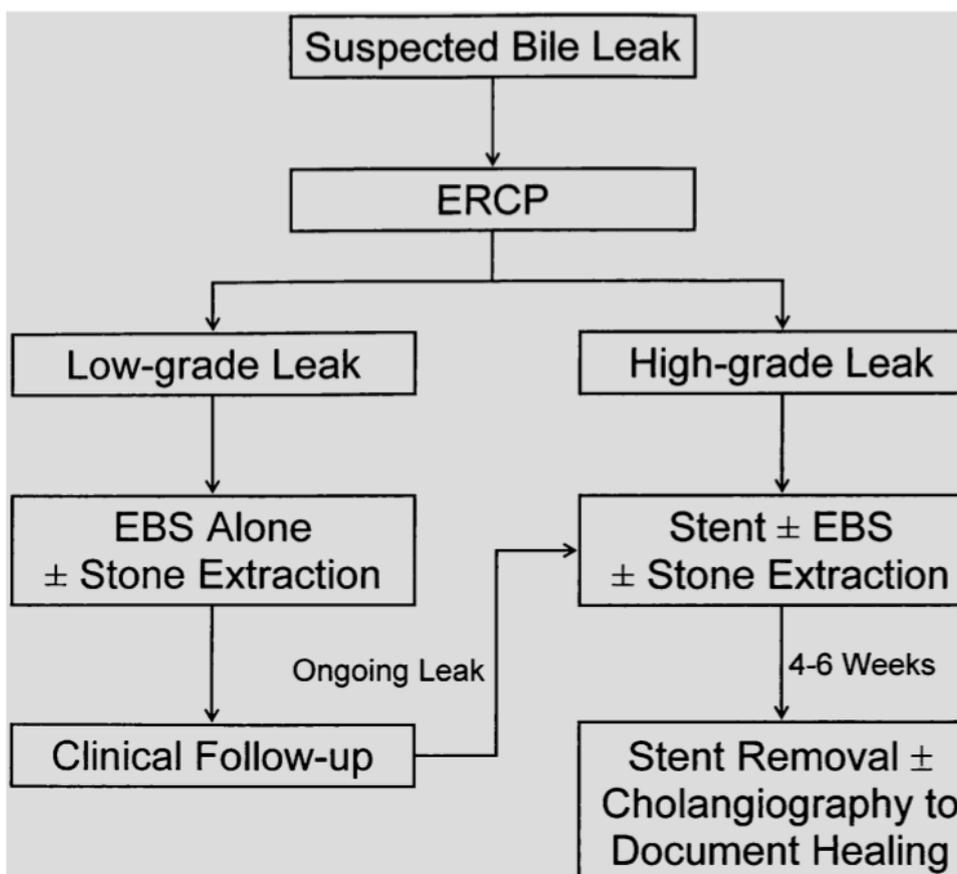


Figura 10. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de fugas biliares. Imagen obtenida de Gurpal S. Sandha et al. Endoscopic therapy for bile leak based on a new classification: results in 207 patients, 2004.

A.7. Otras indicaciones de la CPRE

A.7.1. *Colangiopatía Autoinmune IGG4*

Se trata de un tipo de pancreatitis autoinmune que se caracteriza por la presencia de estenosis biliares benignas que afectan a la vía biliar intrahepática, extrahepática o del colédoco intrapancreático. Puede simular una colangitis esclerosante primaria, pseudotumor hiliar o PC con estenosis de la VBP distal. El diagnóstico serológico es difícil por la baja sensibilidad y especificidad de los niveles de IgG 4 en sangre elevados (74%)⁶¹. El diagnóstico histológico se basa en la observación de un infiltrado de células plasmáticas IgG4 positivas en el estudio inmunohistoquímico. Otros hallazgos como la fibrosis y el infiltrado eosinofílico son menos específicos⁷⁴.

Responden muy bien al tratamiento con corticoides y esto apoya el diagnóstico⁶³. En ocasiones es necesaria la colocación temporal de estents en la vía biliar estenosada mediante CPRE.

A.7.2. *Quistes de colédoco*

Los quistes coledocales tienen riesgo de degeneración a colangiocarcinoma entre el 2,5 y 28%^{75,76}. La CPRE se emplea sobre todo en el diagnóstico de este tipo de quistes y para el estudio mediante citología o biopsia para excluir malignidad.

El tratamiento suele ser quirúrgico. Se puede realizar drenaje quirúrgico interno con cistoduodenostomía o cistoyunostomía, aunque en muchas ocasiones es necesario la resección del quiste para prevenir las complicaciones a largo plazo. En situaciones con extensa afectación de conductos biliares se puede requerir hepatectomía, e incluso cuando se vea afectada la función hepática y desarrollo de hipertensión portal está indicado el trasplante hepático^{77,78}.

A.7.3. *Otros Quistes y colecciones*

El quiste hidatídico es una enfermedad producida por la infestación de un parásito llamado *Echinococcus granulosus*. El hígado es el órgano más comúnmente afectado, una de las complicaciones más graves es su ruptura a la vía biliar ocasionando un cuadro de colangitis. La obstrucción biliar solamente ocurre en el 5-10 % de los casos⁷⁹.

La CPRE es la técnica de elección para el diagnóstico y tratamiento de quistes hidatídicos comunicados con la vía biliar. La EE y colocación de prótesis biliar favorecen el drenaje del contenido del quiste al tubo digestivo⁸⁰. La CPRE también está indicada en la prevención y el manejo de fístulas postquirúrgicas⁸¹.

Los abscesos hepáticos piógenos pueden aparecer como consecuencia de una complicación infecciosa intraabdominal con extensión al hígado por vía hematógena y de forma más frecuente por vía biliar tras un episodio de colangitis o tras manipulación de la vía biliar⁸². El manejo de abscesos hepáticos con CPRE es poco frecuente y solo es posible en casos seleccionados. De forma

infrecuente el absceso hepático se comunica con la vía biliar siendo necesaria la realización de EE como drenaje del contenido del absceso⁸³. En muchas ocasiones la CPRE sirve para solucionar una obstrucción biliar que secundariamente ha provocado el absceso hepático. A veces es necesaria la colocación de un drenaje nasobiliar para asegurar la resolución de la infección⁸³.

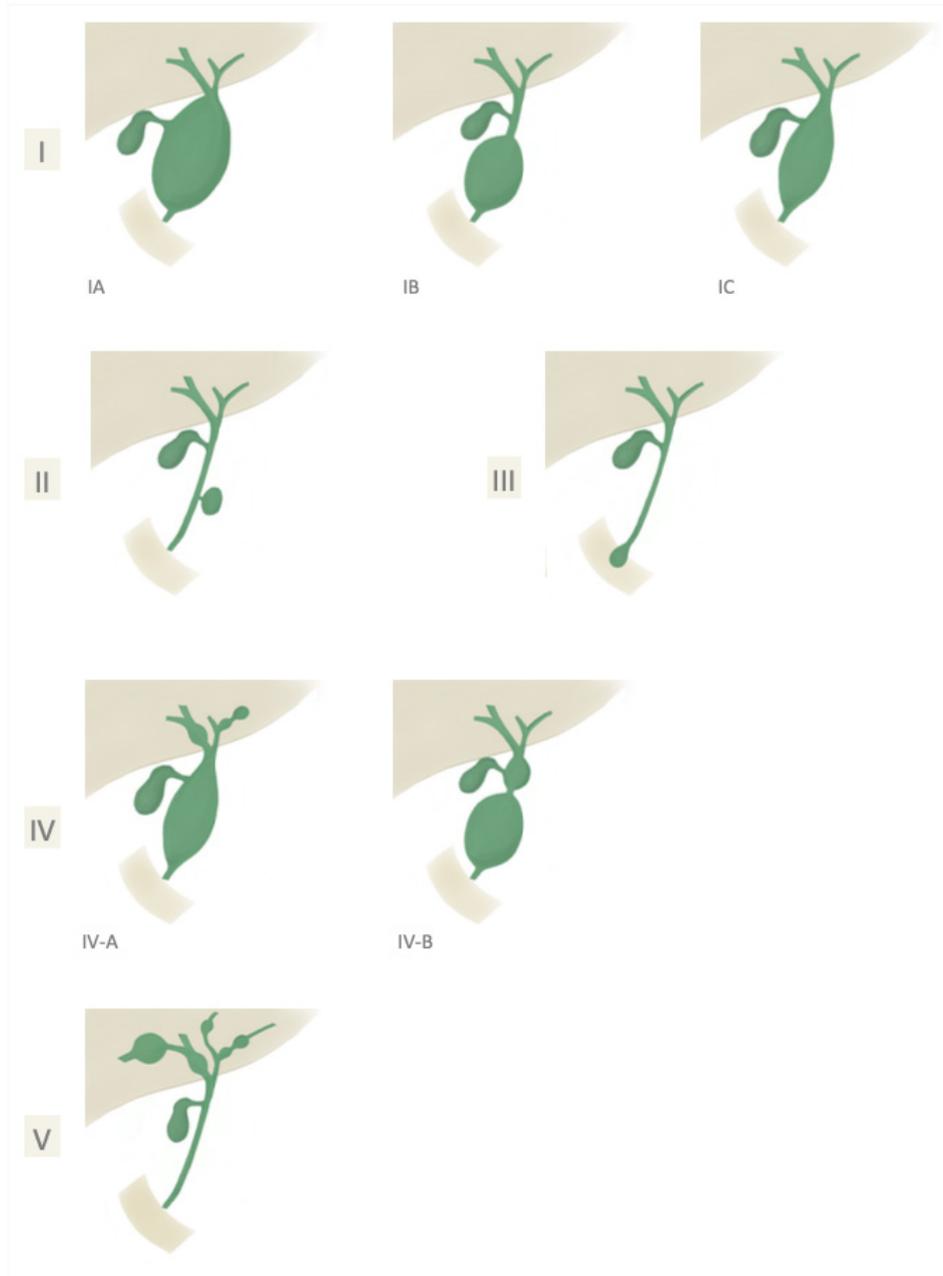


Figura 11. Clasificación de Todani de los quistes de colédoco. Tipo I=dilatación de la vía biliar extrahepática (VBE), con los subtipos: Ia; dilatación sacular de parte de VBE, Ib; dilatación sacular de toda la VBE, Ic; dilatación fusiforme de toda la VBE. Tipo II=divertículo del colédoco. Tipo III=dilatación del colédoco distal a nivel de la papila de Vater o coledococèle. Tipo IV=presencia simultánea de varias dilataciones, con los subtipos: IVa; dilataciones en la vía biliar intrahepática (VBI) y VBE. IVb; dilataciones múltiples de la VBE. Tipo V=dilataciones múltiples de la VBI y VBE o enfermedad de Caroli. Imagen obtenida de Idoate et al, anomalías congénitas biliopancreáticas: una guía ilustrativa.

B. Contraindicaciones

Las contraindicaciones absolutas de la CPRE son la existencia de perforación intestinal, obstrucción del tubo digestivo y la cirugía previa con anastomosis complejas de tubo digestivo que imposibilitan el acceso a la papila. Una contraindicación relativa es la coagulopatía y el uso de antiagregantes que es necesario revertir o suspender siempre que sea posible antes de la CPRE, sobre todo si se va a realizar EE.

1.1.3. Complicaciones de la CPRE

El médico endoscopista debe conocer las complicaciones derivadas de la CPRE con EE a la hora de indicar y realizar la técnica. Numerosos estudios han ayudado a determinar las tasas de complicación, los factores relacionados con las mismas y los posibles métodos para mejorar la seguridad de la CPRE^{10,84,85}.

Type [reference for severity grading]	Incidence	Mortality	Severity grading		
			Mild	Moderate	Severe
Pancreatitis [10]	3.5%–9.7%	0.1%–0.7%	<ul style="list-style-type: none"> No organ failure No local or systemic complications 	<ul style="list-style-type: none"> Transient (<48 hours) organ failure and/or Local or systemic complications without persistent organ failure 	<ul style="list-style-type: none"> Persistent (48 hours) organ failure
Cholangitis [25]	0.5%–3.0%	0.1%	<ul style="list-style-type: none"> No criteria of moderate/severe cholangitis. 	Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> White blood cell count > 12 000 or < 4000/mm³, Fever ≥ 39 °C, Age ≥ 75 years, Total bilirubin ≥ 5 mg/dL, Hypoalbuminemia 	Dysfunction of any one of the following (see reference for specific criteria): <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular Neurological Respiratory Renal Hepatic, or Hematological system
Cholecystitis [11]	0.5%–5.2%	0.04%	<ul style="list-style-type: none"> No criteria of moderate/severe cholecystitis 	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> White blood cell count > 18 000/mm³, Palpable tender mass in the right upper abdominal quadrant, Duration of complaints > 72 h, Marked local inflammation (gangrenous cholecystitis, pericholecystic abscess, hepatic abscess, biliary peritonitis, emphysematous cholecystitis) 	Dysfunction of any one of the following (see reference for specific criteria): <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular Neurological Respiratory Renal Hepatic Hematological system
Bleeding [8]	0.3%–9.6%	0.04%	Either of the following: <ul style="list-style-type: none"> Abortion of procedure Unplanned admission < 4 nights 	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Unplanned admission 4–10 nights ICU admission 1 night Need for transfusion Repeat endoscopy or interventional radiology Intervention for integument injuries 	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Unplanned admission > 10 nights ICU admission > 1 night Need for surgery Permanent disability
Perforation [8]	0.08%–0.6%	0.06%	Identical to bleeding	Identical to bleeding	Identical to bleeding
Sedation-related AEs [8]	24.6%	0.02%	Identical to bleeding	Identical to bleeding	Identical to bleeding

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; AE, adverse event; ICU, intensive care unit.

Figura 12. Complicaciones a corto plazo de la CPRE. Imagen obtenida de Dumonceau et al: ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines, 2020.

Las complicaciones más conocidas y analizadas son las que se producen como consecuencia de la técnica de la CPRE dentro del primer mes tras la misma, también llamadas complicaciones agudas o a corto plazo.

Sin embargo, también existen complicaciones derivadas de la realización de una CPRE con EE, especialmente ligadas a los cambios anatomofisiológicos asociados a la EE, que se manifiestan meses o incluso años tras la CPRE, denominadas complicaciones crónicas o a largo plazo.

1.1.3.1. Complicaciones a Corto Plazo

Las complicaciones más estudiadas de la CPRE con EE son las que suceden a las pocas horas o días tras el procedimiento¹². Incluyen en orden decreciente de frecuencia: la pancreatitis aguda, con una incidencia que oscila entre el 1.6% y el 15.7%, la hemorragia digestiva (1.3%), la perforación intestinal (0.1-0.6%), la colangitis y colecistitis infecciosas (< 1%), complicaciones cardiopulmonares tales como arritmia, hipoxemia y broncoaspiración (<1%), y con una mortalidad global inferior al 0.2%⁸⁴.

1.1.3.2. Complicaciones a Largo Plazo

Las complicaciones a largo plazo son aquellas que suceden meses o años después de la realización de una CPRE.

1.1.3.2.1. Patogenia

El esfínter de Oddi intacto impide el paso del contenido intestinal a la vía biliar. Se postula que la realización de esfinterotomía endoscópica, especialmente cuando se asocia a la colocación temporal de estents, ocasiona reflujo del contenido intestinal hacia la vía biliar en una manera similar al originado por la anastomosis bilioentérica quirúrgica⁸⁶. La toma de cultivos seriados de muestras biliares en animales con y sin daño en el esfínter de Oddi, ha demostrado cambios importantes en el contenido de flora patógena biliar asociada a la lesión del esfínter, los cuales permanecían durante un tiempo significativo⁸⁶.

El ascenso de bacterias desde el duodeno a la vía biliar, que en condiciones normales es un ambiente estéril, se ha relacionado con la formación de un tipo de cálculos biliares conocidos como cálculos de pigmento marrón o de bilirrubinato-cálcico. Las bacterias actúan sobre el epitelio biliar aumentando la producción de Beta-glucuronidasas y fosfolipasas en la bilis. Estas enzimas hidrolizan la bilirrubina conjugada y la lecitina para dar bilirrubina no conjugada, ácidos grasos libres y lisolecitina. Todo ello precipita como cristales de bilirrubinato cálcico formando los cálculos de

pigmento marrón. La lisolecitina y los ácidos grasos poliinsaturados estimulan la pared de la vesícula produciendo mucina que hace crecer y precipitar cálculos de pigmento marrón en su interior⁸⁷.

Así mismo, la agresión sobre el epitelio biliar bien por los cálculos impactados en la vía biliar y /o por el contenido del reflujo duodenal sobre el colédoco, producen inflamación, y eventualmente la sucesión de metaplasia-displasia y malignización, si el estímulo patogénico continúa⁸⁸⁻⁹⁰. Se ha descrito que dicho reflujo puede llegar hasta el parénquima hepático ocasionando inflamación y fibrosis periportal⁹¹.

Por otro lado, la anastomosis bilioentérica quirúrgica produce ascenso de gérmenes patógenos del intestino a la bilis ocasionando daños en el epitelio de la vía biliar^{92,93}. Múltiples trabajos han recogido las complicaciones a largo plazo de la comunicación de la vía biliar con el contenido intestinal⁸⁶.

Esta inflamación de la vía biliar de origen ascendente puede ser la causante de las complicaciones benignas y malignas encontradas a largo plazo tras la realización de una CPRE con EE. Y este es otro factor a tener en cuenta por el endoscopista cuando indica y/o realiza la CPRE a sus pacientes.

Evidentemente, la propia patología biliar benigna puede ocasionar también complicaciones a largo plazo si no se trata adecuadamente en el tiempo y con la técnica necesaria.

1.1.3.2.2. Complicaciones Benignas

Las complicaciones a largo plazo de naturaleza benigna son menos conocidas que las que ocurren de forma aguda, y el número de publicaciones con largo tiempo de seguimiento es escaso. Se ha publicado que aparecen entre el 5 y 13% de pacientes en una media de 2 a 8 años tras la CPRE, sin embargo, se cree que estas complicaciones pueden producirse más de 10 años después de la CPRE⁸⁸.

Las complicaciones que se han descrito en la literatura son: la recurrencia de la coledocolitiasis, estenosis de la vía biliar distal y papilar, colangitis ascendente sine materia, colecistitis, abscesos hepáticos y pancreatitis agudas de repetición ^{63,88,94}.

La mayoría de las complicaciones que surgen en el tiempo tienen como tratamiento una nueva CPRE, que en ocasiones necesita de reesfinterotomía y de la realización de otras técnicas endoscópicas.

La complicación a largo plazo más frecuentemente descrita es la coledocolitiasis recidivante.

Es difícil distinguir dentro de la recurrencia de coledocolitiasis las que realmente son de nueva aparición o coledocolitiasis primaria, de aquellas que tienen su origen en la vesícula y por migración al conducto biliar o coledocolitiasis secundaria. Para ello es interesante estudiar los pacientes

colecistectomizados o con vesícula acalculosa y ver la evolución de los mismos tras la realización de una CPRE⁹⁵.

Los factores de riesgo relacionados con la coledocolitiasis recidivante son variados según las publicaciones analizadas⁹⁶.

La dilatación de la vía biliar por encima de 10 mm y especialmente cuando el diámetro es mayor de 20 mm, se ha propuesto como factor de riesgo para el desarrollo de coledocolitiasis de nueva aparición^{63,95,97-99}.

El tamaño y composición de los cálculos es otro factor. Así, los cálculos de pigmento marrón se han probado como los causantes de las coledocolitiasis de repetición en varios estudios publicados^{94,100}.

La presencia de neumbilia tras la CPRE como resultado de la disfunción del esfínter de Oddi se ha postulado como factor de riesgo de coledocolitiasis^{32,101}.

Los cálculos difíciles de extraer y la necesidad de instrumentación sobre la vía biliar como litotripsia¹⁰² y la colocación de prótesis hace que aumente el riesgo de complicaciones como la coledocolitiasis de repetición^{103,104}, pero también de colangitis ascendente. Aunque la colocación de prótesis biliares se utiliza en ocasiones para favorecer el drenaje de biliar y la salida de restos de cálculos de la vía biliar inmediatamente después de una CPRE, a largo plazo, también puede ayudar a la formación de nuevos cálculos por el daño sobre el epitelio biliar⁹⁹.

La limitación del tamaño de la EE se ha visto que puede ser un factor protector para el desarrollo posterior de nuevas coledocolitiasis¹⁰⁵. Se ha demostrado que la dilatación con balón sola o asociada a EE limitada es igual de eficaz y no aumenta las complicaciones a corto plazo^{106,107}. También se ha postulado que la dilatación con balón previene la coledocolitiasis de repetición cuando éstas son múltiples, al minimizar la agresión ocasionada en la papila con EE de repetición y preservar la función del esfínter de Oddi^{108,109}.

La estenosis papilar se ha descrito como factor de riesgo de complicaciones a largo plazo, aunque en la mayoría de casos dicha estenosis se muestra asintomática hasta la aparición de la complicación⁹⁴.

En el caso de la colangitis sine materia, es decir sin obstrucción al flujo biliar, los factores de riesgo que se han propuesto también están relacionados con el reflujo duodenal a la vía biliar. La colocación de estents, las intervenciones quirúrgicas con derivación de la vía biliar y el drenaje de la vía biliar por vía no transpapilar son las más mencionados^{110,111}.

Otros factores analizados en varios estudios como la existencia de divertículo duodenal periampular, el número de cálculos, la realización de precorte para acceso a la vía biliar, etc., no se han conseguido relacionar con las complicaciones a largo plazo¹¹².

La colecistitis aguda no se puede considerar que surja como complicación de una CPRE con EE, sino más bien se produce en la evolución de la propia colelitiasis subyacente que genera cambios inflamatorios en la pared vesicular ocasionando episodios de colecistitis aguda y más riesgo en el tiempo de neoplasias vesiculares¹¹³.

Otras complicaciones como la PA de repetición o los abscesos hepáticos pueden producirse como consecuencia del reflujo duodenal o de la formación de nuevos cálculos tras la EE, por lo tanto, se incluyen en posibles complicaciones largo plazo de la CPRE con EE ¹¹⁴.

References	Sample Size	Mean Follow-up (y)	Mean Age (Range) (y)	Cholangiocarcinoma [n (%)]	Recurrent Choledocholithiasis	Recurrent Cholangitis With no Retained Stones [n (%)]
Bergman et al ¹⁵	93	15*	51 (23-60)	0	21	—
Escourrou et al ¹⁶	226 (ES)	3.5	72.5	1 (0.45)	—	9 (4)
Fujimoto et al ¹⁷	522	5.6	66.2 (21-93)	16 (3.1)	60	—
Kageoka et al ¹⁸	262	5.1	68	0	29 (11.1%)	—
Karlson et al ¹⁹	992	9*	70.4 (20-95)	5 (0.5)	—	—
Mortensen et al ²⁰	10,690	5	—	111 (0.52)	—	—
Pereira-Lima et al ²¹	201	6.2	67.9 (38-97)	0	16	—
Prat et al ²²	156	9.7	56.4 (24-70)	3 (1.9)	5	3 (1.9)
Strömberg et al ²³	12,629 (ES)	5.9	66.2	11 (0.08)†	—	—
Strömberg et al ²³	15,385 (ERCP only)	10.4	61.1	21 (0.14)‡	—	—
Sugiyama and Atomi ²⁴	135	14.5*	49 (21-60)	0	12	2 (1.5)
Tanaka et al ²⁵	410	10	64 (22-92)	8 (1.95)	44	—

*Median follow-up.

†Malignancy of bile ducts, liver, or pancreas excluding gallbladder (ES group): 0.5% (n = 66).

Figura 13. Resumen de evidencia en complicaciones a largo plazo tras CPRE con esfinterotomía. Imagen obtenida de Oliveira-cunha et al: Late complications after endoscopic sphincterotomy, Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2016.

La colecistectomía electiva se indica como tratamiento de los cólicos biliares de repetición, colecistitis aguda, prevención de pancreatitis aguda o coledocolitiasis recurrentes. Sin embargo, no se ha demostrado que sea útil para evitar las complicaciones a largo plazo tras la realización de una CPRE con EE. Se ha confirmado que, al menos tras seis meses después de la CPRE, las coledocolitiasis recidivantes lo son por nueva formación de cálculos en la vía biliar y no tanto por migración de cálculos desde la vesícula al conducto biliar principal. Así mismo la colecistectomía en pacientes jóvenes conduce a la dilatación de conducto biliar principal y estasis biliar, lo que puede actuar como factor de riesgo para el desarrollo de nuevas coledocolitiasis¹¹⁵.

El manejo de la vesícula biliar tras un episodio de complicación en la vía biliar derivado de la patología vesicular es controvertido¹¹⁶. Muchos estudios han demostrado una alta tasa de recurrencia de problemas biliares en paciente con vesícula intacta, mientras que otros estudios no confirman un claro incremento de los mismos aunque no se realice la colecistectomía^{101,117,118}. En pacientes

jóvenes o mayores sin importante comorbilidad, se suele optar por realizar colecistectomía laparoscópica tras el primer episodio de complicación biliar.

1.1.3.2.3. Complicaciones Malignas

Los factores de riesgo implicados en la carcinogénesis son poco conocidos y a menudo relacionados con la propia patología biliar; cálculos, infecciones, estenosis biliares¹¹⁹.

Entre los datos a considerar está la baja incidencia de esta patología en los países occidentales, menor de 1 por 100000 habitantes¹²⁰.

Se han estudiado diversos factores que podrían participar en la carcinogénesis tras la realización de una CPRE con EE. El más señalado, y que sigue siendo objeto de controversia, es el derivado de la agresión continua del epitelio biliar ocasionada por el reflujo intestinal.

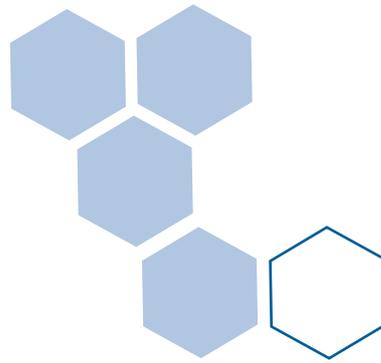
Históricamente, la presencia de hepatolitiasis se ha relacionado con el desarrollo de colangiocarcinoma. Su incidencia en la población asiática es de 3-6% en pacientes operados por colelitiasis. En su patogenia se han involucrado a la colangitis de repetición y al estasis biliar¹⁸. Los cálculos de pigmento marrón son el tipo que se encuentra con más frecuencia en esta rara patología. Por otro lado, la enfermedad de Caroli y los quistes congénitos se han asociado con la formación de cálculos de novo en la vía biliar intrahepática por el estímulo crónico producido sobre el epitelio biliar¹²¹.

En esta dirección, se empezó relacionando las anastomosis bilioentéricas quirúrgicas realizadas por patología biliar benigna con el desarrollo de colangiocarcinoma⁹².

Igualmente, hay estudios publicados que muestran una relación directa entre la realización de CPRE con EE y el desarrollo de tumores biliopancreáticos, con una incidencia mayor de la esperada en esa población y sin otros aparentes factores de confusión¹²².

Sin embargo, dos estudios retrospectivos con grandes cohortes de pacientes incluidos en bases de datos de sistemas nacionales de salud y a los que se les había realizado una CPRE con EE refutan esta teoría. En ellos se compararon los datos obtenidos con un grupo control de población general de similares características clínicas y demográficas^{123,124}. Los resultados alcanzados mostraron que la incidencia de procesos neoplásico biliopancreáticos decrecía a lo largo del seguimiento, siendo más frecuente entre 2 y 5 años después de la CPRE, hecho que hacía pensar que dicha patología podría estar presente cuando se realizó la CPRE. Además, la colecistectomía se asoció a un menor riesgo de colangiocarcinoma, lo que apoya la teoría de que la propia colelitiasis o coledocolitiasis serían en sí mismo factores patogénicos.

Con todo ello y hasta el momento, no se ha podido demostrar que exista una asociación causal entre la CPRE con EE y el posterior desarrollo de tumores del área biliopancreática.



2. OBJETIVOS

Objetivo general

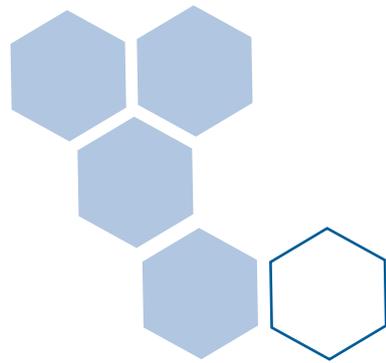
Estudiar la incidencia de complicaciones biliopancreáticas a largo plazo de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con esfinterotomía (EE), indicada para el diagnóstico y/o tratamiento de patología biliar benigna.

Objetivos específicos

1. Determinar las complicaciones biliares benignas que pueden desarrollar los pacientes a partir de 6 meses después de ser sometidos a una CPRE con EE.
2. Investigar el posible desarrollo a largo plazo de patología neoplásica asociada al procedimiento, inicialmente indicado por patología benigna.
3. Evaluar las complicaciones benignas que pueden aparecer en pacientes adultos colecistectomizados tras la realización de una CPRE con EE como tratamiento de una patología inicialmente no neoplásica.
4. Establecer los factores de riesgo que pueden ocasionar complicaciones biliares a largo plazo tras la CPRE con EE.

Objetivos Secundarios

1. Determinar la principal indicación para solicitud de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con esfinterotomía en pacientes atendidos en el Hospital Medina del Campo-España en el periodo abril 1995- diciembre 2021.
2. Determinar las patologías más frecuentes encontradas en los pacientes al aplicar la CPRE con EE.
3. Analizar los factores clínicos (comorbilidad y estado general de salud), y su relación con el procedimiento, en los pacientes que desarrollaron complicaciones biliares tras la CPRE con EE a partir de 6 meses de su realización.
4. Correlacionar los factores clínicos y los relacionados con el procedimiento en los pacientes que presentaron complicaciones tras la CPRE con EE en función de la patología biliopancreática detectada inicialmente.
5. Establecer los factores de riesgo asociados a la repetición del procedimiento.
6. Desarrollar un modelo predictor de desarrollo de complicaciones a largo plazo y del riesgo de estas tras la CPRE con EE.
7. Determinar el posible efecto protector de la colecistectomía sobre la aparición de patología biliopancreática tras la realización de una CPRE con EE, especialmente en el grupo de pacientes con edad superior a 80 años.
8. Diseñar un modelo predictor de supervivencia en el subgrupo de pacientes mayores de 80 años a los que se había realizado colecistectomía, que ayude a tomar decisiones a largo plazo tras la CPRE con EE.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. PRESENTACIÓN

En este capítulo se presenta la naturaleza de la investigación, el tipo de estudio, las fases, el diseño y los procedimientos realizados.

3.2. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación es de corte epidemiológico de tipo descriptivo, observacional analítico explicativo, comparativo y retrospectivo. Se han utilizado para ello los registros obtenidos mediante revisión de historias clínicas con protocolo específico patología biliar (realizados en diversas fechas del periodo de inclusión), que incluían datos personales (edad, sexo), clínicos (HTA, diabetes, úlcera péptica, consumo de tabaco, abuso de alcohol, obesidad, EII, hepatopatía crónica, pancreatitis crónica, neoplasias en territorio no biliopancreático) y datos relacionados con la anatomía de la VBP (cirugía biliar, colecistectomía y dilatación vía biliar) antes de la realización de la CPRE inicial (CPRE índice).

3.3. NATURALEZA DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio que se presenta en este informe está inmerso en el paradigma empírico analítico. El objeto del estudio es observado por el investigador desde una posición objetiva y externa. El propósito de este tipo de investigación es observar, explicar y predecir a través de métodos cuantitativos, el fenómeno estudiado, en este caso, estimar las complicaciones biliares que pueden desarrollar los pacientes a partir de 6 meses después de ser sometidos a una CPRE con EE (que llamamos CPRE índice). El estudio se focaliza en casos que presentan determinadas características, para explicar la presencia de las complicaciones de dicha técnica diagnóstico-terapéutica. Los grupos de estudio se caracterizaron sin selección aleatoria. Se define cada una de las características de los pacientes separándolos por la variable edad (menor o igual a 50 años y mayor a 50 años).

Es una investigación observacional comparativa ya que se describe el fenómeno dentro de una población de estudio y se indaga su distribución en la misma. No existe ninguna intervención por parte del investigador, el cual se limita a medir el fenómeno y describirlo tal y como se encuentra presente en una muestra de estudio.

Se estudiaron 66 sujetos con edad menor o igual a 50 años y 510 con edad por encima de 50 años cuyos principales diagnósticos, en la CPRE índice, fueron coledocolitiasis, vía biliar normal, fuga biliar, estenosis benigna, fistula biliar y barro biliar. Se diseña un tipo de estudio que contempla la posibilidad de comparar los resultados donde se incluya individuos que pudieran no presentar relación con alguno de los factores estudiados (clínicos antes de la CPRE, complicaciones en la CPRE índice y en las sucesivas), realizando un seguimiento individual para analizar conjuntamente los resultados en busca de posibles diferencias en ciertas patologías.

Así mismo, se caracterizaron 164 pacientes de edad avanzada (mayores a 80 años), 89 sometidos a colecistectomía y 75 no colecistectomizados, con el fin de analizar si la variable colecistectomía se comporta como factor protector o generador de riesgo para el desarrollo de complicaciones bilio-pancreáticas a largo plazo tras la realización de una CPRE con EE.

Es un estudio epidemiológico de corte longitudinal pues se analiza la variable tiempo de seguimiento y la de complicaciones desde la realización de CPRE con EE, durante la repetición la técnica, posterior a la repetición y al finalizar el estudio.

El estudio fue presentado en el comité ético del hospital; en la sesión del 22 de febrero de 2018 se emitió un informe favorable y la aceptación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica Del Área de Salud Valladolid Este para llevar a cabo el proyecto de investigación. (Ver anexo A)

Para realizar el análisis explicativo de las relaciones existentes entre los factores de riesgo considerados y predecir “el tiempo de vida (hazard)” se ha utilizado el modelo de Regresión Logística de

Cox. Igualmente, para determinar el punto de corte (crítico) donde se conjugan las complicaciones benignas se aplicó el estadístico COR.

3.4 FASES DE LA INVESTIGACIÓN

Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron consentimiento informado para la realización de la CPRE con EE.

No se recabaron los consentimientos informados para la participación de los pacientes en el estudio, puesto que sus datos se trataron de forma totalmente anónima; asignándolos un número de estudio, de manera que en la base de datos no figuraba ningún dato personal que permitiera identificar al paciente.

Fase I. Selección de pacientes: Muestra

- **Etapa inicial:** Se llevó a cabo una búsqueda de informes clínicos por el servicio de codificación del hospital que incluyeran los términos: CPRE, colangiografía, colangiopancreatografía, esfinterotomía, coledocolitiasis, colangitis, pancreatitis; en un período de tiempo comprendido desde 1997 hasta 2014. En esta primera fase se obtuvo más de 1000 informes que cumplieran los criterios de búsqueda.
- **Etapa intermedia:** Se hizo un cribado de dichos informes de forma manual a través del programa informático del hospital en ese momento (Jimena versión 3), eligiendo únicamente los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y eliminando pacientes que aparecían repetidos en varios informes o que presentaban algún criterio de exclusión. Se solicitaron las historias clínicas en papel, puesto que el inicio de la digitalización de informes en el hospital comenzó alrededor del año 2000 y no fue completa hasta el 2021. Tras este último filtro se seleccionan 435 pacientes.
- **Etapa final:** Se amplió la inclusión de pacientes, de nuevo con la colaboración del servicio de codificación, con informes que cumplieran los criterios de búsqueda hasta 2017. En este momento la digitalización de la historia clínica ya era completa por lo que la selección de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y la exclusión de aquéllos que cumplieran algún criterio de exclusión, se realizó a través del programa informático de gestión de historias clínicas en ese momento (Jimena versión 4), obteniendo 141 pacientes más al estudio.

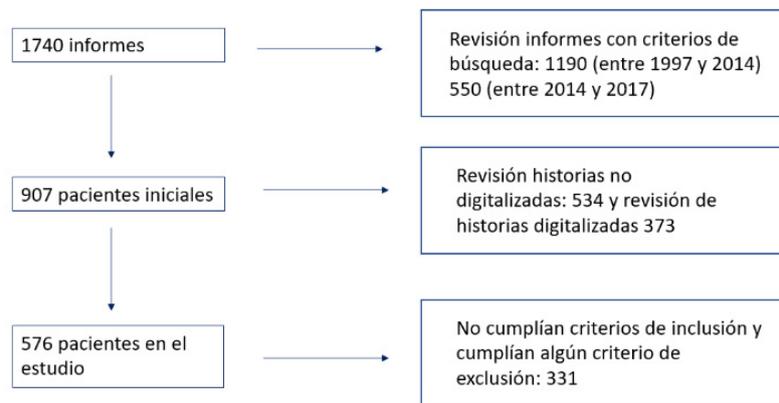


Figura 14. Diagrama de flujo que expone el proceso de selección de los pacientes a incluir en el estudio (Fases)

3.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- CPRE diagnóstico y terapéutica con realización de EE (CPRE índice).
- Diagnóstico de patología biliar o patología pancreática benigna.
- Tiempo de seguimiento en nuestro hospital superior a 2 años tras la realización de la CPRE con EE.

3.4.2. Criterios de exclusión

- Menores de 18 años.
- CPRE sin realización de EE.
- Diagnóstico de patología maligna del área biliar y pancreática en el momento de la CPRE índice o antes de 2 años tras la ejecución de la misma.
- Pérdida del seguimiento o exitus del paciente antes de 2 años de seguimiento tras la CPRE índice.

Fase II. Diseño de la Investigación

Diseño I

Para el estudio observacional descriptivo: se utiliza un diseño descriptivo evolutivo mixto ya que explica el fenómeno a lo largo del tiempo (desde 18 meses hasta 290 meses) a partir de información obtenida de los documentos (historias clínicas).

Para el estudio observacional analítico: se utiliza un diseño descriptivo analítico funcional ya que no hay selección al azar de la muestra. Se establecen dos grupos independientes para estudiar y analizar la relación o asociación entre las variables.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Se utilizó para todos los análisis el paquete estadístico SPSS versión 23.0 IBM. El software Weka se empleó para ilustrar los resultados de ciertas pruebas estadísticas. Se realizó una validación de la base de datos para asegurar la calidad y detectar la presencia de valores atípicos, estos últimos se corrigieron o excluyeron cuando fue necesario. Además de los datos pasados manualmente al sistema, existen otros como imágenes obtenidas de los diferentes equipos de medición (radiografías, ecografías (ECO) y tomografía computerizada (TC)).

Para analizar los datos, se hicieron previamente los estudios de normalidad para datos cuantitativos. Para las correlaciones simples bivariadas se empleó el coeficiente de correlación de Pearson y Spearman, Chi-cuadrado, McNemar y coeficiente de contingencia. Se optó por la significación bilateral en esas pruebas, con nivel de confianza de 0.05. Se crearon modelos estadísticos para el estudio de las complicaciones benignas tras la aplicación de CPRE índice con los estados de finalización (en sus cuatro indicadores), presencia de coledocolitiasis y CPRE repetidas con objeto de determinar el grado de validez (significancia) de una o de las diferentes combinaciones de las variables independientes (tiempo de complicaciones en meses total y por patología, coledocolitiasis, colecistectomía, neoplasia de páncreas, cirugía biliar previa, colangitis y edad) como predictores significativos de la ausencia o presencia (aumento o disminución) del evento (complicaciones benignas y exitus por complicaciones por CPRE o supervivencia sin complicaciones). Para el análisis de la bondad del ajuste a modelos estadísticos, se empleó la Prueba Omnibus como test y se optó por Chi-cuadrado Global y puntuación eficiente de Rao (Wald) como estadísticos, y el mismo nivel de significación que en todo el estudio (0.05).

Los modelos de Regresión Logística COX se aplicaron siguiendo el método de construcción de pasos sucesivos de Wald. Se construyeron Curvas Roc (estadístico C) para la elección de distintos niveles de decisión o valores de corte que permitieran una clasificación dicotómica de los valores de la variable dependiente (tiempo de seguimiento en meses) según sean superiores o inferiores al

valor elegido, para así establecer un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación, se optó por construir las curvas COR (ROC) correspondientes. Estas fueron analizadas estadísticamente según su área bajo la curva (AUC), puntos de corte, valores positivos (VP), valores negativos (VN), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN), especificidad, sensibilidad y razones de verosimilitud y el monograma de Fagan (con el calculator ARAW).

Diseño II

3.4.2. Las variables del estudio

A continuación, se muestra ejemplo de la base de datos en imágenes con las primeras 20 variables y observaciones de los primeros 12 pacientes.

Seguidamente se presenta la operacionalización de las mismas.

NHC	numero_del_estudio	edad_Dco_Primer_CPRE	edad1	sexo	fecha_Primer_CPRE	fecha_nac
76710	533	37	1	0	31.05.2017	18.02.1980
85175	416	46	1	0	10.12.2008	17.02.1962
12496	18	48	1	0	03.12.2002	25.10.1954
39589	246	39	1	0	24.03.2010	01.07.1970
64428	349	46	1	0	10.03.2011	05.12.1965
41604	495	35	1	0	01.05.2012	23.03.1977
57424	316	45	1	0	23.07.2012	10.04.1967
88664	422	49	1	0	05.08.2010	05.05.1961
14330	444	43	1	0	03.01.2014	07.02.1970
23265	124	42	1	0	16.01.2001	25.08.1958
53136	302	41	1	0	26.12.2012	03.12.1971
36855	556	44	1	0	07.01.2016	19.04.1971
49278	579	39	1	0	12.07.2016	03.05.1977
38617	238	42	1	0	05.12.2012	04.04.1970
51809	297	48	1	0	22.02.2005	09.02.1957
56363	315	49	1	0	16.03.2009	18.04.1959
55390	318	50	1	0	24.11.2003	07.05.1953
60386	336	44	1	0	22.02.2005	05.07.1960

Figura 15. Ejemplo de las primeras observaciones de la base de datos

fecha_repeticiónCPRE	comp_postCPRErepetidasino	tiempo_complic_meses	tcomp_coledoc_mes	tcomp_colangitis_meses	tcomp_pancreatitis_meses	tcomp_colicistitis_meses	tcomp_colangioca_meses	tcomp_colangiolitiasis_meses
28.09.2018	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0
22.11.2010	0	0	0	0	0	0	0	0
27.01.2014	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0
20.10.2016	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0
-	0	0	0	0	0	0	0	0

Figura 16. Continuación de las observaciones de la base de datos

Variables de Estudio y su Operacionalización

Tabla 3. Variables de estudio clínicas

Variables	Definición	Tipo	Dimensión	Ud. de medida/ categoría
Consumo de alcohol	Frecuencia de consumo de alcohol etílico	Cualitativa nominal	Consumo de alcohol	1= Sí / 0= No
Consumo de tabaco	Frecuencia de consumo de tabaco	Cualitativa nominal	Consumo de tabaco	1= Sí / 0= No
Antecedente de patologías médicas	Presencia de algún tipo de enfermedad que requiere manejo clínico	Cualitativa nominal	Hepatopatía crónica	1= Sí / 0= No
			Diabetes mellitus	1= Sí / 0= No
			Hipertensión arterial	1= Sí / 0= No
			Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)	1= Sí / 0= No
			Pancreatitis crónica	1= Sí / 0= No
			Úlcera péptica	1= Sí / 0= No
			Patología neoplásica fuera del territorio biliar.	1= Sí / 0= No
Antecedentes quirúrgicos	Antecedente de cirugía de vía biliar derivativa previa a la CPRE índice y Colecistectomía	Cualitativa nominal	Colecistectomía	1= Sí / 0= No
			Cirugía Biliar previa	1= Sí / 0= No
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de realizarse CPRE	Cuantitativa discreta	Años cumplidos	Años
Sexo	Conjunto de individuos que comparten la misma condición orgánica	Cualitativa Nominal	Hombre Mujer	Hombre:0 Mujer: 1

Tabla 4. Variables asociadas a la CPRE índice

VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO	DIMENSIÓN	UNIDAD DE MEDIDA/ CATEGORÍA
Indicación de CPRE índice	Motivo por el cual se solicita CPRE índice	Cualitativa Nominal	Coledocolitiasis Colecistopancreatitis Cólico biliar Colangitis Colestasis/ictericia Quiste hidatídico Fistula biliar No consta	1.Coledocolitiasis 2.Colecistopancreatitis 3.Cólico biliar 4.Colangitis 5.Colestasis/ictericia 6.Quiste hidatídico 7.Fistula biliar 0.No consta
Hallazgos de la CPRE	Diagnóstico de patología de la vía biliar o páncreas en la CPRE índice	Cualitativa nominal	Vía biliar normal Coledocolitiasis Barro Biliar Estenosis benigna Otras Fuga biliar Fístula biliar	0= Vía biliar normal 1 = Coledocolitiasis 2 = Barro Biliar 3 = Estenosis benigna 4 = Otras 5 = Fuga biliar 6 = Fístula biliar
Precorte	Si se hizo precorte en CPRE para acceder a la vía biliar	Cualitativa Nominal	Precorte	0= No 1 = Si
Repetición CPRE	Si se realizaron más CPRE posterior a la CPRE índice	Cualitativa nominal	Si se hizo CPRE repetida	0=no 1=Sí 2= Varias
Colecistectomía post CPRE índice	Si se hizo colecistectomía después de la CPRE índice	Cualitativa nominal	Colecistectomía	0: no 1: Sí
Citología	Si se realizó citología en CPRE	Cualitativa nominal	Citología	0: no 1: Sí
Derivación endoscópica	Si fue necesaria la entrada a la vía biliar desde el tubo digestivo mediante Ecoendoscopia tras fallo o dificultad de la CPRE (técnica de coledocogastrostomía, coledocoduodenostomía o coledocoyeyunostomía).	Cualitativa nominal	Derivación de la vía biliar	0: no 1: Sí
Prótesis	Si hubo que poner prótesis metálica o plástica en la VBP	Cualitativa nominal	Prótesis Tipo prótesis	0= No 1=Sí Metal Plástica

Tabla 5. Variables relacionadas con el seguimiento y finalización del estudio

Variable	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Unidad de medida/categoría
Tiempo de seguimiento del paciente.	Es la cantidad de meses que fue estudiado el paciente desde la CPRE índice hasta la finalización	Cuantitativa discreta	mes	mes
Motivo de finalización del estudio y finalización del estudio en la fecha fijada.	Causas por las cuales se finaliza el estudio en la fecha indicada según el hospital	Cualitativa nominal	Exitus por complicación de CPRE Exitus por motivo diferente a complicación de CPRE Pérdida de seguimiento en el hospital Sigue vivo y sin complicaciones	1. Exitus por complicación de CPRE 2. Exitus por motivo diferente a complicación de CPRE 3. Pérdida de seguimiento en el hospital 4. Sigue vivo y sin complicaciones

Tabla 6. Variables relacionadas con aparición de las complicaciones biliares

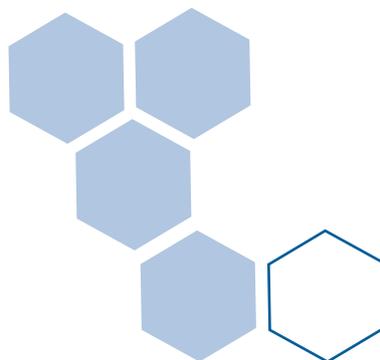
Variable	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Unidad de medida/categoría
Complicaciones largo plazo post CPRE índice	Si hubo complicaciones a largo plazo	Cualitativa nominal	Complicaciones	0=no / 1=sí
Varias complicaciones post CPRE índice	Si aparecieron más de una complicación por paciente, tipo y fecha de las mismas	Cualitativa nominal	Varias complicaciones Tipo complicaciones iguales o diferentes	0=no / 1=sí 0=ninguna 1=mismas complicaciones 2=distintas complicaciones
Complicación benigna postCPRE	Si hubo complicación benigna, tipo y fecha de la complicación	Cualitativa nominal	Complicación benigna Tipo de complicación: - Coledocolitiasis - Colangitis ascendente - Pancreatitis aguda	0=no / 1=sí 0=no / 1=sí 0=no / 1=sí 0=no / 1=sí
Complicación maligna postCPRE	Si hubo complicación maligna, tipo y fecha de la complicación	Cualitativa nominal	Complicación maligna Tipo de complicación: - Ampuloma - Hepatocarcinoma - Neoplasia pancreática - Colangiocarcinoma	0=0=no / 1=sí 0=no / 1=sí 0=no / 1=sí 0=no / 1=sí 0=no / 1=sí
Complicación postCPRE repetida	Si hubo complicación tras la CPRE repetida	Cualitativa nominal	Complicación benigna Complicación maligna	0=no / 1=sí 0=no / 1=sí
Colecistitis postCPRE	Si hubo colecistitis aguda	Cualitativa nominal	Colecistitis	0=no / 1=sí

Tabla 7. Variables sobre el tiempo de complicaciones biliares.

Variable	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Unidad de medida/categoría
Tiempo de Complicación Post CPRE índice	Tiempo de aparición de la primera complicación (en meses) desde la CPRE índice.	Cuantitativa discreta	Número de meses que transcurrieron desde la CPRE repetida hasta la primera complicación	meses
Tiempo de complicación benigna post CPRE índice	Tiempo de aparición de la primera complicación benigna (en meses) desde la CPRE índice	Cuantitativa discreta	Tiempo en meses de complicación benigna: -coledocolitiasis -colangitis ascendente -pancreatitis aguda	meses
Tiempo de complicación Maligna post CPRE índice	Tiempo de aparición de la primera complicación maligna (en meses) desde la CPRE índice	Cuantitativa discreta	Tiempo en meses de complicación maligna: -Ampuloma -Hepatocarcinoma -Neoplasia pancreática -Colangiocarcinoma	meses

3.5 PROCESO DE APLICACIÓN DE CPRE

1. Todos los pacientes incluidos en el estudio se encontraban en régimen de ingreso hospitalario.
2. Todas las CPRE las realizaron endoscopistas experimentados en la técnica con larga curva de aprendizaje.
3. La CPRE se realizó con endoscopios Olympus de visión lateral con esfínterotomo basados en el original diseño de Demling-Classen. Tras la CPRE, y de forma rutinaria, se realiza colangiografía de control para comprobar si existe alguna complicación o coledocolitiasis residual.
4. La mayoría de los pacientes tenían en su historia clínica alguna prueba de imagen (ECO, TC o RMN) previa a la CPRE, de donde se extrajeron algunas de las variables.
5. También se recopiló información del paciente de los informes clínicos de ingreso en el hospital, seguimiento en consultas y hojas de preanestesia.
6. En algunas ocasiones fue preciso repetir la CPRE, tras el procedimiento índice, para retirar prótesis plásticas o hacer una nueva revisión de la vía biliar; como es el caso de coledocolitiasis múltiples o complicaciones quirúrgicas como las fugas biliares.



4. RESULTADOS

4.1. PRESENTACIÓN

En este capítulo se exponen los análisis y resultados que permitieron alcanzar los objetivos planteados en esta investigación. Se dividen en cuatro grandes categorías:

- a) Análisis de las variables que describen a los sujetos antes de la CPRE índice.
- b) Análisis de las variables relacionadas con la CPRE índice.
- c) Análisis de variables que se asociaron con el desarrollo de complicaciones a largo plazo de la CPRE índice y con el tiempo de aparición de las mismas.
- d) Análisis de los datos de seguimiento y finalización del estudio.

En primer lugar, se definen las características de la muestra estudiada mediante análisis descriptivo, calculando media y desviación estándar para variables continuas y frecuencia absoluta y porcentaje para variables categóricas. Para comparar medias se utilizó la prueba de T de Student para grupos independientes y Chi-cuadrado, coeficiente de contingencia, Spearman, Pearson y McNemar para variables categóricas.

A continuación, se comparan la indicación de la CPRE índice con los hallazgos de la misma y su asociación con la aparición de nuevos eventos biliares a largo plazo, teniendo en cuenta la variable edad del paciente al inicio del estudio.

También se analizan los datos extraídos de pacientes a los que se repite al menos una vez la CPRE durante el seguimiento; motivos de dicha repetición y complicaciones biliares en los pacientes estudiados.

Se correlacionan los antecedentes del paciente (dilatación de la vía biliar, colecistectomía, cirugía derivativa del árbol biliar) con las complicaciones biliares benignas encontradas y con los datos de la CPRE índice que figuran en el informe del procedimiento (realización de precorte para acceder a la VBP, toma de citología, colocación de prótesis, derivación de la vía biliar por USE al tubo digestivo, repetición de la CPRE).

En otro apartado se describen todas las complicaciones biliares malignas acontecidas y los posibles factores de riesgo asociados.

Además, se estudian los tiempos de aparición de cada una de las complicaciones expresados en meses, por grupos de edad y por patología. Se establece un punto de corte en el tiempo de evolución del paciente a partir del cual fue más frecuente empezar a encontrar complicaciones biliares tras una primera CPRE.

Después, se muestran los datos relacionados con el seguimiento de los sujetos y la finalización del estudio: tiempo y causa. Con estos datos explicamos un modelo de supervivencia para el desarrollo de complicaciones teniendo en cuenta todos los factores implicados en el análisis.

En el último apartado se expone el estudio de un subgrupo de pacientes mayores de 80 años con el fin de analizar si la realización o no de colecistectomía influye en la aparición de complicaciones biliares a largo plazo después de una CPRE en esta muestra.

4.2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En la cohorte objeto del estudio (n=576) se realizaron un total de 717 procedimientos de entre el 23/04/1995 y el 21/12/2017, con un seguimiento máximo hasta el 31/12/2021 (de 18 meses hasta 24 años), calculando una media de 117 meses.

De los 576 pacientes a los que se realizó CPRE inicialmente (llamada CPRE índice), en 141 pacientes (24,4%) se repitió el procedimiento una vez y más de dos veces en 8 pacientes (1,11%).

La edad media de la cohorte fue de 71 años (Rango de 19-98, DS: 14,41). Del total, 268 pacientes (46,5%) eran hombres y 308 (53,5%) mujeres.

A continuación, se describen las variables clínicas y demográficas de la muestra antes de la CPRE índice dividiendo la cohorte según la edad mayor o menor de 50 años (Tabla 8).

De entre las variables evaluadas las que mostraron mayor incidencia fueron: HTA, dilatación de la vía biliar descrita en el procedimiento CPRE o en estudios de imágenes previos, consumo de tabaco, neoplasias en territorio no biliar (neoplasias fuera del área hepatobiliopancreática) y obesi-

dad. Sin embargo, sólo se encontraron diferencias estadísticas significativas con una $p < 0.044$ entre los 2 grupos de edad para las variables: neoplasia no biliar, hepatopatía crónica, EII, DM, HTA y en la dilatación de la vía biliar. En el grupo de edad de mayores de 50 años muestran mayor incidencia la HTA, diabetes, colecistectomía previa, consumo de tabaco y neoplasia no biliar. En el otro grupo las variables más frecuentes serían obesidad y consumo de tabaco.

Indistintamente de la edad, la dilatación de la vía biliar se presentó con alta frecuencia en ambos grupos con 308 (60,39%) sujetos de 510 para uno y 24 (36,36%) de 66 en el otro (Tabla 8).

Tabla 8. Estadísticos descriptivos antes de la CPRE índice.

VARIABLES CLÍNICAS	MUESTRA N=576	GRUPO 1 EDAD>50 N=510	GRUPO 2 EDAD≤50 N=66	P-valor
Hepatopatía	35 (6,1%)	26 (5,09%)	9 (13,63%)	P=0.006 (S)
EII	5 (0,9%)	3 (0,58%)	2 (3,03%)	P=0.044 (S)
Neoplasia no B	113(19,6%)	109 (21,37%)	4 (6,06%)	P=0.003 (S)
HTA	347(60,24%)	335 (65,68%)	12 (18,18%)	P=0.000 (S)
Pancreatitis Crónica	15 (0,9%)	11 (2,1%)	4 (6,06%)	NS
Úlcera Péptica	67(11,6%)	63 (12,35%)	4(6,06%)	NS
Obesidad	113 (19,6%)	77 (15,09%)	66 (100%)	NS
Alcohol	63 (10,9%)	53 (10,39%)	10 (15,15%)	NS
Tabaco	139 (24%)	117 (22,94%)	22 (33,33%)	NS
Diabetes	131 (22,74%)	123 (24,12)	8 (12,12%)	P=0.00 (S)
Cirugía Biliar previa	50 (8,7%)	44 (8,62%)	6 (9,09%)	NS
Dilatación Vía Biliar	332 (57,64%)	308 (60,39%)	24 (36,36%)	P=0.00 (S)
Colecistectomía	135 (23,4%)	120 (23,52%)	15 (22,72%)	NS

Nota: % de presencia de la observación, S: Significativa con $p < 0.05$ NS: No significativa. Dilatación de vía biliar principal en procedimiento CPRE o en los estudios de imágenes previas.

4.3. INDICACIÓN DE LA CPRE ÍNDICE

Las indicaciones más habituales de la primera CPRE fueron: colestasis analítica con o sin elevación de bilirrubina (ictericia) en 157 (27%) pacientes: 136 (26,6%) en edad superior a 50 años y 21 (31,8%) en edad igual o inferior a 50 años, seguida de sospecha de coledocolitiasis en los estudios de imagen previos 135 (23,4%); con 123 (24,11%) en el grupo de edad >50 y 12 (18,18%) en el otro grupo. También mostraron una frecuencia relativamente alta la sospecha de pancreatitis aguda de origen biliar en 122 pacientes (21,18%), y el cuadro clínico de colangitis aguda en 80 casos (13,88%). Menos comunes fueron las indicaciones de colecistopancreatitis en 30 pacientes (5,02%), sospecha de cólico biliar complicado en 28 (4,86%), sospecha de fistula biliar en 14 (2,43%) y quiste hidatídico en 2 de los pacientes estudiados (0,34%). (Gráfico 1)

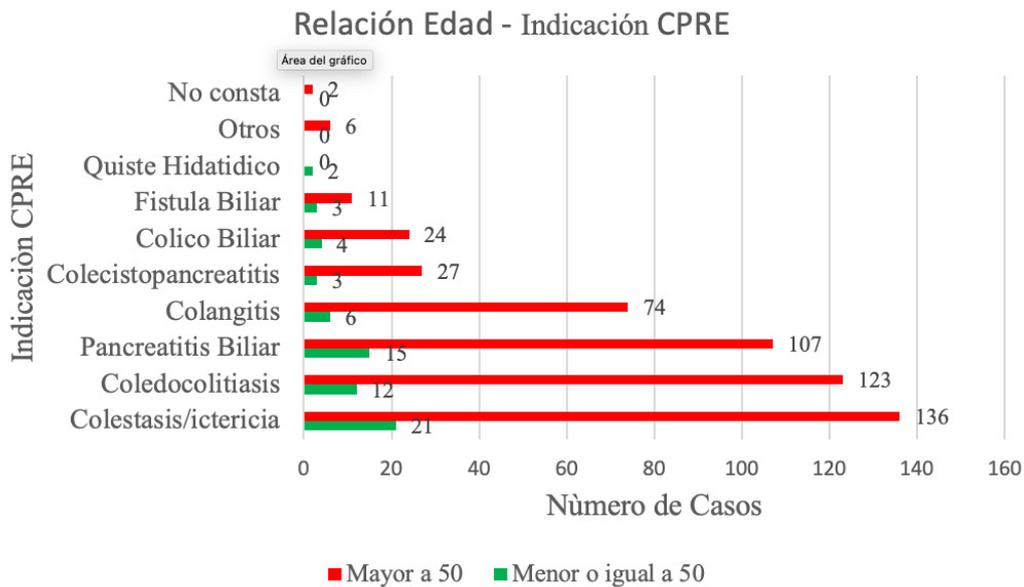


Gráfico 1: Frecuencia de indicación para CPRE

4.4. DIAGNÓSTICO DE LA CPRE ÍNDICE Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

A continuación, se presenta el diagnóstico aportado por la CPRE índice en la muestra de estudio (vía biliar normal, coledocolitiasis, barro biliar, estenosis benigna de la VBP, fuga biliar, fístula biliar y otros) y su asociación o correlación con cada uno de los eventos biliares benignos desarrollados a largo plazo.

El diagnóstico más habitual alcanzado en la CPRE fue: la coledocolitiasis en 262 casos (45,83%), seguido de la estenosis benigna de la vía biliar en 142 (24,62%) y el barro biliar en 119 (20,7%), la fístula biliar en 9 pacientes (1,57%) y otros diagnósticos en 12 pacientes (2,1%). La exploración de la vía biliar fue normal en la CPRE índice en 30 pacientes (5,2%) (Gráfico 2).

En el gráfico 2 también se muestran las complicaciones desarrolladas a largo plazo según el diagnóstico de la CPRE índice, no registrándose diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas. El diagnóstico de vía biliar normal se asoció 6 complicaciones benignas (20%); la coledocolitiasis a 45 complicaciones benignas y 5 malignas (19,1%); la estenosis biliar benigna a 22 complicaciones benignas y 3 malignas (17,6%); el barro biliar a 17 complicaciones benignas (14,3%); la fuga o fístula biliar a 3 complicaciones (33,3%) y en otros diagnósticos 2 (16,7%) (Gráfico 2).

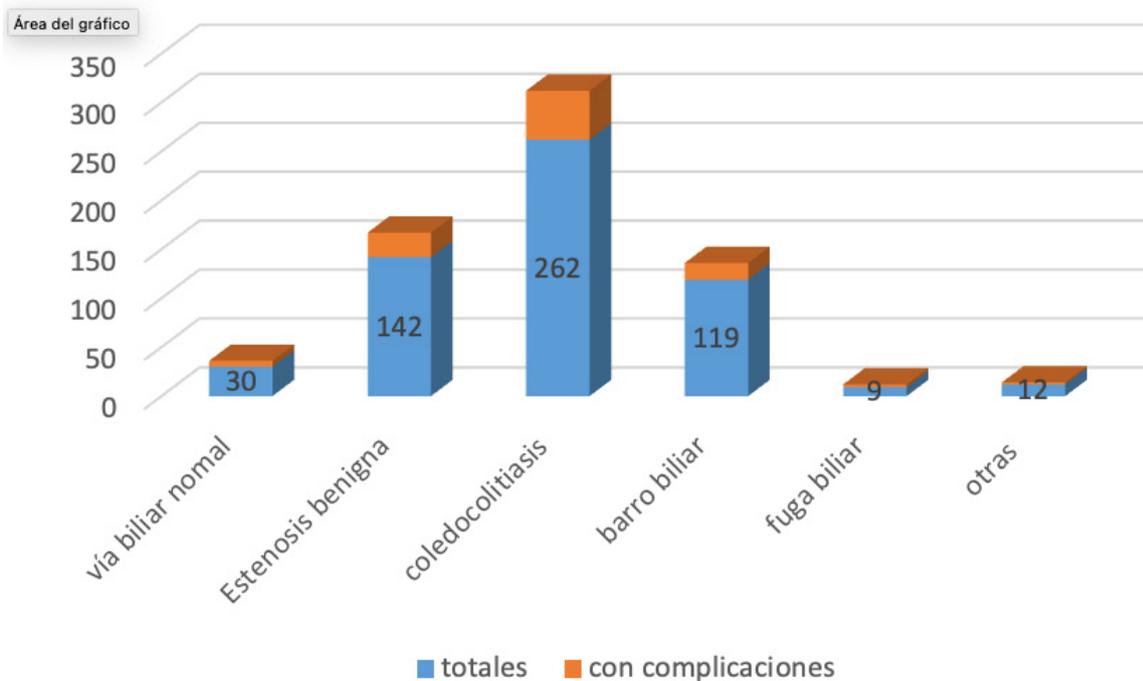


Gráfico 2. Diagnóstico CPRE y complicaciones benignas post CPRE

4.5. CONTRASTE DE LA VARIABLE INDICACIÓN DE LA CPRE CON LA PATOLOGÍA ENCONTRADA Y LA EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LA CPRE ÍNDICE

4.5.1. Grupo de edad mayor de 50 años

La principal indicación de la CPRE en nuestra cohorte de pacientes mayores de 50 años fue la presencia de colestasis analítica con o sin ictericia. De los 136 pacientes con indicación de colestasis, 74 (54,41%) pacientes fueron diagnosticados de coledocolitiasis, 28 (20,59%) presentaron barro biliar, 26 (19,11%) estenosis benigna de la VBP, se encontró una VBP de características normales en 5 casos (3,68%) y fuga o fístula biliar en 1 caso (0,74%). En dos pacientes (1,47%) no constaba el diagnóstico en la CPRE índice (Tabla 9).

La segunda indicación más frecuente fue la sospecha clínica o en pruebas de imagen de coledocolitiasis, con un total de 123 casos. De ellos, en 79 (64,23%) se confirmó el diagnóstico en la primera CPRE. El resto de los diagnósticos fueron: 22 (17,89%) con barro biliar, 17 (13,82%) con estenosis benigna de la VBP, 1 (0,81%) con fistula biliar. En el resto de los casos, 4 (3,25%), la vía biliar fue normal o no se reflejó ningún diagnóstico en el informe de la CPRE (Tabla 9).

Los episodios de pancreatitis aguda con sospecha de origen biliar fueron la siguiente indicación más frecuente de la CPRE. De los 107 pacientes con pancreatitis aguda biliar, en 45 (42,06%) pacientes se estableció el diagnóstico de estenosis benigna de la VBP y en 31 (28,97%) barro biliar. Los pacientes restantes presentaron coledocolitiasis en 18 (16,82%) casos, la vía biliar normal en 9 (8,41%) y en 3 casos no constaba ningún diagnóstico (2,80%) (Tabla 9).

La sospecha clínica de colangitis fue indicación de CPRE en 74 casos; de ellos 43 (58,11%) presentaban coledocolitiasis, 15 (20,27%) barro biliar, 12 (16,22%) estenosis benigna de VBP, 2 (2,70%) fuga o fístula biliar y 2 (2,70%) vía biliar normal (Tabla 9).

Las indicaciones menos comunes fueron: la presencia de colecistopancreatitis y la clínica sugestiva de cólico biliar complicado. En 27 pacientes con indicación de colecistopancreatitis, 10 (37,04%) fueron diagnosticados de coledocolitiasis y 6 (22,22%) de barro biliar, 6 (22,22%) con estenosis benigna de VBP y 5 (18,51%) con vía biliar normal. Los 24 pacientes a los que se les indicó CPRE por presentar sospecha de cólico biliar complicado fueron diagnosticados de la manera siguiente: 11 (45,83%) tenían coledocolitiasis, 8 (33,33%) barro biliar y 5 (20,84%) estenosis benigna de la VBP (Tabla 9).

Por sospecha de fistula biliar se indicó CPRE en 11 pacientes, de los cuales 4 (36,37%) fueron diagnosticados de coledocolitiasis, 3 (27,27%) de estenosis benigna de VBP y 3 (27,27%) de fuga biliar, sólo 1 (9,09%) presentaba vía biliar normal (Tabla 9).

Seis pacientes del grupo de edad por encima de 50 años se incluyeron en otros motivos para solicitar CPRE no especificados. De ellos 4 (66,67%) pacientes tuvieron estenosis benigna de VBP y en 2 (33,33%) no reflejaron ningún diagnóstico (Tabla 9).

4.5.2. Grupo de edad menor o igual a 50 años

La indicación más frecuente de la CPRE en este grupo de edad volvió a ser la colestasis analítica. De los 21 pacientes con colestasis, 9 (42,86%) fueron diagnosticados de coledocolitiasis, 2 (9,52%) de barro biliar, 8 (38,09%) de estenosis benigna de la VBP, otras patologías en 2 (9,52%) pacientes y ningún caso con fuga o fístula biliar (Tabla 9).

La segunda indicación en frecuencia fue la pancreatitis aguda biliar. De los 15 pacientes con indicación de pancreatitis aguda biliar; 6 (40%) mostraron estenosis benigna de la VBP, 3 (20%) barro biliar, 3 (20%) coledocolitiasis y vía biliar normal en 3 (20%) pacientes (Tabla 9).

En doce casos la indicación fue la sospecha de coledocolitiasis y los hallazgos fueron: 6 (50%) coledocolitiasis, 2 (16,67%) barro biliar, 3 (25%) estenosis benigna y 1 (8,33%) sin diagnóstico (Tabla 9).

Así mismo, de los 3 casos con indicación por colecistopancreatitis, 1 (33,33%) fue diagnosticado de coledocolitiasis, 1 (33,33%) de barro biliar y 1 (33,33%) de estenosis benigna de la VBP (Tabla 9).

Los 4 pacientes en los que se indicó CPRE por presentar clínica de cólico biliar complicado fueron diagnosticados de la manera siguiente: 1 (25%) de coledocolitiasis, 2 (50%) de vía biliar normal y 1 (25%) de estenosis benigna de la VBP (Tabla 9).

Por sospecha de fistula biliar se indicó CPRE en 3 pacientes, de los cuales 1 (33,33%) fue diagnosticado de coledocolitiasis, 1(33,33%) de fuga biliar, sólo 1(33,33%) presentaba vía biliar normal (Tabla 9).

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la indicación para la realización de la CPRE índice y el diagnóstico reflejado en el informe de la prueba en ambos grupos de edad con $p\text{-valor}=0.003$.

Tabla 9. Asociación entre indicación de CPRE índice y diagnóstico por grupos de edad.

Edad (años)		Diagnostico en la CPRE índice		
		Vía biliar normal N (%)	Coledocolitiasis N (%)	
≤50	INDICACIÓN CPRE índice	Coledocolitiasis	0 (0)	6 (50)
		Colecistopancreatitis	0 (0)	1 (33,33)
		Cólico biliar	2 (50)	1 (25)
		Pancreatitis biliar	2 (13,33)	3 (20)
		Colangitis	0 (0)	4 (66,67)
		Colestasis/ictericia	0 (0)	9 (42,86)
		Quiste hidatídico	0 (0)	0 (0)
		Fistula biliar	1 (33,33)	1 (33,33)
	Total	5 (7,57)	25 (37,88)	
>50	INDICACIÓN CPRE índice	No consta	0 (0)	0 (0)
		Coledocolitiasis	3 (2,44)	79 (64,23)
		Colecistopancreatitis	5 (18,52)	10 (37,04)
		Cólico biliar	0 (0)	11 (45,83)
		Pancreatitis biliar	9 (8,41)	18 (16,82)
		Colangitis	2 (2,70)	43 (58,11)
		Colestasis/ictericia	5 (3,67)	74 (54,41)
		Otras	0 (0)	0 (0)
		Fístula biliar	1 (9,09)	4 (36,37)
	Total	25 (4,90)	239 (46,82)	
Total	INDICACIÓN CPRE índice	No consta	0 (0)	0 (0)
		Coledocolitiasis	3 (2,22)	85 (62,96)
		Colecistopancreatitis	5 (16,67)	11 (36,67)
		Cólico biliar	2(7,14)	12 (42,87)
		Pancreatitis biliar	11 (9,02)	21 (17,21)
		Colangitis	2 (2,5)	47 (58,75)
		Colestasis/ictericia	5 (3,18)	83 (52,87)
		Otras	0 (0)	0 (0)
		Quiste hidatídico	0 (0)	0 (0)
		Fístula biliar	2 (14,27)	5 (35,71)
	Total	30 (5,21)	264 (45,84)	

*porcentajes calculados sobre el total de cada grupo de edad y del total de la cohorte.

					Total
Barro biliar N (%)	Estenosis benigna N (%)	No consta N (%)	Fuga Biliar N (%)	Fistula biliar N (%)	N (%)
2 (16,67)	3 (25)	1 (8,33)	0 (0)	0 (0)	12 (18,18)
1 (33,33)	1 (33,33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (4,54)
0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (6,06)
3 (20)	6 (40)	1 (6,67)	0 (0)	0 (0)	15 (22,73)
0 (0)	2 (33,33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (9,09)
2 (9,52)	8 (38,09)	2 (9,52)	0 (0)	0 (0)	21 (31,82)
0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,03)
0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,33)	0 (0)	3 (4,54)
8 (12,12)	23 (34,85)	4 (6,06)	1(1,52)	0 (0)	66 (11,46)
1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,39)
22 (17,89)	17 (13,82)	1 (0,81)	0 (0)	1 (0,81)	123 (24,12)
6 (22,22)	6 (22,22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	27 (5,29)
8 (33,33)	5 (20,84)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24 (4,71)
31 (28,97)	45 (42,06)	3 (2,80)	1 (0,94)	0 (0)	107 (20,98)
15 (20,27)	12 (16,22)	0 (0)	2 (2,70)	0 (0)	74 (14,51)
28 (20,59)	26 (19,12)	2 (1,47)	1 (0,07)	0 (0)	136 (26,67)
0 (0)	4 (66,67)	2 33,33)	0 (0)	0 (0)	6 (1,18)
0 (0)	3 (27,27)	0 (0)	3 (27,27)	0 (0)	11 (2,15)
111 (21,76)	119 (23,33)	8 (1,57)	7 (1,37)	1 (0,02)	510 (88,54)
1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,35)
24 (17,78)	20 (14,81)	2 (1,48)	0 (0)	1 (0,07)	135 (23,44)
7 (23,33)	7 (23,33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	30 (5,21)
8 (28,57)	6 (21,43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	28 (4,86)
34 (27,87)	51 (41,80)	4 (3,28)	1 (0,82)	0 (0)	122 (21,18)
15 (18,75)	14 (17,5)	0	2 2,5)	0 (0)	80 (13,89)
30 (19,11)	34 (21,65)	4 (2,55)	1 (0,64)	0 (0)	157 (27,26)
0 (0)	4 (66,67)	2 (33,33)	0 (0)	0 (0)	6 (1,04)
0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,35)
0 (0)	3 (21,43)	0 (0)	4 (28,57)	0 (0)	14 (2,43)
119 (20,68)	142 (24,65)	12 (2,01)	8 (1,39)	1 (0,02)	576 (100)

4.6. ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON CPRE REPETIDA SEGÚN SU EDAD EN LA CPRE INICIAL Y EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES

La repetición de la CPRE en la mayoría de los pacientes se debió a la aparición de un nuevo evento biliar, por lo que se realizó de forma inmediata. No obstante, en otra serie de casos, el procedimiento se repite como segunda revisión para descartar coledocolitiasis residual o para retirada de prótesis, sobre todo plásticas, insertadas inicialmente para asegurar el drenaje de la VBP o como tratamiento de patología menos frecuente como las fugas biliares.

En 141 pacientes se repitió la CPRE al menos 1 vez después de la CPRE índice. De ellos, 15 tenían edad menor o igual a 50 años; de estos pacientes sólo un caso precisó sucesivos estudios. Por otra parte, 126 pacientes tenían edad superior a 50 años; de ellos en 7 pacientes se repitió CPRE en varias ocasiones (Tabla 10).

Las CPRE sucesivas se realizaron para tratamiento de complicaciones en 94 (16.3%) ocasiones y en 47 (8.1%) casos por revisión de la vía biliar o retirada de prótesis.

Tabla 10: Repetición de CPRE en cohorte de pacientes según edad al diagnóstico de CPRE índice.

		CPRE sucesivas			Total	
		no	si	varias CPRE		
Edad (años)	≤50	Recuento	51	14	1	66
		% dentro de Edad>50	77,3%	21,2%	1,5%	100,0%
	>50	Recuento	384	119	7	510
		% dentro de Edad>50	75,3%	23,3%	1,4%	100,0%
Total	Recuento	435	133	8	576	
	% dentro de Edad>50	75,5%	23,1%	1,4%	100,0%	

Se registraron complicaciones biliares benignas después de la CPRE repetida en 32 pacientes (5,56%), con una asociación estadísticamente significativa de la repetición de la CPRE y el desarrollo de eventos biliares post-CPRE (p-valor =0.000) (Tabla 11).

Presentaron coledocolitiasis recidivante 20 (62,5%) pacientes, colangitis ascendente 15 (46,87%) casos y 3 (9,37%) pacientes con pancreatitis aguda de repetición. En cuanto a las complicaciones malignas: 1 (4,35%) caso tuvo neoplasia de páncreas y 1 (4,35%) neoplasia hepática (Tablas 12, 13 y 14).

Tabla 11. Frecuencia de complicaciones después de CPRE repetida.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	544	94,4	94,4	94,4
	Si	32	5,6	5,6	100,0
	Total	576	100,0	100,0	
Medidas simétricas					
				Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia			,390	,000
N de casos válidos				576	

Se encontró evidencia estadística de asociación entre las patologías coledocolitiasis, colangitis y pancreatitis aguda con las CPRE repetidas con p -valor $<0,001$.

Tabla 12. Casos con coledocolitiasis recidivante después de CPRE repetida.

		Complicaciones post-CPRE repetida		Total N (%)
		No N (%)	Si N (%)	
coledocolitiasis post-CPRE	No	494 (90,81)	12 (37,5)	506 (87,85)
	Si, 1 episodio	49 (9,01)	6 (18,75)	55 (9,55)
	Si, más de 2 episodios	1(0,18)	14 (43,75)	15 (2,6)
Total		544 (94,44)	32 (5,56)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Medidas simétricas					
				Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia			,537	,000
N de casos válidos				576	

Tabla 13. Casos con colangitis ascendente después de CPRE repetida.

		Complicaciones post-CPRE repetida		Total N (%)
		No	Si	
		N (%)	N (%)	
Colangitis post-CPRE	no	531 (97,61)	17 (53,13)	548 (95,14)
	Si, 1 episodio	11 (2,02)	9 (28,12)	20 (3,47)
	Si, más de 2 episodios	2 (0,37)	6 (18,75)	8 (1,39)
Total		544 (94,44)	32 (5,56)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Medidas simétricas		Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coeficiente de contingencia	0,441	0,001
N de casos válidos		576	

Tabla 14. Casos con pancreatitis aguda de repetición después de CPRE repetida

		Complicaciones post-CPRE repetida		Total N (%)
		No	Si	
		N (%)	N (%)	
Pancreatitis aguda post-CPRE	No	539 (99,08)	29 (90,63)	568 (98,61)
	Si, 1 episodio	5 (0,92)	1 (3,12)	6 (1,04)
	Si, más de 1 episodio	0 (0)	2 (6,25)	2 (0,35)
Total		544 (94,44)	32 (5,56)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Medidas simétricas		Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coeficiente de contingencia	,241	,000
N de casos válidos		576	

4.7. ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES CLÍNICAS Y VARIABLES ASOCIADAS AL PROCEDIMIENTO CON LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

En este apartado analizamos los eventos biliares desarrollados a largo plazo comparándolos con el diagnóstico inicial en la CPRE.

4.7.1. Coledocolitiasis recidivante

Se encontraron 69 (11,96%) casos de coledocolitiasis recidivante después de la CPRE índice: 54 (9,36%) con 1 episodio y 15 (2,6%) con varios (Tabla 15).

Un número significativamente mayor de pacientes a los que se realizó CPRE por encima de 50 años presentó coledocolitiasis a largo plazo (64) frente a los menores de 50 años (5), con p valor < 0,05 (Tabla 15).

De los 262 pacientes diagnosticados de coledocolitiasis en la CPRE índice, 39 (14,88%) tuvieron recidiva de coledocolitiasis a partir de sexto mes de CPRE. De estos pacientes con diagnóstico de coledocolitiasis: 17 (6,49%) desarrollaron colangitis y 7 (2,67%) pacientes pancreatitis aguda de repetición (Tabla 15).

De los 314 pacientes con diagnóstico inicial distinto de coledocolitiasis en la CPRE índice, 30 (9,55%) presentaron episodios de coledocolitiasis recidivante a largo plazo (Tabla 15).

Se encontró relación estadísticamente significativa para el desarrollo a largo plazo de coledocolitiasis tras una CPRE con EE en las siguientes variables: repetición de CPRE, cirugía biliar previa, colecistectomía, colocación de prótesis, toma de citología y derivación de la vía biliar al tubo digestivo con USE.

4.7.1.1. Repetición de CPRE y coledocolitiasis recidivante

En la cohorte objeto del estudio, los pacientes en los que fue preciso realizar sucesivos procedimientos de CPRE, en una o más ocasiones, tuvieron más episodios de coledocolitiasis a largo plazo, con evidencia estadística de asociación entre esas variables con $p\text{-valor}=0,001$.

Un total de 68 pacientes (48,22%) de los 141 con CPRE repetidas desarrollaron coledocolitiasis, 64 con 1 solo procedimiento y 4 con varios. De ellos, 15 (2,6%) pacientes presentaron múltiples episodios de coledocolitiasis. Por lo tanto, los datos recogidos muestran que la repetición de la CPRE con objeto terapéutico se asocia, con valor estadísticamente significativo, a la aparición de episodios de coledocolitiasis (Tabla 16).

Tabla 15. Coledocolitiasis recidivante tras la CPRE índice

Edad (años)	Diagnóstico coledocolitiasis		Total N (%)	Coledocolitiasis recidivante Total			
	No N (%)	Si N (%)		No N (%)	Sí, 1 episodio N (%)	Sí, más de 2 episodios N (%)	N (%)
≤50	41 (13,06)	25 (9,54)	66 (11,46)	61 (12,03)	3 (5,56)	2 (13,33)	66 (11,46)
>50	273 (86,94)	237 (90,46)	510 (88,54)	446 (89,97)	51 (94,44)	13 (86,67)	510 (88,54)
Total	314 (54,51)	262 (45,49)	576 (100)	507 (88,04)	54 (9,36)	15 (2,60)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Tabla 16. Repetición de la CPRE y asociación con coledocolitiasis.

		si se realizaron más CPRE posteriormente			Total N (%)
		No N (%)	Si N (%)	varias CPRE N (%)	
Coledocolitiasis post-CPRE	No	434 (99,78)	69 (51,88)	4 (50)	506 (87,85)
	Si, 1 episodio	1 (0,02)	52 (39,10)	1 (12,5)	54 (9,55)
	Si, más de 2 episodios	0 (0)	12 (9,02)	3 (37,5)	15 (2,60)
Total		435 (75,52)	133 (23,09)	8 (1,39)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	232,675 ^a	2	,000
Razón de verosimilitud	212,791	2	,000
Asociación lineal por lineal	219,536	1	,000
N de casos válidos	576		

a. 1 casillas (16,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,96.

4.7.1.2. Cirugía biliar previa a la CPRE índice y coledocolitiasis recidivante

Los pacientes que tenían como antecedente cirugía biliar previa (con modificación del drenaje del árbol biliar al tubo digestivo) tuvieron más episodios de coledocolitiasis recidivante después de haberse realizado la CPRE, con evidencia estadística de asociación entre esas variables con p -valor=0,000.

De los 49 pacientes de la cohorte con dicho antecedente, 12 (24,49%) tuvieron coledocolitiasis a largo plazo, 7 pacientes con 1 episodio y 5 con múltiples episodios (Tabla 17).

Esto permite inferir que la cirugía con modificación de la anatomía habitual del confluente biliopancreático pueden desarrollar coledocolitiasis con mayor frecuencia que aquellos que no la tienen, siendo un factor determinante para su desencadenamiento.

Tabla 17. Asociación entre cirugía biliar previa y coledocolitiasis.

		Cirugía biliar previa		Total N (%)
		No	Si	
		N (%)	N (%)	
Coledocolitiasis post-CPRE	No	470 (89,18)	37 (75,51)	507 (88,02)
	Sí, 1 episodio	48 (9,11)	7 (14,29)	55 (9,55)
	Sí, más de 2 episodios	9 (1,71)	5 (10,20)	14 (2,43)
Total		527 (91,49)	49 (8,51)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

		Medidas simétricas			
		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	0,187			0
Intervalo por intervalo	R de Pearson	0,17	0,063	4,131	,000c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	0,138	0,056	3,334	,001c
N de casos válidos		576			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

4.7.1.3. Antecedente de colecistectomía antes o después de la CPRE índice y coledocolitiasis recidivante

Un total de 438 pacientes de nuestra cohorte fueron colecistectomizados; de los cuales 50 (11,42%) pacientes desarrollaron 1 episodio de coledocolitiasis y 14 (3,19%) pacientes 2 o más episodios.

Al separar los colecistectomizados antes de la CPRE índice y después de la misma, se encuentra que de los 438 colecistectomizados (135 pre-CPRE y 303 pacientes post-CPRE), 63 pacientes (14,38%) presentaron episodios de coledocolitiasis a largo plazo: 27 (20%) colecistectomizados antes de la CPRE, de ellos 21 con 1 episodio y 6 con más de 2 episodios y 36 (11,88%) post-CPRE índice, 29 con 1 episodio y 7 con más de dos episodios (Tabla 18).

Tabla 18. Asociación entre colecistectomizados en total y coledocolitiasis recidivante.

		Colecistectomía		Total N (%)
		No N (%)	Si N (%)	
Coledocolitiasis post-CPRE	No	132 (95,66)	375	507 (88,02)
	Sí, 1 episodio	5 (3,62)	50	55 (9,55)
	Sí, más de 2 episodios	1 (0,72)	13	14 (2,43)
Total		138 (23,96)	438 (76,04)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

		Medidas simétricas			
		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coficiente de contingencia	,135			,001
Intervalo por intervalo	R de Pearson	,137	,047	3,305	,001 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	,137	,047	3,305	,001 ^c
N de casos válidos		576			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

Se encontraron evidencias estadísticas de asociación entre los colecistectomizados en total (antes y después de la CPRE índice) y el desarrollo posterior de coledocolitiasis a largo plazo, con p valor 0.047, así mismo también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes colecistectomizados antes de la CPRE índice y la a aparición de coledocolitiasis a largo plazo, con p-valor = 0.006 (Tablas 18 y 19).

Tabla 19. Asociación entre colecistectomía antes o después de la CPRE índice y la presencia de coledocolitiasis a largo plazo.

		Colecistectomía			Total N (%)
		No	Pre-CPRE	Post-CPRE	
		N (%)	N (%)	N (%)	
Coledocolitiasis post- CPRE	No	132 (95,66)	108 (80)	277 (91,42)	507 (88,02)
	Sí, 1 episodio	5 (3,62)	21 (15,56)	29 (9,57)	55 (9,55)
	Sí, más de 2 episodios	1 (0,72)	6 (4,44)	7 (2,31)	14 (2,43)
Total		138 (23,96)	135 (23,44)	303 (52,60)	576 (100)

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,192^a	2	,006
Razón de verosimilitud	9,241	2	,010
Asociación lineal por lineal	9,287	1	,002
N de casos válidos	576		

a. 1 casillas (16,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,52.

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

4.7.1.4. Colocación de prótesis biliar en la CPRE índice y coledocolitiasis recidivante

En los pacientes a los que se le colocaron prótesis plástica o metálica en la CPRE índice se registraron episodios de coledocolitiasis posteriores en 23 de ellos (26,13%), con evidencia estadística de asociación entre esas variables con $p\text{-valor}=0,000$.

Diecinueve pacientes (23,47%) desarrollaron coledocolitiasis repetida después de CPRE al colocarles prótesis plástica. Cuatro pacientes de los 7 pacientes (57,13%) a los que se instauró prótesis metálica en la CPRE índice presentaron coledocolitiasis en su evolución. Esto sugiere que la colocación de prótesis biliar está asociada con la aparición de esta patología (Tabla 20).

Tabla 20. Asociación entre colocación de prótesis biliar y coledocolitiasis

		Colocación de prótesis en la CPRE			Total N (%)
		No N (%)	Prótesis plástica N (%)	Prótesis metálica N (%)	
Coledocolitiasis post-CPRE	No	442 (90,56)	62 (76,55)	3 (42,87)	507 (88,02)
	Sí, 1 episodio	40 (8,21)	12 (14,81)	3 (42,87)	55 (9,55)
	Sí, más de 2 episodios	6 (1,23)	7 (8,64)	1 (14,26)	14 (2,43)
Total		488 (84,72)	81 (14,06)	7 (1,22)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

		Medidas simétricas			
		Valor	Error estandarizado asintótico	T aproximada	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	,248			,000
Intervalo por intervalo	R de Pearson	,242	,058	5,957	,000 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	,204	,054	4,979	,000 ^c
N de casos válidos		572			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

4.7.1.5. Toma de citología en la CPRE índice y coledocolitiasis recidivante

Los resultados indican que el 50% (n= 10) de los pacientes a los que se tomó muestra citológica en la CPRE índice tienen episodios repetidos de coledocolitiasis después de haberse realizado la CPRE con EE; 7 con 1 episodio y 3 con múltiples, con evidencia estadística de asociación entre esas variables con p-valor=0,000 (Tabla 21).

Tabla 21. Asociación entre la toma de citología en CPRE y aparición de coledocolitiasis.

		Citología en la CPRE		Total N (%)
		No N (%)	Si N (%)	
Coledocolitiasis post-CPRE	no	497 (89,39)	10 (50)	507 (88,02)
	Si, 1 episodio	50 (8,99)	7 (35)	57 (9,90)
	Si, más de 2 episodios	9 (1,62)	3 (15)	12 (2,08)
Total		556 (96,57)	20 (3,47)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

		Medidas simétricas			
		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coficiente de contingencia	,217			,000
Intervalo por intervalo	R de Pearson	,222	,066	5,457	,000 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	,222	,066	5,457	,000 ^c
N de casos válidos		576			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

4.7.1.6. Dilatación de vía biliar y coledocolitiasis recidivante

La dilatación de la vía biliar, en las pruebas de imagen previas a la CPRE índice o en la misma exploración, se asoció a nuevos episodios de coledocolitiasis post-CPRE en un 16,6% (n=55: 45 con un episodio y 10 varios), con evidencia estadística de asociación entre esas variables con p-valor=0,010 (Tabla 22).

Tabla 22. Asociación entre dilatación de la vía biliar y aparición de coledocolitiasis

		Dilatación de la Vía biliar		Total N (%)
		No N (%)	Si N (%)	
Coledocolitiasis post-CPRE	No	230 (94,26)	277 (83,43)	507 (88,02)
	Sí, 1 episodio	10 (4,10)	45 (13,55)	55 (9,55)
	Sí, más de 2 episodios	4 (1,64)	10 (3,01)	14 (2,43)
Total		244 (42,36)	332 (57,64)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Medidas simétricas			
		Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	,161	,000
N de casos válidos		576	

4.7.1.7. Derivación de la vía biliar al tubo digestivo en la CPRE índice y coledocolitiasis recidivante

Los datos registrados muestran que a los pacientes donde fue necesario el acceso a la vía biliar desde el tubo digestivo mediante USE tras fallo o dificultad de canulación en la CPRE índice, presentaron episodios recurrentes de coledocolitiasis en un 60% (3 casos), con evidencia estadística de asociación entre esas variables con $p\text{-valor}=0,000$ (Tabla 23).

Tabla 23. Asociación entre derivación de la vía biliar al tubo digestivo y aparición de coledocolitiasis.

		Derivación VB en la CPRE		Total N (%)
		No N (%)	Sí N (%)	
Coledocolitiasis post-CPRE	No	502(88,38)	5 (62,5)	507 (88,02)
	Si	66 (11,62)	3 (37,5)	69 (23,21)
Total		568 (98,61)	8 (1,39)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Medidas simétricas					
		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	,095			,031
Intervalo por intervalo	R de Pearson	,095	,066	2,157	,031 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	,095	,066	2,157	,031 ^c
N de casos válidos		511			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

4.7.2. Colangitis ascendente

Del total de nuestra cohorte de 576 pacientes, 28 (4,86%) desarrollaron colangitis ascendente de repetición (20 con un episodio y 8 con múltiples) al menos 6 meses después de CPRE índice. La colangitis ascendente se trata de un diagnóstico clínico, no endoscópico, de tal forma que no se pudieron realizar comparaciones entre el diagnóstico alcanzado en la CPRE y la aparición de complicaciones a largo plazo (Tabla 24).

Entre las variables asociadas al desarrollo de colangitis ascendente se incluyeron: toma de citología, derivación endoscópica de la vía biliar, colocación de prótesis, cirugía biliar y colecistectomía. Encontrándose asociación entre esas variables y la aparición de colangitis ascendente con $p < 0.026$.

Tabla 24. Colangitis ascendente después de la CPRE inicial.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	548	95,1	95,1	95,1
	Sí, 1 episodio	20	3,5	3,5	98,6
	Sí, más de 2 episodios	8	1,4	1,4	100,0
	Total	576	100,0	100,0	

4.7.2.1. Repetición de la CPRE y colangitis ascendente

En nuestra cohorte, un total de 26 pacientes de a los que se realizaron CPRE repetidas presentaron episodios de colangitis (18,44%), con evidencia estadística de asociación entre esas variables con p -valor= 0,00. Esto nos hace inferir que la repetición de la CPRE es un factor desencadenante de posteriores episodios de colangitis ascendente sine materia (Tabla 25).

Tabla 25. Asociación entre repetición de CPRE y el desarrollo de colangitis ascendente a largo plazo.

		CPRE repetidas			Total N (%)
		No N (%)	Sí, 1 CPRE N (%)	Sí, varias CPRE N (%)	
Colangitis post-CPRE	No	433 (99,54)	111 (83,46)	4 (50)	548 95,14)
	Sí, 1 episodio	1 (0,23)	17 (12,79)	2 (25)	20 (3,47)
	Sí, más de 2 episodios	1 (0,23)	2 (1,50)	2 (25)	8 (1,39)
Total		435 (75,52)	133 (23,09)	8 (1,39)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Medidas simétricas			
		Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	,390	,000
N de casos válidos		576	

4.7.2.2. Colectomía y colangitis ascendente

Entre los 438 pacientes colecistectomizados en nuestra cohorte se registraron 22 (5,02%) episodios de colangitis ascendente a largo plazo, de los cuales 11 (8,15%) se produjeron en pacientes colecistectomizados antes de CPRE (15 con 1 episodio, 7 con 2 o más episodios) con evidencia estadística de asociación entre esas variables con p -valor=0,020. Por lo tanto, los datos registrados sugieren que la colecistectomía previa a la CPRE no evita el desarrollo de nuevos episodios de colangitis de forma absoluta (Tabla 26).

Contrariamente, los resultados registrados en pacientes colecistectomizados después de la CPRE índice muestran un comportamiento diferente, con evidencia estadística de no asociación entre esas variables con p -valor= 0,222. Esto nos hace inferir que la colecistectomía post-CPRE no se comporta como factor asociado a una mayor incidencia de colangitis a largo plazo (Tabla 26).

4.7.2.3. Cirugía biliar previa a la CPRE índice y colangitis ascendente

Dentro de los 49 pacientes con historia de cirugía modificadora de la anatomía habitual del árbol biliar previa a la CPRE, 5 (10,20%) desarrollaron episodios de colangitis ascendente a largo plazo (1 paciente con 1 episodio, 4 con 2 episodios o más) con evidencia estadística de asociación entre esas variables con p-valor=0,000 (Tabla 27).

Tabla 26. Asociación entre la realización de colecistectomía y el desarrollo de colangitis ascendente a largo plazo.

		Colecistectomía			Total N (%)
		No N (%)	Sí, pre-CPRE N (%)	Sí, post-CPRE N (%)	
Colangitis post-CPRE	No	132 (95,65)	124 (91,85)	292 (96,37)	548 (95,14)
	Sí, 1 episodio	5 (3,62)	6 (4,44)	9 (2,97)	20 (3,47)
	Sí, más de 2 episodios	1 (0,73)	5 (3,70)	2 (0,66)	8 (1,39)
Total		138 (23,96)	135 (23,44)	303 (52,60)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Colecistectomía antes de la CPRE índice		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Nominal por nominal	Coefficiente de contingencia	0,116			0,02
Intervalo por intervalo	R de Pearson	0,111	0,05	2.666	,008c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	0,093	0,049	2.239	,026c
N de casos válidos		575			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

Tabla 27. Asociación entre cirugía biliar previa y desarrollo de colangitis ascendente a largo plazo.

		Cirugía biliar previa		Total N (%)
		No N (%)	Sí N (%)	
Colangitis post-CPRE	No	505 (95,83)	44 (89,80)	549 (95,31)
	Sí, 1 episodio	18 (3,41)	1 (2,04)	19 (3,30)
	Sí, más de 2 episodios	4 (0,76)	4 (8,16)	8 (1,39)
Total		527 (91,49)	49 (8,51)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Medidas simétricas					
		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Nominal por nominal	Coefficiente de contingencia	,175			,000
Intervalo por intervalo	R de Pearson	,129	,071	3,103	,002 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	,083	,058	1,992	,047 ^c
N de casos válidos		575			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

4.7.2.4. Derivación endoscópica de la vía biliar al tubo digestivo en la CPRE índice y colangitis ascendente

Los pacientes en los que hubo que realizar una derivación endoscópica de la vía biliar al tubo digestivo por USE presentaron 5 (50%) episodios de colangitis a partir del sexto mes post-CPRE (3 con 1 episodio y 2 con 2 o más episodios), con evidencia estadística de asociación entre esas variables con p-valor=0,000 (Tabla 28).

Tabla 28. Asociación entre derivación endoscópica de la vía biliar y desarrollo de colangitis ascendente a largo plazo

		Derivación endoscópica VB		Total N (%)
		No N (%)	Sí N (%)	
Colangitis post-CPRE	No	545 (96,29)	5 (50)	550 (95,47)
	Sí, 1 episodio	16 (2,83)	3 (30)	19 (3,30)
	Sí, más de 2 episodios	5 (0,88)	2 (20)	7 (1,23)
Total		566 (98,26)	10 (1,74)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Medidas simétricas					
		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Nominal por nominal	Coefficiente de contingencia	,292			,000
Intervalo por intervalo	R de Pearson	,305	,113	7,665	,000 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	,293	,103	7,329	,000 ^c
N de casos válidos		574			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

4.7.2.5. Colocación de prótesis en CPRE índice y colangitis ascendente

La colocación de prótesis metálica o plástica durante la CPRE se asoció al desarrollo de 12 (12,77%) episodios de colangitis post-CPRE (7 con 1 episodio, 5 pacientes con 2 o más), con evidencia estadística de asociación entre esas variables con $p\text{-valor}=0,000$ (Tabla 29).

Tabla 29. Asociación entre colocación de prótesis en la vía biliar y desarrollo de colangitis ascendente a largo plazo

		Colocación de prótesis		Total N (%)
		No N (%)	Sí N (%)	
Colangitis post-CPRE	No	467 (96,88)	82 (87,23)	549 (95,31)
	Sí, 1 episodio	12 (2,49)	7 (7,45)	19 (3,30)
	Sí, más de 2 episodios	3 (0,63)	5 (5,32)	8 (1,39)
Total		482 (83,68)	94 (16,32)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Medidas simétricas					
		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Nominal por nominal	Coefficiente de contingencia	,179			,000
Intervalo por intervalo	R de Pearson	,182	,057	4,429	,000 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	,170	,057	4,132	,000 ^c
N de casos válidos		575			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

4.7.2.6. Toma de citología en CPRE índice y colangitis ascendente

Los resultados indican que a los 20 pacientes que se les tomo muestra de citología durante la CPRE presentaron 5 (25%) episodios de colangitis después post-CPRE (3 pacientes con 1 episodio, 2 con 2 o más episodios), con evidencia estadística de asociación entre esas variables con p-valor=0,000. (Tabla 30)

Tabla 30. Asociación entre la citología de la vía biliar y el desarrollo de colangitis ascendente a largo plazo.

		Citología en la CPRE		Total N (%)
		No N (%)	Sí N (%)	
Colangitis post-CPRE	No	534 (96,04)	15 (75)	549 (95,31)
	Sí, 1 episodio	16 (2,88)	3 (15)	19 (3,30)
	Sí, más de 2 episodios	6 (1,08)	2 (10)	8 (1,39)
Total		556 (96,53)	20 (3,47)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Medidas simétricas					
		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Nominal por nominal	Coefficiente de contingencia	,186			,000
Intervalo por intervalo	R de Pearson	,188	,088	4,589	,000 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	,183	,083	4,462	,000 ^c
N de casos válidos		575			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

4.7.3. Pancreatitis aguda de repetición

Del total de la cohorte de 576 pacientes, sólo 8 (1,39%) pacientes presentaron episodios pancreatitis aguda a largo plazo después de la CPRE índice. De ellos, 6 (1,04%) con 1 episodio y 2 (0,35%) con más de 1 episodio. (Tabla 31)

Tabla 31. Casos de pancreatitis aguda después de la CPRE índice.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	568	98,61	98,61	98,61
Sí, 1 episodio	6	1,04	1,04	99,71
Sí, más de 2 episodios	2	0,35	0,35	100
Total	576	100	100	

Los resultados indican que existe asociación entre la variable pancreatitis aguda después de la CPRE y presencia de pancreatitis crónica, coledocolitiasis y colangitis después de la CPRE en los pacientes, con p valor < 0.004. Sin embargo, la colocación de prótesis y derivación endoscópica en CPRE no obtuvieron resultados estadísticamente significativos en el desarrollo de pancreatitis aguda a largo plazo tras la CPRE índice. (Tabla 32)

Tabla 32. Variables asociadas a la aparición de pancreatitis aguda después de la CPRE índice.

		PA postCPRE_sino	
Rho de Spearman	Pancreatitis crónica	Coefficiente de correlación	,207**
		Sig. (bilateral)	,000
		N	576
	Derivación endoscópica	Coefficiente de correlación	,120**
		Sig. (bilateral)	,004
		N	576
	Colecistectomía pre CPRE	Coefficiente de correlación	,040
		Sig. (bilateral)	,035
		N	576
	Colocación de prótesis	Coefficiente de correlación	,285**
		Sig. (bilateral)	,000
		N	576
	Colangitis después de la CPRE	Coefficiente de correlación	,179**
		Sig. (bilateral)	,000
N		576	
Coledocolitiasis después de la CPRE	Coefficiente de correlación	,222**	
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	576	

4.7.3.1. Repetición de CPRE y pancreatitis aguda

Seis pacientes (4,25%) con CPRE repetida (5, 1 vez y 1 varias veces) desarrollaron episodios de pancreatitis aguda a largo plazo: 4 con 1 episodio y 2 con más de 2. Se encontró evidencia estadística de asociación entre presencia de pancreatitis aguda y repetición de CPRE con p -valor = 0.000. (Tabla 33)

Tabla 33. Asociación entre repetición de CPRE y desarrollo de pancreatitis aguda a largo plazo.

		Repetición CPRE			Total N (%)
		No N (%)	Sí, 1 CPRE N (%)	Sí, varias CPRE N (%)	
PA post-CPRE	No	433 (99,54)	128 (96,24)	7 (87,5)	568 (98,61)
	Sí, 1 episodio	2 (0,46)	3 (2,26)	1 (12,5)	6 (1,04)
	Sí, más de 2 episodios	0 (0)	2 (1,50)	0 (0)	2 (0,35)
Total		435 (75,52)	133 (23,09)	8 (1,39)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Medidas simétricas			
		Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	,184	,000
N de casos válidos		576	

4.7.3.2. Colectomía y pancreatitis aguda

Los resultados indican que los pacientes colectomizados pre-CPRE tuvieron n 3 (2,22%) episodios de pancreatitis post-CPRE, con evidencia estadística de asociación entre esas variables con p-valor=0,035. (tabla 34)

Entre los 303 pacientes colectomizados después de la CPRE se contabilizaron 4 casos (1.32%) de pancreatitis aguda sin evidencia de asociación entre las 2 variables.

A la vista de estos resultados podemos afirmar que la realización de colectomía en nuestros pacientes, y la cirugía después de la CPRE no resultó estadísticamente significativo en su asociación con el desarrollo de pancreatitis aguda a largo plazo después de la CPRE índice (Tabla 34). Solo estar colectomizado antes de la primera CPRE se relacionó con la presencia de pancreatitis aguda de repetición (Tabla 34).

Tabla 34. Asociación entre realización de colectomía y desarrollo de pancreatitis aguda a largo plazo.

		Colectomía pre-CPRE		Total N (%)
		No N (%)	Sí N (%)	
PA post-CPRE	No	436 (98,87)	132 (97,78)	568 (98,61)
	Sí, 1 episodio	5 (1,13)	1 (0,74)	6 (1,04)
	Sí, más de 2 episodios	0 (0)	2 (1,48)	2 (0,35)
Total		441 (76,56)	135 (23,44)	576 (100)

* Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

		Pancreatitis aguda post- CPRE			Total
		No	1 episodio	> 1 episodio	
Colectomía pre-CPRE	no	436	5	0	441
	si	132	1	2	135
Total		568	6	2	576

Medidas simétricas					
		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coficiente de contingencia	,107			,035
Intervalo por intervalo	R de Pearson	,070	,050	1,688	,092 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	,040	,048	,959	,338 ^c
N de casos válidos		576			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

4.7.4. Colecistitis aguda

En la cohorte objeto del estudio se registraron 27 casos (4.67%) de colecistitis aguda después de la CPRE índice; se trata de una complicación derivada de la presencia de colelitiasis, por lo tanto, no se puede considerar como tal complicación de la CPRE con EE. No obstante, se ha recogido su incidencia en el grupo de pacientes que fueron colecistectomizados debido a que, en muchos casos, el motivo de la colecistectomía fue el desarrollo de colecistitis aguda y no el evento biliar que indicaba la realización de una CPRE (Tabla 35).

Los resultados indican que existe asociación entre los pacientes colecistectomizados post CPRE y presencia de colecistitis post CPRE con p-valor=0.000. Hecho que es obvio si tenemos en cuenta que la colecistectomía fue el tratamiento de elección para la inmensa mayoría de pacientes que presentaban colecistitis aguda después de la CPRE índice (25 de 27 pacientes) (Tabla 35).

Tabla 35. Colecistitis aguda y colecistectomía después de la CPRE

		Colecistectomía post-CPRE		Total N (%)
		No N (%)	Sí N (%)	
Colecistitis después de la CPRE	No	271 (99,27)	278 (91,75)	549 (95,31)
	Sí	2 (0,73)	25 (8,25)	27 (4,67)
Total		273 (47,40)	303 (52,60)	576 (100)

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

Medidas simétricas		
	Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal Coeficiente de contingencia	,175	,000
N de casos válidos	576	

También encontramos relación entre la repetición de CPRE y la aparición de colecistitis aguda. Del total de pacientes, 549 no presentaron colecistitis aguda y 27 (4.67%) sí después de CPRE índice. De ellos, 12 (23.10%) episodios en pacientes que recibieron varias CPREs en el seguimiento. Se confirmó la evidencia estadística de asociación entre esas variables con p-valor= 0,017 (Tabla 36).

Los pacientes se intervinieron de media a los 9,55 meses (DE 23,42) de haber presentado el episodio de colecistitis aguda con un rango entre 0 y 216 meses. El 70 % de las intervenciones tuvo lugar los primeros 5 meses tras el evento de colecistitis aguda.

Tabla 36. Colecistitis aguda y repetición de la CPRE

		Si se realizaron más CPRE posteriormente			Total
		No	Si	Varias CPRE	
Si hubo Colecistitis postCPRE	No	420	121	8	549
		76,5%	22,0%	1,5%	100,0%
	Si	15	12	0	27
		55,6%	44,4%	0,0%	100,0%
Total		435	133	8	576
		75,5%	23,1%	1,4%	100,0%

*Porcentaje calculado sobre el total de cada columna

4.7.5. Complicaciones malignas

En lo que se refiere a la incidencia de neoplasias del área hepatobiliopancreática desarrollados después de la realización de la CPRE índice, solo se incluyeron pacientes con diagnóstico posterior a dos años tras la CPRE inicial.

Debido a la baja prevalencia de estos tumores en la población general y los pocos casos encontrados en nuestro estudio por el tamaño muestral, no se pueden llegar a conclusiones firmes en base a los resultados estadísticos.

4.7.5.1. Colangiocarcinoma

A largo plazo se estableció el diagnóstico de colangiocarcinoma en un solo caso en el que la indicación de la CPRE índice fue colecistopancreatitis con la confirmación endoscópica de coledocolitiasis. Se trataba de una paciente mujer de 75 años con antecedentes personales de diabetes, HTA y obesidad.

No presentó episodios de pancreatitis aguda de repetición, de colangitis ascendente, de coledocolitiasis recidivante, ni colecistitis a largo plazo. No tenía cirugía biliar previa ni colecistectomía antes ni después de la CPRE. El estudio demostró la existencia de dilatación de la vía biliar. En la CPRE índice se le colocó una prótesis biliar y se realizó toma de citología.

El tiempo de complicación desde la CPRE índice hasta el diagnóstico de colangiocarcinoma fue de 57 meses, con un tiempo total de seguimiento del paciente de 61 meses.

No se encontraron evidencias estadísticas de asociación entre su complicación maligna y las variables mencionadas con $p\text{-valor} > 0.343$.

Su motivo de finalización del estudio fue exitus debido al colangiocarcinoma.

4.7.5.2. Neoplasia pancreática

Cuatro casos de la cohorte estudiada se diagnosticaron posteriormente de neoplasia de páncreas.

La edad de los pacientes cuando se hizo la CPRE índice fue de 54, 55, 73 y 79 años. Entre las comorbilidades asociadas: el caso número 1 tenía hepatopatía, el caso 2 diabetes, HTA y pancreatitis crónica relacionada por el consumo excesivo de tabaco y alcohol, el caso 3 HTA y el caso 4, presentaba HTA y obesidad.

La indicación para realizar CPRE inicial fue coledocolitiasis en 2 pacientes y pancreatitis aguda biliar en los otros 2, alcanzando diagnóstico en la CPRE de coledocolitiasis en 3 casos y estenosis benigna de la VBP en el último.

Los 4 pacientes presentaban dilatación de la vía biliar en las pruebas de imagen o CPRE índice. En uno de ellos hubo que hacer derivación de la vía biliar desde el tubo digestivo por USE y en otro caso fue preciso la colocación de prótesis plástica en la vía biliar tras toma de muestra para citología.

Tres de los pacientes fueron colecistectomizados, 2 de ellos antes de la CPRE índice. Ninguno tenía como antecedente cirugía derivativa del árbol biliar.

Además de la neoplasia pancreática, un paciente desarrolló en el tiempo de evolución colangitis ascendente y coledocolitiasis. Fue preciso realizar nueva CPRE en 3 de los 4 casos.

El tiempo de evolución hasta el diagnóstico de la neoplasia fue de 137, 226, 125 y 28 meses respectivamente tras la CPRE índice. Tuvieron un tiempo de seguimiento de 262, 209, 132 y 34 meses. El motivo de finalización del estudio fue: exitus en 2 casos y pérdida de seguimiento en 1. El cuarto paciente continua vivo en el momento de conclusión del estudio.

No se encontraron evidencias estadísticas de asociación entre la patología neoplásica y las restantes variables con $p\text{-valor} > 0,143$

4.7.5.3. Hepatocarcinoma

Dos pacientes fueron diagnosticados de hepatocarcinoma mediante pruebas de imagen, pero sin confirmación histológica en ninguno de los casos.

La edad de los pacientes cuando se realizó CPRE índice era de 76 y 83 años. El caso 1 contaba con antecedente de hepatopatía crónica no alcohólica, diabetes e HTA. Y el caso 2 diabetes, HTA y obesidad, sin hepatopatía crónica previamente documentada.

La indicación de la CPRE índice en ambos casos fue la colestasis analítica, con diagnóstico de estenosis biliar de la VBP en uno y coledocolitiasis en el otro.

Ninguno se había sometido a cirugía derivativa de la vía biliar. No hubo que realizar derivación de la vía biliar por USE en ninguno. Se requirió colocación de prótesis plástica y citología en uno de ellos. Solo uno mostraba dilatación de la vía biliar.

Los dos pacientes fueron colecistectomizados después de la primera CPRE. Solo 1 de ellos precisó repetición de la CPRE por el desarrollo de coledocolitiasis recidivante a los 12 meses de la CPRE inicial.

El tiempo hasta desarrollo del carcinoma hepático fue de 31 y 43 meses, con un tiempo de seguimiento total de 120 y 54 meses respectivamente. Ninguno de los 2 pacientes completó el tiempo hasta la conclusión del estudio, uno por exitus y el otro por pérdida de seguimiento.

Se encontró evidencia estadística de asociación entre la presencia de hepatocarcinoma y colecistectomía después de la CPRE con $p=0.03$.

4.7.5.4. Ampuloma

Se registró un caso de ampuloma en una mujer de 71 años con comorbilidades asociadas de HTA y neoplasia previa no biliopancreática.

La indicación para CPRE inicial fue estenosis benigna de la VBP y diagnóstico concordante con la indicación. Se confirmó la existencia de dilatación de la vía biliar en CPRE índice. No tenía cirugía previa, ni se realizó colecistectomía. Tampoco se colocó prótesis biliar ni precisó toma de muestra para citología. No presentó ninguna complicación benigna a largo plazo. El diagnóstico de ampuloma se documentó 27 meses después de la primera CPRE con un tiempo de seguimiento de 41 meses. Finalizó el estudio antes de la conclusión de éste por pérdida de seguimiento.

No se encontró asociación estadística de la complicación maligna con ninguna de las variables del estudio p valor $> 0,24$.

4.8. ESTUDIO DEL TIEMPO DE SEGUIMIENTO GLOBAL Y TIEMPO HASTA EL DESARROLLO DE CADA PATOLOGÍA

A continuación, se muestra el análisis descriptivo del tiempo transcurrido hasta la aparición de los eventos biliares estudiados. En el caso de las complicaciones benignas ese tiempo empieza a contar a partir de 6 meses desde la realización de la CPRE, mientras que en el caso de los tumores biliohepatopancreáticos el tiempo hasta complicación se establece partir de 2 años tras la CPRE índice (Tabla 37).

4.8.1. Análisis del tiempo de seguimiento con COR

Para las variables de tiempo de complicaciones en meses y por patología los datos no siguen una distribución normal, con prueba Kolmogorov-Smirnov (para muestra mayor a 50) con p-valor $<0,05$. Sólo los datos de la variable tiempo de seguimiento global en meses siguen una distribución normal con p-valor = 0,191.

4.8.2. Análisis del tiempo de seguimiento con COR y con gráficas de líneas

Dado que no se puede establecer previamente el mejor punto de corte que ayude a hacer el diagnóstico de las complicaciones benignas tras CPRE índice, se buscó la certeza diagnóstica esperada con un 90% de sensibilidad, un 5% de precisión y con nivel de confianza del 95% en 576 pacientes. Se buscaron los valores predictivos (FN, FP, VN, VP), razones de verosimilitud (+RL, -RL), la prevalencia, sensibilidad y especificidad, se utilizaron el monograma de Fagan y las tablas cruzadas. Estos valores se obtuvieron con el programa Calculator Araw (<http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>). También se calculó la prueba de McNemar para grupos relacionados ya que es un estudio de un mismo paciente sometido a dos diagnósticos: por CPRE y por aparición de complicaciones benignas.

Se obtuvo un tiempo de 94 meses tras la CPRE como el punto de corte con mejor área bajo la curva para la aparición de complicaciones benignas a largo plazo.

Tabla 37. Estadísticos descriptivos tiempo de complicaciones por patología

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Tiempo de complicación (meses)	576	6	227	54,68	47,81
Tiempo de coledocolitiasis (meses)	576	6	218	39,30	48,28
Tiempo de colangitis (meses)	576	8	176	13,40	32,27
Tiempo de pancreatitis aguda (meses)	576	6	227	7,46	33,25
Tiempo de colangiocarcinoma (meses)	576	24	57	0,57	5,70
Tiempo de neoplasia pancreática (meses)	576	24	137	5,16	29,06
Tiempo de hepatocarcinoma (meses)	576	24	43	0,43	4,30
Tiempo de ampuloma (meses)	576	24	27	0,27	2,70
tiempo de seguimiento en meses	576	34	273	131,40	74,80
N válido (por lista)	576				

*las medias y DE están calculadas sobre el total de pacientes que desarrollan complicaciones en el estudio.

Tabla 38. Pruebas de normalidad para el tiempo de complicación por cada patología.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
tiempo de seguimiento en meses	,097	67	,192	,958	67	,025
Tiempo de complicación (meses)	,260	67	,000	,699	67	,000
Tiempo de coledocolitiasis (meses)	,300	67	,000	,608	67	,000
Tiempo de colangitis (meses)	,303	67	,000	,609	67	,000
Tiempo de pancreatitis aguda (meses)	,304	67	,000	,612	67	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 39. Tabla cruzada de tiempo 94 meses y complicaciones benignas después de la CPRE índice.

Resumen de procesamiento de casos					
Complicaciones benignas después de la CPRE					N válido (por lista)
Positivo ^a					94
Negativo					482

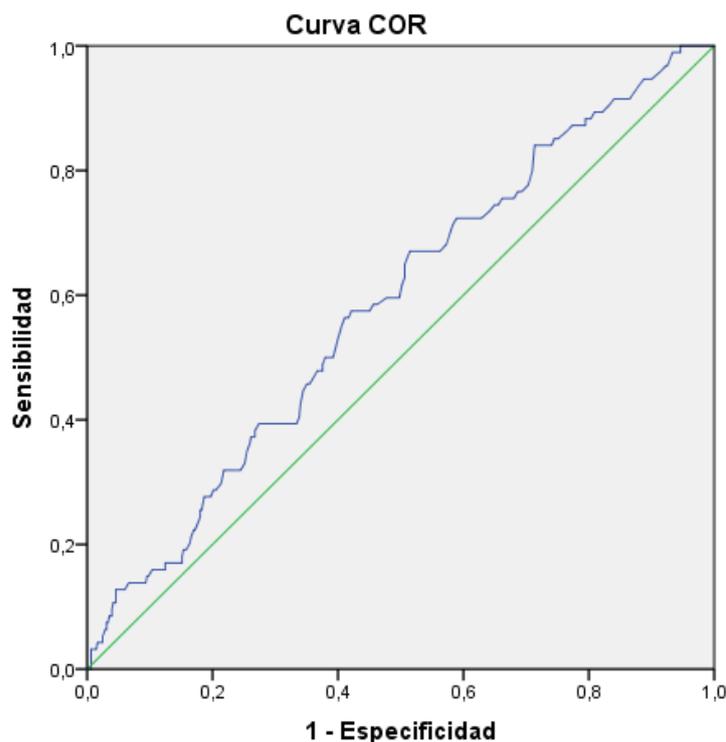
a. El estado real positivo es si.

Tiempo_94					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1 a 93,9	250	43,4	43,4	43,4
	94 a 291	326	56,6	56,6	100,0
	Total	576	100,0	100,0	

Complicaciones benignas después de la CPRE					
		no		si	Total
Tiempo_94	1 a 93,9	219		31	250
	94 a 291	263		63	326
Total		482		94	576

		Valor	Significación exacta (bilateral)
Prueba de McNemar			,000
N de casos válidos		576	

La tabla procesamiento de casos contiene los valores VP= 263, FP = 31, FN= 219 y VN =63. La sensibilidad sería de 0,670 (67%), la especificidad sería de 0,33 (33%) y la prevalencia del modelo es de 0, 836806. Los valores de las razones de similitud serían + LR= 2,89 y -LR= 1,3. Una razón de similitud entre 3 y 5 es buena y mientras menor sea el valor de -LR, mejor es la prueba y con un Chi-cuadrado significativo con p-valor= 0,000 menor a 0,05. (Figura 17).

Figura 17. Curva COR tiempo de seguimiento 94 meses y aparición de complicaciones benignas.

Variables de resultado de prueba: tiempo de seguimiento en meses				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,584	,031	,010	,522	,645

Las variables de resultado de prueba: tiempo de seguimiento en meses.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

El punto con mejor sensibilidad y 1-Especificidad= (0,670; 0541) para que aparezcan las complicaciones benignas a largo plazo después de la realización de la CPRE índice se da en los 94 meses de tiempo de seguimiento.

La capacidad de predicción es de 58% y es estadísticamente significativo porque la curva ROC no atraviesa la línea de referencia. El intervalo de confianza [95%: 0,522-0,645] toca a 0,5 por eso se considera útil el modelo y estadísticamente significativa el área (AUC) bajo la curva con p-valor=0,010. Con un tiempo de seguimiento mayor a 94 meses es mayor la probabilidad de que aparezcan complicaciones. (Figura 17).

Al analizar el tiempo en el que aparecen las complicaciones biliares benignas, dividiendo a la cohorte de pacientes en función de edad mayor o menor de 50 años, vemos que, en el grupo de pacientes de edad menor o igual a 50, la incidencia de complicaciones biliares se mantiene con altos y bajos pero alcanza su pico en el mes 94 aproximadamente. Sin embargo, en el grupo de mayores de 50 años, la incidencia de complicaciones benignas alcanza su máximo punto en tres oportunidades y luego decrece constantemente en el seguimiento. (Figura 18).

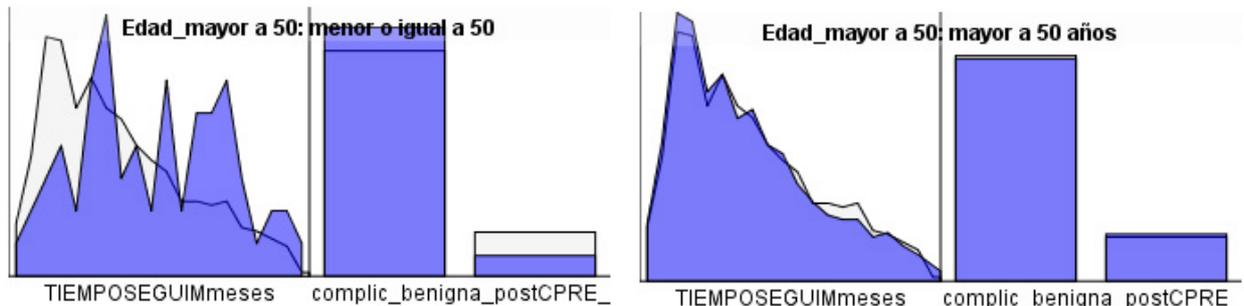


Figura 18. Comparación gráfica de complicaciones benignas por grupo de edad y tiempo de seguimiento.

4.9. SEGUIMIENTO Y FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO

En esta sección se expone el análisis del seguimiento de nuestra cohorte para estudiar quién desarrolla complicaciones benignas y malignas asociadas a CPRE y sus repeticiones.

A continuación, se presentan los estadísticos descriptivos de la muestra según motivo de finalización del estudio.

Los resultados muestran que 272 (47,2%) pacientes culminaron el estudio hasta la fecha fijada 31 de diciembre de 2021. Ciento quince (20%) pacientes lo finalizaron por pérdida de seguimiento, 184 (31,9%) fallecieron por un motivo diferente a las complicaciones de la CPRE y sólo 5 (0,9%) tuvieron exitus por complicación maligna en la evolución tras la prueba. (Tabla 40)

Tabla 40. Motivo de finalización del estudio en la cohorte.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Exitus por complicación CPRE	5	,9	,9	,9
Exitus por motivo diferente a complicación de CPRE	184	31,9	31,9	32,8
Pérdida de seguimiento	115	20,0	20,0	52,8
Sigue vivo y sin complicaciones al final del estudio	272	47,2	47,2	100,0
Total	576	100,0	100,0	

Se observa en la tabla 40 que los 5 pacientes que fallecieron por complicaciones de la CPRE lo hicieron en los primeros 128 meses de seguimiento. En los 184 pacientes fallecidos por causas ajenas al procedimiento, los exitus se concentraron con mayor frecuencia en los primeros 110 meses. Así mismo, los 115 pacientes que finalizaron el estudio por pérdida de seguimiento (con un tiempo de evolución mínimo de 2 años), prolongaron su seguimiento hasta el mes 240. Por último, y si atendemos al motivo de finalización del estudio, el grupo más numeroso lo componían los 272 pacientes que completaron el seguimiento hasta diciembre de 2021, 5 de ellos con 290 meses de seguimiento (Tabla 41).

Tabla 41. Tiempo de seguimiento en intervalos según el motivo de finalización del estudio.

		Motivo de finalización del estudio				Total
		Exitus por complicación CPRE	Exitus por motivo diferente a complicación de CPRE	Pérdida de seguimiento	Sigue vivo y sin complicaciones al final del estudio	
Tiempo en intervalos (meses)	27 a 54	1	33	23	2	59
	55 a 82	3	51	37	55	146
	83 a 110	0	132	24	47	103
	111 a 128	1	21	14	52	88
	129 a 156	0	22	9	33	64
	157 a 184	0	13	4	28	45
	185 a 212	0	7	1	30	38
	213 a 240	0	4	3	20	27
	241 a 290	0	1	0	5	6
Total	5	184	115	272	576	

La prueba de supervivencia de los pacientes que desarrollaron complicaciones, y que los que se realizó más de una CPRE, nos indica que tienen una esperanza de vida media de 140 meses. Existen evidencias estadísticas significativas de que la supervivencia de los pacientes para las distintas complicaciones benignas post CPRE son diferentes comparándolo con la supervivencia de pacientes que se mantienen libres de complicaciones, con p-valor =0.00 (Tabla 42).

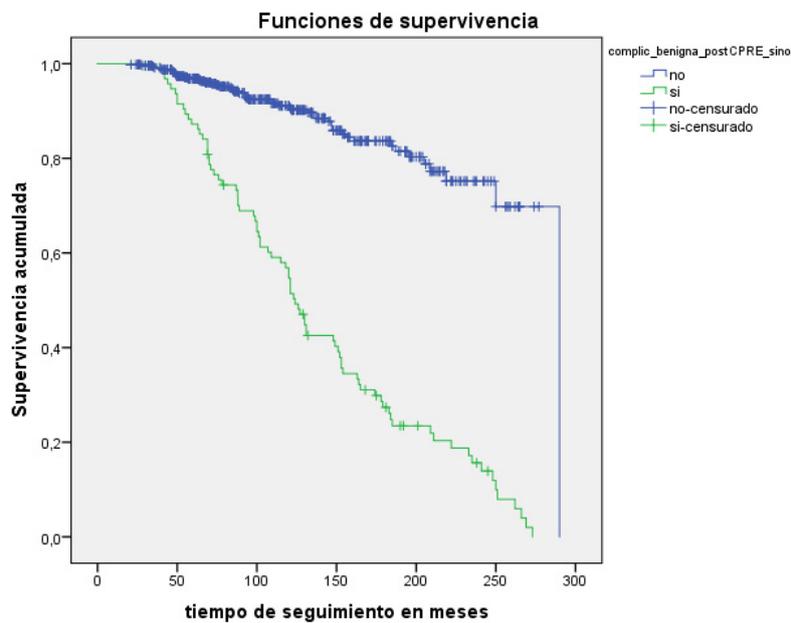
Tabla 42. Medias para el tiempo de supervivencia hasta complicación en la cohorte.

Complicación benigna postCPRE	Media ^a			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
No	250,265	5,432	239,618	260,913
Si	139,760	7,426	125,205	154,314
Global	210,189	5,032	200,326	220,053

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	140,848	1	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para las distintas complicaciones post-CPRE.

En la figura 19 se muestran los valores estimados y evaluados sobre las medias de del tiempo hasta la aparición de complicaciones benignas desde que se realiza la CPRE índice. Hasta el instante t tiene un 0,3 de probabilidad de supervivencia y decae bruscamente esa esperanza de vida después de 140 semanas (Figura 19).

**Figura 19.** Función de supervivencia hasta desarrollo de complicaciones en la cohorte (método actuarial).

En la figura 19 se puede observar que ambos grupos comienzan con probabilidad de supervivencia máxima (Probabilidad = 1) de que suceda el evento. Sin embargo, el grupo sin complicaciones después de CPRE tienen más tiempo de supervivencia (hasta 250 meses) con probabilidad de 0,7, mientras que el otro decae bruscamente a 140 meses con 0,4 de probabilidad de que suceda el evento (Figura 19).

Los datos censurados son aquéllos en los que se perdió el seguimiento o fallecieron antes de la finalización del estudio; dichos casos se comportan igual que el resto al analizar la supervivencia hasta la complicación, por eso se incluyen en el análisis (Figura 19).

4.9.1. Método Explicativo Regresión Logística de COX

Los datos de seguimiento primarios (factor) fueron la aparición de complicaciones benignas biliopancreáticas después de la CPRE; los datos secundarios considerados son síntomas biliares, edad y complicaciones. La variable dependiente: tiempo de seguimiento en meses definida como tiempo desde 6 meses después de CPRE índice hasta finalización del estudio (hasta 290 meses). Se han considerado las relaciones entre las variables encontrados con p-valor $< 0,05$ y que se especifican en el apartado 4.6.

Para estimar la probabilidad de que aparezca el evento (complicación) en función del tiempo transcurrido desde la realización de la CPRE índice, conocido el tiempo de respuesta (tiempo de seguimiento hasta finalización del estudio), se aplica Regresión de Cox como modelo estadístico explicativo que permite estimar tiempo de aparición de las complicaciones benignas en pacientes con patología biliar y que se produzca el evento (morir por complicaciones de la CPRE o vivir sin complicaciones).

Las variables incluidas en el modelo predictor con $Wald > 4$ con resultado estadísticamente significativo, con p-valor < 0.04172 , y que predicen la aparición del evento y el tiempo de respuesta, son las siguientes: pancreatitis a largo plazo después de la CPRE, colangitis después de la CPRE, coledocolitiasis después de la CPRE, cirugía biliar previa, dilatación de la vía biliar, edad, tiempo de complicación en meses, tiempo de complicación de coledocolitiasis, de colangitis y de pancreatitis de repetición (ver paso 14, tabla 43).

La estimación de la función Z a partir de los valores del conjunto de variables arriba seleccionadas será la siguiente:

$$\begin{aligned} \hat{Z} = & -7,08 \text{ PancreatitisPost} - 4,3 \text{ Colangitis} - 2,6 \text{ Edad} > 50 - 1,7 \text{ Edad} \leq 50 + 0,78 \text{ CirugíaBiliar} \\ & + 0,65 \text{ DilataciónVBPost} - 4,72 \text{ Coledocolitiasis} + 0,03 \text{ tComplicacion}_{\text{meses}} \end{aligned}$$

La función predictora (MODELO EXPLICATIVO) sería la siguiente:

$$C(X) = e^{\hat{Z}}$$

$$\begin{aligned} C(X) = & e^{(-7,08 \text{ Pancreatitispost})} e^{(-4,3 \text{ Colangitis})} e^{(-2,6 \text{ Edad})} e^{(0,78 \text{ CirugíaBiliarPrevia})} \\ & e^{(0,65 \text{ DilataciónVB Post})} e^{(-4,72 \text{ Coledocolitiasis})} e^{(0,03 \text{ tComplicacion}_{\text{meses}})} \\ & e^{(-0,04 \text{ tCompColedocolitiasis})} e^{(-0,031 \text{ tCompColangitis}_{\text{meses}})} e^{(-0,05 \text{ tCompPancreatitis}_{\text{meses}})} \end{aligned}$$

En particular para el *i*-ésimo paciente sería

$$C(i) = e^{(\hat{Z}_i)}$$

$$\begin{aligned} C(i) = & e^{-7,08 \text{ Pancreatitispost}_i} e^{-4,3 \text{ Colangitis}_i} e^{-2,6 \text{ Edad}_i} e^{0,78 \text{ CirugíaBiliarPrevia}_i} \\ & e^{0,65 \text{ DilataciónVB Post}_i} e^{-4,72 \text{ Coledocolitiasis}_i} e^{0,03 \text{ tComplicacion}_{\text{meses}_i}} \\ & e^{-0,04 \text{ tCompColedocolitiasis}_i} e^{-0,031 \text{ tCompColangitis}_{\text{meses}_i}} e^{-0,05 \text{ tCompPancreatitis}_{\text{meses}_i}} \end{aligned}$$

MODELO FINAL

$$\begin{aligned} \hat{C}(X)_i = & (0.001)^{\text{pancreat_post}} (0.014)^{\text{colangitispostcpre}} (0.009)^{\text{coledocolitiasis}} (0.08)^{\text{edad} \leq 50} (0.19)^{\text{edad} > 50} (2.2)^{\text{cirugiabiliar-}} \\ & \text{pre} (1.92)^{\text{dilataciónVBi}} (1.03)^{\text{tcompl_meses}} (0.96)^{\text{tcompl_coledocolitiasis}} (0.97)^{\text{tcompl_colangitis}} (0.96)^{\text{tcompl_pancreatitis}} \end{aligned}$$

Resumen de procesamiento de casos		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento ^a	73	12,7%
	Censurado	338	58,7%
	Total	411	71,4%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	143	24,8%
	Casos con tiempo negativo	0	0,0%
	Casos censurados antes del evento más cercano en un estrato	22	3,8%
	Total	165	28,6%
Total		576	100,0%

Figura 20. Resumen de procesamiento de casos.

a. Variable dependiente: tiempo de seguimiento en meses

Tabla 43. Variables que entran en el cálculo del modelo

	B	SE	Wald	gl	Sig	Exp(B)
sí han presentado episodios de pancreatitis aguda postCPRE	-7,084	1,259	31,665	1	,000	,001
sí han presentado colangitis_postCPRE_	-4,296	,519	68,467	1	,000	,014
sí tuvieron coledocolitiasis postCPRE	-4,724	,511	85,382	1	,000	,009
EDAD<50	-1,684	,360	21,931	1	,000	,186
Cirugía biliar previa (si/no)	,778	,344	5,102	1	,024	2,177
Dilatación VBP (si/no)	,654	,320	4,172	1	,041	1,924
Tiempo complicación (meses)	,026	,005	31,233	1	,000	1,026
Tiempo coledocolitiasis (meses)	-,038	,006	46,191	1	,000	,962
Tiempo colangitis (meses)	-,031	,007	19,903	1	,000	,970
Tiempo pancreatitis (meses)	-,046	,011	18,627	1	,000	,955

La prueba de razón de verosimilitud y test de Wald para la significancia del modelo son asintóticamente equivalentes, con sus p-valores significativos $p=0,000$. Por tanto, se puede afirmar que el modelo permite explicar la variable tiempo de seguimiento de supervivencia en meses con el estrato complicaciones benignas post CPRE y el estrato motivo de finalización del estudio (ver Prueba Ómnibus, anexo D).

- Número de eventos (complicaciones benignas) = 94.
- Censurados (observaciones que desaparecen por pérdida de seguimiento o en las que no se produce el evento) = 338.
- Casos censurados antes del evento más cercano en un estrato = 22.

El modelo explica lo siguiente

Los resultados finales indicaron que, en los 576 pacientes, las diez variables siguientes aumentarían significativamente el riesgo de complicaciones benignas después de CPRE con Hazard (razón de riesgo de vivir o morir sin complicaciones) como sigue:

- $HR < 1$ Número de pacientes: 535
- $HR > 1$ Número de pacientes: 3
- $HR = 1$ Número de pacientes: 38

Según los anteriores resultados, en 38 sujetos las complicaciones benignas no afectan su supervivencia. Sin embargo, en 3 pacientes se ve afectada la supervivencia con complicaciones. Finalmente, en 535 disminuye el riesgo de morir o vivir sin complicaciones, en un tiempo t en meses.

Las variables coledocolitiasis post-CPRE, colangitis post-CPRE, edad (>50 y <50), pancreatitis aguda post-CPRE, tiempo de complicación en meses, tiempo de complicaciones de pancreatitis, de colangitis y de coledocolitiasis, por su valor Beta (β) en cada una de ellas, aumentan significativamente la presencia del factor y de la razón de supervivencia en el estado complicaciones benignas después de la CPRE. Por otra parte, cirugía biliar previa, tiempo de complicaciones en meses y dilatación de la vía biliar, aumentan esa razón por el valor Beta que arrojó el modelo (Tabla 42).

Lo expresado en el párrafo anterior refleja lo siguiente: la menor edad y presencia de coledocolitiasis, pancreatitis, colangitis y tiempo de complicaciones de esas patologías, acortan el tiempo de supervivencia sin complicaciones hasta la finalización del estudio. Por otro lado, tener como antecedente una cirugía modificadora del árbol biliar previa, tener dilatación de la vía biliar y que pase tiempo después de haber tenido la primera complicación, acortan también ese tiempo, es decir en presencia de dichas variables los pacientes sobreviven menos tiempo sin padecer la siguiente complicación.

En general el modelo resulta significativo, por tanto, las variables en su conjunto permiten explicar el comportamiento de la variable tiempo de supervivencia.

En concreto, las variables que alcanzaron significación estadística en el estudio son las que están en el modelo aportado por Regresión de COX. Este mostró una buena precisión para predecir la recurrencia o presencia de las patologías que causan riesgo de complicaciones, lo que resulta valioso para guiar el seguimiento posterior de estos casos.

4.10. ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES EN PACIENTES COLECISTECTOMIZADOS MAYORES A 80 AÑOS

4.10.1. Presentación

En esta sección se presenta el análisis del subgrupo de pacientes mayores de 80 años de nuestra cohorte. Estudiamos la aparición de complicaciones biliopancreáticas en este subgrupo de pacientes para ver su comportamiento según la realización o no de colecistectomía.

Se describe la muestra, la indicación de CPRE índice, la asociación con el diagnóstico alcanzado, y las CPRE repetidas.

4.10.2. Descripción de la Muestra

Se incluyeron 164 sujetos (60 Hombres, 104 Mujeres) que cumplen los criterios de inclusión del estudio y de edad superior a los 80 años en el momento de realización de la CPRE índice, con una media de 85 años (81-98; desviación típica de 3,8).

En la tabla 44 se muestran los antecedentes personales recogidos en su historia clínica.

Sólo se encontraron evidencias estadísticas de diferencias significativas entre las variables hepatopatía, consumo de tabaco y alcohol, con $p < 0,041$ (Tabla 44).

La incidencia de HTA (71,34%) y diabetes (20,7%) fueron las comorbilidades más comunes, seguidas del antecedente de úlcera péptica (11,6%), tabaquismo (12,19%), obesidad (10,97%) y existencia de neoplasia fuera del territorio hepatobiliopancreático (14,63%). Otras comorbilidades en menor porcentaje fueron: consumo de alcohol (6,10%), hepatopatía (3,05%), pancreatitis crónica (1,83%) y enfermedad inflamatoria intestinal (0,61%). Sin embargo, sólo se encontraron diferencias estadísticas significativas en las mediciones de estas variables de ambos grupos con $p < 0,041$ para el antecedente de HTA (Tabla 44).

Tabla 44. Variables clínicas de la muestra antes de la CPRE índice

Variables	Muestra n=164 (%)	Hombre n= 60 (%)	Mujer n=104 (%)	p-valor
Hepatopatía	5 (3,05)	4 (6,67)	1 (0,96)	P=0.041
EII	1 (0,61)	0 (0)	1 (0,96)	NS
Neoplasia no biliar	24 (14,63)	12 (20)	12 (11,54)	NS
HTA	117(71,34)	38 (63,33)	79 (75,96)	NS
Pancreatitis Crónica	3 (1,83)	2 (3,33)	1 (0,96)	NS
Úlcera Péptica	24(14,63)	9 (15)	15(14,42)	NS
Obesidad	18 (10,97)	3 (5)	15 (14,42)	NS
Alcohol	10 (6,10)	10 (16,67)	0 (0)	P=0.000
Tabaco	20 (12,19)	20 (33,33)	0 (0)	P=0.000
Diabetes	34(20,73)	9 (15)	25 (24,04)	NS
Cirugía Biliar previa	11 (6,71)	2(3,33)	9 (8,65)	NS
Dilatación de Vía Biliar	121 (73,78)	42 (25,61)	79 (48,17)	NS
Colecistectomía	89 (54,27)	29 (17,68)	60 (36,59)	NS

*Porcentajes calculados por el total de pacientes colecistectomizados.

4.10.3. Análisis de la indicación de la CPRE índice y el diagnóstico

El motivo de solicitud de la CPRE más común en los pacientes mayores de 80 años fue la colestasis analítica en 50 casos (30,49%), seguido de la sospecha de coledocolitiasis en 39 (23,78%), colangitis aguda en 32 (19,51%) y la pancreatitis aguda biliar en 29 (17,68%). Siendo las indicaciones menos frecuentes la colecistopancreatitis en 7 (4,27%), seguida de la sospecha de cólico biliar complicado en 4 (2,43). Por último, solo se registró 1 caso (0,61%) con sospecha de fístula biliar (Tabla 45).

No se encontró asociación de estas patologías respecto a la variable sexo con p-valor>0.63.

Tabla 45. Indicación CPRE en mayores de 80 años.

Variables	Muestra n=164 (%)	Hombre n= 60 (%)	Mujer n=104 (%)
Coledocolitiasis	39(23,78)	16 (26,67)	23 (22,12)
Colecistopancreatitis	7 (4,27)	3 (5)	4 (3,84)
Cólico Biliar	4 (2,43)	0 (0)	4 (3,84)
PA biliar	29 (17,68)	6 (10)	23 (22,12)
Colangitis	32 (19,51)	13 (12,35)	19 (6,06)
Colestasis	50 (30,49)	21 (35)	29 (27,88)
Fistula Biliar	1 (0,61)	1 (1,67)	0 (0)
Otras	1 (0,61)	0 (0)	1 (0,96)
No consta	1 (0,61)	0 (0)	1 (0,96)

*Porcentajes calculados por el total de pacientes colecistectomizados y en función del sexo (columna).

El informe del estudio CPRE índice mostró los siguientes hallazgos: coledocolitiasis en 92 casos (56,10%), barro biliar 33 (20,12%), estenosis benigna de la VBP 31 (18,90%) y fístula biliar 2 (1,22%) (Tabla 46).

Se encontraron evidencias estadísticas de asociación entre las siguientes variables: estenosis benigna de la VBP vs. hepatopatía (p-valor=0,013); obesidad vs. coledocolitiasis (p-valor=0,005). Las demás variables (vía biliar normal, barro biliar y fuga biliar) no mostraron diferencias estadísticamente significativas con ninguna de las variables clínicas para una p-valor>0,05.

Tabla 46. Diagnóstico en la CPRE índice en mayores de 80 años

Variables	Muestra n=164 (%)	Hombre n= 60 (%)	Mujer n=104 (%)
Coledocolitiasis	92 (56,10)	36 (60)	56 (53,85)
Barro biliar	33 (20,12)	14 (23,33)	19 (18,27)
Estenosis benigna VBP	31 (18,90)	8 (13,33)	23 (22,12)
Fístula biliar	2 (1,22)	1 (1,67)	1 (0,96)
Vía biliar normal	3 (1,83)	0 (0)	3 (2,88)
Otras	3 (1,83)	1 (1,67)	2 (1,92)

*Porcentajes calculados por el total de pacientes colecistectomizados y en función del sexo (columna).

4.10.4. Comparación entre grupos de pacientes mayores de 80 años en función de la variable colecistectomía: Grupo A (colecistectomizados) vs. Grupo B (no colecistectomizados)

En esta sección se analizan las diferencias entre los dos grupos referidos para determinar los factores que pueden llevar a indicar una colecistectomía tras la CPRE en pacientes de edad avanzada. Para ello, primero se aplica prueba Binomial para confirmar si los grupos proceden de la misma muestra en la misma proporción (0,5).

Los resultados indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo A y B con p-valor= 0,310. Es decir, se puede aceptar que la proporción de pacientes colecistectomizados es igual a la proporción de los no colecistectomizados, y, por lo tanto, la muestra de pacientes N=164 (89 Colecistectomizados, 75 No colecistectomizados) es representativa de la población objeto de estudio (Tabla 47).

Tabla 47. Prueba binomial

Categoría	N	Prop. observada	Prop. de prueba	Significación exacta (bilateral)
No colecistectomizados	75	,46	,50	,310
Colecistectomizados	89	,54		

4.10.4.1. Prueba t para grupos independientes

En lo que respecta a las variables clínicas previas a la CPRE índice, sólo el antecedente de cirugía modificadora del árbol biliar alcanza un p-valor=0,001. Para el resto, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con p-valor>0,142.

Respecto a las variables relacionadas con las complicaciones post-CPRE índice, se encontraron evidencias de asociación en las variables coledocolitiasis post-CPRE, colangitis post-CPRE y repetición de la CPRE entre ambos grupos con p-valor <0.041. El resto de las variables obtuvo una p-valor>0,079. Sin embargo, existen diferencias estadísticas significativas entre los grupos en las variables tiempo de complicaciones globales post-CPRE y tiempo de complicación de coledocolitiasis con p valor< 0.003. Para las variables complicaciones tras repetición de CPRE, tiempo de seguimiento y motivo de finalización del estudio, también encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con p-valor<0,008.

En cuanto a las complicaciones malignas no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Tabla 48).

Tabla 48. Resultados de prueba t para grupos independientes

Variable	P valor
Coledocolitiasis recidivante	0.000
Colangitis ascendente	0.041
Tiempo de complicación en meses	0.001
Tiempo de complicación de coledocolitiasis	0.003
Tiempo de seguimiento en meses	0.002
Complicaciones tras CPRE repetidas	0.001
CPRE repetidas	0.001
Motivo de finalización del estudio	0.008

4.10.4.2. Estudio de indicación y diagnóstico de la CPRE índice en mayores de 80 años según grupos de colecistectomía

En el estudio de la indicación de la CPRE y el diagnóstico alcanzado tras la misma observamos que existen evidencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en la indicación colangitis y en el diagnóstico coledocolitiasis (Tabla 49).

4.10.4.3. Análisis de complicaciones de la CPRE en mayores de 80 años según grupos de colecistectomía

Se registraron complicaciones a largo plazo tras la primera CPRE en 29 pacientes (17,7%), algunos con más de una durante el seguimiento (Tabla 50).

La distribución de las mismas fue la siguiente: 22 episodios de coledocolitiasis (13,41%) (17 con 1 y 5 con múltiples), 8 de colangitis ascendente (4,88%) (6 con un episodio y 2 con múltiples) y uno de pancreatitis aguda biliar (0,61%) (Tabla 50).

Si comparamos los 2 grupos, los casos de coledocolitiasis y colangitis ascendente a largo plazo tras la CPRE fueron significativamente más numerosos en el grupo de colecistectomizados con p valor 0.008 y 0.031 respectivamente.

Tabla 49. Indicación de la CPRE y diagnóstico en grupos de colecistectomizados y no colecistectomizados.

Variables	Grupo A Colecistectomizados N=89 (%)	Grupo B no Colecistectomizados N=75 (%)	P valor
Indicación de la CPRE			
Pancreatitis aguda	14 (15,73)	15 (20)	NS
Coledocolitiasis	8 (8,98)	12 (16)	NS
Colangitis	20 (22,47)	12 (16)	0.005
Fístula biliar	1 (1,12)	0 (0)	NS
Colecistopancreatitis	3 (3,37)	4 (5,33)	NS
Cólico biliar	1 (1,12)	3 (4)	NS
Quiste hidatídico	1 (1,12)	0 (0)	NS
Otros	1 (1,12)	0 (0)	NS
Diagnóstico en la CPRE			
Vía biliar normal	1 (1,12)	2 (2,66)	NS
Coledocolitiasis	53 (59,55)	39 (52)	0.008
Barro biliar	8 (8,98)	16 (21,33)	NS
Estenosis biliar	10 (11,23)	17 (22,66)	NS
Fístula biliar	6 (6,74)	2 (2,66)	NS
Otros	2 (2,24)	1 (1,33)	NS

Se encontró asociación entre la repetición de CPRE y la variable coledocolitiasis a largo plazo con p-valor= 0,000. En 35 pacientes se repitió la CPRE, 33 en una ocasión y 2 en varias. La mayoría de dichos pacientes (81,8%) presentaron complicaciones a largo plazo. (Tabla 51)

Tabla 50. Complicaciones a largo plazo después de la CPRE en grupos de colecistectomizados y no colecistectomizados.

Variables	Grupo A Colecistectomizados N=89	Grupo B no Colecistectomizados N=75	P valor
Complicaciones totales	27 (30,33%)	3 (4%)	
Pancreatitis aguda	1 (1,12%)	0 (0%)	NS
Coledocolitiasis	15 (16,85%) 1 episodio 5 (5,62%) > 1 episodio	2 (2,67%) 1 episodio	0.008
Colangitis ascendente	5 (5,62%) 1 episodio 2 (2,25%) > 1 episodio	1 (1,33%) 1 episodio	0.031

*Porcentaje calculado sobre el total de cada grupo (columna)
NS p valor > 0.058

No se evidenciaron diferencias significativas en la realización de precorte, colocación de prótesis ni derivación de la vía biliar al tubo digestivo por USE.

En relación con la aparición de patología maligna a largo plazo, únicamente se registró un caso de hepatocarcinoma en el grupo colecistectomizado. Se trató de una paciente de sexo femenino a la que se le había repetido la CPRE varias veces. Dicho diagnóstico se asoció de forma estadísticamente significativa con la variable coledocolitiasis (p= 0,013). En el grupo de no colecistectomizados no se documentó ningún caso de neoplasias hepatobiliopancreáticas desarrolladas después de la CPRE índice.

Tabla 51. Repetición de la CPRE en el grupo de pacientes mayores de 80 años.

		sexo		Total	
		hombre	mujer		
Repetición de la CPRE posteriormente	no	Recuento	50	79	129
		% dentro de sexo	83,3%	76,0%	78,7%
	si	Recuento	10	23	33
		% dentro de sexo	16,7%	22,1%	20,1%
	>1 CPRE	Recuento	0	2	2
		% dentro de sexo	0,0%	1,9%	1,2%
Total	Recuento	60	104	164	
	% dentro de sexo	100,0%	100,0%	100,0%	

		Valor	Error estandarizado asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	,109			,372
Intervalo por intervalo	R de Pearson	,100	,070	1,284	,201 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	,090	,074	1,154	,250 ^c
N de casos válidos		164			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

4.10.5. Tiempo de seguimiento y finalización del estudio en pacientes mayores de 80 años

El tiempo medio de seguimiento es de 82 meses con desviación estándar de 39 meses. El tiempo mínimo es 21 y el máximo es de 235. El grupo que presenta complicaciones tienen unos meses más de tiempo de seguimiento (Tabla 52).

El tiempo medio de complicaciones en general fue de 34 meses para el grupo de pacientes mayores de 80 años. Para coledocolitiasis fue de 45 meses (DS 37 meses), para colangitis de 58 meses (DS 62 meses). Para pancreatitis aguda post--CPRE solo hubo un caso con 104 meses de tiempo de complicación (Tabla 52).

Tabla 52. Estadísticos descriptivos tiempo de complicaciones por patología en el grupo mayores de 80 años.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Tiempo de complicación (meses)	164	6	129	34,23	19,96
Tiempo de coledocolitiasis (meses)	164	6	129	45,16	37,07
Tiempo de colangitis (meses)	164	9	128	56,67	62,39
Tiempo de pancreatitis aguda (meses)	164	6	104	0,63	8,12
Tiempo de hepatocarcinoma (meses)	164	6	43	0,26	3,36
tiempo de seguimiento en meses	164	21	235	82	39
N válido (por lista)	164				

De los 164 pacientes, 79 (48,17%) murieron por motivos diferentes a complicaciones con CPRE, 36 (21,95%) viven sin complicaciones y 49 (29,88%) finalizaron el estudio por pérdida de seguimiento (Tabla 53).

Tabla 53. Motivo de finalización del estudio.

		Recuento			Total N (%)
		Motivo de finalización del estudio			
		exitus por motivo diferente a complicacion post-CPRE N (%)	perdida de seguimiento N (%)	vivo y sin complicaciones al final del estudio N (%)	
sexo	hombre	32 (40,51)	16 (32,65)	12 (33,33)	60 (36,59)
	mujer	47 (59,49)	33 (67,35)	24 (66,67)	104 (63,41)
Total		79 (48,17)	49 (29,88)	36 (21,95)	164 (100)

Porcentaje calculado sobre el total de columna y de la muestra

Grupo A: Colectectomizados

En los 89 pacientes colectectomizados, el tiempo de seguimiento medio fue de 75 meses (DS 37,49), con un mínimo de 21 y máximo de 170 meses. En 61 casos no se repitió la CPRE, en 26 una sola vez y en 2 varias veces.

Un total de 52 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la CPRE, 23 finalizaron el estudio por pérdida de seguimiento y 14 seguían vivos y sin complicaciones al finalizar el estudio (Tablas 54 y 55).

Tabla 54. Tiempo de seguimiento y complicación en grupo A

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Tiempo de seguimiento (meses)	89	21	170	74,96	37,492
Tiempo de complicación (meses)	89	6	31	,35	3,286
Tiempo complicación coledocolitiasis (meses)	89	6	31	,35	3,286
Tiempo complicación colangitis (meses)	89	6	0	,00	,000
Tiempo complicación pancreatitis (meses)	89	6	0	,00	,000
Tiempo colecistitis (meses)	89	0	40	,45	4,240
N válido (por lista)	89				

Tabla 55. Motivo de finalización del estudio grupo A

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido				
Exitus por complicación de CPRE	0	0	0	0
Exitus por motivo diferente a complicación post-CPRE	52	58,4	58,4	58,4
Pérdida de seguimiento	23	25,8	25,8	84,3
Vivo y sin complicaciones al final del estudio	14	15,7	15,7	100,0
Total	89	100,0	100,0	

Grupo B: No colecistectomizados

En los 75 pacientes no colecistectomizados, el tiempo medio de seguimiento fue de 89 meses (DS de 40,53), con un mínimo de 24 y máximo de 235 meses. En 48 casos no se repitió la CPRE, en 25 una sola vez y en 2 varias veces.

Un total de 44 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la CPRE, 20 finalizaron el estudio por pérdida de seguimiento y 11 siguen vivos y sin complicaciones (Tablas 56 y 57).

Tabla 56. Tiempo de seguimiento y complicación en grupo B

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Tiempo de seguimiento (meses)	75	24	235	89,28	40,525
Tiempo de complicación (meses)	75	6	129	13,33	30,149
Tiempo complicación coledocolitiasis (meses)	75	6	129	11,03	26,943
Tiempo complicación colangitis (meses)	75	6	128	2,31	15,317
Tiempo complicación pancreatitis (meses)	75	6	104	1,39	12,009
Tiempo colecistitis (meses)	75	0	49	1,12	6,013
N válido (por lista)	75				

Tabla 57. Motivo de finalización del estudio grupo B

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido				
Exitus por complicación CPRE	0	0	0	0
Exitus por motivo diferente a complicación post-CPRE				
Exitus por motivo diferente a complicación post-CPRE	27	36,0	36,0	36,0
Perdida de seguimiento	26	34,7	34,7	70,7
Vivo y sin complicaciones al final del estudio	22	29,3	29,3	100,0
Total	75	100,0	100,0	

En la figura 21 se muestra el riesgo acumulado obtenido con el modelo de Kaplan Meier para coledocolitiasis (A) y para colangitis (B). Para coledocolitiasis, la supervivencia sin complicaciones en el grupo no colecistectomizados es mayor que la del otro grupo: 162 meses (IC 95%: 151,6-172,65) por 154 meses, (IC 95%: 131,69-176,98) para los colecistectomizados, con valor estadísticamente significativo con p -valor=0.013. Para colangitis, el tiempo medio de supervivencia sería de 167 meses (IC 95%: 161,59-172,67) para el grupo no colecistectomizados y 193 meses (IC 95%: 150,81-235,31) para el otro grupo, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos con p -valor=0.319.

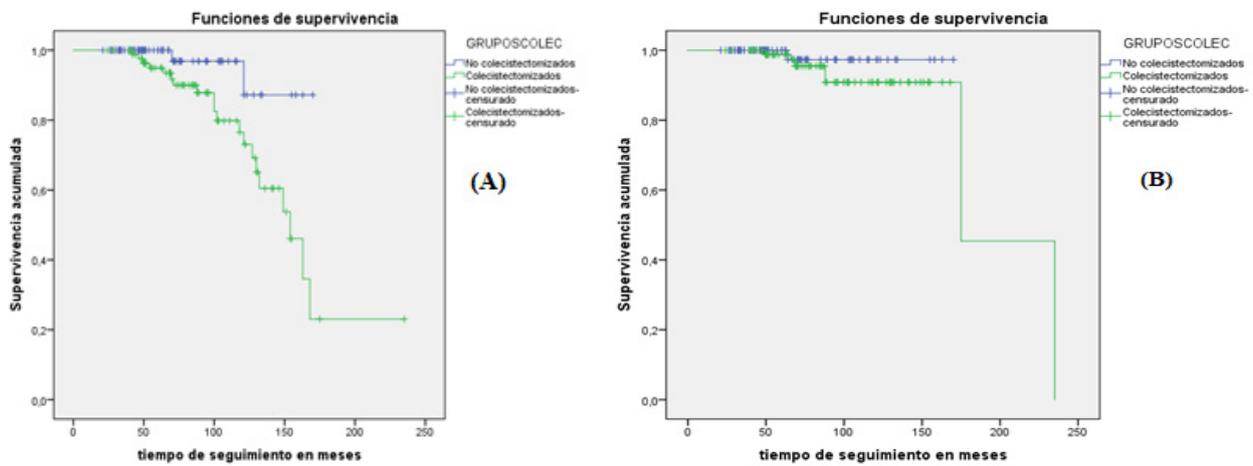


Figura 21. Funciones de supervivencia según el desarrollo de complicaciones para los grupos A y B

4.10.6. Regresión Logística de COX

Después de analizar todas las variables en función de la CPRE índice, la comorbilidad, incidencia de complicaciones post-CPRE, tanto benignas como malignas, tiempo de complicaciones y el seguimiento y finalización del estudio para ambos grupos, se procede a aplicar el método Regresión Logística de Cox a fin de encontrar un modelo que logre predecir que pacientes van a presentar complicaciones en el subgrupo de pacientes con edad avanzada y antecedente de colecistectomía. Se pretende establecer la relación causa efecto y que permita decidir un abordaje terapéutico optimizado en este tipo de pacientes.

Los datos de seguimiento primarios (factor) fueron la aparición de complicaciones biliopancreáticas benignas post-CPRE; los datos secundarios considerados son la presencia de síntomas biliares y complicaciones. La variable dependiente fue el tiempo de seguimiento en meses y es definida como el intervalo de tiempo transcurrido desde el sexto mes post-CPRE índice hasta finalización del estudio (máximo 290 meses). Se han considerado las relaciones entre las variables que alcanzan con p -valor<0,05 y que se especifican en los apartados anteriores.

Tabla 58. Variables en la ecuación

		B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	Tiempo complicación (meses)	-,037	,015	5,713	1	,017	,964	,935	,993
Paso 2	Neoplasia no biliar si/no	-,720	,298	5,828	1	,016	,487	,272	,873
	Tiempo complicación (meses)	-,039	,015	6,480	1	,011	,962	,934	,991
Paso 3	Neoplasia no biliar si/no	-,835	,306	7,463	1	,006	,434	,238	,790
	Diabetes si/no	-,631	,296	4,541	1	,033	,532	,298	,951
	Tiempo complicación (meses)	-,041	,016	6,464	1	,011	,960	,930	,991

Para estimar la probabilidad de que aparezcan el evento y el estrato repetición (varias CPRE) en función del tiempo transcurrido desde la realización de la CPRE índice, y conocido el tiempo de seguimiento, se aplica la Regresión de Cox como modelo estadístico explicativo que permite estimar el tiempo de aparición de las complicaciones de la CPRE en pacientes con patología biliar, colecistectomizados y no colecistectomizados, con edad mayor a 80 años.

Las variables que entran al modelo predictor con $Wald > 4,541$ y con significación estadística $p\text{-valor} < 0,011$, y que predicen el tiempo de aparición del evento, son las siguientes: neoplasia no biliar, diabetes y tiempo de complicaciones (ver paso 3, tabla 58). El modelo es adecuado con Chi-cuadrado Global=18,254 y $p\text{-valor}=0,000$. Esto asegura que el modelo se ajusta perfectamente a los datos ya que la verosimilitud difiere de 1.

La estimación de la función Z a partir de los valores del conjunto de variables arriba seleccionadas será la siguiente:

$$\hat{Z} = -0,835\text{neoplasianobiliar} - 0,631\text{diabetes} - 0,041\text{tiempo_complicaciones_meses}$$

La función predictora (MODELO EXPLICATIVO) sería la siguiente:

$$C(X) = e^{\hat{Z}}$$

$$C(X) = e^{-0,835\text{neoplasianobiliar} - 0,631\text{diabetes} - 0,041\text{tiempo_complicaciones_meses}}$$

MODELO FINAL

$$\hat{C}(X)_i = (0,434)^{\text{neoplasianobiliar}}(0,532)^{\text{diabetes}}(0,960)^{\text{tiempo_complicaciones_meses}}$$

Las razones de supervivencia HR (razón de riesgos) encontradas con el modelo se distribuye de la manera siguiente:

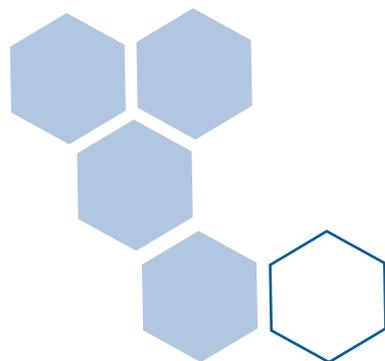
HR<1 Número de pacientes: 45

HR>1 Número de pacientes: 0

HR=1 Número de pacientes: 119

El modelo explica lo siguiente

La presencia de neoplasia de origen no biliar y de diabetes en los pacientes mayores de 80 años son los principales determinantes de la supervivencia en los casos que han desarrollado una complicación tras la CPRE y que han sido colecistectomizados. Por otro lado, un intervalo de tiempo mayor hasta la aparición del evento complicación es también un factor determinante de supervivencia.



5. DISCUSIÓN

La colelitiasis es una patología relativamente frecuente en la población general, con una incidencia registrada entre el 5% y el 22% en países occidentales. Del total de pacientes afectados, entre el 8% y el 20% presentarán coledocolitiasis concomitante a lo largo de su evolución⁹⁶.

La colecistectomía laparoscópica se ha convertido en la técnica de elección para la extirpación de la vesícula biliar cuando existe colelitiasis sintomática. Sin embargo, el manejo de la patología benigna de la vía biliar principal, como la extracción de cálculos, ha evolucionado significativamente. En los años 70, con el desarrollo de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y de la esfinterotomía, esta técnica se utilizaba principalmente en pacientes de edad avanzada y colecistectomizados con sospecha de coledocolitiasis para evitar la cirugía abierta con derivaciones biliodigestivas, que se asociaban a una morbilidad y mortalidad considerables¹⁵. Con el tiempo, y la expansión de la CPRE terapéutica, la técnica comenzó a indicarse en pacientes más jóvenes, antes o después de la colecistectomía laparoscópica, lo que resultó en un aumento de las complicaciones a corto y largo plazo⁶. Paralelamente, se desarrollaron otras técnicas, como la colangiografía magnética (MRCP) y la ecoendoscopia (USE) para mejorar el diagnóstico de la patología biliar y evitar exploraciones más agresivas con fines diagnósticos.

Diferentes estudios han evaluado la incidencia de complicaciones a corto plazo tras la CPRE con esfinterotomía. Independientemente de la edad de las cohortes estudiadas, las complicaciones más comunes son la hemorragia (2-3%), la pancreatitis aguda (1-6%), la colangitis (1-3%) y la perforación retroduodenal (<1%). Por otra parte, la mortalidad reportada tras el procedimiento oscila entre el 0.5% y el 1%, siendo mayor en pacientes mayores de 60 años¹²⁵⁻¹²⁷.

En lo que respecta a las complicaciones a largo plazo tras la CPRE con esfinterotomía, estas son más difíciles de recoger e interpretar. El documento de posicionamiento de la ASGE recopila las publicaciones existentes y consensos de expertos, pero se necesitan más estudios para clarificar

estos aspectos y proporcionar a los endoscopistas la información adecuada para el manejo correcto de sus pacientes^{84,128}.

La incidencia de las complicaciones biliopancreáticas a largo plazo después de una CPRE con EE se puede infraestimar debido a que únicamente los pacientes sintomáticos consultan y son más proclives a aceptar nuevas exploraciones. Múltiples estudios han recogido la incidencia variable de eventos biliares de repetición, la mayoría de forma retrospectiva y, en algunos casos, sin tener en cuenta los grupos de edad. Las complicaciones benignas más frecuentemente reportadas fueron: recidiva de coledocolitiasis, colangitis ascendente sine materia y pancreatitis aguda de repetición^{88,129,130}.

En cuanto a las complicaciones malignas a largo plazo, es decir, el desarrollo de neoplasias de la esfera hepatobiliopancreática, las publicaciones existentes son controvertidas, con resultados que apoyan o refutan la teoría del riesgo de malignización a largo plazo tras la CPRE con EE debido al reflujo biliar del contenido duodenal^{92,119,120,122,131}.

5.1. RECURRENCIA DE COLEDOCOLITIASIS

La obstrucción repetida de la vía biliar por cálculos es la complicación más frecuente a largo plazo tras la realización de una CPRE¹³. Los cálculos impactados en la VBP son en la mayor parte de las veces secundarios, es decir que no provienen de la vesícula, sino que se forman de novo sobre el epitelio biliar. Su composición es diferente, en su mayoría de pigmento marrón debido a la existencia de bacterias colonizadoras, este hecho confirma la teoría del reflujo biliar del contenido duodenal tras la esfinterotomía⁹⁵.

La tasa de recurrencia de coledocolitiasis tras CPRE con EE en los estudios publicados oscila entre el 4 y 25% (Tabla 59). Estas discrepancias se deben a sesgos de selección de pacientes y diferentes períodos de seguimiento¹³².

En la tabla 59 se resumen los artículos publicados a este respecto, con los pacientes que se incluyeron, el tiempo de seguimiento y las tasas de incidencia de coledocolitiasis recurrente en cada grupo.

En nuestro trabajo, se recogieron los episodios de coledocolitiasis recurrente a partir de 6 meses después de la realización de la CPRE con EE, para evitar incluir pacientes con coledocolitiasis residual, es decir, que no se hubiera completado la litoextracción en la primera CPRE.

Se confirmó el desarrollo de coledocolitiasis recurrente en 69 de los pacientes de la cohorte estudiada (11,96%) y todos los casos se confirmaron con una segunda CPRE. Este porcentaje es

similar a lo reportado en los estudios analizados, sobre todo en aquéllos que incluyeron un número elevado de pacientes y amplio periodo de seguimiento en su análisis^{130,133-135}. Los episodios sucesivos de coledocolitiasis son más frecuentes tras el primer evento, en nuestra cohorte registramos 54 pacientes (9,36%) con 1 episodio y 15 (2,6%) con varios.

Tabla 59. Recurrencia de coledocolitiasis en los estudios publicados

Referencia	Nº casos	Seguimiento	Recurrencia coledocolitiasis	Recurrencia múltiple
Paspatis et al	106	4 años (19-48m)	7.5%	
Nzenza et al	573	14 años	8.9%	
Lee et al	51	58 m (6-125m)	39.2%	
Kostantakis et al	495	70 m (2-121 m)	13.5%	
Fujimoto et al	564	5,6 años (3m-22,5 a)	10.6%	
Bergman et al	93	15 años (3-18 a)	24%	
Kawaji et al	976	20 años	12.4%	2.7%
Sugiyama et al	84	11,7 años (2,2-26a)	36%	3.5%
Li et al	345	35 meses	16.52%	4.05%
Langerth et al	1113	13 años	8%	
Prat et al	154	8 años	3.2%	
Costamagna et al	529	6,8 años (0,1-15a)	9.2%	
Ando et al	1042	7,5 años	11.3%	44%
Tanaka et al	410	122 meses (1m-20a)	12.3%	
Kanamori et al	1210	29 años	10-14.8%	0.8%
Peng et al	477	9 años	19.5%	44.07%

En trabajos como los de los Ando⁹⁵ y Peng¹³⁶ este porcentaje ascendía al 44%, sus autores explicaban que esto se debía a múltiples factores: manipulación repetida de la vía biliar, infecciones de repetición, múltiples cálculos en la vía biliar y dilatación persistente de la misma tras el procedimiento.

En el artículo de Oliveira-Cunha¹³⁷, donde se analizaban 15 estudios publicados sobre complicaciones a largo plazo de la CPRE, la coledocolitiasis recidivante era la más frecuente, produciéndose entre 2 y 5 años después de la CPRE inicial.

En el presente estudio, un mayor tiempo de seguimiento tras la primera CPRE era un factor de riesgo para la aparición de nuevos eventos biliares, siendo el punto de corte de 94 meses (7.8 años) el de mejor área bajo la curva.

En el estudio de Kanamori¹³⁰, con una cohorte de más de 1000 pacientes y un tiempo de seguimiento de 14 años, con punto de partida a los 6 meses tras la CPRE inicial, el análisis de Kaplan Meier se demostró una mayor incidencia de complicaciones en el grupo de edad más avanzada, aunque tuvieran menor tiempo de seguimiento. El análisis multivariante solo se mostró como factor independiente predictor para el desarrollo de complicaciones el presentar colelitiasis y no haber sido colecistectomizado tras la primera CPRE.

En relación con la edad de los pacientes de nuestro estudio, al analizar la cohorte por grupos de edad observamos que la edad superior a 50 años se comportaba como un factor independiente para el desarrollo de complicaciones benignas en la vía biliar de forma general, pero no lo era para cada una de ellas por separado.

Bergmann⁸⁸, en un estudio clásico publicado en 1996, describía las complicaciones biliares en un grupo de 94 pacientes de edad inferior a 60 años (media de 51 años; rango 23-60), y seguimiento medio de 15 años. Un total de 22 pacientes (24%) desarrollaron 36 complicaciones en la vía biliar. Un número significativo de complicaciones ocurrieron más de 10 años después de la CPRE. Los pacientes fueron tratados de forma conservadora o con una nueva CPRE; en 9 casos se repitió la esfinterotomía y se realizó coledocoduodenostomía en 1 paciente. No encontraron ningún caso de tumor maligno de novo en el área biliopancreática. Concluyeron que, aunque el número de complicaciones biliares encontradas fue elevado, la mortalidad asociada a la patología biliar en este grupo de edad por debajo de 60 años fue muy baja (inferior al 1%). En nuestro trabajo no analizamos específicamente la mortalidad asociada al procedimiento CPRE, pero al observar las causas de finalización del estudio el porcentaje pacientes que fallecieron por complicaciones relacionadas con al CPRE fue el menos numeroso con 5 pacientes en total (0.9%).

En nuestra cohorte, la manipulación de la vía biliar con toma de citología y/o colocación de prótesis y la vía biliar dilatada en el momento de la CPRE índice fueron factores de riesgo para el desarrollo de nuevos eventos biliares en forma de coledocolitiasis recidivante. Además, la repetición de la CPRE al menos una vez, así como la cirugía biliar previa y la derivación del árbol biliar al tubo digestivo con USE, también se relacionaron de forma significativa con las complicaciones biliares posteriores. Estos datos son concordantes con lo registrado en la bibliografía disponible. En ella, los estudios revisados que analizaban la recurrencia de coledocolitiasis tras la CPRE incluían factores de riesgo como: el tamaño de la vía biliar, el uso de litotripsia, la existencia de un divertículo duodenal periampular, la composición de los cálculos biliares, la presencia de neumbilia, la realización de esfinterotomía (frente a la dilatación con balón) y la colecistectomía^{109,138,139}.

5.1.1. Prótesis biliares

La colocación de estents en la vía biliar, ya sea para asegurar el drenaje completo de coledocolitiasis de pequeño tamaño o de forma profiláctica para evitar otras complicaciones como perforación o sangrado, se ha mostrado en la literatura como uno de los factores predisponentes para el desarrollo de coledocolitiasis recurrente^{140,141}. De forma similar, nuestros datos demuestran una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de coledocolitiasis de repetición en 23 pacientes (26,13%) de los 88 pacientes (15,28%) a los que fue preciso colocar prótesis biliares.

Del total de prótesis instauradas la mayoría fueron los estents de material plástico en 81 pacientes (14,06%) frente a las prótesis metálicas en 7 pacientes (1,22%). La recidiva de coledocolitiasis en los pacientes con prótesis plástica se produjo en 12 pacientes en una ocasión y en 7 pacientes en múltiples. Con respecto a las prótesis metálicas, más de la mitad de los sujetos desarrollaron coledocolitiasis recurrente.

Para la explicación de esta complicación se ha postulado la teoría de la existencia de cálculos residuales que no se han extraído en la CPRE, de tal manera que el estent actuaría como nido para la fijación de restos litiásicos y el posterior crecimiento del cálculo sobre el mismo^{142,143}.

Kaneko⁹⁹, en un estudio sobre 185 pacientes tratados por coledocolitiasis y con colocación de estents biliares en 78 de ellos (40,54%), encuentra un índice de recidiva de coledocolitiasis del 18% (n= 14). No hubo diferencias con tipo de estent colocado ni la longitud del mismo. Encontraron como factores de riesgo de recidiva la dilatación de la vía biliar por encima de 4mm y la duración del estent in situ por encima de 301 días. Presentaron más episodios de colangitis aquellos pacientes que desarrollaron coledocolitiasis de novo⁹⁹. Todos estos datos apoyan el posible efecto litogénico de las prótesis biliares por interacción directa con el epitelio biliar. Los datos registrados en nuestra cohorte apoyarían dicha vía patogénica.

5.1.2. Repetición de la CPRE

Como ya se ha comentado previamente, la manipulación repetida de la vía biliar, es decir la repetición de la CPRE con o sin re-esfinterotomía es un factor de riesgo conocido para la recidiva de la coledocolitiasis¹⁰⁰.

En la presente cohorte se repitió la CPRE en 141 pacientes, encontrándose una asociación estadísticamente significativa con la recidiva de coledocolitiasis, que ocurrió en 68 casos (48,22%). Para evitar sesgos de tratamiento, ya que la CPRE se repetía en la mayoría de los casos como tratamiento de la complicación, se analizaron los episodios de coledocolitiasis de novo tras la repetición de la CPRE; registrando 20 casos (14,18%) a lo largo del seguimiento.

Estos datos son similares a los que ofrecen otros autores como Sugiyama¹⁰⁰ que, en un estudio publicado en 2004 sobre 84 pacientes a los que fue preciso repetir la CPRE por coledocolitiasis, encuentra una tasa de coledocolitiasis recidivante tras la segunda CPRE del 36%, la mayoría de ellas en los primeros 5 años tras la repetición de la CPRE, con colangitis ascendente de repetición en 4 pacientes y coledocolitiasis múltiples en 3. Los factores que relacionaron con estos resultados fueron: el tiempo de evolución inferior a 5 años tras la CPRE repetida, la dilatación de la vía biliar por encima de 15 mm y la presencia de divertículo duodenal periampular.

5.1.3. Toma de muestra de citología

En el estudio que presentamos la manipulación de la vía biliar con toma de muestras para citología también se demostró factor de riesgo para el desarrollo de coledocolitiasis recidivante. Se realizó toma de citología en 20 casos (3,47%) con aparición de coledocolitiasis recidivante en 10 de ellos; 7 con 1 episodio y 3 con varios.

En la bibliografía revisada no se identifica a la toma de muestras para el estudio citológico como factor de riesgo, pero sí otras formas de manipulación de la vía biliar que pueden dañar el epitelio, como la fragmentación con el litotriptor para la posterior extracción de cálculos difíciles o de gran tamaño¹⁴⁷. En nuestra cohorte no se registró el empleo de litotripsia en la CPRE índice en los pacientes incluidos durante el período de tiempo evaluado.

5.1.4. Dilatación de la vía biliar

La dilatación de la vía biliar se ha relacionado en múltiples publicaciones con la aparición de nuevos eventos biliares^{98-100,112,134,144,145}. Se ha sugerido que el mecanismo fisiopatológico podría ser la formación de nuevos cálculos sobre la VBP dilatada por falta de aclaramiento debido al estasis biliar⁹⁵.

En nuestra cohorte encontramos que se identificó dilatación de la vía biliar en 332 pacientes (57,64%), de los cuales 55 (16,57%) presentaron recidiva de coledocolitiasis, 45 con un episodio y 10 de ellos con varios. En el análisis multivariante, la dilatación de la vía biliar mostró una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de complicaciones benignas en general y de coledocolitiasis recurrente en particular, con p valor 0.000.

Esos datos son concordantes con la bibliografía disponible, en la que la dilatación de la vía biliar por encima de los 10 mm se mostró como factor de riesgo independiente para el desarrollo de coledocolitiasis tras la CPRE^{98,112,144,145}.

En este sentido, Nzenza¹⁴⁵, en un trabajo publicado en 2018 con un total de 573 pacientes colecistectomizados previamente o antes de 2 meses tras la esfinterotomía, encontraba que, con un tiempo medio de seguimiento de 14 años, la tasa de coledocolitiasis recidivante fue de 8.9%, con un riesgo aumentado de forma estadísticamente significativa en aquellos que presentaban dilatación de la vía biliar por encima de 12 mm, estenosis papilar posterior a la esfinterotomía o existencia de divertículo duodenal periampular. Este autor sugiere que la dilatación de la vía biliar asociada a la colecistectomía, con el consiguiente estasis biliar, favorecía la formación de nuevas litiasis en la vía biliar¹⁴⁵.

Asimismo, Costamagna⁶³, en un estudio con una cohorte de 529 pacientes, encontró que la dilatación de la vía biliar por encima de 22 mm se mostró como factor de riesgo independiente para el desarrollo a largo plazo de coledocolitiasis de novo. Los autores consideran que la colecistectomía post-CPRE solo debería indicarse en ciertos casos, especialmente ante la existencia de vía biliar dilatada.

5.1.5. Colecistectomía

En nuestra cohorte de pacientes la colecistectomía previa a la CPRE se presentó como un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones benignas en la vía biliar a largo plazo de forma global y, si analizamos éstas por separado, con una mayor tasa de coledocolitiasis recidivante.

Un total de 438 pacientes (76,04%) fueron colecistectomizados (135 antes de la CPRE y 303 después), de los cuales 63 pacientes (14,38%) presentaron episodios de coledocolitiasis a largo plazo; 27 (20%) colecistectomizados antes de la CPRE, de ellos 21 con 1 episodio y 6 con más de 2 episodios y 36 (11,88%) colecistectomizados post-CPRE índice, 29 con 1 episodio y 7 con más de dos episodios.

Encontramos un aumento estadísticamente significativo en el número total de complicaciones biliares y en la recidiva de coledocolitiasis en los pacientes colecistectomizados antes de la CPRE, mientras que no pudimos demostrar que la colecistectomía post-CPRE se asociara de forma estadísticamente significativa con el aumento de complicaciones en ningún grupo de edad. No obstante, tampoco se mostró como factor protector para el desarrollo de nuevos eventos biliares.

Autores como Sugiyama¹⁴⁶, Ando⁹⁵ y Costamagna⁶³ han publicado resultados similares. Estos autores, consideran que la colecistectomía después de la CPRE con EE no debería indicarse en todos los casos, ni siquiera en pacientes jóvenes, puesto que la tasa de colecistitis aguda posterior no es elevada y la afectación en la motilidad de la vía biliar tras la colecistectomía puede favorecer la aparición de eventos biliares a largo plazo. Además, descartan la colecistectomía en casos

de vesícula alitiásica. Proponen valorar otros factores de riesgo asociados, como por ejemplo la dilatación de la vía biliar persistente a la hora de indicar la colecistectomía en pacientes con colelitiasis tras la realización de la CPRE.

Por su parte Song¹⁴⁷, en un estudio que incluye 64 pacientes con recurrencia de coledocolitiasis después de la CPRE con EE, compara dos grupos de pacientes: colecistectomizados después de la CPRE y no colecistectomizados. La recidiva de episodios de coledocolitiasis al menos 3 meses después de la CPRE solo se relacionaba con la dilatación de la vía biliar por encima de 15 mm y la presencia de divertículo duodenal periampular, pero no con la colecistectomía previa, al igual que documentamos en nuestros resultados. Una explicación que aportan los autores es la diferente composición de los cálculos alojados en la vesícula y los que se forman de novo en la vía biliar, favorecidos por el estasis biliar en el conducto dilatado y con menor motilidad¹⁴⁷.

Tampoco los trabajos de Lan Cui¹⁴⁸ y Konstantakis⁹⁷, que incluyen un elevado número de pacientes, registraron una mayor frecuencia de complicaciones biliares en aquellos con vesícula calculosa in situ.

Contrariamente, Kanamori¹³⁰ encuentra que los pacientes con colelitiasis no intervenida desarrollaban más complicaciones pancreatobiliares a largo plazo tras la CPRE con ES que los pacientes colecistectomizados tras la CPRE terapéutica. Consideran que este hecho se debe a que se reduce la posibilidad de paso de cálculos desde la vesícula al conducto biliar (coledocolitiasis secundarias). Además, la indicación de la colecistectomía tras la CPRE también prevenía la colecistitis y pancreatitis agudas de repetición. No obstante, en el grupo de pacientes con edad superior a 80 años la indicación de colecistectomía tras la CPRE la condicionan a las comorbilidades asociadas¹³⁰.

5.1.6. Cirugía biliar previa y derivación de la vía biliar al tubo digestivo

En nuestra cohorte la cirugía biliar previa, concretamente la colédoco-yeyunostomía quirúrgica, se mostró como un factor de riesgo en el análisis multivariante para el desarrollo de complicaciones totales y la recurrencia de coledocolitiasis tras la realización de una primera CPRE.

Cuarenta y nueve pacientes (8,51%) de la cohorte habían sido intervenidos con modificación del drenaje de la vía biliar en el tubo digestivo, de los cuales desarrollaron coledocolitiasis tras la CPRE 12 (24,50%); 7 con un episodio y 5 con múltiples.

Diversos estudios apoyan la idea de que la modificación de la anatomía del árbol biliar favorece el ascenso de gérmenes desde el tubo digestivo a la vía biliar, ocasionando un daño en la mucosa de la misma que favorecería la litogénesis y las infecciones biliares^{88,149}.

Así mismo, la derivación endoscópica con colédoco-duodenostomía o colédoco-gastrostomías por USE, aunque con un número reducido de casos, también presentaron una incidencia mayor de complicaciones tras la CPRE. De los 8 pacientes de nuestra cohorte en los que el drenaje de la vía biliar se realizó mediante USE, 3 (37,5%) desarrollaron coledocolitiasis recurrente.

Estos datos concuerdan con la bibliografía disponible. Así Deng¹¹², en un estudio retrospectivo, encuentra que la derivación de la vía biliar fue uno de los factores que determinaron el mayor número de complicaciones biliares en pacientes mayores de 65 años.

Por su parte Sujuan Li¹⁴⁴, en el análisis multivariante de su serie, solo encuentra dos factores con asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de complicaciones post-CPRE: la cirugía biliar laparotómica previa, con colocación de tubo de Kher, para el tratamiento de la coledocolitiasis concomitante y el uso de litotripsia para extracción de cálculos de gran tamaño. Sugiere como mecanismo fisiopatológico el desarrollo de adherencias, que darían lugar a angulación de la vía biliar, debido a la manipulación quirúrgica de la misma. Esto tendría un impacto negativo sobre la motilidad del tracto biliar, originando estasis biliar con el consiguiente desarrollo de nuevas coledocolitiasis sobre la vía biliar. Autores como Seo¹⁵⁰ y Keizman¹⁵¹ apoyan esta teoría en sus estudios.

5.1.7. Otros factores no encontrados en nuestro estudio

En nuestro estudio no se recogió ningún paciente que tuviera que someterse a litotripsia para la fragmentación y extracción de coledocolitiasis. Como se ha comentado previamente, los cálculos más difíciles de extraer, y que en ocasiones requieren varias exploraciones con mayor manipulación de la vía biliar, son un factor de riesgo para el desarrollo de posteriores episodios de coledocolitiasis, posiblemente por el daño ocasionado en la vía biliar que actúa como nicho para la formación de nuevos cálculos.

Konstantakis⁹⁷, estableció una serie de “características desfavorables de los cálculos”: tamaño elevado, necesidad de uso de litotriptor, litiasis de difícil extracción, y dilatación de la vía biliar por encima de 10 mm. No obstante, Kawaji¹³⁴ encuentra que la coledocolitiasis múltiples fue el único factor de riesgo para la recurrencia a largo plazo de coledocolitiasis, independientemente de su estatus vesicular, es decir de si tenía o no colecistectomía¹³⁴.

La existencia de divertículo duodenal periampular tampoco se analizó en nuestra cohorte, y también lo han relacionado en varios estudios con el desarrollo de complicaciones biliares de larga evolución, como en el de Sugiyama¹⁰⁰.

5.2. COLANGITIS ASCENDENTE SINE MATERIA

La colangitis sine materia es el proceso clínico caracterizado por ictericia, dolor y fiebre sin evidencia de obstrucción al flujo en la vía biliar.

Algunos estudios publicados analizaban los episodios de colangitis de forma conjunta; es decir los episodios con coledocolitiasis concomitante junto con episodios de colangitis sin evidencia de contenido en el conducto biliar^{32,94,95,97,112,133,152}.

Sin embargo, son pocos los trabajos que hacen referencia a la incidencia de la colangitis sine materia sin obstrucción de la VBP a largo plazo tras la realización de CPRE con ES.

En nuestra cohorte recogimos 28 pacientes (4.86%) que presentaron un cuadro clínico compatible con colangitis ascendente sin evidencia de obstrucción de la VBP tras la repetición del estudio CPRE. En 8 pacientes (1.4%) los episodios de colangitis sine materia fueron múltiples.

En la tabla 60 resumimos los estudios publicados que reportan casos de colangitis ascendente tras CPRE y su tiempo de seguimiento.

Tabla 60. Colangitis ascendente en los estudios publicados.

Referencia	Nº Casos	Seguimiento	Colangitis ascendente
Sugiyama et al	84	11,7 años (2,2-26a)	2 (1.5%)
Li et al	345	35 meses	16 (4.6%)
Langerth et al	1113	13 años	55 (5.2%)
Prat et al	154	8 años	3 (1.9%)
Costamagna et al	529	6,8 años (0,1-15a)	4 (0.9%)
Kanamori et al	1210	29 años	2.4-3.6%
Chen et al	1369	5,7 años	2-3,4%

Los factores relacionados con la aparición de colangitis ascendente que encontramos en nuestro estudio fueron: la repetición de la CPRE, la colecistectomía antes de la CPRE, la cirugía biliar previa, la toma de muestra para citología, la colocación de prótesis biliar y la derivación endoscópica de la vía biliar al tubo digestivo por USE.

5.2.1. Colocación de prótesis, repetición de CPRE y toma de citología

En nuestra cohorte las técnicas que se asociaban a la CPRE índice (toma de citología, colocación de prótesis) así como la repetición de CPRE, se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el desarrollo posterior de colangitis ascendente de repetición, al igual que pasaba con la coledocolitiasis recidivante. De los 88 casos en los que se colocó prótesis en la vía biliar en la CPRE índice, 12 (12,77%) desarrollaron colangitis ascendente en la evolución posterior; 7 con 1 episodio y 5 con múltiples.

El trauma repetido sobre el epitelio biliar podría ser causa de esta relación, tal y como apuntan otros estudios como el Kaneko⁹⁹. Este autor encuentra una mayor incidencia de episodios de colangitis en los casos que presentaban cálculos complejos desarrollados sobre la prótesis biliar previamente colocada. También observó que un mayor tiempo de permanencia de la prótesis se asociaba a un aumento en el número de complicaciones encontradas, como la colangitis ascendente. Considera que cualquier material extraño alojado en la vía biliar conduciría al daño en la mucosa, que, junto con la sobreinfección, desencadenará la respuesta inflamatoria de manera más rápida.

Resultados similares encuentra Misra¹⁵³ en pacientes con colocación de estent transpapilar, considerando que esto favorecería el paso del contenido duodenal a la vía biliar¹⁵³.

Estos trabajos apoyan nuestros resultados en los que la colocación de un estent biliar durante la CPRE, y de forma similar a como sucedía con en la recidiva de coledocolitiasis, favorece el desarrollo de un número mayor de episodios de colangitis ascendente sine materia a largo plazo.

5.2.2. Derivación de la VBP al tubo digestivo y cirugía biliar previa

Se ha postulado que modificación quirúrgica del drenaje del árbol biliar al tubo digestivo podría ocasionar reflujo duodenal y daño en la mucosa¹⁴⁴.

En el presente estudio fueron pocos los casos con dicho antecedente, un total de 49. De ellos 5 (10,20%) desarrollaron colangitis ascendente al menos 6 meses después de la CPRE índice, con una asociación estadísticamente significativa.

De forma similar Sujuan Li¹⁴⁴, encuentra la modificación quirúrgica del drenaje biliar, incluyendo la coledocotomía con tubo de Kher, se comportaba como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones a largo plazo entre ellas la colangitis ascendente. Como se comentó previamente, este autor considera que la manipulación de la vía biliar y el cambio en el ángulo de drenaje en el tubo digestivo compromete la motilidad del conducto biliar y favorece la estasis biliar.

Siguiendo esta teoría, Langerth¹²⁹, encuentra que la incidencia de episodios de colangitis fue mayor en aquellos casos que requirieron esfinterotomía frente a los que únicamente se extraían los cálculos con dilatación forzada de la papila. La dilatación ocasionaría menos daño estructural en la papila, o éste sería reversible, dando lugar a menor reflujo duodeno-biliar posteriormente.

Nzenza¹⁴⁵, insistiendo en el concepto de minimizar la agresión a la VBP, propone valorar otros métodos de extracción de cálculos de la vía biliar para evitar la esfinterotomía, como puede ser cirugía mínimamente invasiva del conducto biliar, proponiendo la realización de estudios prospectivos.

En cuanto a la derivación de la vía biliar por USE, los casos incluidos en nuestro trabajo son escasos. De los 10 pacientes en los que se realizó al duodeno (gastrocoledocotomía), cinco (50%) presentaron colangitis ascendente en el seguimiento. Aunque los resultados son estadísticamente significativos, en cuanto al mayor número de complicaciones posteriores, como la colangitis ascendente, es difícil extraer conclusiones a este respecto, puesto que son pacientes que requieren múltiples exploraciones, ingresan de manera frecuente y posiblemente su peor condición física también influya en el desarrollo de complicaciones infecciosas.

Otro factor relacionado con el desarrollo de complicaciones en la vía biliar ha sido la presencia de estenosis papilar benigna, en ocasiones como consecuencia de la fibrosis generada tras una primera esfinterotomía.

En nuestra cohorte no se ha realizado un análisis de la incidencia de colangitis sine materia en el contexto de una estenosis papilar benigna post-CPRE, dado que solo se recogió la información relativa a la CPRE índice.

No obstante, en otros estudios analizados la incidencia de estenosis papilar no fue elevada. Así, en el estudio de Prat¹⁵⁴ con 1609 pacientes estudiados, solo se encontraron 2 casos con estenosis papilar como posible causa de la colangitis. Por su parte Langerth¹²⁹, encuentra que un solo caso de los 55 que presentaron colangitis ascendente tenía estenosis papilar benigna significativa.

Por lo tanto, y dentro de la teoría del desarrollo de colangitis ascendente sine materia debida al reflujo biliar del contenido intestinal, la estenosis papilar disminuiría dicho reflujo, actuando como un factor protector^{114,155}. En este sentido, un mayor tiempo de evolución tras la esfinterotomía se asociaría a un menor reflujo duodenal a la vía biliar por el proceso de cicatrización de la esfinterotomía, como se sugiere de Sugiyama¹⁰⁰.

5.2.3. Colectomía

La incidencia de colangitis ascendente en la evolución fue estadísticamente más frecuente en pacientes colecistectomizados antes de la CPRE. De los 438 pacientes colecistectomizados, 22 (5,02%) presentaron episodios de colangitis ascendente sine materia, de los cuales 11 (8,15%) eran pacientes colecistectomizados antes de la CPRE índice.

La posibilidad del desarrollo de estasis biliar tras la colecistectomía podría ser causa de infecciones de repetición en la vía biliar¹⁵⁶. Sin embargo, no se encontró un mayor número de episodios de colangitis ascendente de forma significativa en los pacientes colecistectomizados después de la CPRE.

En contraposición a estos datos, Kanamori¹³⁰ encuentra que los pacientes colecistectomizados tras la CPRE presentaron menos complicaciones a largo plazo, incluidos los episodios de colangitis ascendente. En su estudio se dividieron los pacientes en 2 grupos en función de una edad por encima o debajo de los 80 años. Sin embargo, la asignación de los grupos de colecistectomía no fue aleatoria y era más frecuente en el grupo de menor edad. Esto representa un sesgo dado que los pacientes colecistectomizados presentaban una menor comorbilidad.

Por su parte Chen¹⁵⁷, en un estudio retrospectivo realizado sobre el registro nacional de Taiwán, establece dos grupos de pacientes: pacientes colecistectomizados tras una CPRE y pacientes con vesícula in situ. Los casos de colangitis fueron estadísticamente menos frecuentes en el grupo de colecistectomizados. La mortalidad también fue inferior en este grupo. Pero, y tal y como sucede en el trabajo anteriormente citado, existe sesgo en la selección de los pacientes, dado que su inclusión no fue de forma aleatoria.

Interesantes fueron los datos aportados por Heo¹⁵⁸. Este autor realizó un estudio prospectivo sobre 90 pacientes sometidos a CPRE con EE indicada por coledocolitiasis, y que se randomizaron a recibir o no colecistectomía. Finalmente, fueron colecistectomizados 26 pacientes del grupo de colecistectomía y 17 del otro grupo. No encontraron diferencias en la aparición de colangitis ascendente entre ambos grupos. En el análisis por intención de tratar, tuvieron menos eventos biliares en el grupo de colecistectomizados, pero tampoco resultó significativo. Solamente el desarrollo de colecistitis resultó, como es lógico, significativo en el grupo de pacientes con vesícula in situ. De forma similar a los resultados de nuestro estudio, este autor concluye que la colecistectomía tras la extracción de cálculos de la VBP por CPRE con EE no previene la colangitis recurrente.

5.3. PANCREATITIS AGUDA RECIDIVANTE

En nuestra cohorte se recogieron episodios de pancreatitis aguda en 8 pacientes (1.4%), con recidiva en 2 de ellos (0.3%) como evento posterior a la realización de la CPRE con ES. Los factores de riesgo que presentaron una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de pancreatitis aguda de repetición fueron: la repetición de la CPRE y la colecistectomía antes de la CPRE.

La mayoría de los estudios publicados recogen los episodios de pancreatitis aguda poco tiempo después de la CPRE con EE, es decir como complicación inmediata tras la CPRE. En el presente estudio solo se han registrado los episodios de pancreatitis aguda ocurridos al menos 6 meses después de la CPRE, es decir que no se incluyeron las que se desarrollaron de forma inmediata o pocos días después del procedimiento endoscópico.

5.3.1. Repetición de la CPRE

Seis pacientes (4,25%) con CPRE repetida presentaron pancreatitis a largo plazo: 4 con 1 episodio y 2 con más de 2.

En la bibliografía revisada no se ha encontrado ninguna publicación que analice de forma específica la pancreatitis aguda de repetición como evento biliar a largo plazo tras la repetición de la CPRE.

5.3.2. Colecistectomía

Dentro de nuestra cohorte, de los 132 pacientes colecistectomizados antes de la CPRE índice, 3 casos (2,22%) desarrollaron pancreatitis aguda de repetición en la evolución. En lo que se refiere a los pacientes con colecistectomía post-CPRE índice, de un total de 303 pacientes solo 4 (1.32%) presentaron episodios repetidos de pancreatitis aguda.

Por lo tanto, y según los resultados del presente estudio, la realización de colecistectomía tras la CPRE, con el objetivo de prevenir eventos biliopancreáticos posteriores, no ha demostrado que disminuya de forma estadísticamente significativa la aparición de nuevos episodios de pancreatitis aguda. Al igual que sucedía en el caso de la colangitis ascendente, no encontramos suficiente evidencia para recomendar la colecistectomía en pacientes a los que se ha realizado una CPRE por un evento biliar benigno.

Nuevamente, nuestros resultados contrastan con los publicados por Kanamori¹³⁰. Este autor, en un estudio sobre 1210 casos, encuentra una incidencia de pancreatitis aguda a largo plazo entre 0.4 y 1.6%. El único factor asociado a una disminución del riesgo de complicaciones fue la realización de colecistectomía tras la CPRE¹³⁰.

De forma similar, Archibald¹⁵⁹, en un estudio en el que la indicación de la CPRE con ES fue la pancreatitis aguda, encuentra una mayor incidencia de pancreatitis recurrente en los pacientes con colecistectomía diferida (30%), con una media de 6 meses después de la CPRE-ES, frente a la colecistectomía profiláctica (4,8%), realizada de forma inmediata tras la misma.

5.3.3. Otros factores relacionados con la pancreatitis aguda biliar

En diferentes estudios se ha resaltado el hecho de que la dilatación forzada de la papila presenta menos complicaciones biliares a largo plazo, entre ellas la pancreatitis aguda, frente a la esfinterotomía endoscópica^{130,160}.

Esto ha motivado que algunos autores consideren que puede ser innecesario la realización de esfinterotomía en todos los casos. Teniendo en cuenta el menor número de eventos biliares documentado en los estudios previamente referidos, se podría optar por la dilatación forzada de la papila en determinados circunstancias como ante la presencia de cálculos de menor tamaño y en pacientes jóvenes, con el objetivo de disminuir las complicaciones a largo plazo asociadas a la CPRE con ES⁹¹.

De nuevo, no podemos comparar estos datos con los de nuestro estudio, puesto que el criterio de inclusión de los pacientes era haberse sometido a una CPRE con esfinterotomía.

5.4. TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES BENIGNAS

Una de las fortalezas de nuestro estudio es el largo tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos con un tope máximo de 290 meses y una media de 131 meses.

Hemos analizado el tiempo transcurrido hasta la aparición de complicaciones de forma general y específica para cada una de ellas. De esta forma, vimos que el punto de corte de 94 meses (7.8 años) presentaba la mejor área bajo la curva, en cuanto al desarrollo global de complicaciones tras la realización de una CPRE con ES en nuestra cohorte.

La revisión de la bibliografía disponible muestra resultados variables al respecto. Así Sugiyama¹⁴⁶ establece el punto de corte en los 5 años posteriores a la primera CPRE, con una caída brusca en el número de eventos biliares a partir de ese momento¹⁰⁰. Por su parte, Bergman⁸⁸, constata un tiempo medio hasta complicación de 3 años y medio, pero registra complicaciones hasta más de 10 años después de la CPRE inicial, con resultados similares a los registrados en nuestra cohorte.

5.5. COLECISTITIS AGUDA

Aunque no consideramos la colecistitis aguda un evento biliar relacionado con la realización de la CPRE con ES, sino más bien una complicación derivada de la presencia de cálculos en la vesícula, en nuestro estudio recogimos los casos que se produjeron durante el seguimiento, con el fin de analizar a los pacientes colecistectomizados después de la CPRE.

Encontramos 27 pacientes (4,67%) con colecistitis aguda post-CPRE índice. La única variable relacionada con la presentación de colecistitis aguda de forma estadísticamente significativa fue la repetición de la CPRE.

Estudios como el de Heo¹⁵⁸ y Archibald¹⁵⁹, evidenciaron que la mayoría de cálculos vesiculares (colecistitis) están compuestos por colesterol y pigmentos biliares, mientras que los que forman en la vía biliar (coledocolitiasis) suelen ser de bilirrubinato cálcico. Consideran que el análisis de la composición de los cálculos extraídos de la vía biliar podría tener utilidad para predecir posteriores episodios de colecistitis aguda y tener un dato más para indicar o no la colecistectomía.

En nuestro trabajo no se analizó la composición de los cálculos extraídos con la vesícula ni en la CPRE, dato que hubiera sido interesante para discriminar las coledocolitiasis primarias de las secundarias producidas por migración de cálculos desde la vesícula a la vía biliar.

Del total de 303 pacientes colecistectomizados post-CPRE en nuestro grupo de estudio, solo en 25 (8,25%) la indicación fue la colecistitis aguda. Por lo tanto, el motivo principal para indicar la colecistectomía post-CPRE inicial fue la prevención de eventos en la VBP. Como se comentó previamente, esta estrategia preventiva no fue efectiva en un número significativo de casos. Esto apoya la idea de que en la coledocolitiasis recidivante los cálculos no tengan su origen en vesícula biliar, siendo más probable su formación de novo sobre el epitelio biliar.

5.6. COMPLICACIONES MALIGNAS DE LA VÍA BILIAR

El colangiocarcinoma es el tumor maligno que asienta los conductos biliares y es poco frecuente en nuestro medio¹⁶¹. Si tenemos en cuenta su patogenia, este tumor también se puede desarrollar en la vía biliar intrapancreática confundiendo con neoplasias del parénquima pancreático y en la vía biliar intrahepática, es decir colangiocarcinomas intrahepáticos. Para evitar infradiagnosticarlos, puesto que en la mayoría de casos no se disponía de confirmación histológica, y además de colangiocarcinomas de la vía biliar extrahepática, hemos incluido en la recogida de datos las neoplasias pancreáticas, los tumores hepáticos, los colangiocarcinomas intrahepáticos y los ampulomas.

Este grupo de neoplasias tiene un comportamiento agresivo, suelen diagnosticarse de forma tardía y conllevan una baja supervivencia¹⁶¹. Por ello consideramos incluir únicamente aquellos tumores de la esfera biliopancreática documentados al menos 2 años después de la CPRE índice, tiempo suficiente para evitar incluir pacientes que ya presentaban el tumor en la primera CPRE, aunque no se diagnosticaran en ese momento.

Como se ha comentado en el apartado de introducción, diversos estudios han postulado que la manipulación del esfínter de Oddi, sobre todo la esfinterotomía, ocasiona reflujo del contenido duodenal a la vía biliar. Dicho contenido incluye bacterias patógenas como los géneros *Klebsiella* y *Escherichia Coli*, y, mantenido en el tiempo, causa daño irreversible en la mucosa de la vía biliar activando la cascada inflamatoria y en el último lugar la vía carcinogénica del adenocarcinoma^{92,162-164}.

Algunos autores como Strong, han publicado pequeñas series de casos de desarrollo de colangiocarcinomas tras la derivación quirúrgica de la vía biliar, que apoyan dicha teoría⁹².

En otro estudio publicado por Koga¹²¹, se relaciona el desarrollo del colangiocarcinoma con la presencia de hepatolitiasis. Es conocida la asociación de algunas patologías benignas de la vía biliar, como los quistes del colédoco, la enfermedad de Caroli, o la colangitis esclerosante, con un riesgo aumentado de colangiocarcinoma. La patogenia de esos tumores se considera similar a los casos de colangiocarcinomas que se desarrollan tras la manipulación quirúrgica de la vía biliar. Es decir, que la contaminación de la vía biliar junto al estasis biliar mantenidos en el tiempo, e independientemente de la causa, son factores procarcinogénicos.

Bajo esa misma premisa, Hakamada¹²⁰ monitorizó una cohorte de 108 pacientes sometidos a esfinteroplastia durante una media de 10 a 22 años. Encontró que 8 de ellos desarrollaron colangiocarcinoma. En todos los casos se confirmó la existencia de reflujo duodenal mantenido y en 7 casos coexistía el antecedente de colangitis. De los 8 casos, en 6 no se evidenció patología litiásica post-esfinteroplastia.

En nuestra cohorte un total de 8 pacientes (1.4%) desarrollaron procesos neoplásicos durante el seguimiento. Esta incidencia, y según los registros españoles de cáncer, es similar a la establecida en la población general¹⁶⁵.

Los factores de riesgo asociados encontrados en el análisis multivariante de nuestra cohorte fueron la derivación del tubo digestivo a la vía biliar por vía endoscópica, la hepatopatía previa y la presencia de pancreatitis crónica.

Los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada tienen un mayor riesgo de desarrollo de tumores del parénquima hepático (hepatocarcinomas) y de tumores del conducto biliar intrahepático (colangiocarcinoma). En este sentido, nuestros resultados no sorprenden y es difícil justificar

en estos casos que el desarrollo de este tipo de neoplasias se deba a la esfinterotomía practicada años antes y no a su comorbilidad previa. De igual manera, la pancreatitis crónica está identificada como como factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias pancreática¹¹⁹.

Diversos estudios han incidido en la relación de las anastomosis bilioentéricas quirúrgicas y el desarrollo de colangiocarcinoma a largo plazo.

Tocchi¹⁶⁶ diseñó un estudio prospectivo sobre 1003 pacientes que tenían en común el antecedente de anastomosis bilioentéricas de tres tipos: esfinteroplastia transduodenal, coledocoduodenostomía y hepaticoyeyunostomía, con un seguimiento medio de 129,6 meses. Encontró que 55 pacientes (5.5%) fueron diagnosticados de colangiocarcinoma entre 123 y 218 meses después de la intervención. El único factor de riesgo encontrado fue la colangitis de repetición en 40 de los pacientes estudiados. Solo 1 paciente se relacionó con la presencia de cálculos en la vía biliar. Concluye que, para el diagnóstico precoz de las neoplasias de la VBP, es recomendable un control estrecho de aquellos pacientes que tengan colangitis de repetición tras anastomosis bilioentérica de cualquier tipo.

En contraposición con lo anterior, el análisis del registro sueco de Karlson¹⁶⁷, que incluía 992 pacientes con una duración media de seguimiento de 7 años. Solo encontró 5 neoplasias del área biliopancreática: 2 de vesícula, 2 pancreáticas y 1 hepática, diagnosticadas en la evolución a partir del año post-CPRE con EE. Por lo tanto, la incidencia de este tumor en su cohorte fue similar a la de la población general, dato similar al registrado en el presente estudio.

Otros cohortes retrospectivas como las de Costamagna, Kanamori, Fujimoto, Tanaka y Langerth no encontraron un número significativo de tumores de la vía biliar en el seguimiento de sus pacientes tras la realización de CPRE con EE^{32,94,130,139,168}.

Un trabajo que merece especial mención por el número elevado de pacientes incluidos, y realizado con el objetivo principal de estudiar el desarrollo de neoplasias a largo plazo, es el de Peng¹³⁶, que recoge el registro nacional de Taiwán. En él se analizaron 17.503 pacientes en el grupo de estudio, con diagnóstico de coledocolitiasis o colangitis, y sometidos a CPRE con EE. El tiempo de seguimiento medio fue de 4.21 años. Constaba de un grupo control de 69.998 con similares diagnósticos y a los que no se realizó CPRE. La incidencia de colangiocarcinomas fue de 7.37 casos por 1000 personas/año en el grupo de estudio frente 1.36 casos por 1000 personas/año en el grupo control. Un aspecto interesante de este estudio fue que el número de neoplasias diagnosticadas en el seguimiento fue superior en el grupo de dilatación con balón frente al grupo con esfinterotomía. Así mismo, el riesgo de desarrollo de malignidad en el grupo de estudio fue mayor 10 años después de la intervención sobre el esfínter de Oddi. Sugieren la necesidad de analizar de forma prospectiva y controlada si la dilatación con balón es un factor de riesgo para el desarrollo del colangiocarcinoma.

No obstante, estos datos no son confirmados por otros estudios como los de Strömberg^{123,169} y Mortensen¹²⁴. Strömberg publicó 2 artículos de la misma cohorte de pacientes extraída del registro sueco de salud. En el primero (2008), incluyeron 27.708 pacientes a los que se realizaba CPRE, de ellos 11.617 además con EE. Con una media de seguimiento de 8,5 años, el número de tumores diagnosticados en el tiempo fue 3 veces superior en el grupo de estudio frente al grupo control, sin diferencias en cuanto a la realización de esfinterotomía. El riesgo de desarrollar colangiocarcinoma descendía a lo largo del tiempo y sí se sometían a colecistectomía tras la CPRE. Por lo tanto, concluyen que es la enfermedad calculosa es la responsable del desarrollo de neoplasias y que al eliminar la colelitiasis y coledocolitiasis disminuye el número de tumores que aparecen en la evolución posterior. Además, consideran probable que muchos de esos tumores ya existieran de forma silente en el momento de la realización de la primera CPRE y fueran infradiagnosticados¹⁶⁹.

En 2016 el mismo grupo publican un estudio ampliando la cohorte anterior, que incluye los registros sueco y finlandés. Establecen dos grupos de estudio en función de la realización o no de esfinterotomía. Sobre un total de 12.629 pacientes, recogen la incidencia de neoplasias de la vía biliar extrahepática, intrahepática y páncreas con diagnóstico establecido al menos 2 años después de la CPRE inicial. Confirman un aumento de 4 veces el riesgo de desarrollar colangiocarcinoma a los 2-5 años posteriores a la CPRE y 2 veces más de riesgo de tener neoplasia de páncreas o hígado en el mismo período de tiempo, independiente de se había realizado esfinterotomía¹²³.

Así mismo, la colecistectomía tras la CPRE disminuyó el riesgo de desarrollar colangiocarcinoma. Vuelven a concluir que tener coledocolitiasis aumenta el riesgo de desarrollo de tumores de la esfera biliopancreática, sin poder relacionar dichos tumores con la realización o no de esfinterotomía biliar¹²³.

Mortensen¹²⁴, tras analizar el registro danés de salud incluyó 10.690 pacientes a los que se había realizado CPRE con EE sin evidencia de malignidad en el diagnóstico endoscópico. Como grupo control recogió 10.690 pacientes con CPRE sin EE. Encontraron una alta incidencia de colangiocarcinoma el primer año post-CPRE (con independencia de la realización o no de esfinterotomía), que descendía de forma llamativa más de 5 años después de haber hecho la CPRE. Su conclusión fue que la mayoría de tumores posiblemente ya existían en el momento de la CPRE y que la esfinterotomía no era la causa del desarrollo del colangiocarcinoma¹²⁴.

Con los datos anteriormente referidos no se puede establecer de forma definitiva la teoría de la carcinogénesis relacionada con la CPRE y el reflujo biliar posterior ocasionado. Nuestros datos, aunque con una cohorte limitada, serían concordantes con los resultados publicados en este sentido.

5.7. COMPLICACIONES BILIARES EN PACIENTES COLECISTECTOMIZADOS MAYORES DE 80 AÑOS

La técnica de la CPRE con EE en pacientes ancianos se ha demostrado segura en manos expertas, sin que el factor edad se asocie a un mayor número de complicaciones¹⁷⁰.

Por otro lado, durante las últimas décadas, y de forma casi sistematizada, la colecistectomía laparoscópica se ha venido indicando tras la realización de una CPRE con EE con el objetivo de reducir la incidencia de nuevos eventos biliares en el tiempo. La sistemática más habitual es que, tras un episodio de coledocolitiasis resuelto por CPRE, se programe una colecistectomía laparoscópica electiva¹⁷¹⁻¹⁷³.

No obstante, existe controversia sobre la eficacia de dicha sistemática para prevenir complicaciones biliopancreáticas a largo plazo tras la CPRE con EE⁹⁵.

En nuestra cohorte los resultados del análisis estadístico muestran que la colecistectomía no previene el desarrollo de complicaciones biliares a largo plazo tras una CPRE con EE en ningún grupo de edad.

En el metanálisis de McCarty¹⁷³, publicado en el año 2021, la realización de colecistectomía profiláctica tras una CPRE reduce el riesgo de dolor abdominal recurrente, colecistitis y mortalidad. No obstante, no disminuyen de forma significativa los episodios de colangitis y pancreatitis. Además, algunos de los estudios incluidos excluyen del análisis al grupo de pacientes de edad avanzada.

La colecistectomía en pacientes de edad avanzada (>80 años) presenta mayores tasas de conversión a cirugía abierta, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad inherente al procedimiento¹⁷⁴.

Esto ha motivado que algunos autores restrinjan la indicación de colecistectomía post-CPRE en este grupo de pacientes. Así, en la revisión de Sousa, el porcentaje de pacientes mayores de 75 años a los que se realiza colecistectomía después de una CPRE es del 22% y desciende al 8% en mayores de 85 años¹⁷⁵.

En nuestra cohorte observamos que, en el grupo de pacientes mayores de 80 años, el número de episodios de coledocolitiasis y colangitis sine materia post-CPRE fue estadísticamente superior en los que habían sido colecistectomizados antes de la CPRE índice.

En este grupo de pacientes, respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de nuevos eventos biliares a largo plazo tras la CPRE con EE, solo se encontró asociación estadísticamente significativa entre la repetición de la CPRE y los episodios de coledocolitiasis recidivante en el seguimiento. Ninguna de las otras variables estudiadas se relacionó con la aparición de complicaciones biliares en este grupo de edad.

No obstante, y en lo que se refiere a la mortalidad en la evolución tras la CPRE, hay evidencia de que esta parece no ser dependiente de la realización de una colecistectomía y o de la permanencia de la vesícula *in situ*^{175,176}.

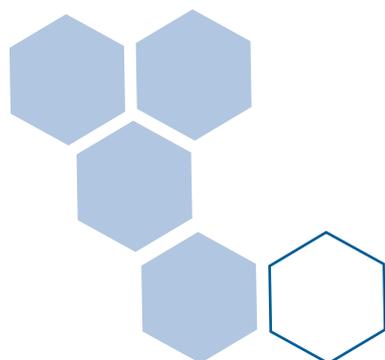
En el metanálisis llevado a cabo por Mc Geehan¹⁷⁷, se incluyeron 13 estudios con 2.598 pacientes a los que se había realizado CPRE con EE, y se dividieron en 2 grupos según si eran colecistectomizados o no. La mayoría de los estudios incluidos en el metanálisis eran de naturaleza retrospectiva e incorporaban pacientes con un rango de edad entre 48 y 85 años, con muy pocos casos por encima de 80 años. Se analizaron los eventos biliares, tales como colecistitis, colangitis, pancreatitis y cólico biliar, que aparecieron en la evolución a largo plazo, así como la mortalidad por cualquier causa. Encontraron un menor riesgo de cualquier evento biliar, y de cada uno de ellos por separado, en el grupo de colecistectomía después de la CPRE, datos que contrastan con los registrados en nuestra cohorte. Probablemente, el bajo número de casos con edad por encima de 80 años incluidos en dicho estudio puede infravalorar la morbi-mortalidad asociada a la cirugía en un grupo de pacientes que suelen ser portadores de comorbilidad no desdeñable, consideración tenida en cuenta por diferentes autores en el momento de indicar la cirugía. Así Lai¹⁷⁸, y tras el análisis prospectivo de un grupo de 149 pacientes, encuentra que, en los pacientes de edad avanzada, los riesgos relacionados con la colecistectomía post-CPRE exceden los beneficios en cuanto a la prevención de nuevos eventos biliares, incluida la colecistitis aguda. Este autor en base a sus resultados considera que no se debería indicar la colecistectomía de forma rutinaria tras una CPRE con EE en este grupo de pacientes.

En nuestro caso, aunque la colecistectomía después de la CPRE con EE en mayores de 80 años no se mostró como un factor de riesgo para el desarrollo de nuevas complicaciones biliares, tampoco las disminuyó de forma significativa, es decir, que tampoco se comportaba como factor protector en este sentido.

Similar recomendación se desprende del estudio de Yasui¹⁷⁶. En el mismo, se recogen los resultados del seguimiento a largo plazo (10 años) de una cohorte de 327 pacientes, 77 de ellos mayores de 80 años, y concluyeron que no recomiendan de forma sistemática la colecistectomía post-CPRE en pacientes mayores de 80 años. Las complicaciones biliares generales fueron significativamente menores en el grupo pacientes jóvenes colecistectomizados que en los que tenían la vesícula biliar *in situ* (7,5% frente a 21,7%, $p=0,0037$). Sin embargo, esta diferencia no se daba en el grupo de pacientes de edad avanzada, de forma similar a como se refleja en los resultados de nuestro estudio y que, además, tiene seguimiento medio superior.

Nuestros resultados muestran que, en los pacientes con edad superior a los 80 años y con el antecedente de colecistectomía, la incidencia de complicaciones biliopancreáticas benignas a largo plazo, después de episodio inicial que requirió CPRE con EE, es mayor que la registrada en el grupo de pacientes no colecistectomizados.

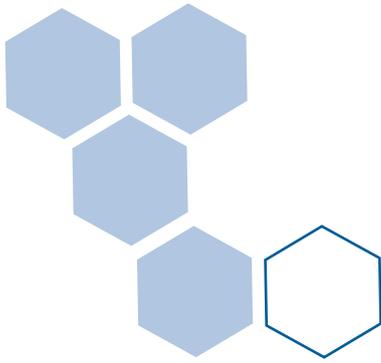
Por lo tanto, y en concordancia con los resultados de otros autores previamente citados^{156,176}, la indicación para colecistectomía profiláctica después de una CPRE en este grupo de pacientes no debería realizarse de forma sistemática sin considerar de forma individual las comorbilidades de cada caso. Evidentemente los pacientes con el antecedente de cirugía del tracto digestivo superior y/o de colecistitis aguda pueden beneficiarse de la colecistectomía profiláctica, mientras que un enfoque de “observar y esperar” podría ser una buena opción para otros.



6. CONCLUSIONES

1. La CPRE con EE se asocia al desarrollo de patología biliopancreática benigna a lo largo del tiempo. El número de episodios de coledocolitiasis recidivante, colangitis ascendente y pancreatitis aguda de repetición encontrado en pacientes a los que se realizó CPRE con EE apoyan este hecho.
2. El punto de corte del tiempo de seguimiento con mejor sensibilidad y especificidad (0,670; 0,541) se da en 94 meses, a partir de entonces es más frecuente que aparezcan las complicaciones benignas después de la realización de la CPRE índice con EE.
3. Se encontraron las siguientes variables relacionadas con el desarrollo de coledocolitiasis recidivante post-CPRE con EE: dilatación de la vía biliar en la CPRE índice, colecistectomía previa a la CPRE, toma de muestra para citología, derivación endoscópica de la vía biliar al tubo digestivo por USE, antecedente de cirugía con modificación del drenaje del árbol biliar y colocación de prótesis en la CPRE índice.
4. Los factores asociados al desarrollo de colangitis ascendente sine materia fueron: toma de muestra para citología, derivación de la vía biliar endoscópica al tubo digestivo por USE, colocación de prótesis en la CPRE índice, cirugía biliar previa y colecistectomía previa a la CPRE índice con EE.
5. Los episodios de PA post-CPRE se asociaron a : la colecistectomia previa y la repetición de la CPRE.
6. La repetición de la CPRE se asocia a una mayor incidencia de complicaciones biliares benignas a largo plazo en la evolución.

7. La colecistectomía electiva tras la realización de una CPRE con EE no previene el desarrollo de las complicaciones post-CPRE citadas anteriormente.
8. En nuestra cohorte, la edad avanzada (>80 años) no se asocia de forma significativa a una mayor incidencia de complicaciones biliares después de la CPRE con EE.
9. En el grupo de pacientes con edad igual o superior a 80 años, la colecistectomía antes de la CPRE índice se relacionó con un mayor número de eventos biliares a largo plazo. La realización de colecistectomía después de la CPRE con EE no evitó la aparición de nuevos eventos biliares en el seguimiento.
10. Los datos derivados del presente estudio no permiten establecer una relación directa entre la realización de una CPRE con EE y el desarrollo posterior de neoplasias de la esfera biliopancreática.

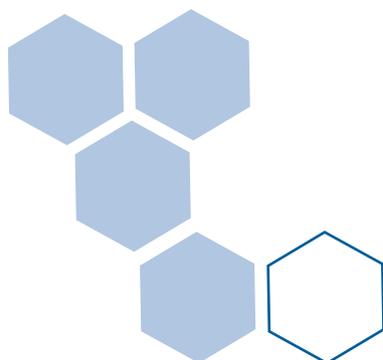


LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de nuestro estudio fue carecer de grupo de control como podría ser un grupo de pacientes sometidos a CPRE sin realización de esfinterotomía endoscópica.

Otra limitación, propia del tipo de estudio retrospectivo, es que solo se incluyeron pacientes en régimen de hospitalización, es decir, que si durante el seguimiento el paciente sufría episodios biliares de menor gravedad que no precisaban ingreso, no se registraron en nuestra base de datos.

Así mismo, en el análisis del subgrupo de pacientes mayores de 80 años la asignación a grupos de colecistectomía o no colecistectomía no fue aleatoria debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, por lo que pudieron existir factores de confusión que no se hayan tenido en cuenta y que podrían ocasionar un sesgo de selección.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nienhuis LI, Tulsa O. *Routine Operative Cholangiography: Aii Evaluation.*
2. Kawai K, Nakajima M, Kimoto K, Sugawara K, Fukumoto K. Endoscopic Sphincterotomy of the Ampulla of Vater. *Endoscopy.* 1975;7(1):30-35. doi:10.1055/s-0028-1098536
3. Colton JB, Curran CC. Quality indicators, including complications, of ERCP in a community setting: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 70:457-467. doi:10.1016/j.gie.2008.11.022
4. Way LW, Admirand WH, Dunphy JE. Management of choledocholithiasis. *Ann Surg.* 1972;176(3):347-359. doi:10.1097/00000658-197209000-00011
5. Shapiro HA. Endoscopic diagnosis and treatment of biliary tract disease. *Surg Clin North Am.* 1981;61(4):843-864. doi:10.1016/S0039-6109(16)42483-7
6. Röthlin MA, Löpfe M, Schlumpf R, Largiadèr F. Long-term results of hepaticojejunostomy for benign lesions of the bile ducts. *Am J Surg.* 1998;175(1):22-26. doi:10.1016/S0002-9610(97)00229-8
7. Journal BM. *British journal.* 1915;68(6):373-375.
8. Davidson BR, Neoptolemos JP, Carr-Locke DL. Endoscopic sphincterotomy for common bile duct calculi in patients with gall bladder in situ considered unfit for surgery. *Gut.* 1988;29(1):114-120. doi:10.1136/gut.29.1.114
9. 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):354-359. doi:10.1016/J.GIE.2011.07.075
10. Baron TH, Petersen BT, Mergener K, et al. Quality Indicators for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:892-897. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00675.x
11. Guidelines for Antibiotic Prophylaxis for GI Endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(4):475-482. doi:10.1067/S0016-5107(03)01883-2
12. Artin M, Reeman LF, Elson OBN, et al. The New England Journal of Medicine Complications of endoscopic biliary sphincterotomy a Abstract. 1996;335:909.

13. Chathadi K V., Chandrasekhara V, Acosta RD, et al. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(4):795-803. doi:10.1016/j.gie.2014.11.019
14. Gianpiero Manes A, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2019;51:472-491. doi:10.1055/a-0862-0346
15. Dasari BVM, Tan CJ, Gurusamy KS, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(12). doi:10.1002/14651858.CD003327.pub4
16. Chandrasekhara V, Chathadi K V., Acosta RD, et al. The role of endoscopy in benign pancreatic disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(2):203-214. doi:10.1016/j.gie.2015.04.022
17. Shoda J, Tanaka N, Osuga T. Hepatolithiasis - Epidemiology and pathogenesis update. *Front Biosci.* Published online 2003.
18. Su CH, Shyr YM, Lui WY, P'Eng FK. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 1997;84(7):969-973. doi:10.1002/bjs.1800840717
19. Enochsson L, Swahn F, Arnelo U, Nilsson M, Lhr M, Persson G. Nationwide, population-based data from 11,074 ERCP procedures from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(6). doi:10.1016/J.GIE.2010.07.047
20. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delpero JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy.* 2001;33(10):898-900. doi:10.1055/S-2001-17324
21. Bataille L, Deprez P. A new application for therapeutic EUS: main pancreatic duct drainage with a "pancreatic rendezvous technique." *Gastrointest Endosc.* 2002;55(6):740-743. doi:10.1067/MGE.2002.123621
22. Park DH, Jang JW, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH. EUS-guided biliary drainage with transluminal stenting after failed ERCP: predictors of adverse events and long-term results. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(6):1276-1284. doi:10.1016/J.GIE.2011.07.054
23. Lee SS, Seo DW. EUS-Guided Biliary Drainage With One-Step Placement of a Fully Covered Metal Stent for Malignant Biliary Obstruction: A Prospective Feasibility Study. 2009;104. doi:10.1038/ajg.2009.254
24. Vila JJ, Pérez-Miranda M, Vazquez-Sequeiros E, et al. Initial experience with EUS-guided cholangiopancreatography for biliary and pancreatic duct drainage: a Spanish national survey. Published online 2012. doi:10.1016/j.gie.2012.08.001
25. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(1):1-9. doi:10.1016/j.gie.2009.09.041
26. Yeung B TA. Endoscopic management of gallbladder stones: can we eliminate cholecystectomy? *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(8):42. doi:10.1007/s11894-016-0518-9
27. Teoh AYW, Kitano M, Itoi T, Pérez-Miranda M, Ogura T, Chan SM, Serna-Higuera C, Omoto S, Torres-Yuste R, Tsuchiya T, Wong KT, Leung CH, Chiu PWY, Ng EKW LJ. Endosonography-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy in very high-risk surgical patients with acute cholecystitis: an international randomised multicentre controlled superiority trial (DRAC 1). *Tripa.* 2020;69(6):1085-1091. doi:10.1136/gutjnl-2019-319996

28. Peñas-Herrero I, De La Serna-Higuera C, Perez-Miranda M. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage for the management of acute cholecystitis (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(1):35-43. doi:10.1002/JHBP.182
29. Lyu Y, Cheng Y, Li T, Cheng B, Jin X. Laparoscopic common bile duct exploration plus cholecystectomy versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for cholecystocholedocholithiasis: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2019;33(10):3275-3286. doi:10.1007/s00464-018-06613-w
30. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A Prospective Study of Common Bile Duct Calculi in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: Natural History of Choledocholithiasis Revisited. *Ann Surg.* 2004;239(1):28-33. doi:10.1097/01.sla.0000103069.00170.9c
31. Ng T AJ. Timing of endoscopic retrograde cholangiopanereatography and laparoscopic cholecystectomy in the treatment of choledocholithiasis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 1999;9(1):31-37. doi:10.1089/lap.1999.9.31
32. Fujimoto T, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Long-term outcome of endoscopic papillotomy for choledocholithiasis with cholecystolithiasis. *Dig Endosc.* 2010;22(2):95-100. doi:10.1111/j.1443-1661.2010.00936.x
33. Clayton ESJ, Connor S, Alexakis N, Leandros E. Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ. *Br J Surg.* 2006;93(10):1185-1191. doi:10.1002/bjs.5568
34. Kiriyaama S, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):24-34. doi:10.1007/S00534-012-0561-3
35. Repiso Ortega A, Gómez-Rodríguez R, Romero M, Fernández-Zapardiel S, Del Mar Céspedes M, Carrobles JM. Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the etiological diagnosis of "idiopathic" acute pancreatitis. *Pancreas.* 2011;40(2):289-294. doi:10.1097/MPA.0b013e318201654a
36. Wilcox CM, Varadarajulu S, Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review{A figure is presented}. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(7):1037-1045. doi:10.1016/j.gie.2006.02.024
37. Draganov P, Forsmark CE. "Idiopathic" pancreatitis. *Gastroenterology.* 2005;128(3):756-763. doi:10.1053/j.gastro.2005.01.037
38. Munigala S, Kanwal F, Xian H et al. Increased risk of pancreatic adenocarcinoma after acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1143-1150.
39. Thevenot A, Bournet B, Otal P, Canevet G, Moreau J, Buscail L. Endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2013;58(8):2361-2368. doi:10.1007/s10620-013-2632-y
40. MD PS, MD UN. Role of ERCP in Patients With Idiopathic Recurrent Acute Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2016;14(3):327-339. doi:10.1007/s11938-016-0096-9
41. Bolado F. *Gastroenterología y Hepatología.* 2016;39(Supl 1).

42. Kwong WTY, Vege SS. Unrecognized necrosis at same admission cholecystectomy for pancreatitis increases organ failure and infected necrosis. *Pancreatology*. 2017;17(1):41-44. doi:10.1016/j.pan.2016.10.009
43. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. *American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis*. Vol 43.; 2014. doi:10.1097/mpa.0000000000000237
44. Adler DG, Lichtenstein D, Baron TH, et al. The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(7):933-937. doi:10.1016/j.gie.2006.02.003
45. Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(7):1251-1261. doi:10.1016/j.gie.2008.07.043
46. Lew D, Afghani E PS. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1702-1712. doi:10.1007/s10620-017-4602-2
47. Vikesh K Singh 1, Dhiraj Yadav 2 PKG 3. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2019;322(24):2422-2434. doi:doi: 10.1001/jama.2019.19411.
48. Schalk W. van der Merwe, Roy L.J. van Wanrooij, Michiel Bronswijk, Simon Everett, Sundeep Lakhtakia, Mihai Rimbas, Tomas Huc, Rastislav Kunda, Abdenor Badaoui, Ryan Law, Paolo G. Arcidiacono, Alberto Larghi, Marc Giovannini, Mouen, A. Khashab, Kenneth F. JE van H. guias ESGE USE 2021.pdf.
49. J M Dumonceau 1, J Devière, O Le Moine, M Delhaye, A Vandermeeren, M Baize, D Van Gansbeke MC. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest Endosc*. 1996;43(6):547-555.
50. Michael L. Steer, M.D., Irving Waxman, M.D. Steven Freedman MD. CHRONIC PANCREATITIS. *NEJM*. 1995;332(22):1482-1490.
51. Pfau PR, Pleskow DK, Banerjee S, et al. Pancreatic and biliary stents. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(3):319-327. doi:10.1016/j.gie.2012.09.026
52. Bridger Clarke, MD1, Adam Slivka, MD, PhD1, Yutaka Tomizawa, MD1 MS, MD1, Georgios Papachristou, MD1, David C. Whitcomb, MD, PhD1, 2, and Dhiraj Yadav M, MPH1. Endoscopic Therapy is Effective for Patients with Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):795-802.
53. Zepeda-Gómez S, Baron TH. Benign biliary strictures: current endoscopic management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 810. 2011;8(10):573-581. doi:10.1038/nrgastro.2011.154
54. Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF, et al. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2011;74(4):805-814. doi:10.1016/J.GIE.2011.04.016
55. Meining A, Chen YK, Pleskow D, et al. Direct visualization of indeterminate pancreaticobiliary strictures with probe-based confocal laser endomicroscopy: a multicenter experience. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(5):961-968. doi:10.1016/J.GIE.2011.05.009
56. Chak A, Catanzaro A. Innovative methods of biliary tract diagnosis: intraductal ultrasound and tissue acquisition. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2003;13(4):609-622. doi:10.1016/S1052-5157(03)00068-0

57. Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2001;53(3):308-312. doi:10.1016/S0016-5107(01)70403-8
58. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1059-1066. doi:10.1016/S0002-9270(01)02253-5
59. Ponsioen CY, Vrouenraets SME, Prawirodirdjo W, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut.* 2002;51(4):562-566. doi:10.1136/gut.51.4.562
60. Bergman JJGHM, Van Den Brink GR, Rauws EAJ, et al. Treatment of bile duct lesions after laparoscopic cholecystectomy. *Gut.* 1996;38(1):141-147. doi:10.1136/gut.38.1.141
61. Saleem A, Baron TH, Gostout CJ, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography using a single-balloon enteroscope in patients with altered Roux-en-Y anatomy. *Endoscopy.* 2010;42(8):656-660. doi:10.1055/S-0030-1255557/ID/17
62. Judah JR, Draganov P V. Endoscopic therapy of benign biliary strictures. *World J Gastroenterol.* 2007;13(26):3531-3539. doi:10.3748/wjg.v13.i26.3531
63. Costamagna G, Tringali A, Shah SK, Mutignani M, Zuccalà G, Perri V. Long-term follow-up of patients after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis, and risk factors for recurrence. *Endoscopy.* 2002;34(4):273-279. doi:10.1055/s-2002-23632
64. Raithel M, Dormann H, Naegel A, et al. Double-balloon-enteroscopy-based endoscopic retrograde cholangiopancreatography in post-surgical patients. *World J Gastroenterol.* 2011;17(18):2302-2314. doi:10.3748/wjg.v17.i18.2302
65. Atwal T, Pastrana M, Sandhu B. Post-liver Transplant Biliary Complications. *J Clin Exp Hepatol.* 2012;2(1):81-85. doi:10.1016/S0973-6883(12)60085-1
66. More S. in the management of biliary complications after both deceased donor liver transplantation (DDLT) and LDLT using duct-to-duct reconstruction,. 2019;(1):2-4.
67. Petersen BT. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction:: part I, presentations with “objective” biliary findings (types I and II). *Gastrointest Endosc.* 2004;59(4):525-534. doi:10.1016/S0016-5107(04)00012-4
68. Vida Pérez L. Disfunción del esfínter de Oddi y trastornos biliares funcionales. *Rev andaluza Patol Dig.* 2017;40(5):233-242. <https://www.sapd.es/revista/2017/40/5/04>
69. Arguedas MR, Linder JD, Wilcox CM. Suspected sphincter of Oddi dysfunction type II: Empirical biliary sphincterotomy or manometry-guided therapy? *Endoscopy.* 2004;36(2):174-178. doi:10.1055/S-2004-814186/ID/14
70. Sandha GS, Bourke MJ, Haber GB, Kortan PP. Endoscopic therapy for bile leak based on a new classification: results in 207 patients. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):567-574. doi:10.1016/S0016-5107(04)01892-9
71. Bergman JJGHM, Van Den Brink GR, Rauws EAJ, et al. Treatment of bile duct lesions after laparoscopic cholecystectomy. *Gut.* 1996;38:141-147. doi:10.1136/gut.38.1.141

72. Bhattacharjya S, Puleston J, Davidson BR, Dooley JS. Outcome of early endoscopic biliary drainage in the management of bile leaks after hepatic resection. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(4):526-530. doi:10.1067/MGE.2003.148
73. Rustagi T, Aslanian HR. Endoscopic management of biliary leaks after laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(8):674-678. doi:10.1097/MCG.0000000000000044
74. Judah JR, Draganov P V. Endoscopic therapy of benign biliary strictures. *World J Gastroenterol.* 2007;13(26):3531. doi:10.3748/WJG.V13.I26.3531
75. Flanican DP. Biliary Carcinoma Associated with biliary cysts. *Cáncer*, 40: 880-883. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197708\)40:2<880::AID-CNCR2820400242>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197708)40:2<880::AID-CNCR2820400242>3.0.CO;2-X)
76. Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, Morotomi Y, Maeba T. Choledochal cyst, pancreatobiliary malunion, and cancer. *J Hepato-Biliary-Pancreatic Surg* 1994 13. 1994;1(3):247-251. doi:10.1007/BF02391075
77. Serin KR, Ercan LD, Ibis C, Ozden I, Tekant Y. Choledochal cysts: Management and long-term follow-up. *Surg.* 2021;19(4):200-206. doi:10.1016/J.SURGE.2020.06.013
78. Fahrner R, Dennler SGC, Dondorf F, Ardelt M, Rauchfuss F, Settmacher U. Liver resection and transplantation in Caroli disease and syndrome. *J Visc Surg.* 2019;156(2):91-95. doi:10.1016/J.JVISC SURG.2018.06.001
79. Muhammedoğlu B, Pırcanoğlu EM, Pişkin E, et al. Treatment of Hepatic Hydatid Disease: Role of Surgery, ERCP, and Percutaneous Drainage: A Retrospective Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2020;31(3):313-320. doi:10.1097/SLE.0000000000000861
80. Şimşek H, Özaslan E, Sayek I, et al. Diagnostic and therapeutic ERCP in hepatic hydatid disease. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(3):384-389. doi:10.1067/S0016-5107(03)00013-0
81. Krasniqi A, Bicaj B, Limani D, et al. The role of perioperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography and biliary drainage in large liver hydatid cysts. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/301891
82. Lam YH, Wong SKH, Lee DWH, et al. ERCP and pyogenic liver abscess. *Gastrointest Endosc.* 1999;50(3):340-344. doi:10.1053/GE.1999.V50.98065
83. Sharma BC, Garg V, Reddy R. Endoscopic management of liver abscess with biliary communication. *Dig Dis Sci.* 2012;57(2):524-527. doi:10.1007/S10620-011-1872-Y
84. Anderson M, Fisher L, Jain R, et al. Complications of ERCP. *YMGE.* 2012;75:467-473. doi:10.1016/j.gie.2011.07.010
85. Freeman ML. Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Rev Gastroenterol Disord.* 2002;2(4):147-168. Accessed February 18, 2022. <https://europepmc.org/article/med/12481167>
86. Sung JY, Leung JWC, Shaffer EA, Lam K, Olson ME, Costerton JW. Ascending infection of the biliary tract after surgical sphincterotomy and biliary stenting. *J Gastroenterol Hepatol.* 1992;7(3):240-245. doi:10.1111/j.1440-1746.1992.tb00971.x
87. Tazuma S, Kajiyama G. Carcinogenesis of malignant lesions of the gall bladder: The impact of chronic inflammation and gallstones. *Langenbeck's Arch Surg.* 2001;386(3):224-229. doi:10.1007/s004230100220

88. Bergman JJGHM, Van der Mey S, Rauws EAJ, et al. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients younger than 60 years of age. *Gastrointest Endosc.* 1996;44(6):643-649. doi:10.1016/S0016-5107(96)70045-7
89. Greenfield C, Cleland P, Dick R, Masters S, Summerfield JA, Sherlock S. Biliary sequelae of endoscopic sphincterotomy. *Postgrad Med J.* 1985;61(713):213. doi:10.1136/PGMJ.61.713.213
90. Seifert E. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy (EST). *Endoscopy.* 1988;20 Suppl 1(SUPPL. 1):232-235. doi:10.1055/S-2007-1018182
91. Tham TCK, Carr-Locke DL, Collins JSA. Endoscopic sphincterotomy in the young patient: Is there cause for concern? *Gut.* 1997;40(6):697-700. doi:10.1136/gut.40.6.697
92. Strong RW. Late bile duct cancer complicating biliary-enteric anastomosis for benign disease. *Am J Surg.* 1999;177(6):472-474. doi:10.1016/S0002-9610(99)00087-2
93. Gregg JA, Girolami P De, Carr-Locke DL. Effects of sphincteroplasty and endoscopic sphincterotomy on the bacteriologic characteristics of the common bile duct. *Am J Surg.* 1985;149(5):668-671. doi:10.1016/S0002-9610(85)80152-5
94. Tanaka M, Takahata S, Konomi H, et al. Long-term consequence of endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 1998;48(5):465-469. doi:10.1016/S0016-5107(98)70086-0
95. Ando T, Tsuyuguchi T, Okugawa T, et al. Risk factors for recurrent bile duct stones after endoscopic papillotomy. *Gut.* 2003;52(1):116-121. doi:10.1136/gut.52.1.116
96. Cai JS, Qiang S, Bao-Bing Y. Advances of recurrent risk factors and management of choledocholithiasis. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(1):34-43. doi:10.1080/00365521.2016.1224382
97. Konstantakis C, Triantos C, Theopistos V, et al. Recurrence of choledocholithiasis following endoscopic bile duct clearance: Long term results and factors associated with recurrent bile duct stones. *World J Gastrointest Endosc.* 2017;9(1):26. doi:10.4253/wjge.v9.i1.26
98. Paspatis GA, Paraskeva K, Vardas E, et al. Long-term recurrence of bile duct stones after endoscopic papillary large balloon dilation with sphincterotomy: 4-year extended follow-up of a randomized trial. *Surg Endosc.* 2017;31(2):650-655. doi:10.1007/s00464-016-5012-9
99. Kaneko J, Kawata K, Watanabe S, et al. Clinical characteristics and risk factors for stent-stone complex formation following biliary plastic stent placement in patients with common bile duct stones. doi:10.1002/jhbp.00584
100. Sugiyanna M, Suzuki Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y. Endoscopic retreatment of recurrent choledocholithiasis after sphincterotomy. *Gut.* 2004;53(12):1856-1859. doi:10.1136/gut.2004.041020
101. Saito M, Tsuyuguchi T, Yamaguchi T, Ishihara T, Saisho H. Long-term outcome of endoscopic papillotomy for choledocholithiasis with cholecystolithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(5):540-545. doi:10.1016/S0016-5107(00)70286-0
102. Muratori R, Mandolesi D, Pierantoni C, et al. Ductal stones recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy for difficult common bile duct stones: Predictive factors. *Dig Liver Dis.* 2017;49(10):1128-1132. doi:10.1016/j.dld.2017.05.010

103. Scheeres D, O'Brien W, Ponsky L, Ponsky J. Endoscopic stent configuration and bile flow rates in a variable diameter bile duct model. *Surg Endosc* 1990 42. 1990;4(2):91-93. doi:10.1007/BF00591267
104. Katsinelos P, Galanis I, Pilpilidis I, et al. The effect of indwelling endoprosthesis on stone size or fragmentation after long-term treatment with biliary stenting for large stones. *Surg Endosc.* 2003;17(10):1552-1555. doi:10.1007/S00464-002-9240-9
105. Mu H, Gao J, Kong Q, et al. Prognostic Factors and Postoperative Recurrence of Calculus Following Small-Incision Sphincterotomy with Papillary Balloon Dilation for the Treatment of Intractable Choledocholithiasis: A 72-Month Follow-Up Study. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):2144-2149. doi:10.1007/S10620-015-3559-2
106. Guo S Bin, Meng H, Duan ZJ, Li CY. Small sphincterotomy combined with endoscopic papillary large balloon dilation vs sphincterotomy alone for removal of common bile duct stones. *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):17962-17969. doi:10.3748/WJG.V20.I47.17962
107. Kuo CM, Chiu YC, Liang CM, et al. The efficacy of limited endoscopic sphincterotomy plus endoscopic papillary large balloon dilation for removal of large bile duct stones. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12876-019-1017-x
108. Jung S, Jin P, Kim H, et al. Factors Predictive of Adverse Events Following Endoscopic Papillary Large Balloon Dilation : Results from a Multicenter Series. Published online 2013:1100-1109. doi:10.1007/s10620-012-2494-8
109. Yasuda I, Tomita E, Enya M, Kato T, Moriwaki H. Can endoscopic papillary balloon dilation really preserve sphincter of Oddi function ? Published online 2001:686-691.
110. Benkabbou A, Castaing D, Salloum C, Adam R, Azoulay D, Vibert E. Treatment of failed Roux-en-Y hepaticojejunostomy after post-cholecystectomy bile ducts injuries. *Surgery.* 2013;153(1):95-102. doi:10.1016/J.SURG.2012.06.028
111. Murr MM, Gigot JF, Nagorney DM, Harmsen WS, Ilstrup DM, Farnell MB. Long-term results of biliary reconstruction after laparoscopic bile duct injuries. *Arch Surg.* 1999;134(6):604-610. doi:10.1001/ARCHSURG.134.6.604
112. Deng F, Zhou M, Liu PP, et al. Causes associated with recurrent choledocholithiasis following therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A large sample sized retrospective study. *World J Clin Cases.* 2019;7(9):1028-1037. doi:10.12998/wjcc.v7.i9.1028
113. Altorfer J. Endoscopic therapy of gallstones. Indications for ERCP. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1995;84(20):605-610.
114. García-Cano J, Elmardi L, Ureña E. Reflux of duodenal contents and cholangitis after endoscopic biliary sphincterotomy. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(1):225. doi:10.1016/j.gie.2009.10.002
115. Kirk S, Allen FM, Moorehead FR. Natural history of Asymptomatic Bile Duct stones at time of cholecystectomy Natural history of Asymptomatic Bile Duct Stones at time of Cholecystectomy. *Ulster Med.* 2005;74(2):108-112. Accessed March 2, 2023. www.ums.ac.uk
116. Moreira Vicente VF, Meroño García E, López San Román A, et al. Coledocolitiasis en pacientes no colecistectomizados: esfinterotomía endoscópica y después...colecistectomía? *Rev Esp Enferm Apar Dig.* 1989;76(3):215-221.
117. Hill J, Martin DF, Tweedle DEF. Risks of leaving the gallbladder in situ after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Br J Surg.* 1991;78(5):554-557. doi:10.1002/BJS.1800780512

118. Kullman E, Borch K, Dahlin LG LG. Long-term follow up with gallbladder in situ after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. *Eur J Surg*. 1991;157(2):131-135.
119. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. Risk Factors for Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States: A Population-Based Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1221-1228. doi:10.1016/j.cgh.2007.05.020
120. Hakamada K, Sasaki M, Endoh M, Itoh T, Morita T, Konn M. Late development of bile duct cancer after sphincteroplasty: A ten- to twenty-two-year follow-up study. *Surgery*. 1997;121(5):488-492. doi:10.1016/S0039-6060(97)90101-X
121. Akitoshi Koga, MD, Hitoshi Ichimiya, MD, Kohji Yamaguchi, MD, Kohji Miyazaki, MD, and Fumio Nakayama M. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. Possible etiologic significance. *Cancer* 55. Published 1985. Accessed April 25, 2022.
122. Tocchi A, Mazzoni G, Liotta G, Lepre L, Cassini D, Miccini M. Late development of bile duct cancer in patients who had biliary-enteric drainage for benign disease: A follow-up study of more than 1,000 patients. *Ann Surg*. 2001;234(2):210-214. doi:10.1097/00000658-200108000-00011
123. Strömberg C, Böckelman C, Song H, et al. Endoscopic sphincterotomy and risk of cholangiocarcinoma: a population-based cohort study in Finland and Sweden. *Endosc Int Open*. 2016;04(10):E1096-E1100. doi:10.1055/s-0042-114982
124. Mortensen FV, Jepsen P, Tarone RE, Funch-Jensen P, Jensen LS, Sørensen HT. Endoscopic sphincterotomy and long-term risk of cholangiocarcinoma: A population-based follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(10):745-750. doi:10.1093/jnci/djn102
125. Leese T, Neoptolemos JP, Carr-Locke DL. Successes, failures, early complications and their management following endoscopic sphincterotomy: results in 394 consecutive patients from a single centre. *Br J Surg*. 1985;72(3):215-219. doi:10.1002/BJS.1800720325
126. Cotton PB. Endoscopic management of bile duct stones; (Apples and oranges). *Gut*. 1984;25(6):587-597. doi:10.1136/gut.25.6.587
127. Saraswat VA, Tandon RK. Duodenoscopic sphincterotomy for biliary calculi. *J Gastroenterol Hepatol*. 1990;5(6):686-696. doi:10.1111/J.1440-1746.1990.TB01126.X
128. Mallery JS, Baron TH, Dominitz JA et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(6):633-638. doi:10.1053/ge.2003.v57.amge030576633
129. Langerth A, Brandt L, Ekblom A, Karlson B-M. Late Complications following Endoscopic Sphincterotomy for Choledocholithiasis: A Swedish Population-Based Study. Published online 2014. doi:10.1155/2014/745790
130. Akira Kanamori A, Kiriyama S, Tanikawa M, et al. Long-and short-term outcomes of ERCP for bile duct stones in patients over 80 years old compared to younger patients: a propensity score analysis. doi:10.1055/s-0041-108194
131. Peng YC, Lin CL, Hsu WY, et al. Association of Endoscopic Sphincterotomy or Papillary Balloon Dilatation and Biliary Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Med (United States)*. 2015;94(23):e926. doi:10.1097/MD.0000000000000926
132. Kyu B, Jeong P, Seo H, et al. A nationwide population-based study of common bile duct stone recurrence after endoscopic stone removal in Korea. *J Gastroenterol*. 2018;53(5):670-678. doi:10.1007/s00535-017-1419-x

133. Nzenza TC, Al-Habbal Y, Guerra GR, Manolas S, Yong T, McQuillan T. Recurrent common bile duct stones as a late complication of endoscopic sphincterotomy. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1). doi:10.1186/s12876-018-0765-3
134. Kawaji Y, Isayama H, Nakai Y, et al. Multiple recurrences after endoscopic removal of common bile duct stones: A retrospective analysis of 976 cases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(8):1460-1466. doi:10.1111/jgh.14630
135. Langerth A, Sandblom G, Karlson BM. Long-term risk for acute pancreatitis, cholangitis, and malignancy more than 15 years after endoscopic sphincterotomy: a population-based study. *Endoscopy.* 2015;47(12):1132-1136. doi:10.1055/s-0034-1392482
136. Lujian P, Xianneng C, Lei Z. Risk factors of stone recurrence after endoscopic retrograde cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(27):e20412. doi:10.1097/MD.00000000000020412
137. Oliveira-Cunha M, Dennison AR, Garcea G. Late complications after endoscopic sphincterotomy. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech.* 2016;26(1):1-5. doi:10.1097/SLE.0000000000000226
138. Pereira-Lima JC, Jakobs R, Winter UH, et al. Long-term results (7 to 10 years) of endoscopic papillotomy for choledocholithiasis. Multivariate analysis of prognostic factors for the recurrence of biliary symptoms. *Gastrointest Endosc.* 1998;48(5):457-464. doi:10.1016/S0016-5107(98)70085-9
139. Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc.* 2001;54(2):162-168. doi:10.1067/MGE.2001.116876
140. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, et al. Biliary stenting in the management of large or multiple common bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(7). doi:10.1016/J.GIE.2009.12.055
141. Jain SK, Stein R, Bhuva M, Goldberg MJ. Pigtail stents: An alternative in the treatment of difficult bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(4):490-493. doi:10.1067/MGE.2000.108409
142. Dokas S, Kalampakas A, Delivorias P, Sion M, Tsitouridis I. Removal of a large stone growing around and encasing a plastic biliary stent Respect the ductal axis. Published online 2007. doi:10.1016/j.dld.2007.10.014
143. Tang S jiang, Armstrong L, Lara LF, Kortan P. De novo stent-stone complex after long-term biliary stent placement: pathogenesis, diagnosis, and endotherapy. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(1):193-200. doi:10.1016/J.GIE.2006.12.026
144. Li S, Su B, Chen P, Hao J. Risk factors for recurrence of common bile duct stones after endoscopic biliary sphincterotomy. *J Int Med Res.* 2018;46(7):2595-2605. doi:10.1177/0300060518765605
145. Nzenza TC, Al-Habbal Y, Guerra GR, Manolas S, Yong T, McQuillan T. Recurrent common bile duct stones as a late complication of endoscopic sphincterotomy. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):1-5. doi:10.1186/s12876-018-0765-3
146. Sugiyama M, Atomi Y. Risk factors predictive of late complications after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: Long-term (more than 10 years) follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2763-2767. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.07019.x

147. Song ME, Chung MJ, Lee DJ, et al. Cholecystectomy for prevention of recurrence after endoscopic clearance of bile duct stones in Korea. *Yonsei Med J.* 2016;57(1):132-137. doi:10.3349/ymj.2016.57.1.132
148. Cui ML, Cho JH, Kim TN. Long-term follow-up study of gallbladder in situ after endoscopic common duct stone removal in Korean patients. *Surg Endosc.* 2013;27(5):1711-1716. doi:10.1007/s00464-012-2662-0
149. Anderson MA, Fisher L, Jain R, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(3):467-473. doi:10.1016/j.gie.2011.07.010
150. Beom Seo D, Wook Bang B, Jeong S, et al. Does the bile duct angulation affect recurrence of choledocholithiasis? Published online 2011. doi:10.3748/wjg.v17.i36.4118
151. Keizman D, Shalom MI, Konikoff FM. An angulated common bile duct predisposes to recurrent symptomatic bile duct stones after endoscopic stone extraction. doi:10.1007/s00464-005-0656-x
152. Bergman JJGHM, Van Berkel A-M, Groen AK, et al. For revision. *Gastrointest Endosc.* 1996;45(5).
153. Misra SP, Dwivedi M. Reflux of duodenal contents and cholangitis in patients undergoing self-expanding metal stent placement. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(2):317-321. doi:10.1016/j.gie.2008.12.054
154. Prat F, Malak NA, Pelletier G, et al. Biliary symptoms and complications more than 8 years after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. *Gastroenterology.* 1996;110(3):894-899. doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8608900
155. Sicklick JK, Camp MS, Lillemoe KD, et al. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: Perioperative results in 200 patients. *Ann Surg.* 2005;241(5):786-795. doi:10.1097/01.sla.0000161029.27410.71
156. Lai KH, Peng NJ, Cheng JS, et al. Gallbladder function and recurrent stones of the biliary tract in patients after endoscopic sphincterotomy. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(6):612-615. doi:10.3109/00365529609009136
157. Cheng CT, Yeh CN, Chiang KC, Yeh T Sen, Chen KF, Chen SW. Effects of cholecystectomy on recurrent biliary complications after endoscopic treatment of common bile duct stone: a population-based cohort study. *Surg Endosc.* 2018;32(4):1793-1801. doi:10.1007/s00464-017-5863-8
158. Heo J, Kyu M, Chang J•, Cho M. Should prophylactic cholecystectomy be performed in patients with concomitant gallstones after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones? *Surg Endosc.* doi:10.1007/s00464-014-3844-8
159. Archibald JD, Love JR MV. The role of prophylactic cholecystectomy versus deferral in the care of patients after endoscopic sphincterotomy. *Can J Surg.* 2007;50(1):19-23.
160. Yasuda I, Fujita N, Maguchi H, et al. Long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones. *YMGE.* 2010;72(6):1185-1191. doi:10.1016/j.gie.2010.07.006
161. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(5):261-280. doi:10.1038/nrgastro.2016.51

162. Kalaitzis J, Vezakis A, Fragulidis G, et al. Effects of endoscopic sphincterotomy on biliary epithelium: A case-control study. *World J Gastroenterol*. 2012;18(8):794-799. doi:10.3748/wjg.v18.i8.794
163. Saito H, Koga T, Sakaguchi M, et al. Safety and Efficacy of Endoscopic Removal of Common Bile Duct Stones in Elderly Patients ≥ 90 Years of Age. *Intern Med*. 2019;58(15):2125-2132. doi:10.2169/INTERNALMEDICINE.2546-18
164. Hakamada K, Sasaki M, Endoh M, Itoh T, Morita T, Konn M. Late development of bile duct cancer after sphincteroplasty: A ten- to twenty-two-year follow-up study. *Surgery*. 1997;121(5):488-492. doi:10.1016/S0039-6060(97)90101-X
165. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. Published online 2017. doi:10.1007/s12094-016-1607-9
166. Tocchi A, Mazzoni G, Liotta G, Lepre L, Cassini D, Miccini M. Late Development of Bile Duct Cancer in Patients Who Had Biliary-Enteric Drainage for Benign Disease: A Follow-Up Study of More Than 1,000 Patients. *Ann Surg*. 2001;234(2):210. doi:10.1097/00000658-200108000-00011
167. BM. Karlson, A. Ekbom, D. Arvidsson JY and UK. Population-based study of cancer risk and relative survival following sphincterotomy for stones in the common bile duct. *Br J Surg*. 1997;84:1235-1238.
168. Ann Langerth A, Sandblom G, Karlson B-M, Langerth A. Long-term risk for acute pancreatitis, cholangitis, and malignancy more than 15 years after endoscopic sphincterotomy: a population-based study. *Endoscopy*. 2015;47:1132-1136. doi:10.1055/s-0034-1392482
169. Strömberg C, Luo J, Enochsson L, Arnelo U, Nilsson M. Endoscopic Sphincterotomy and Risk of Malignancy in the Bile Ducts, Liver, and Pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(9):1049-1053. doi:10.1016/j.cgh.2008.04.016
170. García-Cano J, González Martín JA, Morillas Ariño MJ, et al. Resultados del drenaje de la vía biliar por CPRE en pacientes con edad geriátrica. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2007;99(8):451-456. doi:10.4321/s1130-01082007000800005
171. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Current management of concomitant cholelithiasis and common bile duct stones. *World J Gastrointest Surg*. 2023;15(2):169-176. doi:10.4240/wjgs.v15.i2.169
172. Jorba R, Pavel MC, Llàcer-Millán E, et al. Contemporary management of concomitant gallstones and common bile duct stones: a survey of Spanish surgeons. *Surg Endosc*. 2021;35(9):5024-5033. doi:10.1007/s00464-020-07984-9
173. Mccarty TR, Farrelly J, Njei B, Jamidar P, Muniraj T. Role of Prophylactic Cholecystectomy After Endoscopic Sphincterotomy for Biliary Stone Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2021;273(4):667-675. doi:10.1097/SLA.0000000000003977
174. Kuy S, Sosa JA, Roman SA, Desai R, Rosenthal RA. Age matters: A study of clinical and economic outcomes following cholecystectomy in elderly Americans. *Am J Surg*. 2011;201(6):789-796. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.04.018
175. Sousa M, Pinho R, Proença L, et al. Choledocholithiasis in elderly patients with gallbladder in situ - is ERCP sufficient? *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(10-11):1388-1392. doi:10.1080/00365521.2018.1524022

176. Yasui T, Takahata S, Kono H, et al. Is cholecystectomy necessary after endoscopic treatment of bile duct stones in patients older than 80 years of age? *J Gastroenterol.* 2012;47(1):65-70. doi:10.1007/S00535-011-0461-3
177. Mc Geehan G, Melly · Conor, O' Connor N, et al. Prophylactic cholecystectomy offers best outcomes following ERCP clearance of common bile duct stones: a meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020;49(3):2257-2267. doi:10.1007/s00068-022-02070-2
178. Lai KH, Lin LF, Lo GH, et al. Does cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy prevent the recurrence of biliary complications? *Gastrointest Endosc.* 1999;49(4 I):483-487. doi:10.1016/S0016-5107(99)70047-7

ANEXO A. APROBACIÓN DE PROYECTO



HOSPITAL CLÍNICO
UNIVERSITARIO DE VALLADOLID
Investigación y Tradición



Sacyl
Sistema de Salud de Castilla y León

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)**

Valladolid a 22 de febrero de 2018

En la reunión del CEIC/CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 22 de febrero de 2018, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 18-899	RIESGO DE COLANGIOPANCREATITIS A LARGO PLAZO EN PACIENTES SOMETIDOS A COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA CON ESFINTEROTOMÍA	I.P.: [REDACTED]
MEDINA		EQUIPO: [REDACTED]
TESIS		DIGESTIVO RECIBIDO: 07-02-2018

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC/CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.



CEIC/CEIm Área de Salud Valladolid Este –
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología,
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid



Junta de Castilla y León

ANEXO B. COORDENADAS DE LA CURVA COR (ROC) ARROJA POR EL SPSS

Coordenadas de la curva. Variables de resultado de prueba: tiempo de seguimiento en meses

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
17,00	1,000	1,000
19,50	1,000	,998
22,50	1,000	,996
24,50	1,000	,994
25,50	1,000	,990
26,50	1,000	,985
27,50	1,000	,981
29,00	1,000	,977
31,00	1,000	,971
32,50	1,000	,965
33,50	1,000	,959
34,50	1,000	,954
35,50	1,000	,950
36,50	1,000	,946
38,00	,989	,946
39,50	,989	,944
40,50	,989	,940
41,50	,989	,934
42,50	,968	,925
43,50	,968	,923
45,00	,957	,913
46,50	,947	,900
47,50	,947	,896
48,50	,947	,888
49,50	,936	,880
50,50	,915	,865
51,50	,915	,851
52,50	,915	,846
53,50	,915	,840
54,50	,904	,832
55,50	,894	,822

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
56,50	,894	,809
57,50	,883	,803
58,50	,883	,795
59,50	,872	,795
60,50	,872	,786
61,50	,872	,780
62,50	,872	,774
63,50	,862	,763
64,50	,851	,751
65,50	,851	,745
66,50	,840	,741
67,50	,840	,734
68,50	,840	,714
69,50	,798	,710
70,50	,777	,703
71,50	,766	,693
72,50	,766	,687
73,50	,755	,680
74,50	,755	,672
75,50	,755	,662
76,50	,745	,656
77,50	,745	,649
78,50	,734	,641
79,50	,723	,629
80,50	,723	,627
81,50	,723	,624
82,50	,723	,618
83,50	,723	,614
84,50	,723	,610
85,50	,723	,602
86,50	,723	,589

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad	Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
87,50	,713	,583	124,50	,479	,376
88,50	,681	,573	125,50	,479	,367
90,00	,670	,562	126,50	,468	,361
91,50	,670	,558	127,50	,457	,355
92,50	,670	,554	128,50	,457	,351
93,50	,670	,546	129,50	,447	,344
94,50	,670	,541	130,50	,426	,340
95,50	,670	,521	131,50	,404	,338
96,50	,670	,517	132,50	,394	,334
97,50	,670	,515	133,50	,394	,332
98,50	,660	,510	134,50	,394	,322
99,50	,649	,506	135,50	,394	,317
100,50	,628	,506	136,50	,394	,313
101,50	,617	,502	137,50	,394	,311
102,50	,596	,498	138,50	,394	,309
103,50	,596	,490	140,00	,394	,303
104,50	,596	,488	141,50	,394	,297
105,50	,596	,483	142,50	,394	,288
106,50	,596	,477	144,00	,394	,286
107,50	,585	,463	145,50	,394	,282
108,50	,585	,456	146,50	,394	,280
109,50	,574	,450	147,50	,394	,274
110,50	,574	,444	148,50	,383	,268
111,50	,574	,434	149,50	,372	,268
112,50	,574	,432	150,50	,372	,261
113,50	,574	,427	151,50	,362	,259
114,50	,574	,421	152,50	,351	,255
115,50	,564	,417	153,50	,330	,251
117,00	,564	,411	154,50	,319	,245
119,00	,553	,407	155,50	,319	,237
120,50	,532	,400	156,50	,319	,234
121,50	,500	,392	157,50	,319	,230
122,50	,500	,380	159,50	,319	,224
123,50	,489	,376	161,50	,319	,220

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad	Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
162,50	,319	,218	207,00	,160	,106
163,50	,309	,216	208,50	,160	,104
164,50	,298	,214	209,50	,149	,098
165,50	,287	,205	210,50	,149	,095
167,00	,287	,201	211,50	,138	,093
168,50	,277	,197	212,50	,138	,091
169,50	,277	,193	213,50	,138	,089
172,00	,277	,187	214,50	,138	,087
174,50	,266	,185	216,00	,138	,083
176,00	,255	,183	217,50	,138	,079
177,50	,255	,180	218,50	,138	,077
178,50	,245	,180	220,50	,138	,066
180,00	,234	,176	222,50	,128	,060
181,50	,223	,172	224,00	,128	,058
182,50	,223	,170	226,00	,128	,056
183,50	,213	,166	227,50	,128	,054
184,50	,202	,164	229,00	,128	,052
186,00	,191	,158	230,50	,128	,050
188,00	,191	,156	231,50	,128	,048
189,50	,191	,154	232,50	,128	,046
191,00	,181	,151	234,00	,117	,046
192,50	,170	,151	235,50	,106	,046
193,50	,170	,145	236,50	,106	,044
194,50	,170	,141	237,50	,106	,041
195,50	,170	,139	239,50	,096	,039
196,50	,170	,133	241,50	,085	,039
197,50	,170	,129	242,50	,085	,037
199,00	,170	,127	244,00	,085	,035
200,50	,170	,124	246,00	,074	,033
201,50	,160	,124	247,50	,074	,031
202,50	,160	,118	248,50	,064	,031
203,50	,160	,116	249,50	,064	,029
204,50	,160	,114	250,50	,053	,025
205,50	,160	,112	253,50	,043	,025

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad	Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
256,50	,043	,023	267,50	,021	,006
257,50	,043	,021	271,00	,011	,006
258,50	,043	,019	273,50	,000	,006
260,50	,043	,017	275,50	,000	,004
263,00	,032	,015	283,50	,000	,002
264,50	,032	,010	291,00	,000	,000
265,50	,032	,006			

Las variables de resultado de prueba: tiempo de seguimiento en meses tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

ANEXO C. CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y PROCEDIMENTALES, EDAD_MENOR A 50 Y COMPLICACIONES TOTALES

		Comp_ total	edad mayor o menor de 50	Pancreatitis_Cronica_sino	Si tiene o no EII	diabetes_sino	obesidad_sino
Complicaciones_ totales	Correlación de Pearson	1	-,012	,011	-,043	,032	-,002
	Sig. (bilateral)		,773	,800	,301	,444	,969
	N	576	575	576	576	576	576
edad mayor o menor de 50	Correlación de Pearson	-,012	1	,031	,018	,046	,087*
	Sig. (bilateral)	,773		,460	,672	,272	,038
	N	575	575	575	575	575	575
Pancreatitis_Cronica_sino	Correlación de Pearson	,011	,031	1	,102*	,062	-,042
	Sig. (bilateral)	,800	,460		,014	,135	,320
	N	576	575	576	576	576	576
Si tiene o no EII	Correlación de Pearson	-,043	,018	,102*	1	-,052	-,041
	Sig. (bilateral)	,301	,672	,014		,210	,328
	N	576	575	576	576	576	576
diabetes_sino	Correlación de Pearson	,032	,046	,062	-,052	1	,124**
	Sig. (bilateral)	,444	,272	,135	,210		,003
	N	576	575	576	576	576	576
obesidad_sino	Correlación de Pearson	-,002	,087*	-,042	-,041	,124**	1
	Sig. (bilateral)	,969	,038	,320	,328	,003	
	N	576	575	576	576	576	576
neoplasia_NObiliar_sino	Correlación de Pearson	-,032	,080	-,053	,001	,001	-,036
	Sig. (bilateral)	,438	,056	,201	,983	,976	,383
	N	576	575	576	576	576	576
tabaco_sino	Correlación de Pearson	,017	,177**	,086*	-,053	,047	,053
	Sig. (bilateral)	,678	,000	,039	,206	,259	,203
	N	576	575	576	576	576	576
alcohol_sino	Correlación de Pearson	,014	,098*	,257**	-,033	,013	,090*
	Sig. (bilateral)	,738	,018	,000	,432	,751	,031
	N	576	575	576	576	576	576
Ulcera_Peptica_sino	Correlación de Pearson	,061	-,059	,043	-,034	-,037	,034
	Sig. (bilateral)	,147	,160	,307	,416	,371	,416
	N	576	575	576	576	576	576
HTA_sino	Correlación de Pearson	,048	-,144**	-,068	-,115**	,071	,122**
	Sig. (bilateral)	,249	,001	,105	,006	,091	,003
	N	576	575	576	576	576	576

		Comp_ total	edad mayor o menor de 50	Pancreatitis_ Cronica_ sino	Si tiene o no EII	diabetes_ sino	obesidad_ sino
hepatopatiasino1	Correlación de Pearson	,036	,080	,050	,055	-,006	,048
	Sig. (bilateral)	,394	,054	,234	,191	,894	,252
	N	576	575	576	576	576	576
cirugiaBiliar_previa_ sino	Correlación de Pearson	,166**	,045	,066	-,029	,002	,000
	Sig. (bilateral)	,000	,286	,115	,490	,970	,996
	N	576	575	576	576	576	576
colecistectomía_ sino	Correlación de Pearson	,130**	,330**	-,138**	-,035	-,002	,067
	Sig. (bilateral)	,002	,000	,001	,400	,968	,108
	N	576	575	576	576	576	576
dilataciónVBenCPRE_ sino	Correlación de Pearson	,127**	-,207**	-,080	-,033	,066	-,029
	Sig. (bilateral)	,002	,000	,054	,424	,112	,487
	N	576	575	576	576	576	576
edad_Dco_Primer_ CPRE	Correlación de Pearson						
	Sig. (bilateral)						
	N						
	Sig. (bilateral)						
	N						
	Correlación de Pearson						
derivación_endos_ sino	Sig. (bilateral)						
	N						
	Correlación de Pearson						
colecistectomía_ sino	Sig. (bilateral)						
	N						
	Correlación de Pearson						
si se hizo precorte para acceder a vía biliar	Sig. (bilateral)						
	N						
	Correlación de Pearson						
si hubo que poner protesis en cpre	Sig. (bilateral)						
	N						
	Correlación de Pearson						
dilataciónVBenCPRE_ sino	Sig. (bilateral)						
	N						
	Correlación de Pearson						
citologíaenCPRE_ sino	Sig. (bilateral)						
	N						
	Correlación de Pearson						
colangioca_postCPRE_ sino	Sig. (bilateral)						
	N						
	Correlación de Pearson						

		Comp_ total	edad mayor o menor de 50	Pancreatitis_ Cronica_sino	Si tiene o no EII	diabetes_ sino	obesidad_ sino
neopancreas_ postCPRE_sino	Correlación de Pearson						
	Sig. (bilateral)						
	N						
pancreat_postCPRE_ sino	Correlación de Pearson						
	Sig. (bilateral)						
	N						
colangitis_postCPRE_ sino	Correlación de Pearson						
	Sig. (bilateral)						
	N						
coledocolitiasis_ postCPRE_sino	Correlación de Pearson						
	Sig. (bilateral)						
	N						
REPETICION_CPRESino1	Correlación de Pearson						
	Sig. (bilateral)						
	N						
hepatopatiasino1	Correlación de Pearson						
	Sig. (bilateral)						
	N						
Si tiene o no EII	Correlación de Pearson						
	Sig. (bilateral)						
	N						
cirugiaBiliar_previa_ sino	Correlación de Pearson						
	Sig. (bilateral)						
	N						
colecistectomia_ postCPREprimera_ sino	Correlación de Pearson						
	Sig. (bilateral)						
	N						
protesis_sino1	Correlación de Pearson						
	Sig. (bilateral)						
	N						

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

ANEXO D. HAZARD*RAZÓN DE SUPERVIVENCIA ("TIEMPO DE VIDA") DE LA MUESTRA N= 576

1	1,00000	47	1,00000	93	,00700	139	,00700	185	,17000	231	,01530
2	1,00000	48	1,00000	94	,00700	140	,00700	186	,17000	232	,01530
3	1,00000	49	1,00000	95	,00700	141	,00700	187	,17000	233	,01530
4	1,00000	50	1,00000	96	,00700	142	,00700	188	,17000	234	,37400
5	1,00000	51	2,20000	97	,00700	143	,00700	189	,17000	235	,00700
6	1,00000	52	2,20000	98	,00700	144	,00700	190	,17000	236	,00700
7	,04100	53	,04100	99	,00700	145	,00700	191	,17000	237	,00700
8	1,00000	54	,04100	100	,00700	146	,00700	192	,17000	238	,00700
9	1,00000	55	1,00000	101	,17000	147	,00700	193	,17000	239	,00700
10	,04100	56	1,00000	102	,17000	148	,00700	194	,17000	240	,00700
11	,04100	57	1,00000	103	,17000	149	,00700	195	,17000	241	,00700
12	,04100	58	,04100	104	,17000	150	,00700	196	,17000	242	,00700
13	,04100	59	,04100	105	,17000	151	,00700	197	,17000	243	,00700
14	1,00000	60	,04100	106	,17000	152	,00700	198	,17000	244	,00700
15	1,00000	61	,00020	107	,17000	153	,00700	199	,17000	245	,17000
16	1,00000	62	,00040	108	,17000	154	,00700	200	,17000	246	,17000
17	1,00000	63	,00900	109	,17000	155	,00700	201	,17000	247	,17000
18	1,00000	64	,00000	110	,17000	156	,00700	202	,17000	248	,17000
19	1,00000	65	,00000	111	,17000	157	,00700	203	,17000	249	,17000
20	1,00000	66	,00000	112	,17000	158	,00700	204	,17000	250	,17000
21	1,00000	67	,17000	113	,17000	159	,00700	205	,17000	251	,17000
22	,04100	68	,17000	114	,17000	160	,00700	206	,17000	252	,17000
23	1,00000	69	,17000	115	,17000	161	,00700	207	,17000	253	,17000
24	1,00000	70	,17000	116	,17000	162	,00700	208	,17000	254	,17000
25	1,00000	71	,00700	117	,17000	163	,00700	209	,17000	255	,17000
26	,09020	72	,00700	118	,01530	164	,00700	210	,17000	256	,17000
27	1,00000	73	,00700	119	,37400	165	,00700	211	,17000	257	,17000
28	1,00000	74	,00700	120	,00700	166	,00700	212	,17000	258	,03760
29	1,00000	75	,00700	121	,00700	167	,00700	213	,17000	259	,00700
30	2,20000	76	,00700	122	,00700	168	,00700	214	,17000	260	,00700
31	1,00000	77	,00700	123	,00700	169	,00700	215	,17000	261	,00700
32	1,00000	78	,00700	124	,00700	170	,00700	216	,17000	262	,00700
33	1,00000	79	,00700	125	,00700	171	,00700	217	,17000	263	,00700
34	,04100	80	,00700	126	,00700	172	,00700	218	,17000	264	,00700
35	,04100	81	,00700	127	,00700	173	,00700	219	,17000	265	,17000
36	,04100	82	,00700	128	,00700	174	,17000	220	,17000	266	,17000
37	,04100	83	,00700	129	,00700	175	,17000	221	,17000	267	,17000
38	,04100	84	,00700	130	,17000	176	,17000	222	,17000	268	,17000
39	,04100	85	,00700	131	,00700	177	,17000	223	,17000	269	,00700
40	,04100	86	,00700	132	,00700	178	,17000	224	,17000	270	,00700

41	1,00000	87	,00700	133	,00700	179	,17000	225	,01530	271	,00700
42	1,00000	88	,00700	134	,00700	180	,17000	226	,01530	272	,00700
43	1,00000	89	,00700	135	,39990	181	,17000	227	,01530	273	,00700
44	1,00000	90	,00700	136	,00700	182	,17000	228	,01530	274	,00700
45	1,00000	91	,00700	137	,00700	183	,17000	229	,01530	275	,00700
46	1,00000	92	,00700	138	,00700	184	,17000	230	,01530	276	,00700
277	,00700	328	,42500	379	,00700	430	,37400	481	,17000	532	,00000
278	,00700	329	,17000	380	,17000	431	,37400	482	,00700	533	,00000
279	,00700	330	,17000	381	,17000	432	,00700	483	,00700	534	,00000
280	,00700	331	,17000	382	,17000	433	,00700	484	,00700	535	,00000
281	,00700	332	,17000	383	,17000	434	,00700	485	,00000	536	,00000
282	,00700	333	,17000	384	,17000	435	,00700	486	,00010	537	,00000
283	,00700	334	,00700	385	,17000	436	,00700	487	,00000	538	,00000
284	,00700	335	,00700	386	,17000	437	,17000	488	,00000	539	,00000
285	,00700	336	,00700	387	,17000	438	,17000	489	,00010	540	,00000
286	,01550	337	,00700	388	,17000	439	,17000	490	,00000	541	,00010
287	,00700	338	,00700	389	,17000	440	,00700	491	,00000	542	,00240
288	,00700	339	,00700	390	,17000	441	,00700	492	,00000	543	,00010
289	,00700	340	,00700	391	,17000	442	,00700	493	,00000	544	,00010
290	,00700	341	,00700	392	,17000	443	,00700	494	,00110	545	,00010
291	,00700	342	,00700	393	,17000	444	,00700	495	,00040	546	,00230
292	,00700	343	,00700	394	,17000	445	,00700	496	,00000	547	,00220
293	,00700	344	,00700	395	,17000	446	,00700	497	,00000	548	,00240
294	,00700	345	,00700	396	,17000	447	,00700	498	,00010	549	,00010
295	,00700	346	,00700	397	,17000	448	,00700	499	,00150	550	,00240
296	,00700	347	,00700	398	,17000	449	,00700	500	,00000	551	,00010
297	,00700	348	,00700	399	,17000	450	,00700	501	,00100	552	,00010
298	,00700	349	,00700	400	,17000	451	,00700	502	,00010	553	,00010
299	,00700	350	,00700	401	,17000	452	,00700	503	,00110	554	,00230
300	,00700	351	,00700	402	,17000	453	,00700	504	,00000	555	,00240
301	,00700	352	,00700	403	,17000	454	,00700	505	,00010	556	,00000
302	,00700	353	,00700	404	,17000	455	,00700	506	,00000	557	,00000
303	,00700	354	,00700	405	,17000	456	,00700	507	,00000	558	,00000
304	,00700	355	,00700	406	,17000	457	,00700	508	,00000	559	,00000
305	,17000	356	,00700	407	,17000	458	,00700	509	,00000	560	,00000
306	,17000	357	,00700	408	,17000	459	,00700	510	,00010	561	,00000
307	,17000	358	,00700	409	,17000	460	,00700	511	,00010	562	,00010
308	,17000	359	,00700	410	,17000	461	,00700	512	,00010	563	,00010
309	,17000	360	,00700	411	,17000	462	,17000	513	,00010	564	,00000
310	,17000	361	,00700	412	,17000	463	,17000	514	,00080	565	,00000
311	,17000	362	,00700	413	,17000	464	,17000	515	,00010	566	,00000
312	,17000	363	,00700	414	,17000	465	,17000	516	,00010	567	,00000
313	,17000	364	,00700	415	,17000	466	,17000	517	,00010	568	,00000

314 ,17000 365 ,00700 416 ,17000 467 ,17000 518 ,00010 569 ,00010

315 ,17000 366 ,00700 417 ,17000 468 ,17000 519 ,00010 570 ,00000

316 ,17000 367 ,00700 418 ,01530 469 ,17000 520 ,00000 571 ,00000

317 ,17000 368 ,00700 419 ,01530 470 ,00700 521 ,00010 572 ,00000

318 ,17000 369 ,00700 420 ,01530 471 ,00700 522 ,00000 573 ,00010

319 ,17000 370 ,00700 421 ,01530 472 ,00700 523 ,00000 574 ,00000

320 ,17000 371 ,00700 422 ,01530 473 ,00700 524 ,00000 575 ,00010

321 ,17000 372 ,00700 423 ,01530 474 ,17000 525 ,00000 576 ,00010

322 ,17000 373 ,00700 424 ,01530 475 ,17000 526 ,00150

323 ,01530 374 ,00700 425 ,01530 476 ,17000 527 ,00010

324 ,00700 375 ,00700 426 ,01530 477 ,17000 528 ,00000

325 ,00700 376 ,00700 427 ,01530 478 ,00700 529 ,00010

326 ,00700 377 ,00700 428 ,01530 479 ,17000 530 ,00000

327 ,00700 378 ,00700 429 ,37400 480 ,00700 531 ,00000

ANEXO E. PRUEBAS ÓMNIBUS DE COEFICIENTES DE MODELO

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
		Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1 ^a	597,051	169,826	1	,000	115,300	1	,000	115,300	1	,000
2 ^b	577,223	199,511	3	,000	19,828	2	,000	135,128	3	,000
3 ^c	560,717	240,021	4	,000	16,506	1	,000	151,634	4	,000
4 ^d	527,743	307,694	5	,000	32,974	1	,000	184,608	5	,000
5 ^e	518,738	323,065	7	,000	9,005	2	,011	193,613	7	,000
6 ^f	519,923	321,945	6	,000	1,185	1	,276	192,429	6	,000
7 ^g	501,447	341,242	8	,000	18,475	2	,000	210,904	8	,000
8 ^h	495,827	341,291	9	,000	5,620	1	,018	216,524	9	,000
9 ⁱ	486,849	359,495	10	,000	8,977	1	,003	225,502	10	,000
10 ^j	476,475	373,184	11	,000	10,375	1	,001	235,877	11	,000
11 ^k	468,370	377,483	12	,000	8,104	1	,004	243,981	12	,000
12 ^l	463,003	385,153	13	,000	5,368	1	,021	249,349	13	,000
13 ^m	454,487	393,382	14	,000	8,516	1	,004	257,864	14	,000
14 ⁿ	463,003	385,153	13	,000	8,516	1	,004	249,349	13	,000

a. Variables entradas en el número de paso 1: coledocolitiasis_postCPRE_sino

b. Variables entradas en el número de paso 2: si ha presentado episodios de pancreatitis postcpre largo plazo

c. Variables entradas en el número de paso 3: colangitis_postCPRE_sino

d. Variables entradas en el número de paso 4: tcomp_coledoc_meses

e. Variables entradas en el número de paso 5: si tuvo coledocolitiasis postcpre

f. Variable eliminada en el número de paso 6: coledocolitiasis_postCPRE_sino

g. Variables entradas en el número de paso 7: EDAD_50

h. Variables entradas en el número de paso 8: tiempo_complic_meses

i. Variables entradas en el número de paso 9: tcomp_colangitis_meses

j. Variables entradas en el número de paso 10: tcomp_pancreatitis_meses

k. Variables entradas en el número de paso 11: dilataciónVBenCPRE_sino

l. Variables entradas en el número de paso 12: cirugiaBiliar_previa_sino

m. Variables entradas en el número de paso 13: tcomp_neopanc_meses

n. Variable eliminada en el número de paso 14: tcomp_neopanc_meses

o. Número de bloque de inicio 1. Método = Avanzar por pasos (Wald)

ANEXO F. PRUEBAS ÓMNIBUS DE COEFICIENTES DE MODELO^D

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
		Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1 ^a	558,866	8,416	1	,004	14,922	1	,000	14,922	1	,000
2 ^b	553,753	14,206	2	,001	5,113	1	,024	20,035	2	,000
3 ^c	549,612	18,254	3	,000	4,142	1	,042	24,176	3	,000

a. Variables entradas en el número de paso 1: tiempo_complic_meses

b. Variables entradas en el número de paso 2: neoplasia_NObiliar_sino

c. Variables entradas en el número de paso 3: diabetes_sino

d. Número de bloque de inicio 1. Método = Avanzar por pasos (Wald)