



ORIGINAL

Hidratación con Ringer Lactato combinado con diclofenaco rectal en la prevención de pancreatitis poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica



M. Lourdes del Olmo Martínez^{a,*}, Benito Velayos Jiménez^a y Ana Almaraz-Gómez^b

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^b Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

Recibido el 16 de octubre de 2019; aceptado el 13 de marzo de 2020

Disponible en Internet el 14 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Diclofenaco;
AINE;
CPRE;
Ringer Lactato;
Hidratación;
Páncreas;
Pancreatitis

Resumen

Objetivo: Se aconsejan diferentes medidas para disminuir la pancreatitis poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica (PPCPRE). Efectuamos un estudio en pacientes con CPRE tratados con diclofenaco rectal o Ringer Lactato o bien ambas intervenciones para valorar si existe una disminución en el número de PPCPRE.

Material y métodos: Estudio de cohortes mixto con 1.896 pacientes desde 2009 hasta 2018. Hasta junio de 2012 sin tratamiento (grupo I). Posteriormente 100 mg de diclofenaco rectal (grupo II). Desde 2016 Ringer Lactato 200 ml/h durante el procedimiento y 4 h después del mismo, además 500 ml en 30 min cuando se canuló el páncreas (grupo III). Desde 2017 Ringer Lactato más diclofenaco (grupo IV). Hubo 725 pacientes en el grupo I, 530, 227 y 414 pacientes en grupos II, III y IV. Se han recogido factores predisponentes a PPCPRE y los casos de PPCPRE que fue definida por criterios de consenso.

Resultados: Hubo 65 PPCPRE (3,4%); 2,9; 3,4; 3,1 y 4,3% en los grupos I, II, III y IV respectivamente ($p=0,640$). En el grupo I hubo un 4,2% de PPCPRE en papilas naïve y un 4; 4,9% y 6,3% en los grupos II, III y IV respectivamente ($p=0,585$). La gravedad de PPCPRE y los efectos adversos fueron similares en los grupos. El 38,4% eran pacientes de alto riesgo. Tampoco hubo diferencias de PPCPRE en este grupo ($p=0,501$).

Conclusión: En este trabajo no se ha obtenido beneficio con diclofenaco más hidratación en la disminución del número y gravedad de la PPCPRE. Tampoco con las otras medidas profilácticas.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: ldelolmo@yahoo.es (M.L. del Olmo Martínez).

KEYWORDS

Diclofenac;
NSAIDs;
ERCP;
Lactated Ringer's;
Hydration;
Pancreas;
Pancreatitis

Hydration with Lactated Ringer's solution combined with rectal diclofenac in the prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Abstract

Objective: Different measures are recommended to reduce pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). We conducted a study in patients with ERCP treated with rectal diclofenac or lactated Ringer's solution, or both interventions, to assess whether there is a decrease in the number of cases of post-ERCP pancreatitis.

Material and methods: A mixed cohort study involving 1,896 patients from 2009 to 2018. Up to June 2012 without treatment (Group I). Subsequently, 100 mg of rectal diclofenac (Group II). Since 2016, lactated Ringer's solution 200 ml/hour during the procedure and 4 hours after it, in addition to 500 ml over 30 minutes when the pancreas was cannulated (Group III). Since 2017, lactated Ringer's solution plus Diclofenac (Group IV). There were 725 patients in group I, and 530, 227 and 414 patients in groups II, III and IV, respectively. Factors predisposing to post-ERCP pancreatitis and post-ERCP pancreatitis cases that were defined by consensus criteria have been collected.

Results: There were 65 cases of post-ERCP pancreatitis (3.4%); 2.9%, 3.4%, 3.1% and 4.3% in groups I, II, III and IV, respectively ($P = .640$). In group I, there was 4.2% of post-ERCP pancreatitis in naïve papillae and 4%, 4.9% and 6.3% in groups II, III and IV, respectively ($P = .585$). The severity of post-ERCP pancreatitis and adverse effects were similar in all groups. 38.4% were high-risk patients. There were also no differences in post-ERCP pancreatitis in this group ($P = .501$).

Conclusion: In this work, no benefit was obtained with diclofenac plus hydration in reducing the number and severity of cases of post-ERCP pancreatitis nor with the other prophylactic measures.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La pancreatitis poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica (PPCPRE) es una de las complicaciones más frecuentes de la CPRE¹. La incidencia de este efecto adverso varía ampliamente en la literatura revisada por nosotros siendo variable según se trate de pacientes de bajo riesgo (1-10%) y alto riesgo (25-30%)²⁻⁵.

Se han descrito factores relacionados con el paciente que se asocian a mayor probabilidad y gravedad de desarrollar PPCPRE como son mujeres menores de 60 años, bilirrubina sérica normal y disfunción del esfínter de Oddi^{4,5}. También existen otros factores relacionados con la técnica como son canulación repetida y traumática de la papila, esfinterotomía pancreática, dilatación biliar sin esfinterotomía previa, esfinterotomía biliar y el precorte⁶.

Se han descrito factores protectores del desarrollo de PPCPRE como son la edad avanzada, la estenosis maligna o la pancreatitis crónica³.

El desarrollo de PPCPRE es un proceso multifactorial que incluye daños mecánicos, térmicos, químicos, hidrostáticos, enzimáticos y microbiológicos. Por este motivo se han estudiado diferentes formas de reducir el riesgo de PPCPRE. La inserción de una prótesis pancreática es la que ha demostrado mejores resultados. Sin embargo no siempre es fácil colocar una prótesis y esta técnica tampoco está exenta de complicaciones⁷.

Varios agentes farmacológicos se han utilizado con el fin de prevenir la aparición de PPCPRE como antiinflamatorios (diclofenaco/indometacina) por vía rectal que han

demostrado en diferentes estudios y metaanálisis que disminuyen la incidencia de este efecto adverso^{8,9}. Por ello la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva recomienda su utilización antes o después de la exploración en todos los pacientes a los que se realice la misma¹⁰.

La infusión de solución de Ringer Lactato durante la realización de la CPRE también ha demostrado beneficio en la prevención de la PPCPRE. Los mecanismos por los cuales se produce este efecto parecen estar en relación con la atenuación de la acidificación del tejido pancreático, previniendo la activación del zimógeno y manteniendo la microcirculación pancreática^{11,12}. Recientemente ha sido publicado un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado en el que se evaluaba el uso de indometacina rectal más infusión de Ringer Lactato y se observó una disminución de la incidencia de PPCPRE en este grupo de pacientes¹³.

A la vista de lo anteriormente referido, se ha realizado un estudio en pacientes consecutivos a los que se les ha administrado diclofenaco rectal previo a la CPRE o bien Ringer Lactato durante y después de la misma o ambas intervenciones (diclofenaco más Ringer Lactato). El objetivo es valorar si alguno de estos tratamientos profilácticos disminuye el número de PPCPRE.

Material y métodos

Se han incluido todos los pacientes consecutivos a los que se les ha realizado CPRE desde 2009 en nuestro servicio. Es un estudio de cohortes históricas, con recogida de la información de forma retrospectiva desde el 1 de enero 2009

hasta el 31 de mayo 2012 y de forma prospectiva desde esta fecha hasta la finalización del estudio el 31 de diciembre de 2018. En la realización de la CPRE solo han participado 2 médicos endoscopistas con 20 y 6 años respectivamente de experiencia en la técnica al inicio de la recogida de datos.

Desde enero 2009 hasta junio de 2012 los pacientes no recibieron ningún tratamiento profiláctico y componen el *grupo I*. Desde julio de 2012 hasta diciembre de 2015, siguiendo las indicaciones de la guía europea de profilaxis de PPCPRE de 2010¹⁴ se decidió dar un supositorio vía rectal de diclofenaco 100 mg al inicio de la exploración a excepción de que tuvieran alergia/intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos o bien presentaran insuficiencia renal o úlcera péptica activa. Estos pacientes componen el *grupo II*. Tras una valoración preliminar de la utilidad del diclofenaco en la reducción de PPCPRE y no observando disminución de esta complicación, desde enero de 2016 hasta enero de 2017 se les trató con infusión iv de Ringer Lactato 200 ml/h durante la exploración y se mantuvo 4 h después de la misma. Aquellos pacientes a los que se canuló el páncreas recibieron además 500 ml de Ringer Lactato en 30 m postexploración. Fueron excluidos pacientes con insuficiencia cardíaca. Estos pacientes forman el *grupo III*. Por último los enfermos de 2017 y 2018 fueron tratados con infusión de Ringer Lactato según la pauta descrita y además se les puso 100 mg de diclofenaco rectal antes del inicio de la CPRE siempre y cuando no hubiera contraindicaciones a esta terapéutica. Son el *grupo IV*.

Siempre que fue posible, en los pacientes en los que se produjo una canulación profunda o reiterada del conducto pancreático principal se colocó una prótesis plástica pancreática de 5 french.

Este trabajo ha sido aprobado por el comité ético de investigaciones médicas del hospital.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

La PPCPRE se definió según los criterios de consenso que incluyen la presencia de dolor abdominal compatible con pancreatitis junto con prolongación de la estancia hospitalaria más allá de 2 días y con niveles de amilasa al menos 3 veces superior al límite alto de la normalidad 24 h después de la exploración¹⁵.

La gravedad de la PPCPRE se categorizó en mínima (< 3 días de hospitalización), moderada (entre 4 a 10 días de hospitalización) y grave (más de 10 días de hospitalización, desarrollo de necrosis o pseudoquistes que requiera drenaje) de acuerdo también con los criterios de consenso¹⁵. Todos los pacientes permanecieron ingresados al menos 24 h tras la CPRE. Si el enfermo desarrollaba síntomas sugestivos de PA se le realizaba una amilasa y en caso del diagnóstico de PPCPRE se ponía el tratamiento adecuado¹⁶. Estos pacientes fueron seguidos hasta su alta hospitalaria.

Se recopilaron diferentes datos demográficos de los pacientes y datos referidos a la técnica. También se recogieron datos en cuanto a la sedación recibida y las complicaciones durante y después de la exploración.

Se hizo un análisis de los factores asociados al desarrollo de PPCPRE tanto del paciente (edad, sexo, historia de pancreatitis aguda recurrente, PPCPRE previa, pancreatitis crónica, bilirrubina, coledocolitiasis, estenosis maligna) como de la técnica (esfinterotomía biliar, esfinterotomía pancreática, precorte, canulación de Wirsung, duración de

canulación > 10 min, dilatación de la papila sin esfinterotomía, prótesis biliar, prótesis de Wirsung, sedación por anestesiista).

Análisis estadístico

Los datos referentes a cada paciente y a cada exploración se recogieron en una hoja Excel y analizados posteriormente con el programa IBM SPSS Statistics 20. Para el análisis descriptivo se utilizó la media y desviación típica y distribución de frecuencias en las variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. Para el estudio analítico bivariado se utilizaron los siguientes procedimientos: en el caso de variables categóricas, test de χ^2 y cálculo de la odds ratio con su correspondiente intervalo de confianza. Para la comparación de variables cuantitativas, t de Student en el caso de 2 categorías y ANOVA si eran más de 2. Por último, se construyó un modelo de regresión logística binaria utilizando como variable dependiente la aparición de PPCPRE y como variables independientes aquellas que mostraron asociación significativa o próxima a la significación ($p < 0,1$) en el análisis bivariado.

Resultados

Se han incluido un total de 1.896 pacientes de los cuales 718 no recibieron ningún tratamiento y corresponden al grupo I. El grupo II lo forman 630; 227 pacientes el grupo III y 414 el grupo IV.

La media de edad de los pacientes fue de 73,4 años (DE: 14,1). Varones 1.006 (53,1%) y mujeres 890 (46,9%).

Las características basales de los diferentes grupos de pacientes se muestran en la [tabla 1](#). Hubo diferencias significativas en las características de los pacientes en el grupo III donde hubo más enfermos con historia previa de pancreatitis recurrente, más casos de PPCPRE previa en el grupo IV y más coledocolitiasis en todos los grupos tratados. Con respecto a las características de la CPRE, hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la esfinterotomía biliar en papila naïve que fue mayor en los grupos tratados y la canulación del Wirsung que fue significativamente mayor en el grupo II. Se colocaron prótesis plásticas en conducto pancreático en 104 pacientes (6,2%) correspondiendo 26 (3,6%) al grupo I, 29 (5,5%), 20 (8,8%) y 29 (7%) a los grupos tratados II, III y IV respectivamente siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,008$).

Se produjeron 65 PPCPRE (3,4%) de las cuales 21 fueron del grupo I (2,9%), 18 del grupo II (3,4%), 8 del grupo III (3,5%) y 18 del grupo IV (4,3%) ($p = 0,640$). En papilas naïve hubo 4,2; 4,9 y 6,3% PPCPRE en los grupos I, II, III y IV respectivamente ($p = 0,585$).

Solo hubo 10 pacientes con sospecha de disfunción de esfínter de Oddi, 2 en el grupo I, 4 en el grupo II, un paciente en el grupo III y 3 en el grupo IV. No hubo ningún caso de PPCPRE en estos pacientes.

Las PPCPRE fueron leves en 52 pacientes (79,3%). La gravedad de las PPCPRE fue menor en los grupos II y IV siendo del 11,1% y el 23,6% respectivamente, y del 30% y el 37,5% en los grupos I y III ($p = 0,063$). Ha existido una mortalidad a los 30 días del procedimiento en relación con PPCPRE de 5 casos, 2 en el grupo I, 2 en el grupo II y uno en el grupo IV.

Tabla 1 Características basales de los diferentes grupos de pacientes

	Grupo I (N = 725)	Grupo II (N = 530)	Grupo III (N = 227)	Grupo IV (N = 414)	p
Características pacientes					
<i>Edad, media ± desviación estándar</i>	73,8 ± 13,7	72,6 ± 14,5	74,5 ± 13,1	72,8 ± 14,9	0,242
<i>Menores de 75 años</i>	340 (47)	271 (51,2)	102 (45,5)	206 (50,2)	0,327
<i>Menores de 40 años</i>	30 (4,1)	27 (5,1)	6 (2,7)	17 (4,1)	0,505
<i>Varones</i>	375 (51,8)	297 (56,3)	110 (48,5)	224 (54,2)	0,211
<i>Historia PA</i>	42 (5,8)	16 (3)	21 (9,3)	22 (5,3)	0,005
<i>PPCPRE previa</i>	7 (1)	1 (0,2)	3 (1,3)	9 (2,2)	0,029
<i>Pancreatitis crónica</i>	9 (1,2)	9 (1,7)	7 (3,1)	6 (1,4)	0,288
Indicación CPRE					
<i>Coledocolitiasis</i>	385 (56,6)	295 (60,6)	131 (61)	243 (61,7)	0,019
<i>Estenosis</i>					
No	565 (78,3)	417 (78,8)	176 (77,5)	321 (77,9)	0,936
Benigna	41 (5,7)	25 (4,7)	10 (4,4)	25 (6,1)	
Maligna	116 (16,1)	87 (16,4)	41 (18,1)	66 (16)	
<i>Sospecha disfunción EO</i>	2 (0,3)	4 (0,5)	1 (0,3)	3 (0,3)	0,689
Características CPRE					
<i>Duración canulación > 10 m</i>	175 (24,1)	120 (22,6)	51 (22,5)	93 (22,5)	0,886
<i>Precorte</i>	18 (2,5)	18 (3,4)	8 (3,5)	11 (2,7)	0,726
<i>Esfinterotomía biliar</i>					
No	84 (11,6)	62 (11,7)	24 (10,6)	47 (11,4)	0,024
Papila naïve	384 (53)	322 (60,8)	143 (63)	238 (57,5)	
Esfinterotomía previa	217 (29,9)	120 (22,6)	57 (25,1)	114 (27,5)	
Ampliación esfinterotomía	40 (5,5)	26 (4,9)	3 (1,3)	15 (3,6)	
<i>Canulación del Wirsung</i>					
No	579 (80)	372 (70,5)	176 (77,5)	323 (78,2)	0,000
Con guía	31 (4,3)	45 (8,5)	26 (11,5)	33 (8)	
Con contraste	45 (6,2)	53 (10)	6 (2,6)	17 (4,1)	
Con guía y contraste	69 (9,5)	58 (11)	19 (8,4)	40 (9,7)	
<i>Esfinterotomía pancreática</i>	1 (0,1)	3 (0,6)	2 (0,9)	1 (0,2)	0,332
<i>Dilatación sin esfinterotomía</i>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,4)	0 (0)	0,604
<i>Prótesis en Wirsung</i>	26 (3,6)	29 (5,5)	20 (8,8)	29 (7)	0,008

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; PPCPRE: pancreatitis post-CPRE.

Grupo I: sin tratamiento; Grupo II: diclofenaco rectal; Grupo III: hidratación con Ringer; Grupo IV: hidratación + diclofenaco rectal.

Datos expresados como n (%).

Se hizo un estudio de asociación de variables, viendo que el diclofenaco no tenía ningún efecto protector sobre la aparición de PPCPRE como tampoco la infusión de Ringer Lactato ni la asociación de ellos 2. Tampoco desempeñaban ningún papel en el desarrollo de PPCPRE factores relacionados con el paciente como pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica, la presencia de PPCPRE previa o la presencia de estenosis biliar.

En la [tabla 2](#) presentamos los resultados del análisis bivariado que relaciona la influencia de los diferentes factores estudiados en la probabilidad de desarrollar PPCPRE. Tenían efecto protector del desarrollo de PPCPRE la presencia de coledocolitiasis (OR: 0,74; IC 95%: 0,42-1,30). No tuvo influencia la colocación de prótesis en Wirsung (OR: 1,79; IC 95%: 0,75-4,26; p = .0,177). En cuanto a factores relacionados con la técnica, incrementaron el riesgo del desarrollo de PPCPRE la canulación del conducto pancreático, multiplicando el riesgo por 3,78 (IC 95%: 1,80-7,92) cuando la canulación se producía con guía y por 5,08 (IC 95%: 2,83-9,14) cuando se han usado guía y contraste a la vez. La esfinterotomía pancreática incrementaba el riesgo por 4,75

(IC 95%: 0,56-40,05); la duración de la canulación mayor de 10 m incrementaba el riesgo por 2,98 (IC 95%: 1,80-4,91); la esfinterotomía biliar en papila naïve 1,13 (IC 95%: 0,55-2,34) y la dilatación biliar sin esfinterotomía por 14,28 (IC 95%: 1,27-159,62). Sin embargo, la esfinterotomía previa tenía un efecto protector con OR: 0,13 (IC 95%: 0,03-0,51) así como también la ampliación de la misma con OR: 0,56 (IC 95%: 0,11-2,66) ([tabla 2](#)).

Hemos dividido a los pacientes en dos grupos de acuerdo con el riesgo que presentaban de desarrollar PPCPRE según los criterios tenidos en cuenta por Elmunzer et al.⁸. Así, formamos un grupo de alto riesgo formado por 728 (38,4%) pacientes. En el grupo I el 34,9% de los pacientes eran de alto riesgo, en el grupo II había el 37,2%, el 44,1% en el grupo III y el 43% en el grupo IV. En este grupo de alto riesgo hubo 39 PPCPRE (60% de todas las PPCPRE). El porcentaje de PPCPRE fue del 4%, 5,6%, 5% y 7,3% para los grupos I, II, III y IV respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los grupos (p = .0,501). Al valorar la gravedad de las pancreatitis se observa un menor número de casos graves en los pacientes del grupo II y IV con respecto a los grupos

Tabla 2 Resultados del análisis bivariado que relaciona la influencia de diferentes factores con la probabilidad de desarrollar pancreatitis post-CPRE

	Pancreatitis post-CPRE (%)		p	OR (IC95%)
	Sí	No		
Características del paciente				
<i>Edad media, media ± desviación estándar</i>	68,02 ± 16,1	73,5 ± 14,1	0,002	
<i>Edad < 40 años</i>	10,8	4	0,006	2,94 (1,29-6,67)
<i>Edad < 75 años</i>	59,3	48,3	0,083	1,56 (0,94-2,59)
<i>Varón</i>	44,6	53,4	0,162	0,70 (0,42-1,15)
<i>Bilirrubina total (mg/dl), media ± desviación estándar</i>	3,3 ± 4,3	4,9 ± 6,5	0,062	
<i>Bilirrubina directa (mg/dl), media ± desviación estándar</i>	4 ± 4,3	5,4 ± 5,1	0,101	
<i>PA recurrente</i>	6,1	5,2	0,762	1,17 (0,41-3,29)
<i>Historia de PPCPRE</i>	1,5	1	0,747	1,39 (0,18-10,54)
<i>Pancreatitis crónica</i>	1,1	1,6	0,950	1,74 (0,22-13,3)
<i>Coledocolitiasis</i>				
No	54,2	40,2	0,021	1
Uno o 2 cálculos	35,6	35,3		0,74 (0,42-1,30)
Tres o más cálculos	10,2	24,6		0,30 (0,12-0,73)
Tamaño cálculos > 10 mm	33,3	48	0,090	0,54 (0,24-1,21)
<i>Estenosis</i>				
No	78,4	78,2	0,939	1
Benigna	6,1	5,3		1,15 (0,40-3,26)
Estenosis maligna	15,3	16,4		0,93 (0,46-1,85)
<i>Tratamiento</i>				
Grupo I	32,3	38,4	0,640	1
Grupo II	27,6	27,9		1,17 (0,62-2,23)
Grupo III	12,3	11,9		1,22 (0,53-2,80)
Grupo IV	27,6	21,6		1,52 (0,80-2,89)
Características de CPRE				
<i>Duración canulación > 10 m</i>	46,1	22,3	0,000	2,98 (1,80-4,91)
<i>Precorte</i>	3	2,8	0,931	1,06 (0,25-4,46)
<i>Esfinterotomía biliar</i>				
No	13,8	11,3	0,000	1
Papila naïve	78,4	56,5		1,13 (0,55-2,34)
Esfinterotomía previa	4,6	27,5		0,13 (0,03-0,51)
Ampliación esfinterotomía	3	4,4		0,56 (0,11-2,66)
<i>Canulación del Wirsung</i>				
No	46,1	76,8	0,000	1
Con guía	15,3	6,7		3,78 (1,80-7,92)
Con contraste	7,6	6,2		2,04 (0,77-5,35)
Con guía y contraste	30,7	10		5,08 (2,83-9,14)
<i>Esfinterotomía pancreática</i>	1,5	0,3	0,114	4,75 (0,56-40,05)
<i>Dilatación sin esfinterotomía</i>	1,5	0,1	0,004	14,2 (1,27-159,62)
<i>Prótesis de Wirsung</i>	9,2	5,3	0,177	1,79 (0,75-4,26)
<i>Prótesis biliar</i>	41,5	38,6	0,634	1,12 (0,68-1,86)
<i>Sedación por anestesia</i>	50,7	43,4	0,244	1,34 (0,81-2,19)

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; PPCPRE: pancreatitis post-CPRE.

sin tratamiento o con Ringer Lactato pero sin significación estadística ($p = .0,078$).

Se hizo un análisis de regresión logística entre las variables relacionadas con el paciente y la técnica que podrían ser potencialmente factores de confusión. Se tuvieron en cuenta las variables que habían mostrado diferencias estadísticas o próximas a la significación como sexo, edad < 40 años, duración de la canulación > 10 m, utilización de Diclofenaco, Ringer Lactato o Diclofenaco más Ringer Lactato,

coledocolitiasis, canulación del conducto pancreático, dilatación sin esfinterotomía, prótesis pancreática, precorte, esfinterotomía biliar y esfinterotomía pancreática.

En nuestro trabajo las únicas variables que están en relación con la aparición de PPCPRE de forma significativa son la canulación de Wirsung (con guía, con contraste o con ambos) OR: 3,09 (IC 95%: 1,45-6,58), OR: 2,05 (IC 95%: 0,81-5,17) y OR: 4,57 (IC 95%: 2,47-8,45) respectivamente, y la dilatación sin esfinterotomía OR: 213,96 (IC 95%: 67,27-680,54).

Tabla 3 Resultados significativos del análisis de regresión logística con las variables relacionadas con el paciente y la CPRE que podrían ser factores de confusión en la aparición de pancreatitis post-CPRE

	p	OR (IC95%)
Edad < 40 años	0,001	3,531 (1,62-7,65)
Canulación del Wirsung	0,000	1
Con guía	0,003	3,093 (1,45-6,58)
Con contraste	0,127	2,053 (0,81-5,17)
Con guía y contraste	0,000	4,570 (2,47-8,45)
Dilatación sin esfinterotomía	0,000	213,96 (67,27-680,54)

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Este último resultado puede ser inaceptable dado que solo tenemos 3 pacientes a los que se les realizó este procedimiento. Tener una edad menor de 40 años sería un factor que incrementaría el riesgo en 3,53 (IC 95%: 1,62-7,65). El Diclofenaco, la infusión de Ringer Lactato o el uso de los ambos no tuvo influencia (tabla 3).

No se observaron más efectos adversos en los grupos tratados con diclofenaco ni tampoco hubo sobrecarga de volumen en los pacientes de los grupos tratados con hidratación. En el grupo I hubo 8 casos de hemorragia (1,1%), en el grupo II un 1,3%, un 1,8% en el grupo III y un 1,4% en el grupo IV ($p=0,884$). Todos los episodios de sangrado aparecieron tras esfinterotomía. Ninguno requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se produjeron 14 casos de perforación, un 0,3% en el grupo I, un 1,3% en el grupo II, un 0,9% y un 0,7% en los grupos III y IV respectivamente ($p=0,201$).

Discusión

Los resultados de este trabajo muestran que ninguna de las medidas profilácticas que hemos puesto en marcha en el tiempo (Diclofenaco rectal o hidratación con Ringer Lactato) han provocado una disminución en el número de PPCPRE. Aunque los Antiinflamatorios no esteroideos⁹ y la hidratación agresiva^{11,12} se recomiendan de forma separada como medidas profilácticas para la PPCPRE, poco se conoce sobre los posibles beneficios de la combinación de estas dos medidas. Usar más de una táctica para la prevención de PPCPRE podría provocar una disminución de este efecto adverso.

Los resultados de este estudio muestran que tampoco existe una mejora de esta estrategia profiláctica combinada en la disminución de numeronúmero de PPCPRE en nuestro medio.

En nuestro conocimiento, solo 2 estudios randomizados, aleatorizados y controlados han investigado la utilidad de la hidratación más Indometacina rectal en la profilaxis de PPCPRE. El primer estudio de Mok y cols¹³ reclutó 192 pacientes y encontró que los pacientes tratados con Ringer Lactato (1 litro 30 m antes de la CPRE) y 100 mg de Indometacina rectal tenían menor número de PPCPRE que los controles (1 litro de salino más placebo). En el segundo estudio realizado en 406 pacientes con coledocolitiasis se encontró que la combinación de hidratación con suero fisiológico (1 litro de suero salino 2 horas antes de la CPRE y 2 litros en las 16 horas siguientes a la finalización del procedimiento) e Indometacina reducía significativamente la incidencia de PPCPRE comparada con solo tratamiento o placebo¹⁷. Estos resulta-

dos sugieren un papel de la hidratación periprocedimiento en la prevención de la PPCPRE, pero el pequeño número de pacientes y el diseño de los grupos de intervención imposibilitan extraer conclusiones firmes.

Nuestro trabajo a diferencia del estudio de Mok et al.¹³ no ha encontrado una disminución en el número de PPCPRE en los pacientes tratados profilácticamente con Diclofenaco rectal más Ringer Lactato. Si bien nuestro estudio es diferente ya que es de cohortes mixta y además nosotros hemos tratado a pacientes con una u otra medida profiláctica de forma consecutiva y los hemos comparado con un grupo de control histórico. Hemos tratado tanto a pacientes de alto riesgo como a pacientes de riesgo medio y bajo. En ninguno de estos grupos se ha observado una tendencia a menor número de PPCPRE.

Quizás nuestros resultados podrían justificarse en que no hemos utilizado una hidratación agresiva, solo hemos utilizado 200 ml/h de Ringer Lactato durante el procedimiento y durante 4 h postexploración, unos volúmenes claramente inferiores a los utilizados en otros estudios¹¹⁻¹³ pero se tomó la decisión de utilizar estas dosis para evitar sobrecarga de volumen dado que más del 50% de nuestros pacientes tienen más de 75 años y presentan múltiples comorbilidades. No obstante, a aquellos en los que se produjo canulación del Wirsung se les aplicó un bolo de Ringer Lactato de 500 ml/30 m.

Nuestros resultados estarían en línea con los publicados por Hajalikhan et al.¹⁸ quienes en su estudio controlado no encontraron una disminución de PPCPRE en 107 pacientes tratados con Diclofenaco más hidratación agresiva con Ringer Lactato (3 ml/kg/h durante CPRE más un bolo de 20 ml/kg/h al final del procedimiento y después 3 ml/kg/h durante 8 h). En este caso el número de pacientes tratado fue muy pequeño y la incidencia de PPCPRE muy baja.

Un punto débil de nuestro trabajo es que se trata de un estudio de cohortes mixto con una cohorte histórica retrospectiva donde se han podido perder algunos datos y lo comparamos con cohortes prospectivas. Otro punto débil a tener en cuenta son las dosis de solución de Ringer Lactato que hemos utilizado, que son claramente inferiores a los estudios similares que se han comentado lo que hace difícil hacer comparaciones. Por último, otras limitaciones de nuestro trabajo son, por una parte el pequeño número de PPCPRE producidas (65 respecto a un global de 1.896 CPRE) que puede restar potencia estadística, y por otra, que en los grupos III y IV el número de pacientes incluido es bajo lo que podría justificar la ausencia de diferencias significativas en algunas de las comparaciones realizadas.

Este trabajo tiene como punto fuerte que las CPRE se han hecho por solo 2 endoscopistas en todos los años del estudio por lo que no ha podido haber mucha variación en la técnica empleada y no han intervenido médicos en formación.

También tiene como punto fuerte que refleja la población que se atiende en un hospital español terciario a la que se realiza una CPRE, habiendo pacientes con diferente riesgo de desarrollar una PPCPRE.

En conclusión, en nuestro estudio ni el diclofenaco rectal dado antes de la CPRE ni la hidratación durante y después de la misma disminuyen el número de PPCPRE. La combinación de ambas medidas profilácticas en pacientes de alto y bajo riesgo de PPCPRE tampoco ha proporcionado beneficios adicionales ni disminución en el número y gravedad de esta complicación. Serían necesarios otros trabajos con mayor potencia estadística para valorar este tratamiento.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses de los autores firmantes del artículo.

Bibliografía

- Kochar B, Akshintala S, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: A systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:143–9.
- Christoforidis E, Goulimaris I, Kanellou I, Tsalis K, Demetriades C, Betsis D. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: Patient related and operative risk factors. *Endoscopy.* 2002;34:286–92.
- Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2001;54:425–34.
- Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Greenen J, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:139–47.
- Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C, Masci E, Macarri G, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among experts and non-experts operators: A prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1753–61.
- Ding X, Zhang F, Wang Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon.* 2015;13:218–29.
- Sofuni A, Maguchi H, Mukai T, Kawakami H, Irisawa A, Kubota K, et al. Endoscopic pancreatic duct stents reduce the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:851–8.
- Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PDR, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med.* 2012;366:1414–22.
- Sethi S, Sethi N, Wadhwa V, Garud S, Brown A. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas.* 2014;43:190–7.
- Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy.* 2014;46:799–815.
- Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N, Laine L. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:303–7.
- Zhang ZF, Duan Z-J, Wang L-X, Zhao G, Deng W-G. Aggressive hydration with lactated ringer solution in prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:e17–26.
- Mok SRS, Ho HC, Shah P, Patel M, Gaughan J, Elfant AB. Lactated Ringer's solution in combination with rectal indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis and readmission: A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2017;85:1005–12.
- Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy.* 2010;42:503–15.
- Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: An attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991;37:383–93.
- Bu W, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144:1272–81.
- Hosseini M, Shalchiantabrizi P, Yektaroudy K, Dadgarmoghadam M, Salari M. Prophylactic effect of rectal indomethacin administration, with and without intravenous hydration, on development of endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis episodes: A randomized clinical trial. *Arch Iran Med.* 2016;19:538–43.
- Hajalikhani M, Emami MH, Khodadoostan M, Shavakhi A, Rezaei M, Soluki R. Combination of diclofenac and aggressive hydration for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2018;11:319–32.