

Sesión de comunicaciones I

1. LA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI* MEJORA EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA A TRAVÉS DE UN MECANISMO NO RELACIONADO CON ACTIVACIÓN PLAQUETARIA

J.I. Elizalde, M. Heras, M. Lozano, A. Sionis, N. Casanovas, T. Martorell, S. Pérez, J. González, G. Sanz y J.M. Piqué

Servicios de Gastroenterología, Cardiología y Hemoterapia, y Hemostasia. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona.

Se ha sugerido una asociación entre infección por *Helicobacter pylori* (HP) y enfermedad coronaria (EC), pero el mecanismo responsable no es conocido. En modelos experimentales de HP se ha hallado activación y agregación plaquetaria, pero ello ha sido escasamente evaluado en humanos.

Objetivo: Evaluar en un estudio piloto, controlado y aleatorizado, el impacto de la erradicación de HP en los marcadores de activación plaquetaria y de inflamación en pacientes con EC. Un objetivo secundario fue evaluar la influencia del estatus de HP en la recidiva de eventos coronarios (angina, infarto, muerte por EC).

Métodos: Fueron incluidos 90 pacientes de ambos sexos dados de alta de un episodio coronario agudo que no requirió revascularización. Los criterios de exclusión incluyeron antecedentes de úlcera péptica, enfermedad hepática o renal, enfermedad inflamatoria sistémica, cáncer o tratamiento antibiótico previo. Se evaluó la infección por HP mediante test de aliento y los positivos fueron aleatorizados (3:2) para recibir 7 días de OAM o los correspondientes placebos. La erradicación se evaluó a los dos meses. Basalmente y dos meses después del tratamiento se determinaron los niveles séricos de fibrinógeno, expresión de CD62P, CD63 y CD41/61 en la superficie plaquetaria (citometría de flujo), P-selectina soluble (ELISA), proteína C reactiva altamente sensible, y serología *C. pneumoniae*. Los pacientes fueron seguidos durante un año o hasta su muerte o reingreso por EC.

Resultados: No se observaron diferencias entre los pacientes HP positivos y negativos en relación con la edad, sexo, factores de riesgo coronario, perfil lipídico o parámetros de inflamación. Los marcadores de activación plaquetaria fueron también similares en ambos grupos. Entre los pacientes HP-positivos, 18 recibieron placebo y 31 tratamiento activo, obteniéndose la erradicación en 21 (68%). No se hallaron diferencias en los parámetros de inflamación o activación plaquetaria entre los pacientes con infección por HP persistente o erradicada. Los cambios en la serología anti-*Chlamydia* fueron también similares en ambos grupos. Sin embargo, un nuevo episodio coronario ocurrió durante los primeros 6 o 12 meses de seguimiento en el 35 y el 55%, respectivamente, de los pacientes con infección por HP persistente frente al 10 y el 25% en los pacientes en los cuales la infección fue erradicada (test de rangos logarítmicos 0,01, Breslow 0,01). Sólo el estatus de HP (RR 3,1 [IC del 95%, 1,4-7,0]; $p = 0,0074$) y el número de factores de riesgo coronario (RR 2,6 [IC del 95%, 1,5-4,4]; $p = 0,001$) fueron identificados como factores predictivos independientes de recurrencia de episodio coronario.

Conclusiones: La infección por HP no induce cambios significativos en la activación plaquetaria en pacientes con enfermedad coronaria. Sin embargo, los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* tienen una probabilidad incrementada de sufrir una recurrencia de su enfermedad coronaria, un riesgo que puede revertirse erradicando la infección.

2. APLICABILIDAD DEL ÍNDICE DE ROCKALL EN LOS PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA TRATADA ENDOSCÓPICAMENTE

E. O'Callaghan, X. Bessa, M. Nieto, A. Panadés, A. Seoane, M. Andreu y F. Bory

Sección de Gastroenterología. Servicio de Digestivo. Hospital del Mar. Barcelona.

La clasificación de Rockall ha sido utilizada para establecer el pronóstico de los pacientes con hemorragia digestiva alta. Pocos estudios han validado la aplicabilidad del índice de Rockall en el grupo de pacientes con mayor riesgo de recidiva, las hemorragias de riesgo tratadas endoscópicamente.

Objetivo: Determinar la capacidad del índice de Rockall para predecir la evolución de los pacientes con hemorragia digestiva alta tratada endoscópicamente.

Métodos: Evaluación retrospectiva de la aplicabilidad del índice de Rockall a todos los pacientes con hemorragia digestiva alta no ligada a hipertensión portal tratada endoscópicamente (Forrest Ia, Ib, Ila, IIb) en el período 1995-2001. Se utilizó el sistema de puntuación de Rockall, que consta de cinco variables: edad, enfermedades asociadas, situación hemodinámica, lesión causante de la hemorragia y signos de hemorragia reciente en la endoscopia. Para evaluar la aplicabilidad del índice de Rockall, se crearon dos grupos: grupo I (Rockall ≤ 5 puntos) y grupo II (Rockall ≥ 6 puntos).

Resultados: En el período de estudio, 222 pacientes recibieron tratamiento endoscópico por una hemorragia digestiva alta no ligada a hipertensión portal, todos ellos (100%) con estigmas de hemorragia reciente durante la endoscopia. La edad media de los pacientes fue de 65 ± 17 años. Un 20% de los pacientes presentó hipotensión al ingreso y un 55% tenía una enfermedad asociada grave. La causa de la hemorragia fue debida a una úlcera duodenal o gástrica en el 83% de los casos. La hemorragia recidivó en 50 (23%) casos; el valor medio de Rockall en los pacientes con o sin recidiva hemorrágica fue de $6,6 \pm 2,1$ y $6,1 \pm 2,0$ ($p = 0,14$), respectivamente; 20 (9%) de los pacientes fallecieron; el valor medio de Rockall fue de $8,2 \pm 1,4$ mientras en los pacientes vivos el valor medio fue de $6,0 \pm 2,0$ ($p < 0,001$). Presentaron una recidiva hemorrágica 16 (18,4%) de los pacientes del grupo I y 34 (35,2%) pacientes del grupo II ($p = 0,25$). Todos los pacientes que fallecieron pertenecían al grupo II, con Rockall ≥ 6 (0 frente al 15% en el grupo I y II, respectivamente; $p < 0,001$).

Conclusión: El índice pronóstico de Rockall permite identificar entre los pacientes con hemorragia digestiva alta de riesgo tratada endoscópicamente, aquéllos con riesgo de evolución desfavorable.

3. IMPLANTACIÓN ORTOTÓPICA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR HUMANO EN RATONES Y ESTABLECIMIENTO DE LA LÍNEA CELULAR BCLC-9

C. Armengol¹, G. Tarafa², M. Solé¹, R. Queralt³, L. Boix¹, D. Costa^{3,4}, O. Bachs⁵, J. Bruix¹ y G. Capellá²

¹Oncología Hepática. Unidad de Hepatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. ²Laboratori de Recerca Translacional. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet del Llobregat. Barcelona. ³Servicio de Genética y ⁴Hematopatología. Hospital Clínic. Barcelona. ⁵Departamento de Biología Celular y Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

La investigación de los mecanismos asociados con la progresión del carcinoma hepatocelular (CHC) requiere modelos experimentales que reproduzcan la evolución del CHC en humanos. El principal

objetivo consistió en desarrollar un modelo murino de CHC a partir de la implantación ortotópica de fragmentos tumorales obtenidos de pacientes tratados en un estadio tumoral inicial y secundariamente, en establecer nuevas líneas celulares derivadas de dicho modelo. Pequeños fragmentos tumorales de 2 × 2 mm se implantaron en el hígado de ratones atímicos de 4-6 semanas de edad. La progresión tumoral se estudió mediante el análisis de la actividad proliferativa por inmunohistoquímica de Ki67 y la expresión de reguladores del ciclo celular (ciclinas E y A, p21^{Cip1}, p27^{Kip1}, p16^{INK4a}, pRb) por Western blot.

Cinco de los 10 (50%) CHC primarios desarrollaron pequeños injertos (*xenografts*) de crecimiento lento, dos de los cuales sobrevivieron algunos meses (hasta 15 meses) mientras el resto se mantienen viables después de 48 meses. La progresión de los *xenografts* se caracterizó por la adquisición de un fenotipo más agresivo: pérdida de diferenciación celular, proliferación intensa, desregulación del ciclo celular y en fases finales, diseminación a distancia. Un *xenograft* con lento desarrollo presentó sobreexpresión de p27^{Kip1} asociada a una inhibición de la actividad cdk2 sugiriendo la aparición de una vía inhibidora del crecimiento.

La línea celular BCLC-9 (VHB-DNA positiva) se estableció mediante el aislamiento de hepatocitos tumorales a partir de *xenografts*. Ésta muestra un cariotipo humano (48XX, +7, -13, +mar1, +mar2) con amplificaciones cromosómicas (5pter-p11, 6q24-qter, 7, 9q22.3-q34). Las células BCLC-9 son tumorigénicas, presentan un crecimiento independiente de adhesión, preservan la expresión de E-caderina y expresan VEGF e iNOS pero no AFP. Por tanto, la implantación de fragmentos de CHC en ratones atímicos proporciona un modelo ortotópico que permite estudios longitudinales de la evolución tumoral y facilita el establecimiento de nuevas líneas celulares humanas, dos instrumentos de relevante interés para evaluar nuevos agentes terapéuticos.

4. ANÁLISIS DE MODELOS PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

V. Vargas, E. Hidalgo, M. Ortiz, Ll. Castells, C. Margarit, R. Esteban y J. Guardia

Unidad de Hepatología y de Trasplante Hepático. Hospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona.

Debido a la escasez de órganos para el trasplante hepático y la baja supervivencia obtenida, la indicación de trasplante hepático es controvertida. Se han diseñado modelos pronósticos específicos para predecir la supervivencia de los pacientes después de un trasplante hepático (Rosen, *Hepatology* 2002;36:209A) y se ha hipotetizado que la gravedad de la insuficiencia hepática valorada por parámetros como MELD o Pugh-Child se correlacionaría con la mortalidad post-trasplante (*Hepatology* 2002;36:228A).

Objetivo: Utilizar en un grupo de trasplantados hepáticos los modelos pronósticos de Rosen, MELD y Pugh-Child con la hipótesis de que pueden correlacionarse con la mortalidad post-trasplante hepático tardío, y valorar cuál de ellos predice mejor la mortalidad post-trasplante tardío.

Pacientes y métodos: Entre octubre de 1988 y octubre de 2002, 460 pacientes adultos recibieron 500 trasplantes hepáticos; 39 pacientes recibieron 40 trasplantes, incluyendo un paciente con 3 injertos hepáticos. Se incluyeron en el estudio 22 pacientes a los que se les practicó trasplante hepático después de 90 días del primer trasplante. Las indicaciones de trasplante fueron: rechazo crónico (7 pacientes), trombosis arteria hepática (9 pacientes), cirrosis VHC (3 pacientes), complicaciones biliares (2 pacientes) y rechazo agudo (un paciente). Fueron trasplantados 15 varones y 7 mujeres con una mediana de edad de 54 años (intervalo: 16-66 años). La mediana (intervalo) de los parámetros bioquímicos incluidos en los modelos pronósticos fueron: bilirrubina: 9,4 mg/dl (0,5-61); INR: 1,1 (1-1,8); creatinina: 1,4 mg/dl (0,2-5,9); albúmina: 3,44 g/dl (1,95-4,5). En el modelo de Rosen, $R = 0,096 * (\text{edad}) + 0,054 * (\text{raíz cuadrada de bilirrubina}) + 1,96 * (\text{loge creatinina})$. La mediana de la puntuación MELD fue de 19,3; la de la puntuación de Pugh-Child fue de 8 y la de la R de Rosen de 0,73.

Resultados: El porcentaje de supervivencia estimado por curvas de Kaplan Meier fue de 68% a los 3 meses y de 54,5% al año post-trasplante. El mejor modelo estadístico para predecir la supervivencia a los 90 días post-trasplante fue el modelo de Rosen con un estadístico c (área bajo la curva ROC) de 0,705, mientras que la puntuación de Pugh-Child y MELD no tuvieron utilidad para predecir la supervivencia post-trasplante (estadístico c de 0,50 para la puntuación de Pugh-Child y de 0,59 para el modelo MELD). Los 11 pacientes con menor R de Rosen (< 0,73) presentaron una supervivencia del 91% (10/11) a los 3 meses y del 73% (8/11) al año, mientras que los 11 con mayor R (> 0,73) tuvieron una supervivencia del 45% (5/11) a los 3 meses y del 36% (4/11) al año.

Conclusiones: Este estudio valida en nuestro centro un modelo específico para predecir la supervivencia después del trasplante hepático, mientras que no demuestra la utilidad de modelos más genéricos como el MELD o la puntuación de Pugh-Child.

5. UN SEGUNDO PROCEDIMIENTO ENDOSCÓPICO ASOCIADO A LA INYECCIÓN DE ADRENALINA REDUCE EL RESANGRADO, LA NECESIDAD DE CIRUGÍA Y LA MORTALIDAD DE LA HEMORRAGIA POR ÚLCERA PÉPTICA

M. Vergara, X. Calvet, E. Brullet, F. Feu, J.P. Gisbert y R. Campo

Unitat de Malalties Digestives. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí, UAB. Sabadell. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Barcelona. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de la Princesa. Madrid.

La inyección de adrenalina es altamente eficaz en la hemorragia digestiva alta (HDA) por úlcera péptica, aunque la tasa de recidiva es del 10 al 30%. Se desconoce si la asociación de un segundo método hemostático –sea la inyección de esclerosantes o adhesivos o los métodos térmicos o mecánicos– a la inyección inicial de adrenalina mejora los resultados.

Objetivo: Realizar un metaanálisis para comparar si la inyección de adrenalina combinada con otras sustancias o procedimientos (ACOM) es más eficaz que la inyección de adrenalina aislada (AAIS), para reducir la tasa de resangrado, la de cirugía urgente o la mortalidad.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda por MEDLINE con los siguientes términos (peptic ulcer OR gastric ulcer OR duodenal ulcer) AND (bleeding OR haemorrhage OR hemorrhage) AND (sclerotherapy OR sclerosis OR injection), de todos los estudios publicados en inglés, español o francés. Los criterios de inclusión fueron: estudios aleatorizados que 1) incluyen pacientes con HDA por úlcera péptica con sangrado activo, vaso visible o coágulo fresco, y 2) con al menos dos ramas de tratamiento: a) ACOM frente a b) AAIS. Se analizó la tasa de fracasos (entendida como la combinación de persistencia y recidiva), la necesidad de cirugía urgente y la mortalidad. Se utilizó el programa RevMan 4.1 para realizar los cálculos.

Resultados: Quince estudios cumplieron los criterios de inclusión con un total de 1.633 pacientes. La tasa de fracasos en el grupo AAIS fue del 18,2% (151/828) frente al 11,7% (94/806) del grupo ACOM; Peto OR = 0,59 (IC del 95%, 0,45-0,78). La tasa de cirugía urgente fue de 10,7% (63/679) en el grupo de AAIS frente a 6,6% (44/668) en el grupo de ACOM; OR = 0,58 (IC del 95%, 0,40-0,85). La reducción de la mortalidad fue también significativa; así en el grupo de AAIS fue del 4,3% frente al 2,1%; OR = 0,48 (IC del 95%, 0,25-0,93). La reducción de la tasa de fracaso fue similar para la inyección de adrenalina asociada a esclerosantes, adhesivos, métodos térmicos o métodos mecánicos respecto a AAIS, aunque no en todos los subanálisis se observaron diferencias significativas, probablemente debido al pequeño número de pacientes en cada subgrupo.

Conclusión: La asociación de un segundo procedimiento hemostático tras la inyección de adrenalina reduce la tasa de recidiva hemorrágica, la necesidad de cirugía urgente y la mortalidad en la hemorragia digestiva por úlcera péptica.

6. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO GENÉTICO DE LA METALOPROTEINASA-9 EN LA EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

C. Medina, Y. Barrios, M.C. Paz, M. Menacho J.A. Ortega, A. Jiménez, E. Salido y E. Quintero

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Introducción: Se ha sugerido que factores genéticos intervienen en la patogenia de la enfermedad de Crohn (EC). Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son un conjunto de enzimas que degradan diferentes componentes de la matriz extracelular. Recientemente se ha observado que las MMP son potenciales mediadoras de la lesión tisular en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivo: Evaluar la influencia de los polimorfismos genéticos C-1562T de la MMP-9 y 1607 1G/2G de la MMP-1 en la expresión clínica de la EC.

Métodos: Se obtuvieron muestras sanguíneas de 71 pacientes con EC, 51 pacientes con colitis ulcerosa (CU) y 100 controles sanos. Se realizó extracción del ADN mediante PCR en torno a las secuencias polimórficas en condiciones optimizadas para cada pareja de *primers*. Los pacientes con EC fueron clasificados en función de la localización de las lesiones (intestino delgado, ileocólico o colon), fenotipo (inflamatorio o estenosante-fistulizante), y necesidad de inmunodepresión o tratamiento quirúrgico. Los pacientes con CU fueron clasificados en función de la localización de las lesiones (distal o extensa) y la necesidad de inmunodepresión o cirugía.

Resultados: La frecuencia de los dos polimorfismos estudiados fue similar en sujetos sanos, pacientes con EC y CU. No hubo diferencias significativas en cuanto a la localización de las lesiones, necesidad de inmunodepresión o cirugía, tanto en la EC como en la CU, para los dos polimorfismos analizados. Sin embargo, el polimorfismo C-1562T de la MMP-9 fue significativamente más frecuente ($p = 0,02$) en los pacientes con EC y fenotipo estenosante-fistulizante (28%) que en aquellos con fenotipo inflamatorio (6%). Al controlar por factores demográficos y ambientales la probabilidad de esta asociación mantuvo la significación estadística (OR = 5,76; IC del 95%, 1,15-28,7; $p < 0,05$).

Conclusión: El polimorfismo genético C-1562T de la MMP-9 se asocia con el fenotipo estenosante-fistulizante de la enfermedad de Crohn y puede influir en el pronóstico de esta enfermedad.

7. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE ANTI-TNF α SOBRE LA TRANSLOCACIÓN BACTERIANA EN RATAS CIRRÓTICAS CON ASCITIS

M. Chiva, C. Guarner, J. Such*, C. Muñoz*, B. de la Puente, R. Frances*, T. Llobet, P. Zapater*, G. Soriano y X. Song**

*Sección de Hepatología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. *Unidad de Hepatología. Hospital General Universitario de Alicante. **Research and Development. Centocor, Inc. Malvern, PA. EE.UU.*

La traslocación bacteriana (TB) juega un importante papel en el desarrollo de infecciones bacterianas en la cirrosis. La TB en este modelo animal se asocia a un incremento de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), que puede conducir a su vez al desarrollo de anomalías hemodinámicas, fallo renal y muerte. Por otra parte, niveles elevados de TNF α parecen incrementar la TB en un modelo experimental de shock hemorrágico y endotoxemia.

Objetivo: Evaluar el efecto de la administración de anti-TNF sobre la incidencia de TB en ratas cirróticas con ascitis.

Método: Fueron aleatorizadas en dos grupos 35 ratas Sprague-Dawley con cirrosis inducida por la administración de CCl₄ y presencia de ascitis documentada mediante paracentesis. El grupo I (n = 16) se trató con anti-TNF α (15 mg/kg ip los días 0 y 4), y el grupo II (n = 19) recibió agua estéril (1,5 ml ip los días 1 y 4); 10 días después del inicio del estudio se practicó una laparotomía en condiciones estériles obteniendo muestras de nódulos linfáticos mesenté-

ricos, hígado, bazo, líquido ascítico y pleural, y sangre de cava para su cultivo.

Resultados: Se excluyeron del estudio 7 ratas (2 y 5 de los grupos I y II, respectivamente) debido a que el cultivo inicial del líquido ascítico fue positivo, y 7 ratas (3 y 4 de los grupos I y II, respectivamente) porque los animales murieron durante el período de estudio ($p = NS$). Todas las ratas tenían cirrosis macroscópica en la laparotomía. La incidencia de TB fue significativamente inferior en el grupo tratado mediante la administración de anti-TNF (grupo I, 1/11) que en el grupo control (grupo II, 7/10) ($p = 0,05$). No apreciamos variaciones en el volumen urinario en ambos grupos durante el período de estudio.

Conclusiones: Dado que la administración de anti-TNF α reduce significativamente la incidencia de TB en ratas cirróticas con ascitis, cabe considerar que el estado inflamatorio basal en estos animales (elevados niveles de citocinas proinflamatorias y TNF α) pueda favorecer a su vez el desarrollo de episodios de translocación bacteriana.

8. DIFICULTAD DE LA CPRE: UNA VARIABLE IMPORTANTE PARA VALORAR LOS RESULTADOS. ANÁLISIS DE UNA SERIE CONSECUTIVA DE 300 EXPLORACIONES

A. Obrador, J. Gayà, A. Llompert, L. Barranco, J. Reyes y A. Escarda

Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Para evaluar los resultados de la CPRE se indicaba el porcentaje de exploraciones realizadas en relación con las intentadas y las complicaciones. Recientemente se introdujeron algunas modificaciones, diferenciando las exploraciones diagnósticas y terapéuticas, la importancia de las complicaciones y, finalmente, se intenta evaluar la dificultad de la exploración.

Objetivo: Valorar los resultados de la CPRE introduciendo una gradación de la dificultad de la exploración en una serie prospectiva.

Pacientes y métodos: Se ha analizado una serie de CPRE introducidas en una base de datos diseñada especialmente para estudiar los resultados. Además de otras variables se ha analizado la dificultad de la técnica de acuerdo con la siguiente clasificación: grado I: exploración diagnóstica estándar; grado II: esfinterotomía, coledocolitiasis única, drenaje nasobiliar; grado III: exploración en un paciente con gastrectomía Billroth II, citología pancreática; grado IV: coledocolitiasis múltiple, drenaje biliar interno, papila intradiverticular, dilatación de estenosis; grado V: coledocotomía con bisturí, coledocolitiasis gigante, litotripsia mecánica, estenosis intrahepática, gastrectomía BII con exploración terapéutica, fracaso previo.

Resultados: Hemos analizado 300 CPRE que correspondían a 154 varones (edad: 68 ± 14 años) y 146 mujeres (edad: 67 ± 19 años) con un rango entre 16 y 95 años. Las exploraciones tuvieron intención diagnóstica en el 96,4% de los casos (289/300) e intención terapéutica en el 95,9% (233/243). Se observaron complicaciones en el 6,8% de pacientes (graves; 1,37%; moderadas 1,83% y leves 4,12%). No se produjo ningún fallecimiento. El número de exploraciones según el grado de dificultad fue: grado I, 69; grado II, 105; grado III, 4; grado IV, 90 y grado V, 32. El número de complicaciones según el grado de dificultad en las exploraciones terapéuticas fue: grado II, 8/105 (7,62%); grado III, 1/4 (25%); grado IV, 3/90 (3,33%); grado V, 2/32 (6,25%). La duración de la exploración según el grado de dificultad fue: grado I, $21,6 \pm 20,2$ min; grado II, $14,6 \pm 9,2$ min; grado III, 18 ± 4 min; grado IV, $28,9 \pm 16,5$ min, y grado V, $32,4 \pm 13,9$ min.

Conclusiones: 1) La clasificación de las CPRE según el grado de dificultad es factible e introduce un elemento que permitirá la comparación de diferentes series con mayor objetividad. 2) No parece que exista una relación, en nuestra serie, entre la complejidad y el número de complicaciones. 3) En general, cuanto mayor es la dificultad de la CPRE más tiempo se utiliza en su realización. 4) Un análisis más pormenorizado permitirá depurar la clasificación de dificultad para que sea clínicamente más útil.