



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Departamento de Medicina

Programa de doctorado: Medicina

**PAPEL DE LA ECOENDOSCOPIA PREVIA A LA CPRE ANTE LA
SOSPECHA DE COLEDOLITIASIS.**

Tesis presentada por:

Ana Belén Durá Ayet

Licenciada en Medicina

Dirigida por:

Dr. Enrique Medina Chuliá

Dr. Javier Sempere García-Argüelles

Mayo 2017

D. ENRIQUE MEDINA CHULIÁ, Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Valencia y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Valencia.

D. JAVIER SEMPERE GARCÍA-ARGÜELLES, Doctor en Medicina y Jefe Clínico de la Sección de Endoscopias del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Valencia.

CERTIFICAN

Que la licenciada en Medicina y Cirugía **ANA BELÉN DURÁ AYET** ha realizado bajo nuestra dirección, en el Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia, el trabajo titulado: "PAPEL DE LA ECOENDOSCOPIA PREVIA A LA CPRE ANTE LA SOSPECHA DE COLEDOCOLITIASIS" que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmamos la presente en Valencia, a 25 de Abril de 2017.


D. Enrique Medina Chuliá


D. Javier Sempere García-Argüelles

Agradecimientos

Me gustaría aprovechar este apartado para agradecer a todas las personas que han colaborado en la realización de esta tesis. Sin ellos, su elaboración no habría sido posible.

A mis directores de tesis, el Dr. Enrique Medina Chuliá y el Dr. Javier Sempere García-Argüelles, por haber confiado en mí en éste y otros proyectos. Vuestra habilidad endoscópica y vuestro espíritu de grupo han sido y son un referente para mí.

Gracias Enrique por tu dedicación, estímulo y apoyo durante la elaboración de la tesis y también por el interés prestado durante mi formación, no sólo profesional sino también como persona.

Gracias Javier, por tu generosidad, humildad y por tu inmensa paciencia a la hora de transmitirme diariamente conocimientos profesionales bajo una atmósfera de respeto y compañerismo. Gracias por todo el tiempo que me has dedicado para que la realización de esta tesis haya sido posible.

Al Dr. Francisco Quiles y a la Dra. Pilar Canelles, compañeros de Endoscopias, por todo lo que me habéis enseñado y apoyado en mi carrera profesional y personal. Gracias por ofrecerme vuestra valiosa experiencia.

Al resto de compañeros del Servicio de Patología Digestiva. A médicos (adjuntos y residentes), enfermeros, auxiliares, celadores y administrativos, por ser unos inmejorables compañeros. Porque de todos he aprendido algo y todos merecéis mi respeto y ahora también mi agradecimiento.

A Jesús, por resolverme tantas dudas y prestarme tu ayuda siempre que la he necesitado.

Gracias a mis amigos, a los que os he robado horas de compañía.

A Javi, por tu ayuda inestimable, comprensión y apoyo en todo momento. Sin tí no habría sido posible hacer esta tesis ni otras tantas cosas. Gracias por acompañarme siempre.

Y, por encima de todo, gracias a los míos, por estar incondicionalmente conmigo durante todos estos años. Gracias a mis padres, Joaquín y Ana, a mis tíos Pilar y Luis y a mi hermano, Joaquín, porque todos vuestros sacrificios son reconocidos, valorados y admirados por mí. Gracias por estar siempre a mi lado, por vuestra motivación, y por la confianza que habéis depositado en mí. Y, sobre todo, gracias a mis padres por la humildad, disciplina y capacidad de trabajo que me han inculcado y por ayudarme a lograr mis metas.

Dedicatoria

A mi marido y a mis hijos.

A mi madre,

a mi padre y a mi hermano.

ABREVIATURAS

ASGE	American Society Gastrointestinal Endoscopy
CDL	Coledocolitiasis
COL	Colelitiasis
CPRE	Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica
CPRM	Colangiopancreatografía por resonancia magnética
LEOC	Litotricia extracorpórea por ondas de choque
TC	Tomografía Computarizada
USE	Ultrasonografía Endoscópica

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Contenido

I. Introducción.....	1
1. Introducción general.....	1
2. Anatomía de la vía biliar.....	2
3. Patología de la vía biliar. Coledocolitiasis.....	3
3.1 Introducción.....	3
3.2 Etiopatogenia.....	4
3.3 Manifestaciones Clínicas.....	6
3.4 Factores de Riesgo de Coledocolitiasis.....	8
3.5 Diagnóstico.....	12
4. Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica.....	17
4.1 Indicaciones.....	18
4.2 Consentimiento informado.....	19
4.3. Tratamiento de la coledocolitiasis.....	20
4.4 Vigilancia y cuidados.....	24
4.5 Riesgos y complicaciones.....	24
4.6 Mortalidad.....	36
5. Ultrasonografía endoscópica.....	36
5.1 Introducción.....	36
5.2 Descripción de la técnica.....	37
5.3 Descripción de las diferentes variedades de la técnica.....	37
5.4 Indicaciones de la Ultrasonografía Endoscópica.....	39
5.5 Aprendizaje. Peculiaridades anatómicas de la exploración.....	40
5.6 Metodología de la ecoendoscopia radial y exploración del colédoco.....	41
5.7 Riesgos y complicaciones de la ecoendoscopia en la exploración de la vía biliar.....	44

II. Hipótesis y Objetivos	47
1. Hipótesis	47
2. Objetivos	48
2.1. Objetivo primario	48
2.2. Objetivos secundarios.....	48
III. Material y métodos	49
1. Diseño del estudio	49
2. Población de estudio	49
2.1 Características de los pacientes.....	49
Criterios de inclusión.....	49
Criterios de exclusión	50
2.2 Variables Clínico-Patológicas relacionadas con los pacientes y la enfermedad.....	50
2.3. Variables clínicas, analíticas y ecográficas relacionadas con sospecha de Coledocolitiasis.	51
3. Grupos de estudio	51
4. Protocolo del estudio	52
4.1. Protocolo previo a la realización de la ecoendoscopia y la CPRE.....	52
4.2. Protocolo de realización de la ecoendoscopia y la CPRE.....	53
5. Manejo de los pacientes en función del grupo de riesgo	55
6. Análisis estadístico	57
Cálculo de la muestra.....	57
Variables del estudio.....	58
IV. Resultados	61
1. Análisis descriptivo de las características clínico-patológicas de la población	61
2. Análisis de los grupos de riesgo en función de los criterios analíticos, radiológicos y clínicos	65

3.	Análisis de la validez diagnóstica de la USE.....	66
4.	Seguridad de la USE y la CPRE	73
5.	Impacto terapéutico	74
6.	Análisis de precisión diagnóstica de Colangio-Resonancia Magnética.	74
6.1	Diagnóstico de CPRM en función de grupos de riesgo.....	74
6.2	Precisión diagnóstica de CPRM.....	75
6.3	Comparación entre USE y CPRM en el grupo de pacientes de Riesgo Intermedio.	76
V.	Discusión	79
1.	Análisis de los grupos de riesgo en función de los criterios analíticos, radiológicos y clínicos.	79
2.	Validez diagnóstica y Seguridad de la USE en el diagnóstico de la coledocolitiasis.	79
3.	Comparativa de la precisión diagnóstica de coledocolitiasis de la USE respecto a la Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética	84
4.	Fortalezas, debilidades e implicaciones prácticas del estudio.	86
VI.	Conclusiones Finales	89
VII.	Índice de tablas y figuras.	91
1.	Tablas	91
2.	Figuras.....	92
VIII.	Iconografía.....	93
IX.	Bibliografía.....	97

I. Introducción

1. Introducción general

La coledocolitiasis es una de las patologías más frecuentes del aparato digestivo y la coledocolitiasis una de sus principales complicaciones¹. La prevalencia de coledocolitiasis en pacientes colecistectomizados por coledocolitiasis sintomática y en los pacientes con pancreatitis aguda biliar se estima en el 5-10% y 18-33% de los casos respectivamente². El diagnóstico de sospecha de coledocolitiasis se fundamenta en la clínica del paciente, los datos analíticos (elevación de enzimas de colestasis) y las pruebas de imagen (principalmente por ecografía abdominal y en ocasiones tomografía axial computarizada (TC)³. Desde su introducción, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) ha sido considerada la prueba de referencia para el diagnóstico de coledocolitiasis y para el tratamiento no quirúrgico de la misma⁴. Sin embargo, la CPRE no está exenta de riesgos, siendo las complicaciones más frecuentes la pancreatitis (1,6-6,7%), la infección (0,6-5%), la hemorragia (0,3-2%) y la perforación (0,1-1,1%)^{5,6,7} por lo que en la actualidad es una técnica que se suele reservar casi exclusivamente para fines terapéuticos^{8,9}, dejando la parte diagnóstica en manos de pruebas menos invasivas como la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) o la ultrasonografía endoscópica (USE).

La coledocolitiasis se manifiesta clínicamente de forma muy variable, y presenta incluso resoluciones espontáneas, por lo que su diagnóstico supone un reto importante. El manejo diagnóstico-terapéutico de los pacientes con coledocolitiasis se basa en la probabilidad de presentar dicha patología. Para ello, se han establecido distintos algoritmos diagnósticos y modelos matemáticos con la finalidad de poder determinar la probabilidad de tener coledocolitiasis, aunque no hay una única estrategia aceptada hasta la fecha. Estos algoritmos se basan en hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos y nos permiten catalogar a los pacientes en función de la probabilidad de que presenten coledocolitiasis (alta, intermedia, o baja)^{10,11,12,13}. En función de esta

probabilidad se suele aconsejar la siguiente actitud diagnóstico-terapéutica: a) probabilidad baja-indeterminada: se recomienda no continuar el estudio de la vía biliar (seguimiento clínico); b) probabilidad intermedia: se recomienda realizar una prueba de imagen no invasiva (CPRM y/o USE) antes de indicar CPRE; y c) probabilidad alta: se suele indicar la realización de CPRE con intención terapéutica en la vía biliar ^{2,14}.

La mayor disponibilidad y menor invasividad de la CPRM en comparación con la USE, ha favorecido su utilización hasta la fecha. La ventaja de la ecoendoscopia sobre la CPRM es la mayor disponibilidad de los propios endoscopistas ante la eventual necesidad de realizar una CPRE. La creciente disponibilidad de la USE en los hospitales de nuestro sistema sanitario y la publicación reciente de estudios que sugieren que la USE podría tener una mayor capacidad para detectar litiasis de pequeño tamaño (<5 mm) que la CPRM, nos hace replantear el papel de la USE en el algoritmo diagnóstico-terapéutico de estos pacientes¹⁵. Hasta la fecha, no disponemos de datos controlados al respecto en nuestro medio. Existe, por tanto, un gran número de factores predictivos y de técnicas diagnósticas disponibles con una variabilidad de resultados que depende, en gran medida, de la prevalencia de la coledocolitiasis en las poblaciones estudiadas. Son necesarios estudios más precisos que ayuden a definir mejor una estrategia diagnóstico-terapéutica que contribuya a aumentar la exactitud diagnóstica con la menor incidencia posible de complicaciones y que evite la sobreutilización de recursos.

2. Anatomía de la vía biliar

La vía biliar constituye un sistema tubular que conduce la bilis secretada a nivel de los canalículos biliares hasta el duodeno. Estos canalículos forman una red intensamente anastomosada que da lugar a la formación de los conductos interlobulillares y éstos a los conductos intrahepáticos hiliares, que dan origen a los conductos hepáticos principales derecho e izquierdo. El conducto hepático común sale del hilio hepático después de la unión de los conductos hepáticos derecho e izquierdo. La confluencia de éstos se encuentra fuera del hígado en la mayoría de los casos^{16,17} sin embargo, en algunas ocasiones, los conductos

hepáticos derecho e izquierdo se fusionan dentro del hígado o se unen hasta que el conducto cístico se ha unido con el conducto hepático derecho, dando lugar a la aparición de diversas alteraciones anatómicas.

En el adulto, el conducto hepático común tiene aproximadamente 3cm de longitud y se encuentra unido al conducto cístico, en general en su lado derecho para formar el colédoco, aunque su longitud y el ángulo de unión que forma con el conducto hepático común son variables. El conducto cístico mide aproximadamente 4 cm de longitud y conecta la vesícula con el colédoco; está unido a la vesícula a nivel de su cuello, donde existe una válvula (Válvula de Heister) que regula el flujo hacia y desde la vesícula.

El colédoco tiene aproximadamente 7cm de longitud y mide normalmente de 0,5 a 1,5 cm de diámetro. En su trayecto pasa por detrás de la primera porción de duodeno en una escotadura en el dorso de la cabeza de páncreas. Se une con el conducto pancreático principal (conducto de Wirsung) para formar la ampolla de Váter. El abombamiento de la mucosa producido por la ampolla forma una prominencia, la papila duodenal. No obstante, en un tercio de los pacientes el colédoco y el conducto pancreático desembocan de forma separada en el duodeno. El esfínter de Oddi es un grupo de fibras de músculo liso longitudinales y circulares que revisten la desembocadura del colédoco y el conducto pancreático; puede dividirse en esfínter coledociano, formado por fibras circulares que rodean la porción intramural del colédoco, esfínter pancreático, que rodea la porción intraduodenal del conducto pancreático antes de su unión con la ampolla, y el esfínter de la ampolla, alrededor de la ampolla de Váter.

3. Patología de la vía biliar. Coledocolitiasis

3.1 Introducción

La formación de concreciones sólidas en la vesícula o en la vía biliar a consecuencia de alteraciones en la composición de la bilis y la motilidad de la vesícula se denomina litiasis biliar. La litiasis biliar es la responsable de la mayor parte de la patología asociada a la vesícula y a la vía biliar, si bien la

mayoría de las veces su presencia no causa síntomas y su diagnóstico es accidental. La prevalencia de enfermedad litiásica biliar en el mundo occidental oscila entre el 5 y el 15%, siendo más frecuente en mujeres que en hombres¹⁸. Un 10-15% de los pacientes con colelitiasis tiene o tendrá coledocolitiasis, al igual que el 95% de pacientes con coledocolitiasis tienen colelitiasis. La coledocolitiasis se define como la presencia de litiasis en el conducto biliar común. Puede cursar de forma asintomática y pasar del conducto biliar al duodeno de forma silente. Sin embargo, puede causar diversas complicaciones graves (colangitis, pancreatitis agudas) que obligan a que sea importante su diagnóstico y tratamiento.

Su origen puede ser el paso de colelitiasis desde la vesícula biliar al conducto biliar común o pueden formarse primariamente en el conducto aunque esto es menos frecuente. La coledocolitiasis primaria ocurre en casos de estasis biliar, que implica una mayor tendencia a la formación de cálculos intraductales, en pacientes ancianos con conductos biliares dilatados y en relación con la presencia de divertículos periampulares que tienen un riesgo más elevado de formación de coledocolitiasis primaria.

3.2 Etiopatogenia

Atendiendo a su composición se distinguen dos tipos de cálculos, los cálculos de colesterol y los cálculos pigmentarios^{19, 20, 21}.

1. Cálculos de colesterol

Son los más prevalentes en occidente, suponiendo el 74% de los cálculos. Se componen en su mayoría de colesterol (51-99%) y hasta el 15% son radioopacos. Se forman en la vesícula y, si aparecen en el conducto biliar, es por migración desde ésta. Pueden ser de colesterol puros o mixtos (más frecuentes), compuestos por monohidrato de colesterol en más del 50% de su peso seco y el resto por sales cálcicas de bilirrubina, carbonato cálcico, y otras sustancias.

- Factores determinantes para la formación de cálculos de colesterol:

Composición alterada de la bilis. La solubilización del colesterol en la bilis requiere de la presencia de sales biliares y fosfolípidos para la formación de

micelas. Un exceso de colesterol o un defecto de sales biliares o fosfolípidos tienen como resultado la formación de vesículas multilamelares sobre las que se produce la nucleación de los cristales de colesterol que darán lugar a barro y litiasis. Las sales biliares provienen, por un lado, de la síntesis hepática de novo y, por otro, de la circulación enterohepática de aquellas secretadas al intestino. Por lo tanto, cualquier situación que altere dicha circulación enterohepática, como la resección ileal o la colectomía, condicionará una bilis más litogénica. La supersaturación de colesterol es, pues, un requisito necesario pero no suficiente para la formación de estos cálculos.

- Nucleación de cristales de colesterol.

En la bilis existen componentes que facilitan la formación de cálculos (factores litogénicos), como la mucina y la inmunoglobulina G, y otros que la inhiben (factores inhibidores), como ciertas apolipoproteínas y glucoproteínas. Se puede influir externamente en la composición de la bilis, favoreciendo la inhibición de la litogénesis mediante la administración de ácido ursodesoxicólico o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

- Dismotilidad vesicular.

La vesícula debe contraerse de manera eficaz, y así expulsar restos de microcristales o barro que puedan desencadenar la formación de cálculos. La motilidad de la vesícula está regulada por factores hormonales, inmunes e inflamatorios. Ciertas situaciones asociadas a una menor contractilidad de la vesícula, como la nutrición parenteral prolongada o la exposición a altos niveles de estrógenos (embarazo, anticoncepción hormonal, terapia hormonal sustitutiva) se relacionan con la presencia de colelitiasis.

- Otros:

Se han identificado otros factores relacionados con la formación de cálculos de colesterol, como son factores genéticos, inactividad física, presencia de síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia (especialmente niveles bajos de HDL y altos de triglicéridos) o edad avanzada.

2. Cálculos pigmentarios:

Están formados por una mezcla de bilirrubinato cálcico y/o monómeros de bilirrubina no conjugada. Se dividen en cálculos de pigmento negro (25%) y cálculos de pigmento marrón (1% en Occidente aunque son los más frecuentes en Japón).

- Cálculos de pigmento negro:

Constituyen el 20-30% de las colelitiasis. Se componen principalmente de un pigmento de bilirrubina polimerizado, así como de carbonato y fosfato cálcico, por lo que su consistencia es dura y no contienen colesterol. El 60% son radioopacos. Se asocian a condiciones de hemólisis crónica y a la cirrosis hepática. Alrededor del 30% de los pacientes cirróticos presentan colelitiasis, especialmente aquellos con etiología enólica o en estadio C de Child-pugh.

- Cálculos de pigmento marrón:

Están compuestos por bilirrubinato cálcico, palmitato cálcico, estearato y colesterol (menos del 30%). Se forman generalmente en la vía biliar, en relación con estasis y sobreinfección de la bilis (se encuentran bacterias en más del 90% de este tipo de litiasis). Generalmente son radiolúcidos y de consistencia blanda. Suelen ser intrahepáticos, especialmente cuando aparecen asociados a estenosis de la vía biliar como en la colangitis esclerosante primaria o en la enfermedad de Caroli. En países orientales se asocian con parasitosis de la vía biliar (*Clonorchis sinensis*, *Ascaris lumbricoides*).

3.3 Manifestaciones Clínicas

La historia natural de la coledocolitiasis no es tan bien conocida como la de la colelitiasis. La evidencia disponible indica que entre el 21 y el 34% de las coledocolitiasis migrarán espontáneamente al duodeno^{22,23}. La migración de dichas litiasis entraña un riesgo de pancreatitis (25-36%) y colangitis en caso de impactación en la vía biliar distal²⁴. La mayoría de los pacientes con coledocolitiasis presentan síntomas aunque en algunos pacientes cursan de forma asintomática.

Coledocolitiasis asintomáticas

En pacientes con coledocolitiasis asintomática, el diagnóstico puede sospecharse por la presencia de alteraciones analíticas de la función hepática, por hallazgos obtenidos en pruebas de imagen solicitadas por otro motivo, o cuando la realización de un colangiograma intraoperatorio durante una colecistectomía sugiere la presencia de coledocolitiasis.

Parece que el pronóstico de la coledocolitiasis diagnosticada incidentalmente durante una colecistectomía es mejor que el de los casos sintomáticos diagnosticados antes de la cirugía²⁵. Generalmente se recomienda la extracción sistemática de este tipo de litiasis dado el riesgo que entrañan sus potenciales complicaciones^{14, 26}.

Coledocolitiasis sintomática

La coledocolitiasis puede cursar como cólico biliar o complicarse con colangitis o pancreatitis aguda biliar. A diferencia del cólico biliar simple, que típicamente cursa sin alteraciones analíticas significativas, el hecho de tener obstruido el conducto biliar principal ocasiona ictericia obstructiva con frecuencia. La presentación típica de la coledocolitiasis es en forma de dolor en hipocondrio derecho o en epigastrio, náuseas y vómitos. Es habitual encontrar de manera concomitante una elevación de las enzimas de colestasis: fosfatasa alcalina (FA) y gammaglutamiltransferasa (GGT), así como de la bilirrubina. Ocasionalmente, sobre todo si la obstrucción es brusca, las transaminasas ALT y AST pueden elevarse de manera transitoria. El dolor suele ser más prolongado que el del cólico biliar simple.

Las dos mayores complicaciones asociadas a la coledocolitiasis son la pancreatitis y la colangitis aguda. Además de los síntomas y hallazgos descritos, los pacientes con pancreatitis aguda suelen presentar náuseas, vómitos y elevación en suero de la amilasa y la lipasa (>3 veces el valor normal), y/o hallazgos en técnicas de imagen compatibles con pancreatitis aguda. La colangitis aguda suele manifestarse con la triada de Charcot (dolor en hipocondrio derecho, fiebre e ictericia) y leucocitosis. En casos severos la bacteriemia y la sepsis pueden conducir a hipotensión y deterioro cognitivo

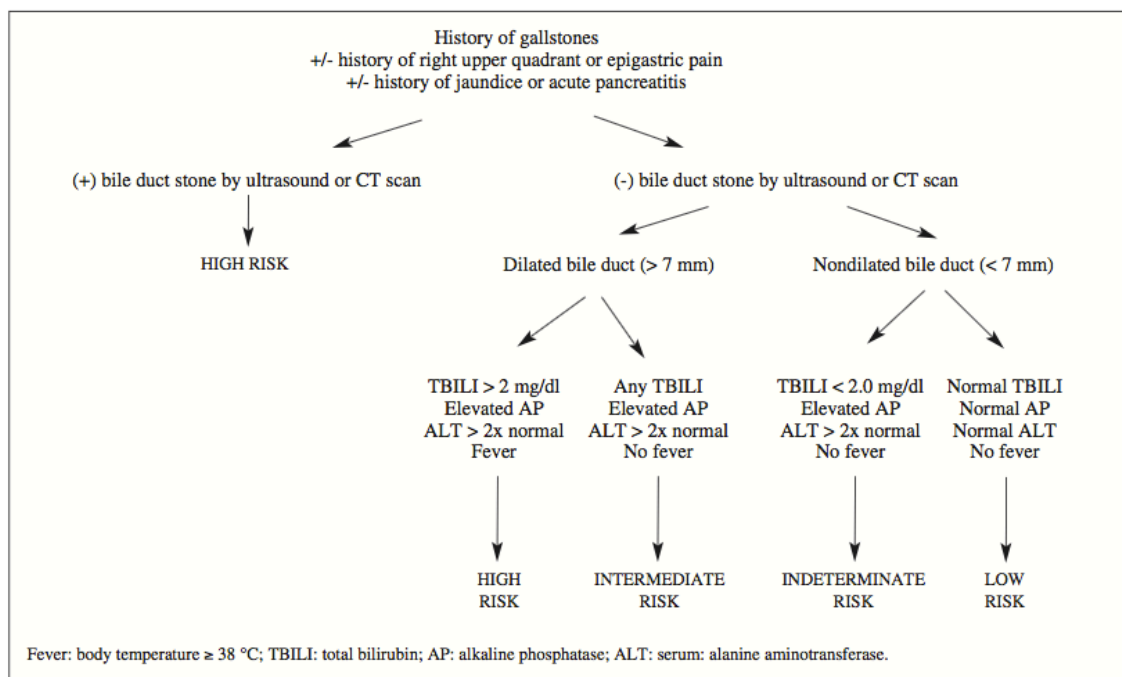
(pentada de Reynolds).

La mejoría de las alteraciones analíticas en combinación con la resolución de los síntomas sugieren que un paciente con coledocolitiasis ha expulsado espontáneamente la litiasis.

3.4 Factores de Riesgo de Coledocolitiasis

Los pacientes con sospecha de tener coledocolitiasis se diagnostican mediante la combinación de síntomas, pruebas de laboratorio y de imagen. El objetivo de la evaluación diagnóstica es confirmar o excluir la presencia de coledocolitiasis de la forma menos invasiva, más precisa y más coste-efectiva. Con la finalidad de establecer la probabilidad de presentar coledocolitiasis se han desarrollado diferentes algoritmos considerando los hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos, la mayoría de ellos en el contexto de una colecistectomía laparoscópica^{2,10,11,12,27} (Fig.1).

Fig. 1. Estratificación de los pacientes en grupos de riesgo basados en criterios clínicos, radiológicos y radiográficos.



Adaptado de MI Canto et al¹².

Varios estudios demuestran que el valor predictivo negativo (VPN) de un perfil hepático normal supera el 97%. Si bien el valor predictivo positivo (VPP) de las

alteraciones analíticas es menor, la probabilidad de coledocolitiasis aumenta cuanto mayor es la elevación enzimática. Los niveles medios de bilirrubina total en pacientes con coledocolitiasis oscilan entre 1,5 y 1,9 mg/dl, y en menos del 30% de los casos superan los 4 mg/dl. La sensibilidad de la ecografía abdominal para detectar coledocolitiasis es del 22-55%, pero alcanza el 77-88% para detectar una dilatación de la vía biliar. El diámetro normal del colédoco es de 3 a 6 mm, siendo de aproximadamente 4 mm a los 40 años de edad²⁸. El diámetro del conducto biliar común aumenta con la edad (pudiendo incrementarse 1mm cada década) y en pacientes colecistectomizados. Una dilatación superior a 8mm en un paciente con vesícula in situ, es indicativo, normalmente, de obstrucción biliar^{29,30,31,32}, aunque hay autores que establecen el límite alto de la normalidad en pacientes de edad avanzada, en 8,5 mm. El diámetro del colédoco suele ser mayor de 9-10 mm en pacientes sometidos a colecistectomía. A su vez, la ausencia de dilatación de la vía biliar posee un VPN del 95-96% para excluir coledocolitiasis. A partir de estos resultados se ha propuesto una estrategia de clasificación de los pacientes en función de su riesgo de coledocolitiasis. La probabilidad de coledocolitiasis es mayor del 50% en los pacientes con coledocolitiasis visible en la ecografía, colangitis o bilirrubina superior a 4 mg/dl, y en aquellos con dilatación de la vía biliar y elevación de bilirrubina inferior a 4mg/dl. Estos algoritmos permiten clasificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto de presentar coledocolitiasis, lo que nos ayuda a determinar el manejo diagnóstico-terapéutico de estos pacientes. Como veremos, el manejo en caso de pacientes de bajo y alto riesgo está más claro pero en el caso del grupo de riesgo intermedio es más controvertido, siendo razonable realizar una CPRM o una USE previa a la CPRE. Por ello, existen varios trabajos que evalúan el papel de la ecoendoscopia previa a la CPRE^{33,34,35} existiendo trabajos dirigidos a estudiar la indicación de la USE previa a la CPRE en el subgrupo de pacientes de riesgo intermedio, demostrando que esta técnica permite evitar CPRE “diagnósticas” innecesarias^{36,37,38}. En 2010, la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) propuso una guía de manejo basada en la estratificación de los pacientes según el riesgo de tener coledocolitiasis, siguiendo unos predictores clínicos, analíticos y ecográficos² (Tabla 1).

Tabla 1. Factores predictores de riesgo de padecer coledocolitiasis y estratificación de los pacientes según el riesgo².

<p>Predictores de riesgo de tener CDL</p>	<p>Predictores muy fuertes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de CDL en la ecografía - Clínica de colangitis aguda. - Bilirrubina sérica >4 mg/dl <p>Predictores fuertes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colédoco dilatado en ecografía (>6mm en paciente con vesícula in situ) - Bilirrubina sérica entre 1,8 y 4 mg/dl <p>Predictores moderados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones de los parámetros analíticos hepáticos distintos a la bilirrubina. - Edad >55 años. - Clínica de pancreatitis biliar.
<p>Estratificación de los pacientes según el riesgo de tener CDL.</p>	<p>Alto riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al menos uno de los predictores muy fuertes, y/o - Ambos predictores fuertes <p>Riesgo intermedio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un predictor fuerte, y/o - Al menos un predictor moderado. <p>Riesgo bajo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No predictores

CDL: Coledocolitiasis

De acuerdo con el riesgo de presentar coledocolitiasis, la actitud recomendada sería:

- Riesgo bajo: se estima que tienen menos de 10% de probabilidad de tener coledocolitiasis por lo que, si el examen ecográfico detecta coledocolitiasis o barro y el paciente es buen candidato quirúrgico, debería procederse a colecistectomía.
- Riesgo intermedio: la probabilidad estimada de coledocolitiasis se sitúa entre el 10-50%. Tales pacientes requieren una evaluación previa para descartar la coledocolitiasis mediante una prueba no invasiva (CPRM o ecoendoscopia) previa a la CPRE¹⁴.
- Riesgo alto: pacientes con una probabilidad estimada de más del 50% de tener coledocolitiasis. Por tanto, el paso más adecuado después de una ecografía convencional sería realizar una CPRE¹³.

Circunstancias especiales

1. Pancreatitis aguda concomitante:

En pacientes con pancreatitis aguda biliar y colangitis aguda concomitante, se debe proceder a la realización de una CPRE temprana². Sin embargo, no está tan claro si los pacientes con pancreatitis aguda sin colangitis se beneficiarán de una CPRE precoz³⁹. La evidencia actual apoya la CPRE temprana en pacientes con evidencia permanente de obstrucción biliar, pero no aconseja su realización temprana en caso de pancreatitis grave por sí sola⁴⁰.

En los pacientes con pancreatitis aguda, pero con dudosa presencia de cálculos de la vía biliar, una opción es realizar una CPRM o USE seguida de CPRE si la USE/CPRM revela la presencia de coledocolitiasis.

2. Colectomía previa:

La coledocolitiasis en ocasiones se sospecha en un paciente que ya ha sido sometido previamente a colecistectomía. Puede ocurrir si un cálculo se escapa de la vesícula biliar durante la colecistectomía o si hay formación de litiasis de novo dentro del conducto biliar común. En estos pacientes la ecografía transabdominal es menos útil debido a que la visualización de una dilatación del colédoco en la ecografía puede implicar la presencia de un cálculo en su interior o simplemente ser secundario a la colecistectomía ya que, tras la colecistectomía, el conducto biliar común puede tener un diámetro de 10 mm.

Una opción en pacientes colecistectomizados que presentan dolor de tipo biliar y anomalías de las pruebas hepáticas, pero en los que existe dudas en cuanto a la presencia de una coledocolitiasis, es proceder a realizar una CPRM o USE para confirmar la presencia del cálculo. Si se objetiva la litiasis, se llevará a cabo una CPRE para su extracción. Si no existe litiasis, tendremos que plantearnos la posibilidad de una disfunción del esfínter de Oddi. En este supuesto, se deberá replantear la realización de una CPRE en función de la clínica y la alteración analítica dado el elevado riesgo de la CPRE y el dudoso beneficio de la esfinterotomía. Además, se deberá tener en cuenta la utilización

de stents pancreáticos⁴¹ y la consideración de indometacina rectal con el fin de minimizar el riesgo de pancreatitis post-CPRE⁴².

3.5 Diagnóstico

En pacientes con sospecha de coledocolitiasis el diagnóstico se lleva a cabo con una combinación de pruebas de laboratorio y técnicas de imagen. La primera exploración que se suele realizar es una ecografía transabdominal. Otras pruebas adicionales disponibles incluyen la CPRM, la USE y/o la CPRE. La TC es poco empleada en el diagnóstico de coledocolitiasis, y su utilidad radica en excluir otras causas de ictericia obstructiva.

El objetivo de la evaluación diagnóstica es confirmar o excluir la presencia de coledocolitiasis utilizando los tests menos invasivos, más precisos y aquellas modalidades de imagen que sean más coste-efectivas²⁷. La estrategia específica vendrá determinada por el nivel de sospecha clínica, la oferta de las distintas técnicas de imagen disponibles en cada en cada centro y los factores del paciente (ej, contraindicaciones a una exploración en particular).

Técnicas de imagen

Las principales modalidades de imagen para la evaluación de pacientes con sospecha de coledocolitiasis incluyen la ecografía transabdominal, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la ultrasonografía endoscópica (USE), la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) y la colangiografía o ultrasonografía intraoperatorias.

1. Ecografía transabdominal

El estudio de imagen inicial de elección en pacientes con sospecha de coledocolitiasis es una ultrasonografía transabdominal del cuadrante superior derecho. La ecografía puede evaluar la colelitiasis, coledocolitiasis, y la dilatación del colédoco. Es de fácil acceso, es un método no invasivo y permite la evaluación en la misma cama del paciente, siendo, además, un método de bajo coste para la evaluación de la vía biliar.

La sensibilidad de la ecografía transabdominal para valorar la coledocolitiasis oscila del 20 al 90 por ciento². Esta técnica tiene una sensibilidad baja, sobre

todo para cálculos localizados en tercio distal, debido a la presencia de gas intestinal que oscurece el campo de la imagen en numerosas ocasiones^{43,44,45}. En ocasiones, este método es capaz de detectar la presencia de una litiasis en el conducto biliar común con facilidad ya que proyecta una sombra posterior.

En un metanálisis sobre los factores predictores de coledocolitiasis, la ecografía transabdominal tuvo una sensibilidad del 38 por ciento para la detección de coledocolitiasis y una sensibilidad del 42 por ciento para la identificación de una vía biliar dilatada⁴⁶. La presencia de un colédoco dilatado en la ecografía transabdominal es sugestivo (aunque no específico) de coledocolitiasis^{13,46,47}. Habitualmente se utiliza un punto de corte de 6mm para definir el colédoco como dilatado². Sin embargo, utilizando un punto de corte de 6 mm algunas litiasis pueden pasar desapercibidas^{48,49}. Por el contrario, debido a que el diámetro del colédoco aumenta con la edad, los adultos mayores pueden tener el conducto normal con un diámetro >6 mm.

2. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Tradicionalmente, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) fue usada como método diagnóstico y terapéutico en pacientes con sospecha de coledocolitiasis. La sensibilidad de la CPRE para la detección de coledocolitiasis se estima entre el 80 y el 93%, con una especificidad del 100%⁵⁰. Sin embargo, se trata de un procedimiento invasivo, que requiere experiencia técnica, y que se asocia a complicaciones como pancreatitis, hemorragia, complicaciones infecciosas y perforación. Por tanto, la CPRE está reservada para los pacientes con un riesgo elevado de tener coledocolitiasis, particularmente si existe evidencia de colangitis, o con la presencia de un cálculo demostrado en otras modalidades de imagen. La ultrasonografía endoscópica, la colangiopancreatografía por resonancia magnética y la colangiografía intraoperatoria durante la colecistectomía han reemplazado a la CPRE como test diagnóstico de elección en la evaluación de pacientes con riesgo intermedio para coledocolitiasis. Esto es debido a que, tanto la USE como la CPRM, consiguen un rendimiento similar siendo técnicas menos invasivas.

3. Ultrasonografía ecoendoscópica y Colangiopancreatografía por resonancia magnética

La ultrasonografía ecoendoscópica (USE) y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) han sustituido en gran medida a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para el diagnóstico de coledocolitiasis en pacientes con riesgo intermedio de coledocolitiasis. La USE es menos invasiva que la CPRE, y la CPRM es una modalidad no invasiva. Ambas pruebas son altamente sensibles y específicas para la detección de coledocolitiasis. Decidir qué prueba se debe realizar primero depende de varios factores, como la disponibilidad, el coste, los factores relacionados con el paciente, y la sospecha de una litiasis de pequeño tamaño.

La USE y la CPRM, para el diagnóstico de coledocolitiasis, han sido estudiadas en varios trabajos utilizando la CPRE como patrón de referencia, demostrando que la USE tuvo una sensibilidad del 94 por ciento y una especificidad del 95 por ciento⁵¹ y que la CPRM tuvo una sensibilidad media de 93% y una especificidad media de 94%⁵².

Existen estudios que han comparado prospectivamente la precisión de la USE con la CPRM en el diagnóstico de coledocolitiasis, cuyos resultados han sido publicados en dos revisiones sistemáticas, sin que se hayan observado diferencias significativas entre las dos modalidades^{53,54}. En un análisis de cinco ensayos aleatorios con un total de 301 pacientes, que compararon la USE con CPRM, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la sensibilidad (93 frente al 85%) ni a la especificidad (96 frente a 93%)⁵⁴.

La CPRM es una técnica cuyo uso está más extendido para el estudio de coledocolitiasis y es la técnica elegida en muchos de los pacientes ya que se trata de una técnica no invasiva. Sin embargo, su sensibilidad puede ser menor para las litiasis de pequeño tamaño (< 5mm)^{55, 56}, y para la detección de barro biliar que puede ser detectado por la USE y pasar desapercibido por la CPRM. Por tanto, la USE se debería considerar en pacientes en los que la sospecha

de coledocolitiasis sigue siendo moderada o alta a pesar de que con la CPRM no haya sido detectada.

4. Colangiografía intraoperatoria

La colangiografía intraoperatoria tiene una sensibilidad estimada del 68 al 100% para el diagnóstico de coledocolitiasis, con una especificidad del 92 al 100%^{57, 58}. Sin embargo, es un procedimiento altamente operador-dependiente y no son muchos los cirujanos que lo realizan de forma rutinaria. En la etapa previa a la cirugía laparoscópica, los pacientes con colelitiasis y sospecha de coledocolitiasis se intervenían por colecistectomía abierta, incluyendo colangiografía y palpación de la vía biliar y/o exploración del conducto biliar común para diagnosticar y tratar la coledocolitiasis. Desde que la laparoscopia sustituye a la cirugía abierta como método preferido para la colecistectomía, la exploración del colédoco para eliminar los cálculos intraductales se ha convertido en todo un desafío técnico.

Con las mejoras en las técnicas de colangiografía y el uso de la fluoroscopia en lugar de colangiografía estática, la tasa de éxito y la precisión de la colangiografía intraoperatoria han mejorado con el tiempo⁵⁹. En la práctica diaria, el uso de la colangiografía intraoperatoria es altamente dependiente del operador y puede ser técnicamente inviable en aquellos casos en los que el conducto cístico sea muy fino o, por el contrario, la vesícula biliar o el cístico estén muy dilatados.

Hay un debate en curso sobre el uso rutinario de la colangiografía intraoperatoria en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica frente a la realización selectiva en aquellos pacientes con mayor riesgo de cálculos intraductales. En la práctica diaria existe una amplia variabilidad entre los cirujanos. Los defensores de la colangiografía intraoperatoria rutinaria argumentan que permite la delimitación de la anatomía biliar, reduce e identifica lesiones de las vías biliares, e identifica coledocolitiasis asintomática. Los oponentes argumentan que la colangiografía intraoperatoria implica una mayor duración del procedimiento y un aumento de los gastos. Además, sostienen que los cálculos del conducto biliar común asintomáticos pueden

pasar de forma espontánea y/o tienen un bajo potencial de causar complicaciones, de manera que su identificación puede dar lugar a exploraciones del colédoco y/o conversión a cirugía abierta innecesarias^{60,61,62}.

5. Ultrasonografía intraoperatoria

Otro enfoque intraoperatorio para detectar coledocolitiasis es la ecografía intraoperatoria. Este método consiste en insertar, durante la laparoscopia, una sonda de ultrasonido en la cavidad peritoneal a través de un trocar de 10 mm y se utiliza para explorar los conductos biliares. La sensibilidad y la especificidad descritas son superiores al 90%, y se ha sugerido que el uso rutinario de la ecografía intraoperatoria seguido de colangiografía intraoperatoria selectiva conllevaría un diagnóstico preciso de la coledocolitiasis, a la vez que reduce la necesidad de colangiografía intraoperatoria⁶³.

El uso de la ecografía intraoperatoria puede, además, disminuir el índice de lesión de los conductos biliares⁶⁴ ya que, a diferencia de la colangiografía intraoperatoria, la ecografía intraoperatoria no requiere la entrada en el conducto biliar. Sin embargo, se asocia con una curva de aprendizaje más larga y en la actualidad no está tan ampliamente disponible⁵⁷. La decisión sobre colangiografía intraoperatoria o la ecografía intraoperatoria depende de la selección del paciente, la experiencia del cirujano y la comodidad con las técnicas.

Otras técnicas de imagen

La TC abdominal y la colangiopancreatografía percutánea son métodos alternativos para el diagnóstico de coledocolitiasis. La TC abdominal sin contraste no es sensible ni específica para el diagnóstico de coledocolitiasis. Sin embargo, esta sensibilidad y la especificidad se pueden mejorar con el uso de medios de contraste por vía intravenosa en combinación con un protocolo de colangiografía helicoidal, consiguiendo un aumento del 65 al 93%, y del 84 al 100%, respectivamente^{65,66,67,68}.

La colangiografía transhepática percutánea se realiza típicamente en pacientes que no son candidatos a la realización de una CPRE, en aquellos en los que ha fracasado la CPRE, que presentan alteración de la anatomía por cirugía previa

impidiendo el acceso endoscópico al árbol biliar, o que tienen litiasis a nivel de la vía biliar intrahepática. Debido a su naturaleza invasiva, por lo general, debe considerarse como un procedimiento terapéutico y no diagnóstico.

4. Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una técnica endoscópica en la que un endoscopio especializado con visión lateral es dirigido hasta el duodeno, permitiendo, mediante diversos accesorios, explorar la vía biliar y pancreática. Éstas se opacifican tras la inyección de un medio de contraste, permitiendo de este modo su visualización y la realización de una gran variedad de intervenciones terapéuticas. Se trata de un procedimiento endoscópico relativamente complejo, ya que requiere de equipo especializado y tiene una larga curva de aprendizaje. Sus beneficios en el tratamiento mínimamente invasivo de la vía biliar y trastornos pancreáticos son desafiados por un potencial alto de complicaciones graves en mayor número que cualquier otra técnica endoscópica estándar.

Al igual que en otros procedimientos endoscópicos, existen unos factores determinantes de la CPRE que influyen en la seguridad del procedimiento⁶⁹ :

- Indicación (apropiada o cuestionable)
- La práctica de sedación y monitorización
- La edad del paciente y la condición clínica
- Los procedimientos específicos realizados (diagnóstica o terapéutica)
- Establecimiento y equipamiento de la Unidad de Endoscopia
- Entrenamiento y competencia del endoscopista y del equipo

Se requieren al menos 180 procedimientos para que un endoscopista en entrenamiento adquiera un nivel de competencia adecuado en la CPRE diagnóstica y terapéutica, que viene definido por una profunda canulación del conducto biliar en el 70 a 80 por ciento de los casos⁷⁰. Incluso en manos expertas, el porcentaje de canulación no supera el 90 a 95%⁷¹. También es necesario un volumen adecuado de actividad para mantener la eficiencia.

Aquellos endoscopistas que llevan a cabo más de 40 esfinterotomías endoscópicas por año⁷² o, al menos, una por semana⁸ tienen una menor tasa de complicaciones que los que realizan menos procedimientos.

4.1 Indicaciones

Se han propuesto indicaciones de la CPRE en las distintas declaraciones⁷³ y guías de consenso⁷⁴. Existe un consenso general de que la CPRE se debe llevar a cabo bajo una indicación adecuada, por endoscopistas entrenados, usando técnicas convencionales, con el consentimiento informado del paciente bien documentado, y con una adecuada información y comunicación antes y después del procedimiento^{75,76,77}. Las complicaciones deben ser reconocidas y manejadas precozmente y debe haber una comunicación honesta y compasiva con la familia y el paciente.

La Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) publicó en 2005 una guía donde se resumen varios puntos de interés en relación con la CPRE⁷⁴. Las recomendaciones se clasifican basándose en los datos de apoyo ("A" para los ensayos controlados prospectivos; "B" para los estudios observacionales; "C" por la opinión de expertos).

- La CPRE es, ante todo, un procedimiento terapéutico para el tratamiento de los trastornos biliopancreáticos (C).
- La CPRE diagnóstica no debe llevarse a cabo en la evaluación del dolor biliopancreático en ausencia de hallazgos objetivos obtenidos en otros estudios de imagen (B).
- La CPRE previa a la colecistectomía laparoscópica no debe realizarse de forma rutinaria (B).
- El tratamiento endoscópico de fugas y estenosis biliares postoperatorias debe llevarse a cabo como tratamiento de primera línea (B).
- La CPRE tiene un papel importante en pacientes con pancreatitis aguda recurrente y puede identificar y, en algunos casos tratar, la causa subyacente (B).
- La CPRE es eficaz en el tratamiento de las estenosis sintomáticas en la pancreatitis crónica (B).

- La CPRE es eficaz para el tratamiento paliativo de la obstrucción biliar maligna (B), teniendo en cuenta que las prótesis metálicas autoexpandibles tienen mayor permeabilidad que las prótesis plásticas (A).
- La CPRE se puede utilizar para diagnosticar y tratar las litiasis sintomáticas del conducto pancreático (B).
- Las disrupciones o fugas del conducto pancreático se pueden tratar de forma eficaz a través de la colocación de stents pancreáticos transpapilares (B).
- La CPRE es una herramienta eficaz para drenar el pseudoquiste pancreático sintomático y, en pacientes seleccionados, colecciones pancreáticas fluidas benignas más complejas en pacientes con antecedentes de pancreatitis (B).
- La ecografía intraductal y la pancreatoscopia son técnicas complementarias útiles para el diagnóstico de tumores malignos de páncreas (B).
- La CPRE puede realizarse con seguridad en niños y mujeres embarazadas por endoscopistas experimentados. En ambas situaciones, la exposición a la radiación se debe minimizar tanto como sea posible (B).

4.2 Consentimiento informado

En pacientes sometidos a CPRE una proporción predecible de complicaciones son esperables incluso, en manos expertas, aunque existen factores relacionados con el paciente y con la técnica que aumentan el riesgo de presentar estas complicaciones. No son infrecuentes las demandas por negligencia o en relación con las complicaciones que se resuelven a favor del demandante^{75,78}.

Los pacientes deben ser conscientes de los riesgos asociados con el procedimiento durante la obtención del consentimiento informado. El proceso de consentimiento informado varía de acuerdo con la ética de la profesión médica y las normas de cada país pero, por lo general, requiere que el paciente

tenga un conocimiento adecuado de quién va a ser el operador, de los riesgos y beneficios específicos del procedimiento, y de las posibles alternativas.

4.3. Tratamiento de la coledocolitiasis

La introducción de la CPRE y esfinterotomía endoscópica a finales de 1970 prácticamente ha suplantado a la cirugía para el tratamiento de esta enfermedad^{79,80}.

El tratamiento estándar de la coledocolitiasis suele ser la esfinterotomía endoscópica y la extracción de los cálculos con sonda-balón o con cesta. Sin embargo, en caso de litiasis demasiado grandes (>1-1,5 cm) que plantean serias dificultades para su extracción por métodos convencionales, disponemos de otras opciones terapéuticas. La más sencilla consiste en la colocación de una prótesis plástica biliar que permite el drenaje de la vía biliar hasta la realización de un tratamiento más definitivo, bien sea endoscópico o quirúrgico. El tamaño de los cálculos puede reducirse tras la colocación de la endoprótesis, facilitando posteriores abordajes endoscópicos. En ocasiones es útil dilatar la papila con balón para facilitar la extracción de los cálculos. Puede realizarse litotricia mecánica (la más utilizada), electrohidráulica o por láser en el interior de la vía biliar en el curso de la CPRE, pudiéndose alcanzar altas tasas de éxito (79-92%), aunque varía en función del tamaño y la morfología de los cálculos. También se puede realizar una litotricia extracorpórea con ondas de choque (éxito terapéutico entre el 70 y el 90%)⁸¹.

Esfinterotomía:

El término esfinterotomía se refiere a la ruptura de las capas musculares profundas del esfínter de Oddi. Por el contrario, la papilotomía hace referencia al corte de las capas más superficiales del esfínter de la papila duodenal principal. Sin embargo, en la práctica, estos términos se utilizan indistintamente. Es el método más utilizado para el tratamiento de la coledocolitiasis. El objetivo de la esfinterotomía es cortar el esfínter biliar, lo que elimina la barrera anatómica que impide el paso de litiasis y facilita la extracción de la misma.

La esfinterotomía implica la aplicación de electrocoagulación para crear una incisión a través de la musculatura de la parte biliar del esfínter de Oddi. Existen numerosos accesorios disponibles (esfinterotomos) que varían en diseño para facilitar el procedimiento dependiendo de las consideraciones anatómicas específicas. En manos expertas, una esfinterotomía es posible en el 95 a 100% de los pacientes. La longitud de la esfinterotomía se debe adaptar al tamaño del cálculo y de la papila. Se suele emplear una potencia de 40 vatios en corte y 20 vatios en la coagulación con un ajuste de mezcla de 1 ó 2. Cuando se utiliza el aparato de ERBE (ERBE EE.UU., Inc , Atlanta, GA), la máquina proporciona ajustes automáticos de 150 Watts en el corte , y de 25 a 35 vatios en la coagulación.

La esfinterotomía se lleva a cabo generalmente después de lograr una canulación profunda del conducto biliar. Sin embargo, en algunas circunstancias, esto no es posible. Por ejemplo, la impactación de una piedra dentro del esfínter papilar puede prohibir el avance de un papilotomo o del hilo guía. En estos pacientes se puede usar un papilotomo de aguja, técnica conocida como "precorte".

La esfinterotomía endoscópica no está exenta de riesgos ni complicaciones. La más común es la pancreatitis, que también puede ocurrir durante la CPRE sin esfinterotomía. Otros riesgos de la esfinterotomía incluyen la perforación del duodeno o del conducto biliar, la hemorragia, la infección y las complicaciones relacionadas con la endoscopia como las derivadas de la sedación y la perforación esofágica. La seguridad de la esfinterotomía endoscópica depende de un número de variables que incluyen enfermedades médicas coexistentes, la adecuada indicación de la prueba y la experiencia del endoscopista. Las complicaciones tardías de la esfinterotomía endoscópica incluyen la recurrencia de la litiasis, la estenosis papilar y la colangitis, que se producen en alrededor del 6 al 24% de los pacientes.

Esfinteroplastia con balón

Debido, principalmente, a la preocupación por las complicaciones a largo plazo relacionadas con la esfinterotomía biliar, particularmente en pacientes jóvenes,

se ha intentado la extracción de cálculos en el conducto biliar común preservando el esfínter biliar. Consiste en la dilatación de la papila con un balón seguido de la extracción de piedra. La dilatación endoscópica con balón se ha evaluado en una serie de estudios, sin embargo, su seguridad ha sido cuestionada. Hasta que se disponga de más datos, la esfinterotomía endoscópica es el método de elección para el tratamiento de la coledocolitiasis aunque la combinación de la dilatación con balón con una esfinterotomía de pequeño tamaño, parece ser segura y permite la extracción de piedra, evitando la necesidad de litotricia en algunos casos, considerándose una buena opción terapéutica, para litiasis de gran tamaño y en los pacientes con una estenosis suprapapilar asociada^{82, 83}.

Extracción mediante cestas y sonda-balón

Después de la esfinterotomía endoscópica o la dilatación con balón, suele ser necesario el uso de dispositivos para extraer las litiasis aunque la mayoría de los cálculos de menos de 1 cm (y algunos incluso más grandes) pasarán de forma espontánea.

Las herramientas más comunes que se utilizan para extraer piedras son balones y cestas. Estos dispositivos están disponibles en varias formas y tamaños y tienen una variedad de características para adaptarse a las distintas variaciones anatómicas o características de los cálculos. Generalmente se utiliza un balón en los casos en que el conducto no está dilatado o si hay una única litiasis que flota libremente y también cuando existen varias litiasis de pequeño tamaño o tras la fragmentación de una de gran tamaño. Se utilizará una cesta en aquellos casos en que el conducto se encuentre ocupado por cálculos de gran tamaño o cuando esté muy dilatado ya que, en estos casos, el balón podría deslizarse entre la litiasis y la pared del conducto sin conseguir su extracción. Uno de los riesgos de la extracción de la cesta es la impactación de la misma dentro del conducto biliar, consecuencia de la incrustación de los alambres de la cesta en la superficie de la litiasis. La litotricia mecánica suele ser útil en estas circunstancias. Sin embargo, en casos extremos, puede ser necesaria la cirugía para extraer la cesta.

Litotricia mecánica:

La litotricia mecánica se utiliza con mayor frecuencia cuando fracasan los métodos estándar de extracción de cálculos. Los litotriptores mecánicos son dispositivos que están diseñados para romper las piedras que han sido capturados dentro de una cesta. Están disponibles comercialmente varios modelos de litotriptores incluidos dispositivos que se introducen a través del endoscopio, dispositivos que se pueden utilizar solamente después de que el endoscopio se ha retirado del paciente, y los dispositivos de tipo híbrido. La tasa de éxito global para la extracción del cálculo con litotricia mecánica es del 80 a 90%, a pesar de que, del 20 a 30% de los pacientes requieren más de una sesión^{84,85,86,87}. El fracaso suele deberse a la impactación del cálculo en el conducto biliar. Las complicaciones relacionadas directamente con la litotricia son poco comunes. Una gran serie de centros especializados en los Estados Unidos con más de 600 casos informó de que sólo el 3,5% de los casos tuvo complicaciones biliares, principalmente de cestas rotas o atrapadas. La mayoría podrían resolverse sin cirugía mediante la ampliación de la esfinterotomía o mediante litotricia electrohidráulica⁸⁶.

Otros tipos de litotricia

Litotricia extracorpórea por ondas de choque, utilizada para el tratamiento de cálculos pancreáticos, cálculos biliares en la vesícula biliar y los cálculos del conducto biliar común que no pueden ser extraídos por los procedimientos endoscópicos descritos anteriormente⁸⁸. Sin embargo, actualmente rara vez se utiliza para el tratamiento de cálculos biliares:

- *Litotricia electrohidráulica* que puede llevarse a cabo conjuntamente con coledoscopios perorales, percutáneos o intraoperatorios.
- *Litotricia por láser*, mediante la generación de una onda de choque de alta energía capaz de fragmentar la litiasis, utilizado en cálculos localizados en el interior de la vesícula biliar.

4.4 Vigilancia y cuidados

Se debe llevar a cabo una monitorización clínica cuidadosa del paciente por parte del operador y los asistentes ya que la CPRE es un procedimiento complejo que se suele llevar a cabo con fines terapéuticos. El paciente se mantiene normalmente en ayunas antes del procedimiento. Después del procedimiento, la mayoría de los endoscopistas mantendrán en ayunas (o en dieta líquida) a aquellos pacientes que tienen riesgo moderado o alto de presentar complicaciones⁸⁹. Estos pacientes pueden reanudar su dieta normal a la mañana siguiente. Los pacientes que tienen un riesgo bajo de presentar complicaciones pueden iniciar dieta y aumentarla progresivamente a las cuatro-seis horas del procedimiento. Además se recomienda una medición de rutina de las enzimas pancreáticas en suero antes y después del procedimiento para la detección temprana de pancreatitis post-CPRE⁹⁰.

Muchas complicaciones de la CPRE son evidentes durante las primeras seis horas después del procedimiento. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante la fase de recuperación después de la CPRE para detectar síntomas o signos sugestivos de eventos adversos. Esto es muy importante en pacientes con factores predictivos de complicaciones ya que, cada vez más, la CPRE se realiza de forma ambulatoria, incluso después de los procedimientos de mayor riesgo relativo, como la esfinterotomía endoscópica⁹¹.

4.5 Riesgos y complicaciones

Las complicaciones relacionadas con la CPRE se pueden dividir en dos grupos principales :

- Complicaciones generales, comunes a todos los procedimientos endoscópicos, como reacciones a medicamentos, desaturación de oxígeno, accidentes cardiopulmonares, y la hemorragia o perforación inducidas por el paso traumático del endoscopio.
- Complicaciones específicas, secundarias a la instrumentación pancreatobiliar, como una pancreatitis, sepsis y hemorragia o la

perforación duodenal retroperitoneal después de procedimientos terapéuticos.

Las complicaciones, además, pueden ser focales, que se producen en el punto de contacto del duodenoscopio (perforación, hemorragia, pancreatitis), o inespecíficas, que se producen en órganos lejanos como, por ejemplo, los problemas cardiopulmonares⁹².

Con respecto a los plazos, las complicaciones pueden ser precoces o tardías, con un punto de corte convencional a los 30 días. Las complicaciones precoces incluyen los acontecimientos inmediatos (durante la CPRE), tempranos (durante el tiempo de recuperación), y retrasados (durante los tres primeros días) mientras que las complicaciones tardías se hacen evidentes después de meses o incluso años⁹².

La gravedad de las complicaciones puede ser expresada en términos de la duración de la estancia hospitalaria, la necesidad de transfusiones, la asistencia a la unidad de cuidados intensivos, la necesidad de cirugía, radiología o intervenciones endoscópicas, y cualquier incapacidad permanente resultante, y la muerte^{9, 92, 93, 94}.

4.5.1 Complicaciones específicas

Pancreatitis

La pancreatitis es la complicación más frecuente de la CPRE^{5,6,8}. Aunque el aumento transitorio de las enzimas pancreáticas en suero puede ocurrir hasta en el 75% de los pacientes⁹⁵, esto no implica necesariamente la presencia de una pancreatitis. De acuerdo a los criterios de Cotton⁹, se entiende por pancreatitis post-CPRE a aquellos pacientes que cumplen los siguientes criterios:

1. Dolor de nueva aparición o empeoramiento del dolor abdominal.
2. Prolongación de la hospitalización en al menos 2 días, y
3. Niveles de amilasa sérica elevados 3 veces o más por encima del valor normal, medidos 24 horas después del procedimiento.

Usando esta definición u otras similares, la incidencia de la pancreatitis post-CPRE en un meta-análisis de 21 estudios prospectivos fue de aproximadamente 3,5%, pero varía ampliamente (1,6%-15,7%) dependiendo de la selección del paciente^{7,96}.

La pancreatitis post-CPRE puede clasificarse en leve, moderada o severa según una definición de consenso⁹:

- Leve: Elevación de amilasa sérica al menos tres veces lo normal, 24 horas después del procedimiento, que requiere ingreso o prolongación de la estancia prevista a dos o tres días.
- Moderada: Hospitalización de cuatro a diez días.
- Grave: Hospitalización de más de diez días, pancreatitis hemorrágica, flemón o pseudoquiste, o intervención (drenaje percutáneo o cirugía).

Se han descrito numerosos factores que se relacionan con el desarrollo de esta entidad. Algunos de ellos son específicos para cada paciente (edad, sexo, antecedentes de pancreatitis post-CPRE, mientras que otros están relacionadas con el procedimiento en sí (esfinterotomía pancreática, esfinterotomía de precorte) o con la experiencia del endoscopista. Los factores de riesgo para la pancreatitis post-CPRE que se han estudiado en grandes análisis prospectivos multivariado se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Factores de riesgo de pancreatitis post-CPRE.

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL PACIENTE	FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO
Antecedentes de Pancreatitis post-CPRE	Canulación dificultosa (>10minutos)
Sexo femenino	Canulación pancreática con guía repetida
Episodios previos de pancreatitis aguda recurrente	Inyección de contraste en conducto pancreático
Sospecha de disfunción del esfínter de Oddi	Esfinterotomía pancreática
Edad <40 años	Dilatación papilar con balón de gran tamaño en esfínter intacto
Ausencia de Pancreatitis crónica	
Bilirrubina sérica normal.	

Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ et al⁴².

Para minimizar las tasas de pancreatitis post-CPRE es necesario llevar a cabo una serie de medidas preventivas:

- *Selección de pacientes.* Es imprescindible realizar una selección adecuada de los pacientes candidatos a CPRE para reducir el riesgo de pancreatitis post-CPRE. Antes de optar por la CPRE como método diagnóstico, se deben considerar otras modalidades de imagen para el diagnóstico de coledocolitiasis. Muchas de las variables identificadas en el análisis multivariado (Tabla 2) se pueden evaluar antes del procedimiento y se deben tener en cuenta a la hora de considerar la CPRE. En general, se deberán considerar las alternativas a la CPRE cuando están presentes múltiples factores de riesgo y la posibilidad de intervención terapéutica es baja. La CPRM y la USE tienen una sensibilidad similar a la de la CPRE para la detección de muchos trastornos biliopancreáticos sin el riesgo asociado de pancreatitis^{2,97}. La CPRE, por tanto, debe reservarse para aquellos pacientes con una probabilidad razonable de que van a requerir intervención terapéutica,

basada en bien en los criterios clínicos o anormalidades identificadas por otras modalidades de imagen.

- *Profilaxis farmacológica.* Se han propuesto varios fármacos para la profilaxis farmacológica de la pancreatitis post-CPRE con la finalidad de interrumpir o modificar alguno de los eventos de la cascada inflamatoria que inducen la pancreatitis aguda. Los metanálisis han demostrado una reducción estadísticamente significativa de la pancreatitis post-CPRE con indometacina o diclofenaco aplicada en el recto justo antes de la CPRE o a la llegada a la sala de recuperación^{98,99,100}. Muchos estudios se limitaron a pacientes de alto riesgo. Sin embargo, otros estudios no han mostrado beneficio de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos orales¹⁰¹. La nitroglicerina ha demostrado reducir la incidencia de la pancreatitis post-CPRE en dos metanálisis^{102,103}, aunque debido al perfil de efectos secundarios, no puede recomendarse de rutina en su prevención. Por otra parte, otros fármacos han sido evaluados en distintos metanálisis (somatostatina, octreótido y contraste de baja osmolaridad) pero no han demostrado ningún beneficio para la prevención de la pancreatitis^{42,104}. Finalmente, otros estudios adicionales han demostrado que los glucocorticoides y el gabexato son ineficaces en la prevención de esta complicación^{105,106,107}. Como resumen, la guía de la Sociedad Europea de 2014 (ESGE)⁴² afirma que los antiinflamatorios no esteroideos reducen la incidencia de pancreatitis post-CPRE en pacientes con alto riesgo de padecerla. La profilaxis eficaz sólo se ha demostrado utilizando diclofenaco o indometacina administrada por vía rectal (Nivel de evidencia 1++). La ESGE recomienda, por tanto, la administración rectal de rutina de 100 mg de diclofenaco o indometacina inmediatamente antes o después de la CPRE en todos los pacientes sin contraindicación (grado de recomendación A). La administración de Nitroglicerina sublingual o Somatostatina en bolo podrían considerarse como una opción válida en pacientes de alto riesgo en los que los AINES estén contraindicados y si la colocación de una prótesis pancreática no ha sido posible.
- *Stents pancreáticos.* En varios estudios prospectivos se ha demostrado los beneficios de la colocación temporal de prótesis en el conducto pancreático en

cuanto a la reducción del riesgo y la gravedad de la pancreatitis post-CPRE en poblaciones de alto riesgo (manometría por sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, ampulectomía, esfinterotomía pancreática, esfinterotomía con precorte, cepillado del páncreas para citología, canulación biliar complicada, y manipulación del conducto pancreático con guía)^{41,108,109}. Por ello, la guía europea publicada en 2014 recomienda que debería considerarse la colocación de una prótesis pancreática de 5Fr en pacientes de alto riesgo de pancreatitis⁴².

- *Canulación con guía.* Se ha demostrado que el uso de la canulación con guía antes de la inyección de contraste da lugar a un mayor éxito de canulación biliar y a un menor riesgo de pancreatitis post-CPRE, al evitar la inyección de contraste en el páncreas^{110,111}. Sin embargo, por lo que respecta a si la canulación con guía del conducto pancreático es un factor de riesgo independiente para la pancreatitis post-CPRE, los datos son menos concluyentes^{112,113}.
- *Ajuste de la electrocoagulación.* Un metaanálisis de 4 estudios que compararon la corriente de corte pura frente a la corriente mixta en pacientes sometidos a esfinterotomía biliar endoscópica no demostró diferencias estadísticamente significativas en la tasa de pancreatitis post-CPRE¹¹⁴.

Hemorragia

La hemorragia durante la CPRE ocurre normalmente después de la esfinterotomía. Como en todos los procedimientos endoscópicos, previamente debe llevarse a cabo una historia detallada del paciente acerca de hemorragias previas y el uso de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Así mismo se debe realizar de forma rutinaria, la determinación de plaquetas y tiempo de protrombina en los pacientes que van a ser sometidos a CPRE.

La mayoría de las hemorragias asociadas a la CPRE son intraluminales aunque se han publicado algunos casos muy poco frecuentes de hematomas (hepáticos, esplénicos e intraabdominales)^{115,116,117}. La hemorragia es principalmente una complicación relacionada con la esfinterotomía más que de

la CPRE diagnóstica. La tasa de hemorragia post-esfinterotomía se estima entre un 0.3% al 2% pero varía en función de la definición de hemorragia^{7,8,118}.

Las complicaciones hemorrágicas pueden ser inmediatas o diferidas, y pueden acontecer hasta 2 semanas después del procedimiento. Según la gravedad de la hemorragia, ésta puede clasificarse en leve, moderada y grave según una definición de consenso⁹:

- Leve: evidencia clínica de sangrado (es decir, no sólo endoscópica), reducción de la hemoglobina <3 g/dl, sin necesidad de transfusión.
- Moderada: necesidad de transfusión (4 unidades o menos) y sin necesidad de intervención angiográfica o cirugía.
- Grave: transfusión de 5 unidades o más o intervención (angiográfica o quirúrgica). El riesgo de hemorragia grave se estima que es inferior a 1 por cada 1000 esfinterotomías¹¹⁹.

Aunque la esfinterotomía es un claro factor de riesgo para la hemorragia, se han identificado también otros factores relacionados con la aparición de esta complicación que incluyen: la coagulopatía, el uso de anticoagulantes a las 72 horas de la esfinterotomía, la presencia de colangitis aguda o estenosis papilar, el uso de la esfinterotomía con precorte y un bajo volumen de CPRE realizadas por el endoscopista (una esfínterotomía por semana o menos)^{5,8,120}. La observación del sangrado durante el procedimiento también es predictivo de una hemorragia diferida. Ni la longitud de la incisión ni el uso de la aspirina o antiinflamatorios no esteroideos antes del procedimiento parecen ser factores predictivos de sangrado⁸. Un estudio multicéntrico de 4.561 pacientes sometidos a CPRE observó que el riesgo de hemorragia post-CPRE se asociaba a hemodiálisis, sangrado visible durante el procedimiento, bilirrubina elevada y uso de corriente de corte pura en la esfinterotomía⁶. El tratamiento antiplaquetario, el precorte, la coagulopatía y la colangitis no se asociaron con un aumento del riesgo de hemorragia post-CPRE. El tratamiento del sangrado incluye la inyección con adrenalina, con o sin tratamiento térmico, y la colocación de hemoclips¹²¹. La CPRE con esfinterotomía se considera un

procedimiento de alto riesgo de sangrado, y el tratamiento antitrombótico debe ajustarse de acuerdo a las guías publicadas^{122,123}.

Infección

Las complicaciones infecciosas que ocurren después de la CPRE suelen ser secundarias a la manipulación del conducto biliar obstruido o del conducto pancreático. Con menor frecuencia, la infección puede ser producida como consecuencia de un endoscopio contaminado. Algo muy poco probable si se han utilizado los métodos de desinfección adecuados. Es imprescindible lograr un drenaje eficaz en pacientes con obstrucción biliar. Por lo tanto, la CPRE diagnóstica no se debe realizar en estos pacientes sin la capacidad de proporcionar un drenaje endoscópico inmediato⁸.

1. Colangitis

La tasa de colangitis post-CPRE es del 1%^{5,8,120}. Los factores de riesgo identificados como significativos incluyen el uso combinado de procedimientos endoscópicos y percutáneos, la colocación de prótesis en las estenosis malignas, la presencia de ictericia, la colangitis esclerosante primaria, un bajo volumen de casos realizados por el endoscopista y un drenaje biliar incompleto o fallido⁸. En caso de obstrucción biliar maligna a nivel hiliar (Ej., tumor de Klatskin), se sugiere que los endoscopistas eviten opacificar todos los segmentos y drenar todos los segmentos intrahepáticos que se rellenan. El drenaje endoscópico unilateral dirigido por proyección de imagen anterior (por ejemplo, la CPRM) se ha demostrado que ofrece una paliación de la ictericia igual a la colocación bilateral, pero con menos riesgo de colangitis^{124,125}. En un estudio de 188 pacientes con obstrucción hiliar maligna inoperable, las tasas de colangitis post-CPRE fueron menores en los pacientes sometidos a colangiografía con aire (3%) en comparación con los que tenían estudios de contraste de yodo antes de la colocación de stents (24%)¹²⁶.

2. Colecistitis

La colecistitis como complicación de la CPRE ocurre en aproximadamente el 0,2-0,5% de las CPREs^{8,120}. El riesgo parece estar correlacionado con la presencia de cálculos en la vesícula biliar y, posiblemente, con la

administración de contraste que rellena la vesícula biliar durante el procedimiento⁸. Además, la colocación de stents metálicos autoexpandibles puede aumentar el riesgo de colecistitis, en particular con el uso de stents cubiertos con los que puede obstruirse el conducto cístico^{127, 128}.

3 Profilaxis Antibiótica

En cuanto al uso de antibióticos para la prevención de complicaciones infecciosas, las publicaciones muestran datos poco concluyentes^{129,130}. La ASGE¹³¹ recomienda administrar profilaxis antibiótica antes de una CPRE en pacientes con antecedentes de trasplante hepático o con obstrucción biliar conocida o sospechada en los que existe la posibilidad de que el drenaje pueda ser incompleto. Deben utilizarse antibióticos que cubran la flora biliar, tales como microorganismos gram-negativos entéricos y enterococos y continuar después del procedimiento si el drenaje biliar ha sido incompleto.

Perforación

La CPRE rara vez suele complicarse por una perforación del esófago, el estómago, el duodeno o el yeyuno. El riesgo aumenta en pacientes con estenosis de cualquiera de estos segmentos y en pacientes que han sido sometidos a resección gástrica. Puede producirse una perforación duodenal retroperitoneal, generalmente secundaria a la esfinterotomía¹³². Los porcentajes descritos de perforación durante una CPRE oscilan del 0,1% al 0,6%^{5,8,120,133}. Se han descrito tres tipos distintos de perforación: la perforación inducida por el alambre guía, la perforación periampular durante la esfinterotomía y la perforación luminal en un sitio distinto a la papila¹³³. Los factores de riesgo de perforación determinados en un estudio retrospectivo de gran tamaño incluyeron el procedimiento de la esfinterotomía, la anatomía Billroth II, la inyección intramural de contraste, la duración prolongada de procedimiento, la dilatación de estenosis biliar, y la disfunción del esfínter de Oddi^{5,134}. Sin embargo, en un estudio prospectivo y multicéntrico, sólo la malignidad y el precorte se asociaron con un mayor riesgo de perforación⁶. El reconocimiento precoz de la perforación y el tratamiento con drenaje biliar y duodenal (mediante sonda nasobiliar y nasogástrica) junto con antibióticos de

amplio espectro puede dar lugar a la resolución clínica sin necesidad de una intervención quirúrgica en hasta el 86 % de los pacientes¹³⁵.

Aunque el tratamiento de la perforación y el éxito del mismo dependerá de muchos factores (sitio y localización de la misma, estado clínico del paciente y las imágenes radiológicas pero una identificación precoz), un manejo ágil de la perforación ha demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a la misma.

4.5.2 Complicaciones generales

La CPRE se asocia a una serie de complicaciones comunes a otros procedimientos, tales como las complicaciones relacionadas con la administración de fármacos, complicaciones cardiopulmonares y otras complicaciones más raras.

Complicaciones relacionadas con la administración de medicamentos

Entre ellas se pueden citar:

- *Efectos secundarios anticolinérgicos*: los agentes anticolinérgicos se usan habitualmente para inhibir la actividad motora y secretora del tracto intestinal. Estos medicamentos pueden tener efectos sobre la función cardíaca que deberá ser vigilada. Además, pueden aumentar la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho⁶⁹. El glucagón es una alternativa a los agentes anticolinérgicos como ayuda en procedimientos endoscópicos o radiológicos para disminuir el peristaltismo intestinal.
- *Alergia al contraste*: las reacciones anafilácticas a los agentes de contraste utilizados durante la CPRE son raras¹³⁶. Sin embargo, siempre debe tenerse en cuenta una historia de sensibilidad a contrastes yodados o medicamentos en la evaluación previa al procedimiento y en el proceso de consentimiento informado. En los pacientes con alergia previa a medios de contraste, las medidas profilácticas adoptadas por la mayoría de los endoscopistas incluyen el uso de medios de contraste no yodados de baja osmolaridad (gadolinio)^{137,138} y la premedicación con esteroides orales el día antes de la CPRE (o intravenosos cuando la alergia se descubre justo antes del procedimiento).

Algunos endoscopistas también administran un antihistamínico por vía intravenosa en combinación con los esteroides.

- *Sedación excesiva*: La mayoría de los pacientes sometidos a CPRE requieren sedación o anestesia. Puede llevarse a cabo sedación consciente con benzodiacepinas intravenosas y analgésicos opiáceos o bien, sedación profunda con propofol. La anestesia general se utiliza sólo en determinadas circunstancias como por ejemplo en niños o en pacientes con alto riesgo de complicaciones respiratorias¹³⁹. La sedación utilizada durante la CPRE aumenta el riesgo de desaturación de oxígeno en comparación con otros procedimientos endoscópicos. Los pacientes con enfermedades preexistentes respiratorias, los ancianos y aquellos con comorbilidades tienen mayor riesgo, ya que pueden ser más sensibles a los sedantes y los efectos de la desaturación. Por lo tanto, el flumazenilo y la naloxona deben estar siempre disponibles. Otros efectos secundarios de las benzodiacepinas incluyen reacciones paradójicas y flebitis (ésta aparece más comúnmente con diazepam que con midazolam)⁶⁹. La experiencia con propofol (agente hipnótico de acción corta) para los procedimientos endoscópicos es cada vez más amplia. Sin embargo, es un depresor respiratorio con un margen terapéutico estrecho. Como resultado, tiene que ser administrado por personal especialmente capacitado que no participan directamente en el procedimiento y siguiendo las recomendaciones propuestas por las distintas sociedades de endoscopia al respecto ^{140 141,142,143,144}.

Complicaciones cardiopulmonares

Las complicaciones cardiopulmonares como la aspiración, hipoxemia y trastornos del ritmo cardíaco se observan con mayor frecuencia en pacientes con cardiopatía crónica subyacente o enfermedad pulmonar y es más común en los ancianos¹⁴⁵. Los efectos secundarios cardíacos y respiratorios graves derivados de la endoscopia digestiva son poco frecuentes^{5,146}. Sin embargo, el riesgo se incrementa con la CPRE, probablemente debido a la sedación profunda, larga duración del examen, decúbito prono del paciente, edad media avanzada y enfermedades subyacentes frecuentes^{145,147}. En un estudio que incluía 6.092 CPRE, hubo 129 eventos cardiopulmonares (2,1%)¹⁴⁸. Las

embolias de gas se deben tener en cuenta (entre otras posibilidades) en los pacientes que desarrollan eventos cardiopulmonares severos y repentinos durante la CPRE. Por tanto, la vigilancia estrecha del paciente, la monitorización de la función cardíaca y saturación de oxígeno, la aspiración de secreciones, la administración de flujo de oxígeno cuando sea necesario, y la pronta disponibilidad de un equipo de reanimación debería formar parte del apoyo de rutina durante la CPRE.

La insuflación de gas durante la endoscopia provoca distensión abdominal generando dolor post-CPRE y malestar, y puede contribuir a complicaciones cardiopulmonares. Mientras que el aire ambiente no es absorbido por el intestino, el CO₂ se absorbe rápidamente en el intestino y llega a los pulmones por la circulación. Por lo tanto, el CO₂ tiene potencial para reducir las molestias post-CPRE pero, por otro lado, tiene el inconveniente del riesgo de hipercapnia. El uso de insuflación con CO₂ durante la CPRE es controvertido pero de acuerdo a un metaanálisis que incluía 818 pacientes de siete ensayos controlados aleatorios, demostró ser una técnica segura y reducir el dolor abdominal y el malestar frente a la insuflación de aire¹⁴⁹.

Peligros electrocauterización

La cauterización excesiva puede dar lugar a lesiones térmicas y perforación, mientras que la cauterización inadecuada incrementa el riesgo de sangrado. Además, la electrocoagulación puede influir en los dispositivos implantables tales como los marcapasos y los desfibriladores. Aunque la mayoría de los marcapasos modernos no se ven afectados, pueden producirse arritmias cardíacas si la corriente monopolar pasa por el marcapasos o el corazón. El riesgo es mayor para los desfibriladores automáticos implantables ya que electrocauterio puede provocar su activación por lo que se recomienda su desactivación durante la electrocirugía endoscópica¹⁵⁰.

Complicaciones raras:

Se han descrito una amplia variedad de complicaciones raras. Éstas incluyen íleo biliar, perforación del colon, absceso hepático, esplénico, trauma hepático o vascular, neumotórax, embolia gaseosa, impactación de cestas de

recuperación, las complicaciones relacionadas con la colocación de stents biliares y pancreáticos , biloma , y otros^(5,120,151).

4.6 Mortalidad

La tasa de mortalidad general después de la CPRE diagnóstica es de aproximadamente 0.2%⁵. En cambio, tras la CPRE terapéutica aumenta e incluso, puede llegar a duplicarse (0,4% - 0,5%)^(5,8,96). La muerte puede ocurrir por cualquiera de las complicaciones descritas con anterioridad. A pesar de los avances tecnológicos y las recomendaciones de las sociedades científicas, la incidencia de complicaciones y la mortalidad relacionada con el procedimiento no parece haber cambiado significativamente con el tiempo. La explicación de por qué las tasas de complicaciones no se hayan reducido, podría ser debido a que la CPRE se ha convertido en un procedimiento fundamentalmente terapéutico.

5. Ultrasonografía endoscópica

La ultrasonografía endoscópica es un procedimiento mínimamente invasivo, descrito en 1980 a partir de la combinación de la endoscopia convencional asociado a una sonda de ultrasonidos en su extremo distal¹⁵². A partir de entonces ha ido desarrollándose de forma paulatina, pudiéndose comprobar que era de gran utilidad para el estudio en general del sistema digestivo.

5.1 Introducción

La confluencia biliopancreática constituye una zona anatómica en la que con frecuencia se desarrolla un buen número de patologías tanto benignas como malignas. Como su propio nombre indica, a este nivel converge la vía biliar con los conductos procedentes del páncreas. Hasta hace sólo unos años su exploración era dificultosa por la escasez de medios disponibles para su correcta visualización. En la década de 1980 se fue desarrollando una técnica conocida como ultrasonografía endoscópica; se trata de una exploración poco invasiva que combina la posibilidad de visualización directa endoscópica con la obtención de imágenes de ecografía endoluminal. De esta manera y, en

función de las diversas frecuencias aplicadas, se puede llegar a visualizar con gran nitidez no sólo los conductos biliar y pancreático que desembocan en esta localización sino también todo el parénquima del páncreas y estructuras vecinas.

5.2 Descripción de la técnica

El área biliopancreática y en particular, la vía biliar extrahepática, puede explorarse con facilidad con esta técnica¹⁵³, de tal manera que ha supuesto un cambio importante en el manejo de los pacientes que presentan patologías en esta zona¹⁵⁴; la exploración se realiza bajo la administración previa de fármacos sedantes y/o analgésicos¹⁵⁵ que garantizan una adecuada tolerancia a la misma, de tal manera que hasta la fecha se han empleado diferentes estrategias para conseguir un más óptimo manejo de los pacientes y una mejor valoración de las imágenes obtenidas¹⁵⁶. Hasta el momento, se ha constatado una gran seguridad de la técnica, aunque por supuesto no está exenta de complicaciones inherentes al carácter invasivo de la misma¹⁵⁷ ya que se pueden realizar aplicaciones intervencionistas¹⁵⁸. La reglamentación legal y las guías de consenso publicadas en la literatura médica internacional aconsejan, por tanto un cumplimiento correcto en cuanto a la información al paciente y sus familiares, además de la firma del consentimiento informado correspondiente antes de la ejecución de la técnica¹⁵⁹.

Aunque se trata de un equipo caro, ha sido referenciado en diferentes estudios publicados como un método coste-efectivo en patologías benignas en la localización biliopancreática y también en cuanto al estudio de lesiones tumorales^{160,161}. En aquellos casos en los que se precisa la realización de punción por aspiración con aguja fina guiada por ecoendoscopia (USE-PAAF) se suele realizar mediante asistencia de patólogo en sala lo que comporta una mayor fiabilidad diagnóstica¹⁶².

5.3 Descripción de las diferentes variedades de la técnica

Desde su introducción, los constantes avances técnicos se han ido incorporando de forma paulatina. De este modo, inicialmente se diseñó el ecoendoscopio tipo radial que permitía la visualización en un área de 360°,

obteniendo imágenes perpendiculares al eje del transductor, con frecuencias disponibles de 5, 7.5, 12 y 20 MHz; estos primeros dispositivos funcionaban de una manera mecánica pero más recientemente han sido diseñados para funcionar electrónicamente¹⁶³. Posteriormente se diseñó el equipo sectorial que, permite el estudio ecográfico mediante cortes longitudinales de 100°, que se obtienen a través de un transductor electrónico cuyo haz de emisión es oblicuo, con frecuencias de 5 y 7,5 MHz. Aunque permite un menor ángulo de visión, al disponer de uña elevadora es adecuado tanto para la obtención de muestras histopatológicas como para la realización de terapéutica dirigida e intervencionismo incluso en localizaciones ajenas al tubo digestivo¹⁶⁴ pudiendo participar en una gran cantidad de abordajes menos invasivos que de otra manera requerirían de intervenciones quirúrgicas como el drenaje de pseudoquistes pancreáticos, de colecciones postquirúrgicas como abscesos, biliomas, hematomas etc., y el drenaje de la vía biliar guiado por ecoendoscopia en casos de fracaso de la CPRE como alternativa al acceso percutáneo^{165,166,167,168}.

Otra variedad de la ecoendoscopia son las minisondas de USE que son sondas de entre 2 y 4 mm de diámetro, introducidas a través del canal de trabajo de un endoscopio convencional lo que permite que puedan ser utilizadas de la misma forma que los accesorios de endoscopia ordinaria. Con una profundidad de penetración de cerca de dos centímetros, permiten la visualización de áreas anatómicas de interés alrededor del tracto gastrointestinal superior. Poseen en su extremo distal un sistema de emisión y captación de ultrasonidos y es posible poner este extremo en íntimo contacto con el área a explorar, pudiendo acceder a zonas donde el endoscopio convencional no puede alcanzar, como a zonas estrechas donde no es posible su paso. Otra de las ventajas de las minisondas es la posibilidad de explorar los conductos de calibre mínimo como son los bronquios, el conducto pancreático principal y la vía biliar intra y extrahepática. Por tanto, las minisondas de pequeño calibre pueden ser insertadas dentro del conducto biliar durante la CPRE suministrando imágenes de alta resolución distinguiendo con mayor facilidad entre aire, barro y cálculos incluso con cálculos pequeños (<5mm de diámetro)^{169,170}.

En los últimos años se han diseñado equipos que llevan incorporado un sistema conocido como elastografía que mide la diferente consistencia de las lesiones tumorales en comparación con la del tejido adyacente y, con la ayuda de la inyección de contrastes endovenosos, permiten realzar las lesiones^{171,172,173}. Estos equipos y software están en el momento actual aportando algunas ventajas en la tipificación de las lesiones aunque sigue siendo importante obtener un diagnóstico anatomopatológico o microbiológico definitivo mediante la realización de punción guiada por USE. Más recientemente ha aparecido la inyección de contraste con ultrasonografía endoscópica de bajo índice mecánico^{174,175}, y la ultrasonografía endoscópica en 3D^{176,177} que pronto podrán estar al alcance de nuestros Servicios y potenciar los diagnósticos por imagen.

5.4 Indicaciones de la Ultrasonografía Endoscópica

La USE es una técnica relativamente reciente que ha tenido un desarrollo acelerado en los últimos 15 años, lo que ha permitido que las indicaciones médicas de la misma se hayan ido ampliando continuamente. Por otro lado, al evolucionar la terapéutica endoscópica, estas indicaciones han seguido en aumento y se han ampliado al mismo tiempo que la técnica se desarrolla. Las principales indicaciones diagnósticas de la ecoendoscopia se resumen en las tablas 3 y 4^{178,179}. La ecoendoscopia es un recurso importante en el diagnóstico de todas estas patologías por su baja morbi-mortalidad, alta sensibilidad y especificidad y una elevada precisión diagnóstica.

Tabla 3. Indicaciones diagnósticas de la USE.

INDICACIONES DIAGNÓSTICAS DE LA USE	
PATOLOGÍA BENIGNA	PATOLOGÍA MALIGNA
Diagnóstico de patología litíásica biliar (colelitiasis y coledocolitiasis)	Estadificación de tumores malignos: -Esófago -Estómago -Páncreas -Tumor ampular y de vías biliares. -Recto
Estudio de Pancreatitis aguda idiopática	Localización Tumores Neuroendocrinos
Diagnóstico de Pancreatitis crónica	Estadificación Linfoma Malt
Diagnóstico diferencial de Engrosamiento de pliegues gástricos	Estudio de Adenopatías y masas mediastínicas y abdominales.
Evaluación de tumoraciones subepiteliales	
Evaluación de colecciones postpancreatitis aguda	
Estudio de patología anal benigna	

Tabla 4. Indicaciones terapéuticas de la USE.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA USE
Punción/biopsia de tumores o masas mediastínicas o pancreáticas, adenopatías, u otras lesiones, así como del líquido ascítico.
Drenaje de colecciones pancreáticas (pseudoquistes y necrosis organizada).
Drenaje biliar guiado por USE.
Neurolisis del plexo celíaco
Infiltración de toxina botulínica en la acalasia.
Punción-inyección de agentes antitumorales.
Tratamiento de la hemorragia digestiva (Varices, Dieulafoy, etc.)
Mucosectomía y tumorectomía asistida por USE.

5.5 Aprendizaje. Peculiaridades anatómicas de la exploración

Se trata de una técnica observador-dependiente por ello es primordial la necesidad de una formación reglada, tanto en modelos animales, si fuese posible, como el aprendizaje en humanos guiado por endosonografistas expertos. Se han propuesto varios modelos animales para demostrar la

anatomía pancreaticobiliar^{180,181,182,183}. Uno de ellos demostró que un modelo porcino vivo mejoró la capacidad de identificar la vena mesentérica, la vena cava, la arteria mesentérica esplénica, el tronco celíaco, la glándula pancreática, y el conducto biliar¹⁸³. Esto puede beneficiar a aquellos que son incapaces de someterse a los métodos tradicionales de formación clínica. Por otra parte existe una gran cantidad de recursos tanto en papel como electrónicos online o en soporte de DVD que sirven de ayuda para el aprendizaje de la técnica.

Hay una serie de inconvenientes que pueden condicionar las exploraciones ultrasonográficas. La dificultad principal viene dada por cirugía previa que puede condicionar una correcta visualización, ésta es una circunstancia relativamente infrecuente que generalmente era considerada como contraindicación relativa¹⁸⁴. Los datos sobre la seguridad y la viabilidad de la imagen USE en pacientes con una anatomía alterada quirúrgicamente son limitados. En un estudio retrospectivo de 188 pacientes, que se sometieron a cirugía del tracto gastrointestinal superior, la ecoendoscopia fue en general satisfactoria, excepto en los pacientes que habían sido sometidos a cirugía en Y de Roux, donde la incapacidad para alcanzar el duodeno proximal impidió la imagen de la cabeza del páncreas y el colédoco¹⁸⁵. Sin embargo, fue un éxito en los pacientes que habían sido sometidos a cirugía Billroth II, siempre y cuando la rama aferente fuese intubada. Los autores recomendaron realizar una gastroscopia antes de la USE para definir mejor la anatomía y descartar estenosis o una rama larga de Roux. Aunque la USE con la anatomía alterada puede ser llevada a cabo con éxito, si sospechamos una lesión no confirmada en la ecoendoscopia, deberemos pensar en la posibilidad de que esté presente y no se haya podido identificar (resultado falso negativo) debido a problemas anatómicos.

5.6 Metodología de la ecoendoscopia radial y exploración del colédoco.

En la mayoría de la literatura los ecoendoscopios radiales han sido habitualmente los utilizados para la la evaluación de coledocolitiasis. Sin

embargo, la exactitud del ecoendoscopio lineal parece ser comparable a la del examen radial, como se indica en algunas series ^{186,187,188}.

El ecoendoscopio estándar radial es un aparato similar al gastroscopio en cuyo extremo distal rígido lleva incorporado un transductor ecográfico. La «parte endoscópica» del aparato funciona de forma muy similar a la de un endoscopio flexible convencional, con la diferencia de que los botones del cabezal tienen 2 posiciones: la primera, que rige la aspiración e insuflación de aire, y la segunda, que rige el globo. Puesto que la visión óptica es oblicua, las maniobras para la introducción del aparato se asemejan a las realizadas con el duodenoscopio, aunque el paso del píloro es más difícil por la rigidez de la punta del ecoendoscopio. Dispone también de un canal operativo que permite la instilación de agua en el interior del órgano explorado, ya sea a través de una bomba o de jeringas. Este canal permite también la introducción de catéteres, pero hay que recordar que, a diferencia de los aparatos sectoriales, las maniobras realizadas con ellos no pueden ser controladas por ecografía en tiempo real. El transductor ecográfico, que funciona a través de un sistema mecánico, se recubre con un globo de caucho que se rellena con agua para crear una interfase líquida, más adecuada para la transmisión de los ultrasonidos ¹⁸⁹.

La exploración debe ser completa y descender hasta la segunda porción duodenal; de este modo, la visualización de la glándula pancreática y la vía biliar extrahepática es posible prácticamente en el cien por cien de los casos. Además, la exploración de los grandes vasos adyacentes al páncreas es posible también de forma casi constante. Gracias a la proximidad de la sonda de ultrasonidos al área biliopancreática, así como la ausencia de interposición de contenido aéreo (asas intestinales), nos permite utilizar sondas de frecuencia elevada (7,5 y 12 mHz), con las que se obtienen imágenes con una excelente definición, pudiendo visualizar lesiones parenquimatosas de diámetro inferior a diez milímetros. La contrapartida a esta excelente definición es la limitación en la profundidad del campo, por lo que la exploración de la región del hilio hepático sólo es posible en una cuarta parte de los casos.

Existen algunos factores que pueden dificultar o incluso imposibilitar la realización de la exploración:

- Estenosis duodenales infranqueables y la presencia de reconstrucciones quirúrgicas determinadas (especialmente la Gastrectomía total o gastroenteroanastomosis tipo Bilroth II ó Y de Roux) pueden dificultar o incluso impedir la exploración de la vía biliar.
- Esfinterotomía previa, o la presencia de prótesis en el interior de la vía biliar también puede ser causa de dificultades adicionales en la interpretación de las imágenes (aerobilia, engrosamiento de la vía biliar, sombra acústica producida por la prótesis, etcétera).
- Otra limitación podría ser la presencia de aire dentro de un divertículo duodenal yuxtaampular.

Habitualmente se utiliza un ecoendoscopio radial para la fase diagnóstica, y un ecoendoscopio sectorial para la punción-aspiración. Sin embargo, el ecoendoscopio sectorial ha demostrado su utilidad en la fase diagnóstica de la patología biliopancreática, y por tanto, ambos se complementan y la utilización de los dos tipos de ecoendoscopios nos permite obtener mayor información.

La exploración de la vía biliar principal, se realiza desde el bulbo duodenal hasta la papila. La exploración del hepático común y colédoco se consigue aspirando e instilando agua en la rodilla duodenal, y manteniendo el balón del ecoendoscopio con mínimo relleno con la finalidad de permitir los movimientos de introducción y retirada, que deben ser muy suaves asociados a rotación y tensión del mando anteroposterior del endoscopio, y sólo ocasionalmente del mando lateral. La región ampular y el colédoco distal precisan la introducción del ecoendoscopio en la segunda porción duodenal hasta la región ampular mediante control endoscópico y desde aquí y mediante una maniobra similar a la retirada de la CPRE podemos explorar la papila, el colédoco distal y al continuar la retirada se puede apreciar la totalidad del colédoco.

5.7 Riesgos y complicaciones de la ecoendoscopia en la exploración de la vía biliar

La ecoendoscopia diagnóstica comparte los riesgos y complicaciones que comporta una exploración endoscópica estándar incluyendo eventos cardiovasculares, complicaciones derivadas de la sedación y reacciones alérgicas a medicamentos^(140,190,191,192), como ya se ha comentado en apartados previos (ver complicaciones generales CPRE). La endoscopia digestiva alta con un gastroscopio estándar superior conlleva un riesgo de perforación del 0,03%^{140,191,192,193}. La intubación cervical con el ecoendoscopio lineal se realiza a ciegas, y la presencia de una punta más rígida y más larga, ha aumentado la preocupación por la perforación esofágica cervical, especialmente en pacientes con divertículo de Zenker. Un estudio prospectivo de 4.894 pacientes sometidos a USE superior encontró una tasa de perforación del esófago cervical de 0,06% (3 pacientes, utilizando ecoendoscopio lineal en todos ellos)¹⁹⁴. Todos los pacientes fueron tratados quirúrgicamente y se recuperaron. Un abstract comunicó 2 perforaciones esofágicas con el ecoendoscopio radial en 3.006 pacientes (0,07 %)¹⁹⁵, y una encuesta de 86 facultativos con respecto a la perforación esofágica cervical informó de 16 perforaciones entre 43.852 procedimientos (0,03%) con un solo fallecimiento (tasa de mortalidad del 0,002%)¹⁹⁶. La mayoría (94%) de perforaciones ocurrieron en pacientes mayores de 65 años de edad, y el 44% se produjeron en pacientes con antecedentes de intubación difícil durante un procedimiento endoscópico superior anterior. Quince de 16 perforaciones (94 %) ocurrieron con una ecoendoscopio radial. Doce de 16 perforaciones (75 %) fueron causadas por los endoscopistas en fase de aprendizaje y médicos de plantilla con menos de 1 año de experiencia con la USE superior. Dos de los 15 pacientes que sobrevivieron precisaron intervención quirúrgica. Una revisión sistemática reciente demostró una tasa de perforación de 0,02 % con el ecoendoscopio¹⁹⁷.

Las estenosis esofágicas y la neoplasia esofágica han sido relacionados de forma independiente con una mayor incidencia de perforación esofágica^{191,198,199}. Una estenosis esofágica maligna impide el paso de la

ecoendoscopio en el 20% al 30 % de las ecoendoscopias que se realizan para el estadiaje del cáncer de esófago²⁰⁰, lo que limita la capacidad del ecoendoscopista para evaluar completamente la profundidad del tumor, valorar el hígado y visualizar adenopatías abdominales, disminuyendo la precisión del estadiaje^{201,202}. La dilatación de estenosis malignas conlleva un riesgo de perforación que oscila entre el 0% y el 24%^{202,202,203,204,205}. Existen estudios prospectivos que valoran la dilatación realizada por endoscopistas experimentados en pacientes con estenosis secundaria a neoplasia esofágica, que no han encontrado una asociación entre la dilatación y la perforación^{205,205}. Un ecoendoscopio ciego, de menor calibre (MH- 908 , Olympus America Corp , Melville , NY) ha demostrado en 30 pacientes, aumentar de forma significativa la tasa de estadiaje completo en caso de neoplasias esofágicas estenosantes que no podían realizarse de otro modo, sin aumentar el porcentaje de perforación²⁰⁶. Las minisondas de alta frecuencia a través del endoscopio son otra alternativa en pacientes con estenosis^{207,208,209}.

En resumen, los datos, aunque limitados, sugieren que la USE se asocia con una tasa de perforación que es similar al estándar de endoscopia. La falta de experiencia del operador, una mayor edad del paciente, y una historia de difícil intubación esofágica pueden ser factores de riesgo para la perforación del esófago cervical. La perforación duodenal durante la ecoendoscopia también se ha descrito pero su incidencia global no ha sido estudiada²¹⁰.

II. Hipótesis y Objetivos

1. Hipótesis

Tras la revisión bibliográfica podemos afirmar que la USE se considera una técnica con elevada sensibilidad y especificidad a la hora de valorar la presencia de patología litiásica en la vía biliar, pudiéndose realizar en el mismo acto que la CPRE y siendo una técnica segura.

Por ello, nuestra **HIPÓTESIS** de trabajo es la siguiente:

La ecoendoscopia, en nuestro medio y nuestra población, es una técnica que puede reducir la necesidad de realización de pruebas más invasivas como la CPRE, minimizando los riesgos y la morbilidad de ésta cuando el interés del estudio es diagnosticar la patología litiásica de la vía biliar.

2. Objetivos.

2.1. Objetivo primario

1. Valorar la utilidad de la USE en el diagnóstico de pacientes con sospecha de patología litiásica de la vía biliar en función del riesgo de padecerla. Ésta se estimará midiendo la sensibilidad, especificidad, precisión y valor predictivo positivo y negativo de la USE en el diagnóstico de coledocolitiasis.

2.2. Objetivos secundarios

1. Analizar las características clínicas y patológicas de los pacientes sometidos a USE en nuestro medio.
2. Valorar la seguridad de la USE en pacientes con sospecha de coledocolitiasis.
3. Evaluar el porcentaje de pacientes en los que se evita la realización de CPRE tras descartar por USE la presencia de coledocolitiasis y otras patologías de la vía biliar.
4. Comparar la validez diagnóstica de la USE respecto a la Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética en el grupo de pacientes de riesgo intermedio.

III. Material y métodos

1. Diseño del estudio

Se planteó un estudio prospectivo, no randomizado, de 24 meses de duración (desde octubre de 2008 hasta noviembre de 2010), realizado en la Sección de Endoscopias del Servicio de Patología Digestiva del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia dirigido a evaluar la validez diagnóstica de la USE en pacientes con sospecha de coledocolitiasis.

2. Población de estudio

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes ingresados o en régimen ambulatorio que presentaban riesgo (bajo, intermedio o alto) de padecer coledocolitiasis y cumplían todos los criterios de inclusión expuestos más adelante. El diagnóstico de sospecha previo de los pacientes se realizó basándose en los datos clínicos, analíticos y ecográficos. Todos los pacientes habían sido valorados por ecografía abdominal y la gran mayoría de ellos, por CPRM.

2.1 Características de los pacientes

Se establecieron los siguientes criterios de selección para incluir o excluir a los pacientes en el estudio:

Criterios de inclusión

1. Pacientes que presenten riesgo bajo, intermedio o alto de presentar coledocolitiasis, según los grupos de riesgo, tal y como definiremos en el protocolo del estudio, remitidos para la realización de CPRE por sospecha de coledocolitiasis, con ecografía transabdominal en la que no se objetive dicha patología.
2. Consentimiento firmado del paciente para su inclusión en el estudio.
3. Consentimiento del paciente para la realización de USE y CPRE.
4. No se establecieron límites de edad ni sexo.

Criterios de exclusión

1. Contraindicación de la realización de la prueba por el estado general del paciente o patologías que contraindiquen la sedación profunda.
2. Negativa del paciente a la inclusión en el estudio.
3. Paciente embarazada.
4. Portadores de prótesis biliares.
5. Estenosis duodenales infranqueables.
6. Gastroenteroanastomosis tipo Billroth II o Y de Roux.
7. Cirugía previa de la vía biliar.
8. Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad parenquimatosa hepática o de la vía biliar o con clínica, alteración analítica o hallazgos ecográficos sugestivos de las mismas.
9. Evidencia de patología litiásica de la vía biliar en la ecografía transabdominal.

2.2 Variables Clínico-Patológicas relacionadas con los pacientes y la enfermedad

La evaluación incluirá historia clínica completa, con antecedentes médico-quirúrgicos de interés, así como el registro de los siguientes datos de los pacientes:

Variables demográficas basales.

- Edad: Se midió como variable continua para los datos descriptivos de la serie.
- Sexo (hombre/mujer)
- Comorbilidad presente al inicio del tratamiento.
- Información relativa a los siguientes antecedentes médico/quirúrgicos: Antecedentes de colecistectomía, episodios previos de pancreatitis aguda biliar o colangitis aguda recientes.

2.3. Variables clínicas, analíticas y ecográficas relacionadas con sospecha de Coledocolitiasis.

- CRITERIO CLÍNICO: se considerarán síntomas típicos compatibles con coledocolitiasis aquellos definidos como dolor abdominal en epigastrio o en hipocondrio derecho, tipo cólico, de duración superior a 15 minutos, especialmente tras la ingesta.
- CRITERIO ANALÍTICO: se considerará como patológico la presencia de, al menos, uno de estos dos criterios¹²:
 1. Elevación de Bilirrubina total x2 respecto al valor normal, considerándose como valores normales (0,3-1,2 mg/dl).
 2. Elevación de las enzimas de colestasis (FA y/o GGT) x2 respecto al valor normal. Los valores normales de FA se sitúan entre (40-129 U/L) y los de GGT entre (8-55 U/L).
- CRITERIO ECOGRÁFICO: Dilatación del colédoco (>7 mm en pacientes con vesícula in situ ó >9 mm en pacientes colecistectomizados) en la ecografía transabdominal^{28,29}.

3. Grupos de estudio

Se agruparon a los pacientes en tres grupos de riesgo para decidir el manejo de los mismos en función de la presencia de los criterios clínico, analítico y ecográfico.

Definición de grupos de riesgo de coledocolitiasis:

- Aquellos pacientes que presenten uno de los tres criterios serán considerados como pacientes con **RIESGO BAJO** de presentar coledocolitiasis.
- Se considerarán pacientes de **RIESGO INTERMEDIO** aquellos que presenten cualquier combinación de 2 de los 3 criterios de riesgo descritos.
- Aquellos pacientes que cumplan los tres criterios serán considerados como pacientes con **RIESGO ALTO** de presentar coledocolitiasis.

Se considerarán también pacientes de alto riesgo aquellos que presenten durante el ingreso colangitis aguda o bien, pancreatitis aguda de perfil biliar.

A todo paciente con Colangitis aguda o pancreatitis aguda de perfil biliar incluidos inicialmente en el grupo de riesgo alto se les realizará una analítica el mismo día de la prueba y se les reevaluará antes de la realización de la USE por la probabilidad de migración de la litiasis. Por tanto, si dichos pacientes presentan “normalización” de los parámetros analíticos (BT y FA/GGT $<x2$) siguiendo el criterio analítico descrito, serán considerados como pacientes de riesgo medio.

4. Protocolo del estudio

4.1. Protocolo previo a la realización de la ecoendoscopia y la CPRE.

Una vez estratificados los pacientes en grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto), y previo a la realización de la ecoendoscopia (seguida o no de CPRE), el paciente recibirá información verbal y escrita sobre la exploración que se le va a realizar por parte de uno de los médicos de la Sección de Endoscopias que vaya a realizar las pruebas. Mantendrá una entrevista con el paciente en la que éste será informado de la indicación y los riesgos derivados tanto de la ecoendoscopia como de la CPRE así como del procedimiento anestésico, debiendo aceptar voluntariamente la técnica y firmar la hoja de autorización de ambas pruebas (consentimiento informado). Todos los pacientes deben aceptar de forma voluntaria y por escrito, su inclusión en el estudio. Salvo que el paciente se encuentre ya ingresado, el resto de pacientes en régimen ambulatorio serán programados para la realización de una USE seguida o no de CPRE (según protocolo) que se realizarán en el mismo procedimiento anestésico. Todos estos pacientes acudirán al Hospital de Día Polivalente con reserva de cama previa por si precisa hospitalización posterior. Deberán guardar ayuno desde la noche anterior (8 horas antes de la ecoendoscopia +/- CPRE) y llevarán, al menos, una vía periférica funcionante. Salvo que dispongan de

pruebas recientes, se extraerá analítica con estudio de hemograma y coagulación. En los pacientes con tratamiento antiagregante o anticoagulante se llevará a cabo los ajustes necesarios de acuerdo a las guías clínicas vigentes en el momento del estudio²¹¹. Se tendrá en cuenta la administración de profilaxis antibiótica en los casos que estuviese indicado²¹².

Como ya hemos comentado, los pacientes de riesgo alto serán reevaluados antes de la realización de la USE para valorar si son pacientes candidatos a ser incluidos en el grupo de riesgo intermedio dado el elevado porcentaje de probabilidad de migración de la litiasis^{22,23,213}.

Si tras la realización de la USE, no precisa CPRE, el paciente será dado de alta desde el Hospital de Día Polivalente. Por el contrario, si se realiza CPRE, permanecerá ingresado y podrá ser dado de alta a las 24 horas de la exploración, salvo en caso de complicación.

4.2. Protocolo de realización de la ecoendoscopia y la CPRE.

En ambos casos se realizará la prueba bajo sedación profunda con Propofol, llevada a cabo por un anestesista experto. Nuestra Unidad dispone de una sala habilitada para realizar exploraciones radiológicas y equipada con un telemando Equipo G.M.M. MTHF, Generador G.M.M. modelo MTHF 9R, Tubo VARIAN modelo A142 e Intensificador THOMSON modelo TH 9428HP2 H931 VR13, lo que permite realizar ambas pruebas en un mismo procedimiento anestésico.

Ecoendoscopia

Todas las ecoendoscopias fueron realizadas por dos endoscopistas expertos (ABDA o JSGA) con más de 2 años de experiencia y por una enfermera con amplia experiencia en endoscopia digestiva avanzada.

Como equipo endoscópico se utilizó un ecoendoscopio Pentax radial modelo EG-3670 URK con una consola Hitachi modelo EUB-7500 HV, utilizando frecuencias de entre 5 y 12 MHz. La exploración se realiza con el paciente en decúbito lateral izquierdo y obteniendo las imágenes del

páncreas, vesícula y vía biliar colocando la punta del endoscopio en el cuerpo gástrico, antro distal, bulbo y segunda porción duodenal. Se considerará como un resultado positivo el hallazgo de patología litiásica en el interior del conducto biliar común o en la papila (visualizada como estructuras hiperecogénicas, en ocasiones moviéndose libremente dentro del conducto, con o sin sombra acústica posterior) que incluirá tanto coledocolitiasis como microlitiasis (<5mm), pero también la presencia de barro biliar aunque se utilizará el término “coledocolitiasis” para hacer referencia a la patología litiásica de la vía biliar de forma global.

Se registrará el tamaño y la localización así como el calibre de la vía biliar, realizando varias mediciones y tomando la mayor de ellas como válida. Se considerará dilatada cuando presenté un calibre mayor de 7 mm (o mayor de 9 mm en pacientes colecistectomizados).

Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

Las CPREs serán realizadas por el mismo equipo de endoscopistas que realizan la USE de forma cruzada de manera que, el que realiza la CPRE, ignora el resultado de la USE. Para la realización de la CPRE se utilizaron video-duodenoscopios Olympus modelos TJF 160 VR y JF 140R, torre de video-endoscopio y fuente de diatermia ERBE. Durante la exploración se dispone de los accesorios endoscópicos necesarios (catéteres de canulación, esfinterotomos, sondas de balón tipo Fogarty, cestas de Dormia, balones dilatadores y prótesis biliares y pancreáticas) de diversos calibres y tipos, de manera que su selección se puede adecuar a las diferentes necesidades que pudieran surgir durante la exploración, las cuales no pueden conocerse hasta la realización de la técnica debido a las variantes anatómicas y diferentes morfologías de la papila.

Nuestro protocolo, en caso de canulación difícil, incluye la técnica de la doble guía (en aquellos casos de canulación repetida del conducto pancreático principal) o bien la técnica de precorte (aguja o arco). A todo paciente de este grupo se le colocará una prótesis pancreática como profilaxis siempre que sea posible que se retirará a partir de las 12-24h²¹⁴.

Todos los pacientes sometidos a CPRE permanecerán durante 24h, guardando dieta absoluta y reposo. Durante este periodo, se realizarán controles clínicos frecuentes con toma de constantes y analíticos, realizándose una determinación de hemograma, bioquímica básica con amilasemia y amilasuria las primeras 6h tras la exploración y la siguiente a las 24h.

Si durante este periodo el paciente no presenta dolor abdominal espontáneo u otras alteraciones clínicas y la analítica es normal, se reinicia alimentación con dieta líquida y el paciente es dado de alta tras comprobar una adecuada tolerancia oral.

5. Manejo de los pacientes en función del grupo de riesgo.

Pacientes incluidos en los grupo de riesgo bajo e intermedio:

A todo paciente incluido en el grupo de riesgo bajo o intermedio se les realizará una ecoendoscopia de manera que:

1. En caso de que sea positiva (hallazgos sugestivos de coledocolitiasis) se realiza una CPRE en el mismo acto y se considera esta última como prueba de referencia para definir:

- Verdadero positivo si se confirman los hallazgos

- Falso positivo si se descartan.

2. Si el resultado de la USE es negativa para coledocolitiasis, se desestima la realización de la CPRE y se lleva a cabo un seguimiento clínico, analítico y ecográfico durante 12 meses. El protocolo de seguimiento consiste en realizar una visita a los 3, 6 y 12 meses (tras la realización de la USE) en las que se valorará al paciente según la clínica, una analítica completa con perfil hepático y una ecografía. Se le explica al paciente que, en caso de que presente dolor o ictericia, puede adelantar la cita.

- Si durante ese periodo el paciente presenta nueva sospecha de patología obstructiva (dos o tres de los criterios descritos) se manejarán como pacientes de riesgo alto, y se realizará directamente una CPRE.

En caso de confirmarse coledocolitiasis por CPRE, se considerará un falso negativo.

- Si a los 12 meses el paciente se encuentra asintomático y presenta normalización de los tres criterios de riesgo (clínico, analítico y ecográfico), se considerará el resultado como un verdadero negativo.

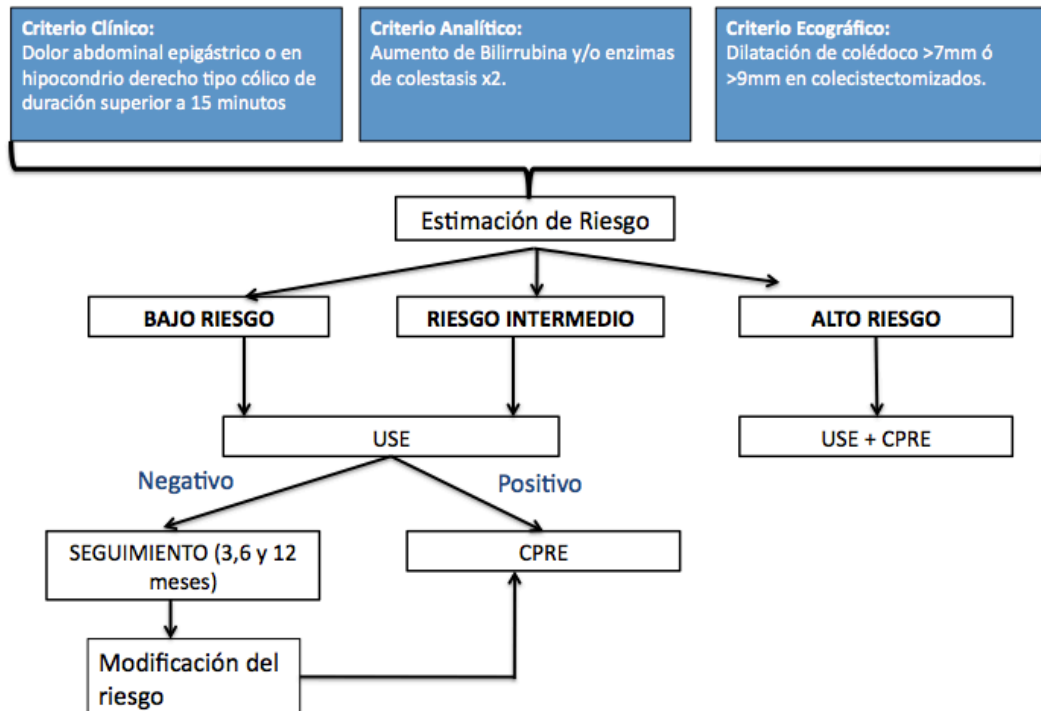
Pacientes incluidos en el grupo de riesgo alto:

A todo paciente incluido en el grupo de riesgo alto se le realiza una USE seguida de CPRE independientemente de los resultados de la USE y se considera como:

- Verdadero negativo: Aquellos pacientes en los que tanto con la USE como con la CPRE obtengamos un resultado negativo para coledocolitiasis.
- Verdadero positivo: Aquellos casos en los que la USE demuestre la presencia de coledocolitiasis y la CPRE confirme los hallazgos.

Si en la USE se objetiva patología obstructiva de la vía biliar distinta a la coledocolitiasis que requiera la realización de CPRE, ésta se llevará a cabo y, si se confirman los hallazgos y la ausencia de coledocolitiasis, se considerará como un verdadero negativo (figura 2).

Figura 2. Diagrama de estratificación de pacientes y tratamiento y seguimiento en función del riesgo



6. Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos y los resultados se realizarán mediante el paquete estadístico SPSS versión 16.0.

Cálculo de la muestra

Para el cálculo del tamaño muestral, se tuvo en cuenta la información siguiente:

1. Se considera un nivel de confianza del 95%.
2. Se considera una potencia (probabilidad) del 90% para detectar una diferencia de al menos 15 puntos porcentuales en el parámetro a estimar (dado que se trata de una proporción).

De acuerdo con estas condiciones, el mínimo tamaño muestral necesario para estimar la precisión de la USE (y el resto de parámetros relacionados, tales como la sensibilidad, la especificidad, etc.; véase a continuación la sección 'Variables del estudio'), sería 98 casos, según el cálculo propuesto por Casella

(1986) para la estimación del tamaño muestral asociado a la estimación de una proporción.

Basándonos en estos cálculos, se decidió tomar un tamaño muestral de 100 pacientes, número que, además, se estimó que podían ser reclutados para el estudio en el tiempo previsto (2 años)²¹⁵.

Variables del estudio

Variables del objetivo principal

Para realizar el análisis estadístico de la validez de la USE como prueba diagnóstica se clasificarán los resultados de las exploraciones tomando como criterio de referencia el resultado emitido por la CPRE o el seguimiento clínico. Los datos obtenidos en cada uno de los estudios se utilizarán como estadísticos descriptivos para el cálculo de los criterios de validez en cada una de las categorías diagnósticas en las que se separarán los datos:

Los cálculos se realizarán considerando las siguientes variables tal y como se ha descrito en el apartado anterior (representadas en la Tabla 5):

a. Verdaderos positivos: Número de casos con coledocolitiasis confirmada por CPRE en los que el resultado de la USE fue positivo.

b. Falsos positivos: Número de casos sin coledocolitiasis confirmada por CPRE en los que el resultado de la USE fue positivo.

c. Falsos negativos: Número de casos con coledocolitiasis confirmada por CPRE en los que el resultado de la USE fue negativo.

d. Verdaderos negativos: Número de casos en los que la USE fue negativa y no se objetivó coledocolitiasis n la CPRE o, en ausencia de ésta, no se detectó coledocolitiasis durante el seguimiento.

Tabla 5. Análisis estadístico de los datos.

Resultados de la exploración		CPRE/Seguimiento	
		Presencia de patología litiásica de la vía biliar	Ausencia de patología litiásica de la vía biliar
USE	Patológico	Verdadero positivo (a)	Falso positivo (b)
	Normal	Falso negativo (c)	Verdadero negativo (d)

A partir de estas variables se calcularán los criterios de validez para valorar la capacidad de la USE como prueba diagnóstica en la coledocolitiasis:

- **Sensibilidad** ($= a/a + c$). Probabilidad de obtener un resultado positivo en los individuos que tienen la enfermedad.
- **Especificidad** ($= d/b + d$). Probabilidad de obtener un resultado negativo en los individuos que no tienen la enfermedad.
- **Valor predictivo positivo** ($= a/a + b$). Probabilidad de que un individuo que presenta un resultado de la prueba positivo tenga la enfermedad.
- **Valor predictivo negativo** ($= d/c + d$). Probabilidad de que un individuo que presenta un resultado de la prueba negativo no tenga la enfermedad.
- **Precisión diagnóstica** ($= a + d/n$). Probabilidad de que el resultado de la prueba sea correcto (Verdadero Positivo o Verdadero Negativo).

VARIABLES DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS

Las variables de los objetivos secundarios del estudio son:

- Características demográficas basales: Edad, Sexo,
- Comorbilidades presentes en el momento del estudio.

- Antecedentes médico-quirúrgicos de patología biliar (colecistectomía, pancreatitis aguda o colangitis aguda recientes)
- Presencia de síntomas sugestivos de coledocolitiasis: Dolor típico.
- Presencia de alteraciones analíticas: Cifras anormalmente elevadas de Bilirrubina total (x2), Fosfatasa Alcalina y/o GGT (x2).
- Presencia de alteraciones ecográficas: Dilatación de colédoco >7mm.
- Presencia de alteraciones en la Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética.
- Aparición de complicaciones tras USE y tras CPRE: infección, hemorragia, perforación o pancreatitis aguda.

Todas estas variables son categóricas, algunas por su propia naturaleza, y otras porque han sido categorizadas, siendo ésta la práctica habitual en este tipo de estudios.

Métodos Estadísticos

Se utilizarán los siguientes métodos estadísticos:

- Se realizó un análisis descriptivo de las variables: a) variables discretas: se presentan como porcentaje y 95% de intervalo de confianza; y b) variables continuas (distribución normal: media, desviación estándar y rango, distribución no normal: mediana, rango intercuartil y rango).
- Se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y la precisión de la USE, y se estimarán los Intervalos de confianza al 95%, siguiendo los métodos habituales descritos en la literatura²¹⁶.
- Para la asociación de variables categóricas con dos o más categorías se utilizará el test estándar habitual de tablas de contingencia, test Chi-cuadrado, y medidas de asociación como el coeficiente de contingencia.
- El nivel de significación estadística se estableció de forma arbitraria en $\alpha = 0,05$.

IV. Resultados

1. Análisis descriptivo de las características clínico-patológicas de la población

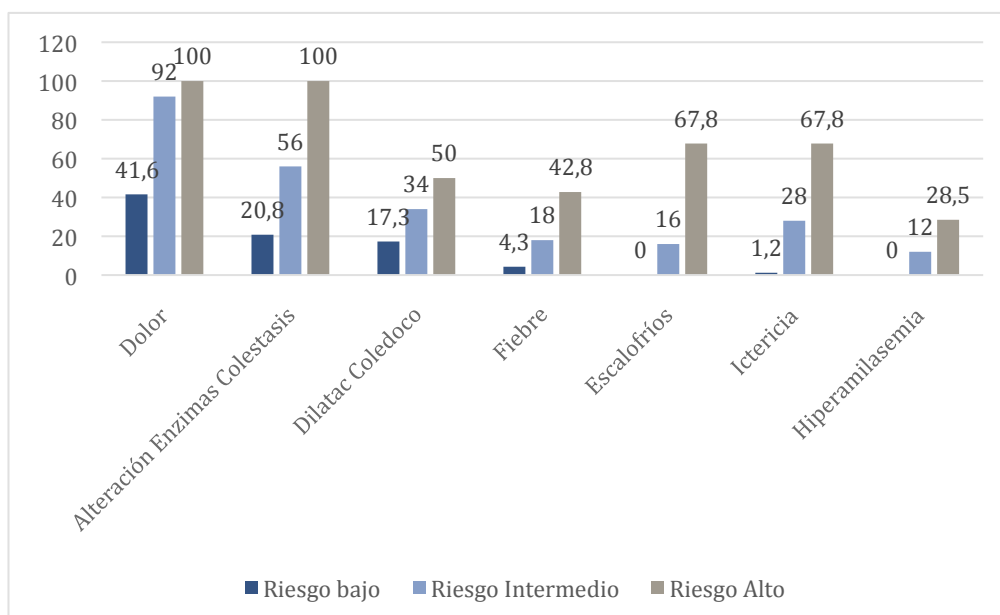
Características clínicas y analíticas.

Los pacientes estudiados fueron incluidos de forma prospectiva durante el periodo comprendido entre octubre de 2008 y noviembre de 2010.

Se programó la Ecoendoscopia seguida o no de CPRE a un total de 104 pacientes correspondientes al área sanitaria del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia en régimen de ingreso hospitalario o ambulatorio. Fueron excluidos del estudio dos pacientes por resultado insatisfactorio de la CPRE (fracaso de canulación de la papila), por lo que 102 pacientes fueron finalmente incluidos en el estudio.

De los 102 pacientes incluidos en el estudio, 70 eran mujeres (68,6%), y la mediana de edad fue de 64 años. Todas las características de los pacientes se resumen en la tabla 6 así como los síntomas y alteraciones analíticas en función del riesgo de los pacientes (Fig. 3).

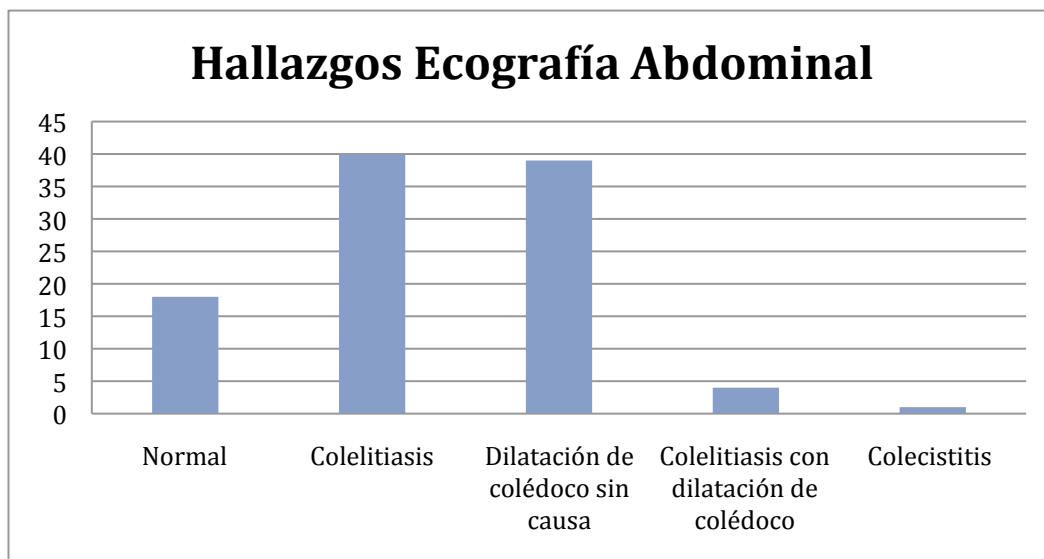
Figura 3. Síntomas y alteraciones analíticas en función de riesgo de los pacientes



Hallazgos ecográficos

La ecografía abdominal resultó normal en 18 pacientes (17,6%), encontrándose en el resto de casos diferentes hallazgos patológicos: colelitiasis en 40 pacientes (39,2%), dilatación de colédoco sin causa aparente en 39 pacientes (38,2%), colelitiasis con dilatación de colédoco en 4 pacientes 3,9%, colecistitis en 1 paciente (0,9%).

Figura 4. Hallazgos ecográficos.



Procedencia de los pacientes

Cincuenta y seis pacientes acudieron a realizarse la prueba en régimen ambulatorio (54,9%), mientras que los cuarenta y seis pacientes restantes estaban ingresados en el hospital (45,1%).

- De los pacientes ingresados, 5 (10,8%) pertenecían al grupo de riesgo bajo, 23 (50%) al de riesgo intermedio y 18 (39,1%) al grupo de grupo de riesgo alto.

- De los pacientes en régimen ambulatorio, 19 (33,9%) pertenecían al grupo de riesgo bajo, 27 (48,2%) al de riesgo intermedio y 10 (17,8%) al grupo de grupo de riesgo alto (Fig.5).

Figura 5. Proporción de pacientes en régimen ambulatorio o ingresado en función del riesgo.

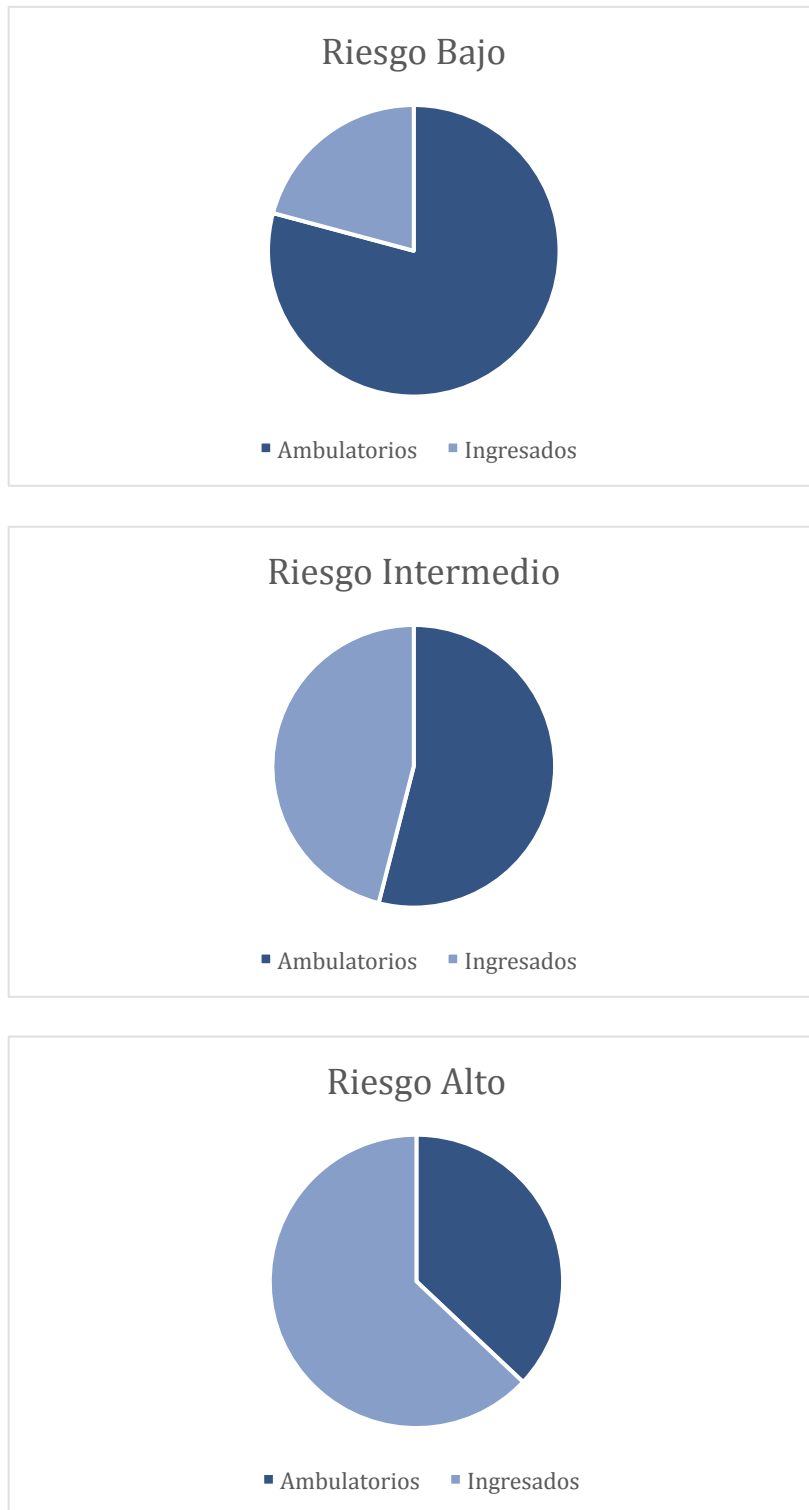


Tabla 6. Características de los participantes

	n 102 (%)	Riesgo Bajo n 24 (%)	Riesgo Intermedio n 50 (%)	Riesgo Alto n 28 (%)
Edad, mediana (DE)	64 años	61 años	69,5 años	75 años
Sexo				
Varón	32 (31,4%)	3 (13%)	16 (32%)	13 (46,4%)
Mujer	70 (68,6)	21 (87%)	34 (68%)	15 (53,6%)
Dolor				
Si	84 (82,3%)	10 (41,7%)	46 (92%)	28 (100%)
No	18 (17,7)	14 (58,3%)	4 (8%)	0 (0%)
Fiebre				
Si	22 (21,5%)	1 (4,2%)	9 (18%)	12 (42,9%)
No	80 (78,4%)	23 (95,8%)	41 (82%)	16 (57,1%)
Escalofríos				
Si	17 (13,7%)	0 (0%)	8 (16%)	9 (32,1%)
No	85 (83,3%)	23 (95,8%)	42 (84%)	19 (67,9%)
Ictericia				
Si	34 (33,3%)	1 (4,2%)	14 (28%)	19 (67,9%)
No	68 (66,7%)	23 (95,8%)	36 (72%)	9 (32,1%)
Colangitis aguda				
No		24 (100%)	47 (94%)	14 (50%)
Reciente	19 (18,6%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (50%)
Pasada	3 (2,9%)	0 (0%)	3 (6%)	0 (0%)
Pancreatitis				
No	80	23 (95,8%)	36 (72%)	21 (75%)
Reciente	16 (15,6%)	0 (0%)	11 (22%)	5 (17,6%)
Pasada	6 (5,8%)	1 (4,2%)	3 (6%)	2 (7,1%)
Coluria				
Si	42 (41,1%)	1 (4,2%)	19 (38%)	23 (82,1%)
No	60 (58,8%)	23 (95,8%)	31 (62%)	4 (14,3%)
Acolia				
Si	2 (1,9%)	1 (4,2%)	1 (2%)	0 (0%)
No	100 (98,9%)	23 (95,8%)	49 (98%)	28 (100%)
Prurito				
Si	1 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,6%)
No	101 (99,1%)	24 (100%)	50 (100%)	27 (96,4%)
Colecistectomía				
Si	36 (35,2%)	18 (75%)	13 (26%)	5 (17,9%)
No	66 (64,7%)	6 (25%)	37 (74%)	23 (82,1%)
Esfinterotomía endoscópica previa, n (%)				
Si	3 (2,9%)	0 (0%)	1 (2%)	2 (7,1%)
No	99 (97,1%)	24 (100%)	49 (98%)	26 (92,9%)
Bilirrubina total elevada				
Si	34 (33,3%)	2 (8,3%)	9 (18%)	23 (82,1%)
No	68 (66,7%)	22 (91,7%)	41 (82%)	5 (17,9%)
Enzimas Citolisis Elevados (GOT/GPT)				
Si	47 (46,1%)	3 (12,5%)	17 (34%)	27 (96,4%)
No	55 (53,9%)	21 (87,5%)	33 (66%)	1 (3,6%)
Enzimas Colestasis Elevados (FA/GGT)				
Si	60 (58,8%)	4 (16,7%)	28 (56%)	28 (100%)
No	42 (41,2%)	20 (8,3%)	22 (44%)	0 (0%)
Amilasa elevada				
Si	14 (13,9%)	0 (0%)	6 (12%)	8 (28,6%)
No	87 (86,1%)	24 (100%)	44 (88%)	20 (71,4%)
Régimen				
Ambulatorio	56 (54,9%)	19 (79,2%)	27 (54%)	10 (35,7%)
Ingresado	46 (45,1%)	5 (20,8%)	23 (46%)	18 (64,3%)

2. Análisis de los grupos de riesgo en función de los criterios analíticos, radiológicos y clínicos

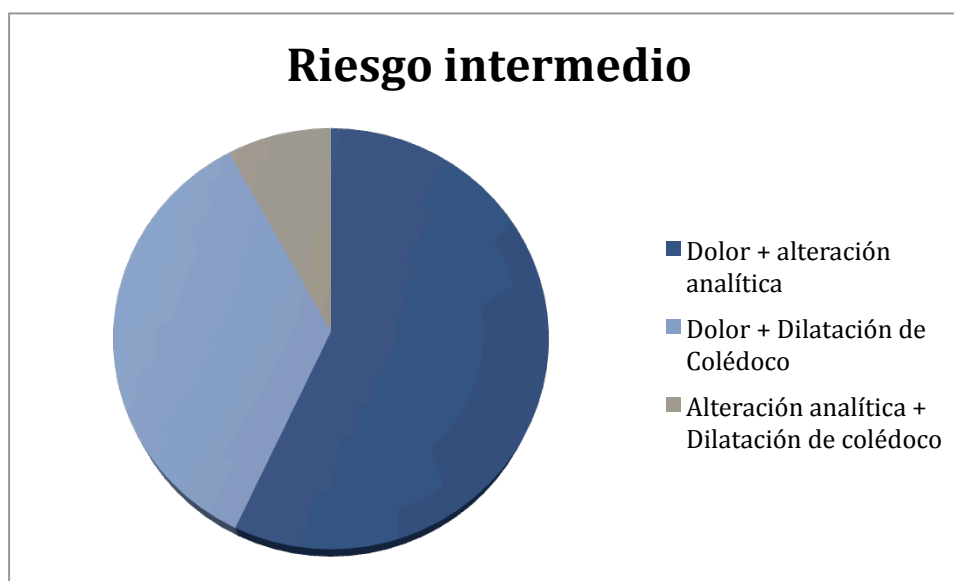
De los 102 pacientes evaluables, 24 cumplían criterios de bajo riesgo (23,5%), 50 de riesgo intermedio (49%) y 28 de alto riesgo (27,5%).

De los 24 pacientes de riesgo bajo 10 (43,7%) lo fueron por presencia de dolor (criterio clínico), 9 (39,1%) por criterios analíticos y los otros 4 (17,3%) por hallazgos ecográficos sospechosos (dilatación de colédoco >7mm).

De los 50 pacientes del grupo de riesgo intermedio, 46 presentaban dolor (92%), 17 (34%) presentaban dilatación de colédoco >7mm y 28 (56%) presentaban alteraciones analíticas con hiperbilirrubinemia y/o elevación de enzimas de colestasis. Veintiocho pacientes (56,8%) fueron estratificados como de riesgo intermedio por presentar el criterio clínico (dolor) y el criterio analítico, dieciocho pacientes 36% por presentar el criterio clínico y ecográfico y 4 pacientes (8%) por presentar el criterio analítico y ecográfico.

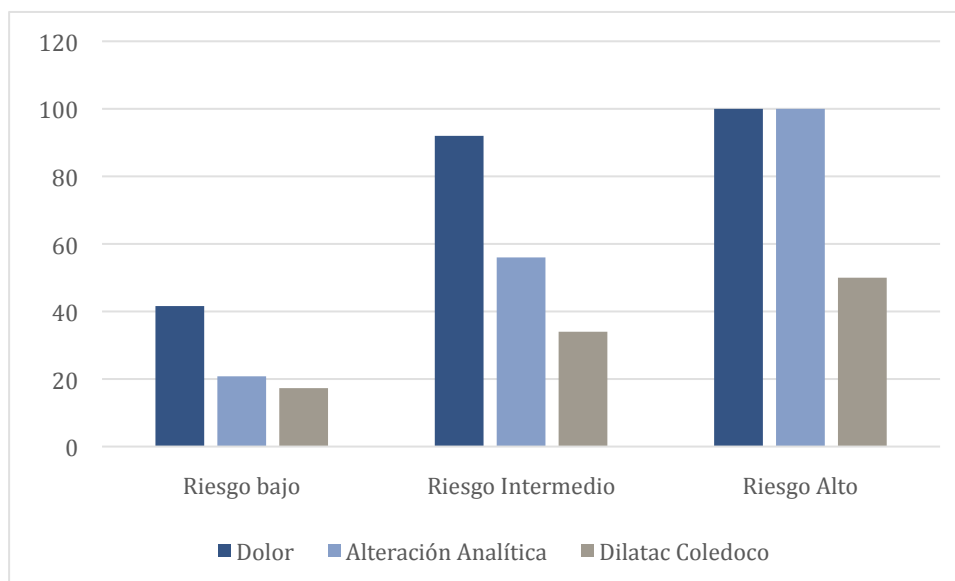
De los pacientes de riesgo intermedio, 17 (34%) eran inicialmente pacientes de riesgo alto y pasaron a riesgo medio tras ser reevaluados el día de la prueba. De ellos, 12 pacientes (24%) resultaron ser verdaderos negativos, cuatro (8%) verdaderos positivos y uno (2%) resultó ser un falso positivo.

Fig. 6. Pacientes de riesgo intermedio agrupados por factores clínico, analítico y ecográfico



De los 28 pacientes clasificados como riesgo alto, todos ellos presentaban dolor típico y alteración analítica (100%). Catorce pacientes (50%) presentaban dilatación de la vía biliar extrahepática, y otros 14 (50%) historia reciente de colangitis.

Fig. 7. Presentación clínica, analítica y ecográfica en función del grupo de riesgo.



3. Análisis de la validez diagnóstica de la USE

De los 102 pacientes analizados, la USE resultó normal en 14 pacientes (11 del grupo de bajo riesgo y 3 del grupo de riesgo intermedio). En el resto de casos detectó patología de la vía biliar: coledocolitiasis (CDL) exclusiva en 18 pacientes, coledocolitiasis (COL) exclusiva en 24 pacientes, 29 pacientes coledocolitiasis y coledocolitiasis simultáneamente (COL-CDL), patología maligna de la vía biliar en 1 paciente, ampuloma en 1 paciente, colecistitis en 3 pacientes y dilatación de colédoco sin causa aparente en 11 pacientes. La tabla 7 resume los hallazgos diagnósticos de la USE estratificados por grupos de riesgo.

Tabla 7. Diagnóstico por USE

	HALLAZGOS USE		
	Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
Normal	11	3	0
Coledocolitiasis	3	7	8
Patología Maligna de la Vía Biliar	0	1	0
Dilatación de colédoco sin causa	6	4	1
Ampuloma	0	0	1
Colelitiasis	0	22	2
Colelitiasis-CDL	4	8	17
Colecistitis	0	3	0

Gráficas de diagnostico por USE

Fig. 8. Hallazgos Ecoendoscopia.

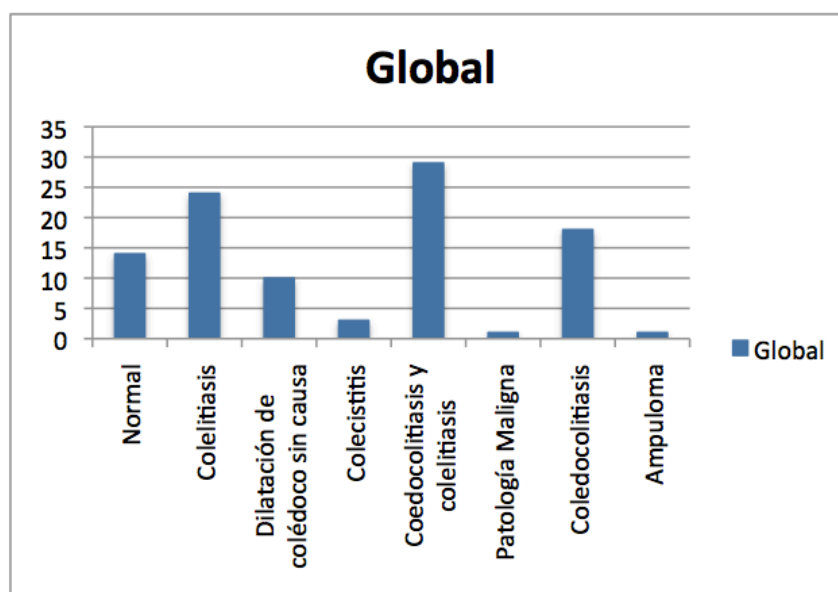


Fig. 9. Hallazgos de la USE en el grupo de riesgo bajo.

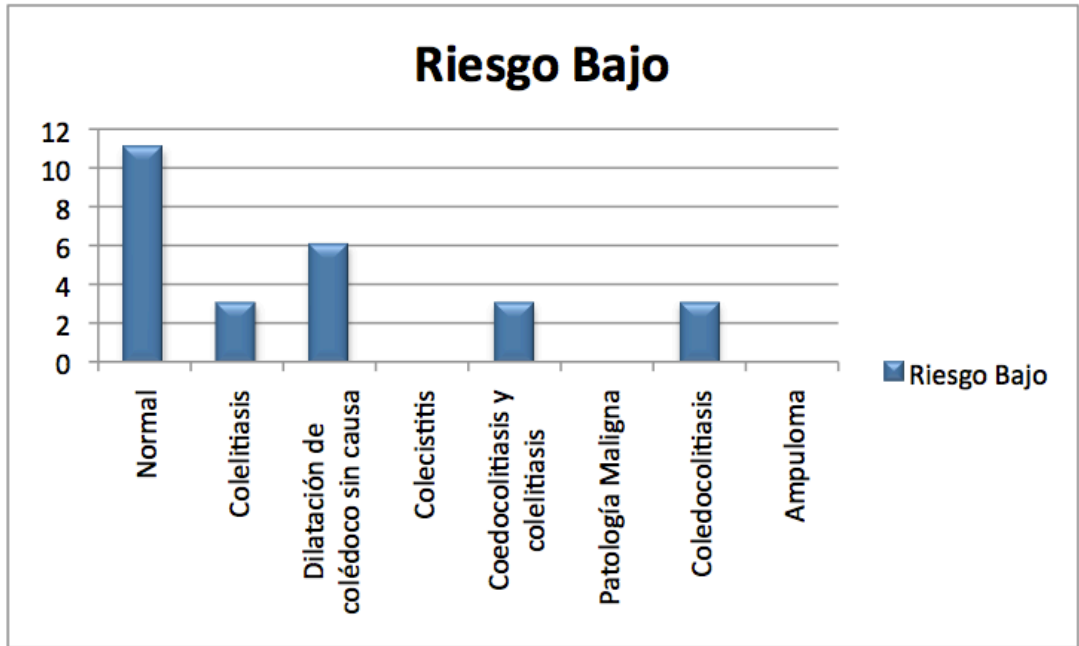


Fig. 10. Hallazgos de la USE en el grupo de riesgo intermedio.

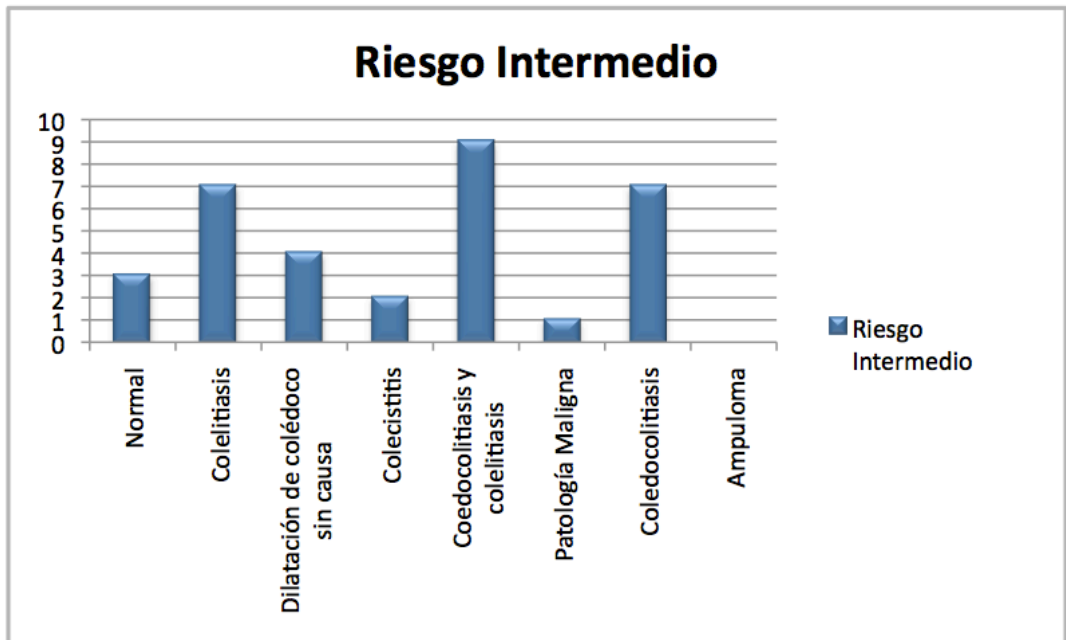
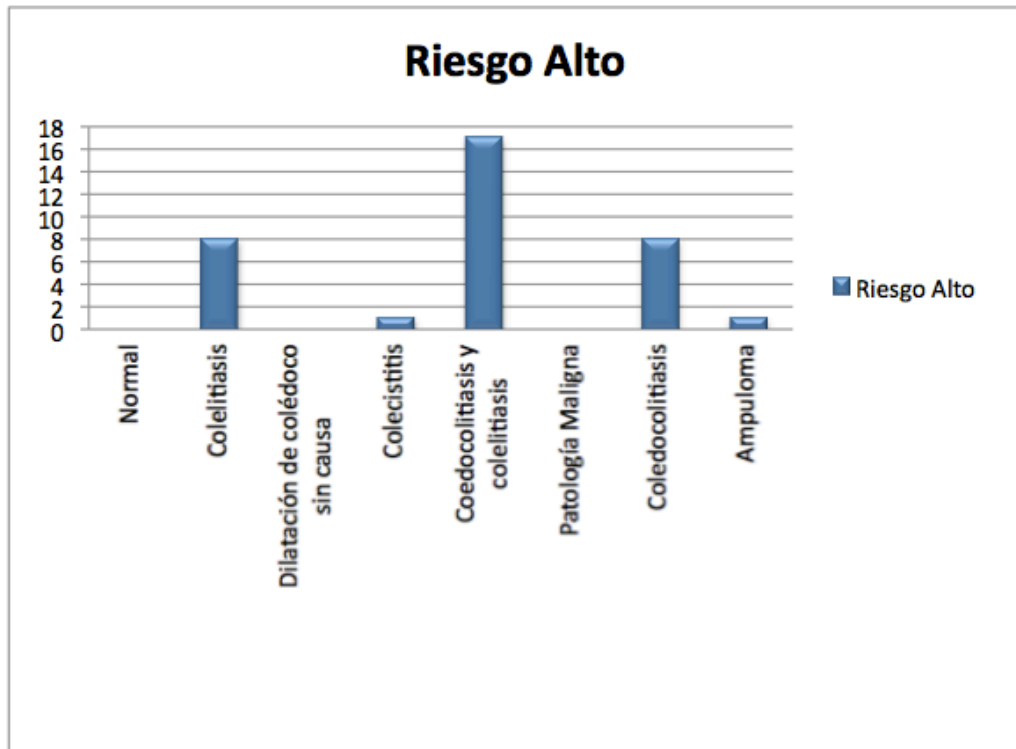


Fig. 11. Hallazgos de la USE en el grupo de riesgo alto.



Cuarenta y siete pacientes fueron diagnosticados de coledocolitiasis mediante USE. La tabla 8 resume el tamaño de las litiasis en función del grupo de riesgo. Siete del grupo de bajo riesgo, todos ellos con litiasis inferiores a 5 mm, 16 del grupo de riesgo intermedio, en el que 14 (87.5 %) presentaban litiasis <5 mm, y 2 (12,5%) >5 mm; y 24 del grupo de alto riesgo, en el que 14 (58,3%) presentaban litiasis <5 mm, frente a 10 (41,7%) con litiasis >5 mm.

Tabla 8. Tamaño de litiasis biliar en función del grupo de riesgo

	Riesgo de coledocolitiasis			Total
	Bajo	Intermedio	Alto	
Tamaño coledocolitiasis ≤ 5	7	14	14	35
Tamaño coledocolitiasis > 5	0	2	10	12
Total	7	18	24	47

p = 0,014

Cincuenta y cinco pacientes (53,9%) fueron sometidos a CPRE: los 28 del grupo de alto riesgo (100%), 20 de los 50 del grupo de riesgo intermedio (40%) y 7 de los 24 pacientes del grupo de bajo riesgo (29,2%). (Figura 12).

De los 55 pacientes en los que se realizó CPRE, ésta confirmó los hallazgos obtenidos en la USE en 53 pacientes, 47 verdaderos positivos y 6 verdaderos negativos. Fue discordante en 2 pacientes, 2 falsos positivos. En tres pacientes de riesgo intermedio la USE no objetivó patología litiasica de la vía biliar, pero sí otros hallazgos compatibles con patología obstructiva de la vía biliar. En un paciente se objetivó un Colangiocarcinoma, realizándose CPRE que confirmó dichos hallazgos. En los otros dos pacientes, se observó dilatación del colédoco con afilamiento en su extremo distal, que junto con los hallazgos clínicos y/o analíticos se catalogó de Sospecha de Disfunción del Esfínter de Oddi realizándose CPRE. Estos pacientes han sido considerados Verdaderos Negativos para el estudio de Coledocolitiasis, aunque precisaron CPRE.

Encontramos tres pacientes en los que se había realizado previamente una esfinterotomía endoscópica. De ellos, dos fueron verdaderos positivos (detectándose coledocolitiasis confirmada posteriormente por CPRE) y uno de ellos perteneciente al grupo de riesgo intermedio fue un falso positivo (la USE detectó litiasis en el colédoco no confirmada por la CPRE).

De los 47 pacientes en programa de seguimiento con USE negativa (17 del grupo de bajo riesgo y 30 del grupo de riesgo intermedio) uno de ellos, en el que inicialmente se desestimó la CPRE por no objetivarse patología litiasica de la vía biliar en la USE, presentó pancreatitis aguda biliar leve que precisó CPRE confirmándose hallazgo de coledocolitiasis (falso negativo). Los otros 46 pacientes (97,8%) permanecieron asintomáticos a los 12 meses (verdaderos negativos), y sin alteración de los parámetros analíticos ni ecográficos en los primeros doce meses de seguimiento.

Figura 12. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de coledocolitiasis en función del riesgo estimado

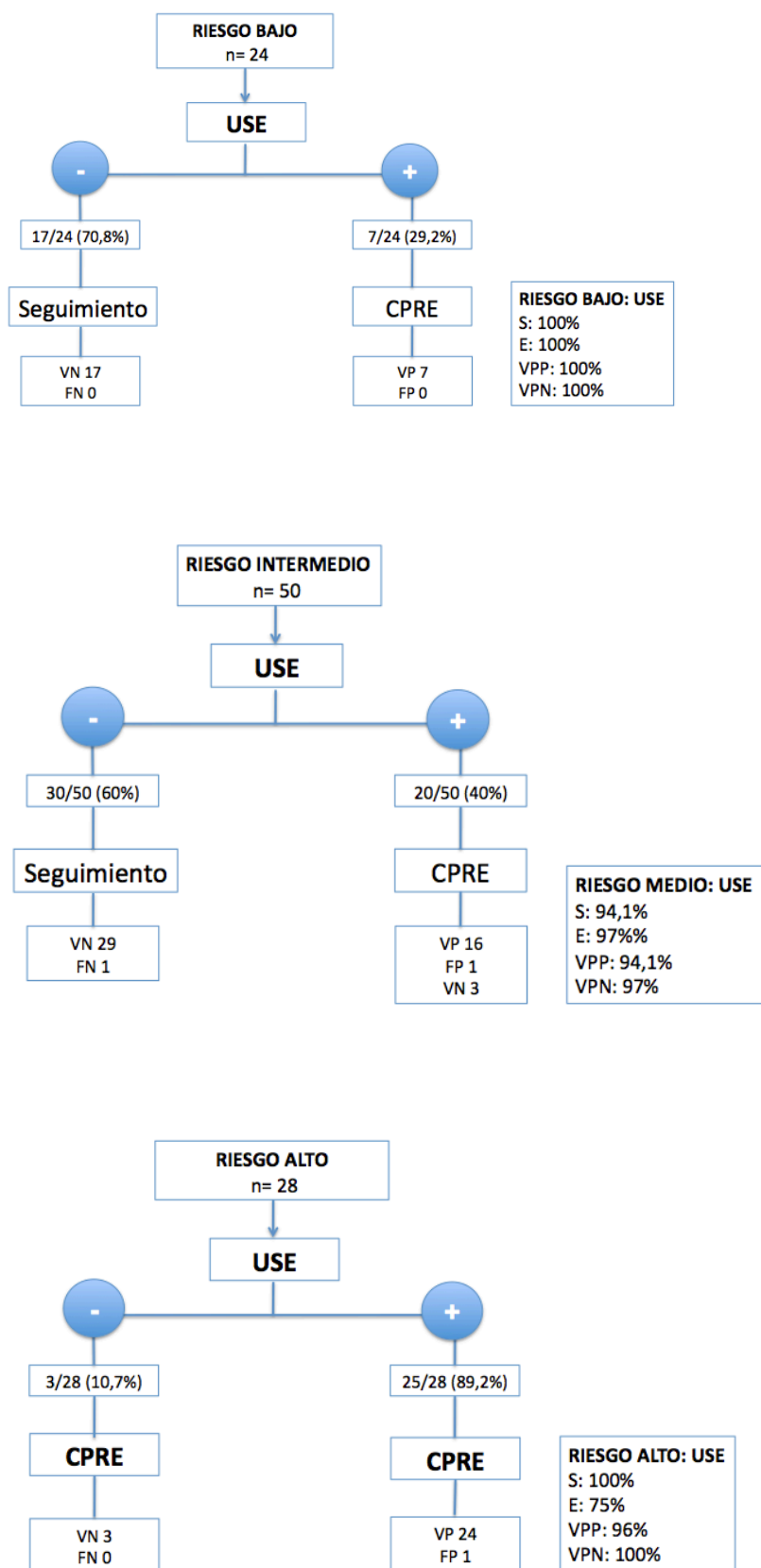


Tabla 9. Verdaderos positivos, Verdaderos negativos, Falsos positivos y Falsos negativos obtenidos por la EUS, en función del grupo de riesgo.

	RESULTADOS				TOTAL
	VP	VN	FP	FN	
Riesgo Bajo	7	17	0	0	24
Riesgo Intermedio	16	32	1	1	50
Riesgo Alto	24	3	1	0	28
Total	47	52	2	1	102

La sensibilidad de la USE fue del 97,9% (IC95%, 92,9-99,7%) para la población global, del 100% para los grupos de alto y bajo riesgo (IC95% 87-100% ; 86-100% respectivamente), y del 94,1% (IC95% 83,6-98,8%) para el grupo de riesgo intermedio. La especificidad de la USE fue del 96,1% (IC95%, 90-99%) para la población global, siendo del 75% para el grupo de alto riesgo (IC95%, 55,1-89,3%), del 97% para el grupo de riesgo intermedio (IC95%,87,7-99,8%) y del 100% para el grupo de bajo riesgo (IC95% 86-100%).

El valor predictivo positivo de la USE fue del 95,9% (IC95%,90-98,8%), siendo del 96% (IC95,81-99.9%), 94,1% (IC95%,83,6-98,8%) y del 100% (IC95,86-100%) para los grupos de alto, intermedio y bajo riesgo respectivamente. El valor predictivo negativo de la USE fue del 98,1% (IC95%,93,2-99,8%) para la población global, del 100% para los grupos de alto y bajo riesgo (IC95% 87,7-100%; 86-100%, respectivamente) y del 97% (IC95%,87,7-99,8%) para el grupo de riesgo intermedio.

Tabla 10. Índices de diagnóstico para la USE.

GRUPO	TOTAL	ALTO	MEDIO	BAJO
N	102	28	50	24
SENSIBILIDAD	0,979	1	0,941	1
IC(95%)	[0,929;0,997]	[0,877;1]	[0,836;0,988]	[0,86;1]
ESPECIFICIDAD	0,963	0,75	0,97	1
IC(95%)	[0,906;0,99]	[0,551;0,893]	[0,877;0,998]	[0,86;1]
PRECISIÓN	0,971	0,964	0,96	1
IC(95%)	[0,916;0,994]	[0,817;0,999]	[0,863;0,995]	[0,86;1]
VPP	0,959	0,96	0,941	1
IC(95%)	[0,9;0,988]	[0,81;0,999]	[0,836;0,988]	[0,86;1]
VPN	0,981	1	0,97	1
IC(95%)	[0,932;0,998]	[0,877;1]	[0,877;0,998]	[0,86;1]

4. Seguridad de la USE y la CPRE

De los 102 pacientes del estudio sometidos a USE, ninguno de ellos presentó ninguna complicación relacionada con la técnica (tasa de complicaciones del 0%).

De los 55 pacientes sometidos a CPRE, 5 (9%) presentaron algún tipo de complicación relacionada con la técnica: 4 pacientes desarrollaron pancreatitis post-CPRE (7,3%), dos leves y dos graves que se resolvieron sin complicaciones. Un único paciente presentó un episodio de colangitis post-CPRE (1,8%) y no hubo ningún episodio de perforación post-CPRE (0%) ni de hemorragia (0%). Todas las complicaciones se resolvieron con tratamiento médico, siendo la mortalidad de la USE y la CPRE en esta serie del 0%.

5. Impacto terapéutico

Cuarenta y siete pacientes (46,1%) no fueron sometidos a CPRE tras descartarse en la USE patología biliar obstructiva. En todos ellos se realizó seguimiento, detectándose en uno de ellos una pancreatitis aguda biliar objetivándose coledocolitiasis por lo que precisó la realización de una CPRE. Salvo en dicho paciente, en el resto (46) no fue necesario la realización de una CPRE, correspondiendo a un porcentaje de 45,1% de los pacientes de nuestra serie.

6. Análisis de precisión diagnóstica de Colangio-Resonancia Magnética.

6.1 Diagnóstico de CPRM en función de grupos de riesgo.

Noventa pacientes fueron estudiados con Colangio-Resonancia Magnética antes de ser sometidos a la USE y la CPRE. En 11 pacientes (12,2%) la RM no detectó hallazgos patológicos, en 13 pacientes (14,4%) se observó dilatación de vía biliar sin causa aparente, en 15 (16,7%) fue diagnóstica de coledocolitiasis, en 17 (18,9%) de coledocolitiasis, en 27 (30%) de coexistencia de coledocolitiasis y coledocolitiasis, en 1 paciente de patología maligna de la vía biliar, y en 4 pacientes (4,4%) sospecha de Odditis. De los 90 pacientes a los que se le hizo CPRM, veinticuatro presentaban criterios de riesgo bajo (26,7%), cuarenta y cuatro pacientes cumplían criterios de riesgo intermedio (48,8%), y 22 de alto riesgo (24,4%).

Tabla 11. Diagnóstico por CPRM en función de grupos de riesgo.

	HALLAZGOS CPRM		
	Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
	n 24	n 44	n 22
Normal	7	4	0
Coledocolitiasis	7	5	5
Patología Maligna de la Vía Biliar	0	1	0
Dilatación de colédoco sin causa	7	4	2
Odditis	1	3	0
Colelitiasis	1	9	5
Colelitiasis-CDL	1	16	10
Colecistitis	0	2	0

6.2 Precisión diagnóstica de CPRM

Para el conjunto de los 90 pacientes sometidos a CPRM, la sensibilidad y especificidad fueron del 61 y 61,2% respectivamente. El VPP y VPN fueron del 56,8 y 65,2%, con un índice de precisión diagnóstica del 61,1% (tabla 12).

De los 50 pacientes de riesgo intermedio, se les realizó CPRM a un total de 44 pacientes (88%). En tres pacientes no se realizó la resonancia por ser portadores de marcapasos, en un paciente por ser portador de un implante coclear y en los dos restantes por negativa de los pacientes a realizarse la prueba por claustrofobia, por lo que se decidió realizar directamente la USE seguida o no de CPRE. Para el subgrupo de pacientes de riesgo intermedio, la Sensibilidad de la CPRM fue del 73,3% (IC95%,57,7-85,6) y la Especificidad del 64,3% (IC95%,48.2-78,3%). El Valor Predictivo Positivo fue 52,4% (IC95%,

36,6-67,8%) y el Valor Predictivo Negativo de la Colangio-RM fue del 81,1% (IC95% 67,1-91,9%) (Tabla 12.)

Tabla 12. Índices de diagnóstico para la Colangio-RM en la población global y en el grupo de riesgo intermedio.

GRUPO	TOTAL	MEDIO
N	90	44
SENSIBILIDAD	0,61	0,733
IC(95%)	[0,501;0,711]	[0,577;0,856]
ESPECIFICIDAD	0,612	0,643
IC(95%)	[0,504;0,713]	[0,482;0,783]
PRECISIÓN	0,611	0,674
IC(95%)	[0,503;0,712]	[0,515;0,809]
VPP	0,568	0,524
IC(95%)	[0,46;0,672]	[0,366;0,678]
VPN	0,652	0,818
IC(95%)	[0,544;0,75]	[0,671;0,919]

6.3 Comparación entre USE y CPRM en el grupo de pacientes de Riesgo Intermedio.

De los 44 pacientes del grupo de riesgo intermedio a los que se realizaron ambas exploraciones (USE y CPRM), en once pacientes (25%), tanto la CPRM como la USE detectaron patología litiásica de la vía biliar, coincidiendo en el diagnóstico con la CPRE, por lo que ambas pruebas fueron igualmente válidas

para el objetivo del estudio. Lo mismo ocurrió en 17 pacientes (38,6%), en los que ambas pruebas coincidieron en la ausencia de coledocolitiasis, confirmándose en el seguimiento por lo que tanto la CPRM como la USE evitaron la realización de la CPRE. En un paciente, ambas pruebas coincidieron en la ausencia de coledocolitiasis pero, en cambio, la CPRE sí detectó la presencia de barro biliar en el colédoco por lo que se trató de un falso negativo. En cambio, en 11 pacientes (25%), la CPRM detectó erróneamente coledocolitiasis, siendo la USE negativa y confirmándose en el seguimiento, por lo que en este porcentaje de pacientes, la USE evitó la CPRE cuando la CPRM no la habría evitado. Por último, en 3 pacientes (6,8%), la CPRM no detectó coledocolitiasis pero sí lo hizo la USE, confirmándose su presencia en la CPRE. Por tanto, en estos pacientes la USE fue superior a la CPRM para la detección de patología litiásica en la vía biliar.

La USE mostró mayor sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y precisión para el diagnóstico de coledocolitiasis comparada con la RM. Todos los indicadores fueron superiores en todos los índices. Únicamente la sensibilidad y el valor predictivo negativo en el grupo de riesgo intermedio, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas.

Tabla 13. Resultados de USE y CPRM en el estudio de pacientes con sospecha de coledocolitiasis en el grupo de riesgo intermedio.

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	VPP	VPN
USE%	0,941	0,97	0,96	0,941	0,97
(IC95%)	[0,836;0,988]	[0,877;0,998]	[0,863;0,995]	[0,836;0,988]	[0,877;0,998]
CPRM	0,733	0,643	0,674	0,524	0,818
(IC95%)	[0,577;0,856]	[0,482;0,783]	[0,515;0,809]	[0,366;0,678]	[0,671;0,919]

De los 14 pacientes diagnosticados por USE de patología litiásica de la vía biliar, la CPRM coincidió en el diagnóstico en 11 de ellos (78.6%), mientras que

en tres pacientes con litiasis en USE la CPRM fue discordante (21,4%), todos ellos pacientes con litiasis inferiores a 5 mm. En todos los casos con litiasis >5mm la CPRM coincidió con el diagnóstico de la USE. (Tabla 14)

Tabla 14. Diagnóstico de CPRM en función de tamaño de litiasis en USE en pacientes de riesgo intermedio.

Tamaño coledocolitiasis objetivada por USE	Diagnóstico por CPRM	Pacientes de Riesgo Intermedio
Litiasis ≤ 5 mm	Coledocolitiasis	2
	Dilatación colédoco sin causa	1
	Otras	0
	Colelitiasis	0
	Cole-CDL	7
	NORMAL	1
	ODDITIS	1
	Total	12
Litiasis >5 mm	Coledocolitiasis	1
	Cole-CDL	1
	Total	2

V. Discusión

Los resultados de este estudio confirman la alta precisión diagnóstica de la USE en pacientes con sospecha de coledocolitiasis, así como la posibilidad de evitar en un porcentaje elevado de pacientes la realización una técnica invasiva como la CPRE y disminuir el riesgo de complicaciones secundarias a la misma.

1. Análisis de los grupos de riesgo en función de los criterios analíticos, radiológicos y clínicos.

De los pacientes estratificados inicialmente como riesgo alto, 17 (34%) pasaron a ser de riesgo intermedio tras ser reevaluados el día de la prueba. De ellos, 12 pacientes (24%) resultaron ser verdaderos negativos, cuatro (8%) verdaderos positivos y uno (2%) resultó ser un falso positivo. Por tanto, en 12 pacientes (24%) se evitó la CPRE, la cual no se habría evitado si no se hubiese reevaluado a estos pacientes y se les hubiese considerado como de alto riesgo realizando una CPRE directamente y siendo sometidos a un riesgo innecesario. De estos 12 pacientes, 5 tenían diagnóstico de colangitis aguda y 7 de pancreatitis aguda. Esto podría justificarse por el elevado porcentaje de probabilidad de migración de la litiasis ^{22,23}.

2. Validez diagnóstica y Seguridad de la USE en el diagnóstico de la coledocolitiasis.

Hasta hace relativamente poco, la CPRE se ha usado como método diagnóstico y terapéutico en pacientes con sospecha de coledocolitiasis. La sensibilidad de la CPRE para la detección de esta enfermedad es elevada con una especificidad del 100%⁵⁰, pero por otra parte presenta diversas complicaciones específicas con una elevada tasa de morbilidad (7–10%) y mortalidad (0.2–2.2%) derivada de la invasividad de la intervención^{33,94,96}. Esto ha llevado a la sustitución casi definitiva de esta técnica por otras menos invasivas como son la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) o la ultrasonografía endoscópica (USE) como método diagnóstico en pacientes con riesgo intermedio de coledocolitiasis^{2,14}. Numerosas

publicaciones han demostrado ya la utilidad de la USE como mejor alternativa diagnóstica a la CPRE en pacientes con probabilidad baja o media de necesitar una CPRE terapéutica^{33,34,35,36,37,38}, gracias a su elevada precisión en el diagnóstico de la coledocolitiasis, con una sensibilidad y especificidad similar a la de la CPRE, presentando un riesgo de complicaciones similar al de la endoscopia digestiva alta. Sin embargo, no se disponían de datos controlados en nuestro medio hasta la fecha.

El presente trabajo muestra la validez diagnóstica de la USE en nuestra población. La alta Sensibilidad (97,9%), Especificidad (96,3%), Valor Predictivo Positivo (95,9%) y Valor Predictivo Negativo (98,1%) obtenidos, son equiparables a los publicados previamente por otros grupos^{53,54,38}. Verma et al⁵³, comunicaron en un análisis de 301 pacientes una Sensibilidad y Especificidad de la USE del 93% y 96% para la detección de coledocolitiasis, con un VPP del 93% y VPN del 96%, valores muy similares a los obtenidos en nuestra serie. Posteriormente, Ledro-Cano et al publicaron otra revisión más reciente de 405 pacientes en la que se demuestra que, con respecto a sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica, los resultados diagnósticos de la USE son discretamente superiores a la CPRM aunque no hubo diferencias significativas para la detección de coledocolitiasis⁵⁴. Más recientemente Vázquez-Sequeiros et al.³⁸, comunicaron datos de una serie de 76 pacientes con riesgo intermedio de coledocolitiasis, diagnosticados mediante USE previa a CPRE, donde encontraron que la Sensibilidad de la técnica era del 100%, la Especificidad del 89%, el Valor Predictivo Positivo del 79% y el Valor predictivo Negativo del 100%. Los datos de nuestro análisis ofrecen resultados ligeramente superiores en Especificidad y Valor Predictivo Positivo. Estas diferencias podrían explicarse por el hecho de que en nuestra serie analizamos pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto de padecer coledocolitiasis, mientras que Vázquez et al. limitan su análisis al subgrupo de riesgo intermedio, donde la precisión diagnóstica de la técnica podría ser menor. Sin embargo, al analizar por separado este subgrupo de pacientes en nuestro estudio, encontramos también una Especificidad (97%) y VPP (97%) superiores. Es importante destacar que en nuestro estudio y los publicados

previamente hasta la fecha, se utilizan diferentes criterios para definir los subgrupos de riesgo de padecer coledocolitiasis, lo que dificulta la comparación entre los resultados. En el presente estudio nos basamos en un algoritmo diagnóstico propuesto por Canto et al¹², basado en la presencia de criterios clínicos, analíticos y ecográficos, publicado con anterioridad a la comunicación de la guía ASGE² que es la más utilizada actualmente y que fue utilizado por Vazquez et al para seleccionar a su población.

El impacto terapéutico fundamental de la USE hace referencia a que en un elevado porcentaje de pacientes se podrá evitar la CPRE. En nuestra serie la estratificación por grupos de riesgo y la USE hizo posible no someter a una CPRE a 46 pacientes (45,1%), lo que representa un porcentaje similar al de series previas publicadas por otros autores^{33,34,35,36,37,217,218}. De los 47 en programa de seguimiento, un paciente únicamente resultó ser un falso negativo ya que la ecoendoscopia no detectó patología litiásica de la vía biliar pero, en cambio, presentó una pancreatitis aguda biliar durante el seguimiento precisando CPRE que confirmó el hallazgo de coledocolitiasis. Dicho paciente era portador de vesícula in situ con colelitiasis y la colecistectomía programada tuvo una demora de seis meses lo que pudo justificar una migración de la litiasis al interior del colédoco durante el tiempo de espera de la intervención, pudiendo interferir en los resultados. Así Lee et al³⁵, en un estudio randomizado demostraron que la ecoendoscopia evita realizar CPRE diagnóstica en el 75% de los pacientes con sospecha de coledocolitiasis, y además concluye que por seguridad debería ser la técnica de elección para evaluar coledocolitiasis antes de hacer una CPRE terapéutica. Janssen et al³⁴, en un estudio prospectivo unicéntrico demuestran que la ecoendoscopia tiene una precisión diagnóstica de patología de la vía biliar del 96%, y es capaz de seleccionar a los pacientes que requieren CPRE terapéutica. Petrov MS y Savides TJ comunicaron un análisis combinado de 4 estudios randomizados para evaluar la eficacia y seguridad de la ecoendoscopia frente a la CPRE, y concluyeron que la realización de USE antes que la CPRE evita la realización de ésta en el 67.1% de pacientes y disminuye significativamente las complicaciones inherentes a la CPRE²¹⁷. Finalmente, ANG et al.²¹⁸ evaluaron el impacto clínico de la USE en

la prevención de la CPRE en el contexto de sospecha de coledocolitiasis y la utilización de CPRE se evitó en el 30% de los casos.

Este punto es especialmente importante, ya que la CPRE es una técnica que asocia un riesgo importante de complicaciones, algunas de ellas potencialmente mortales. La tasa de morbilidad post-CPRE de nuestra serie fue del 9%, y aunque en su mayoría se trató de complicaciones leves y no hubo muertes derivadas las mismas, sí hubo dos casos de pancreatitis agudas graves que requirieron hospitalización prolongada, tratamiento médico intenso e ingreso en Unidad de Cuidados intensivos. También estos datos son comparables con las tasas de morbi-mortalidad publicadas en la literatura. Petrov et al²¹⁷, comunicaron en su análisis retrospectivo un conjunto de cuatro series de pacientes tratados con CPRE una tasa de complicaciones del 19%, significativamente superior a la de los pacientes que eran sometidos a USE previo que fue del 6,6%. Es importante destacar que todos los pacientes de alto riesgo fueron sometidos a USE y CPRE confirmándose la presencia de coledocolitiasis. Para este subgrupo de pacientes la CPRE diagnóstica es el tratamiento estándar, y en ellos la realización de USE previa no aporta ningún beneficio adicional. Los índices diagnósticos de la USE obtenidos en este trabajo corroboran nuestra hipótesis y están respaldados por numerosos estudios^{33,34,35,36,37,217,218} obtenidos en otras cohortes de pacientes, que han motivado su recomendación en guías recientes de práctica clínica². En todos ellos, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la USE oscilan entre el 90% y el 100% como en nuestro caso, con similares porcentajes para la CPRE. Además de su excelente capacidad diagnóstica, se ha visto que la USE puede presentar otros beneficios añadidos sobre CPRE, por ejemplo, detectar otras causas de obstrucción biliar aparte de patología litiásica como tumor papilar o pancreático, colangiocarcinomas, así como pancreatitis crónica. En el caso de la detección de tumores pancreáticos, ampulomas o tumores de la vía biliar, hay que tener en cuenta que la USE nos permite realizar estadiaje de este tipo de lesiones así como la punción de masas, adenopatías o incluso líquido ascítico, lo que le aporta beneficios añadidos a esta prueba^{219,220,221,222,223}.

Los resultados de este estudio además, pone en evidencia la sobreutilización del CPRE como método diagnóstico, pudiendo utilizar otras técnicas con menos riesgos asociados y menos invasivas. Impresión que coincide con los datos recogidos por varios estudios que evidencian que en pacientes con riesgo bajo e intermedio de coledocolitiasis es más eficaz y seguro realizar USE como método diagnóstico para una posible CPRE terapéutica y evitar CPREs innecesarias, minimizando los riesgos y complicaciones derivada de la misma en nuestra población en un porcentaje significativo^{34,36}.

Es importante tener en cuenta los riesgos asociados a la USE, ya que a pesar de considerarse una técnica bastante segura no está exenta de complicaciones inherentes al carácter invasivo de la misma tal y como ya hemos indicado previamente¹⁹². Es primordial seguir los consejos de la reglamentación legal y las guías de consenso publicadas en la literatura médica que indican un cumplimiento correcto en lo que respecta a informar tanto al paciente como a sus allegados y obtener la firma con el consentimiento informado del enfermo antes de someterse al procedimiento²²⁴. El análisis de nuestra serie confirma la seguridad de la USE, ya que no hemos observado ninguna complicación derivada de la misma. No obstante, es importante destacar que existen algunos factores que pueden dificultar o incluso imposibilitar la realización de la ecoendoscopia entre los que se incluyen: las estenosis pilóricas o duodenales infranqueables y la presencia de reconstrucciones quirúrgicas determinadas (especialmente la Gastrectomía total o gastroenteroanastomosis tipo Bilioth II o Y de Roux), la esfinterotomía previa, la presencia de prótesis en el interior de la vía biliar o la presencia de aire dentro de un divertículo duodenal yuxtaampular. Aunque la USE con la anatomía alterada puede ser llevada a cabo con éxito, si se sospecha la presencia de una lesión no confirmada en la ecoendoscopia, se deberá considerar la posibilidad de que esté presente y no se haya podido identificar (resultado falso negativo) debido a problemas anatómicos¹⁸⁵. En nuestro trabajo encontramos tres pacientes en los que se había realizado previamente una esfinterotomía endoscópica. De ellos, dos fueron dos verdaderos positivos (detectándose coledocolitiasis confirmada posteriormente por CPRE) y uno de ellos fue un falso positivo (la USE detectó litiasis en el

colédoco no confirmada por CPRE) por lo que el resultado pudo estar influenciado por el antecedente de la esfinterotomía. Por tanto, en todos los casos en los que la USE no se pueda o no se recomiende realizar sería aconsejable llevar a cabo una CPRM como test diagnóstico en pacientes con riesgo bajo o intermedio de coledocolitiasis¹⁵¹.

3. Comparativa de la precisión diagnóstica de coledocolitiasis de la USE respecto a la Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética

La Colangiopancreatografía por resonancia Magnética es una técnica diagnóstica no invasiva capaz de evaluar la presencia de litiasis en la vía biliar, ampliamente utilizada para el estudio de estos pacientes. Actualmente es la técnica más utilizada para detección de la coledocolitiasis, principalmente por su mayor disponibilidad en nuestro sistema sanitario y por ser menos invasiva en comparación con la USE. Los resultados de nuestro estudio muestran una mayor precisión diagnóstica de la USE frente a la CPRM. Todos los índices diagnósticos fueron superiores para la USE, aunque hay que destacar que la CPRM no se realizó a todos los pacientes de la serie, concretamente a doce: seis del grupo de riesgo alto y seis del grupo de riesgo intermedio. La ausencia en el análisis de los datos de estos pacientes ha podido sesgar en parte nuestros resultados.

Los estudios publicados hasta la fecha analizando la precisión diagnóstica de la CPRM frente a la USE ofrecen resultados controvertidos. Verma et al⁵³ y Ledro-Cano et al⁵⁴, comunicaron los resultados de dos metanálisis comparando la precisión diagnóstica de USE y CPRM. En ambos casos los resultados obtenidos sugieren que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas para la detección de coledocolitiasis. Más recientemente, De Castro et al²²⁵, han publicado un metanálisis de ocho estudios con un total 538 pacientes analizados, en el que se objetivan índices diagnósticos parejos entre USE y CPRM: Sensibilidad 93,7 vs 83,5%; Especificidad 88,5 vs 91,5%; VPP 89 vs 87,8%, VPN 96,9 vs 87,8% y Precisión diagnóstica 93,3 vs 89,7%. Sin embargo, se han comunicado diversos análisis en los que se observa que

la sensibilidad de la USE podría ser superior a la de la CPRM para la detección de las coledocolitiasis de pequeño tamaño (< 5 mm) y para la detección de barro biliar, especialmente cuando hay un ensanchamiento del colédoco distal^{55,56,226,227,228,229}. Concretamente, diferentes autores describen que la sensibilidad de la CPRM disminuye del 100% para litiasis de 1 cm a un porcentaje que oscila del 33% al 71% para litiasis de diámetro menor a 5 mm^{227,228,229}. Los resultados de nuestro estudio coinciden con estas observaciones, ya que hemos encontrado que en aquellos pacientes con litiasis de tamaño superior a 5 mm, la concordancia de CPRM y USE es total, mientras que en un porcentaje significativo de pacientes con litiasis <5mm la CPRM no fue capaz de detectarlas (27.3%). La causa de la menor capacidad de la CPRM para la identificación de litiasis <5 mm está aún en discusión. Algunos autores consideran que la mayor resolución de la USE comparada con la de la CPRM podría ser responsable de la mayor sensibilidad en pacientes con litiasis de pequeño tamaño. De hecho, la mayor sensibilidad de la USE frente a la CPRM se ha detectado fundamentalmente en estudios donde no se utilizan aparatos de resonancia magnética de alta resolución²³⁰. No obstante, sigue siendo un tema controvertido, y otros autores han comunicado resultados contradictorios, por ejemplo, los resultados de la serie de Vazquez-Sequeiros et al³⁸ sugieren que incluso utilizando equipos de alta resolución existe una proporción alta de pacientes con litiasis de pequeño tamaño (media de 4 mm; rango de 3-8 mm en este estudio) detectados por ultrasonografía endoscópica que no son detectados por CPRM convencional. En estos pacientes recomiendan la CPRE terapéutica para evitar futuras complicaciones (colangitis, pancreatitis, perforación) y esto es posible gracias a los hallazgos por USE⁵⁴. Nuestros datos, demuestran que los índices diagnósticos de la USE (sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica, VPP y VPN), son significativamente superiores en comparación con la colangiopancreatografía por resonancia magnética en el análisis global de toda la población. Al calcular los índices diagnósticos por separado entre los diferentes grupos de riesgo, únicamente la sensibilidad y el valor predictivo negativo no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas en el grupo de riesgo intermedio, lo que probablemente se deba más al pequeño tamaño de muestra

de este subgrupo, que a la igualdad real de ambos valores. Lo ideal para poder confirmar esta hipótesis sería disponer de un mayor número de pacientes.

En el grupo de riesgo intermedio el porcentaje de pacientes que evitaron la CPRE gracias a los hallazgos de la USE fue del 58% (29 de 50), mientras que la CPRM la hubiese evitado en un 38,6% (17 de 44). Además, la CPRM detectó litiasis erróneamente en un 25% (11 de 44) de los pacientes de este grupo, que hubiesen sido sometidos a CPRE de forma innecesaria, y en otros tres casos no detectó litiasis en tres pacientes (6,8%). Todo ello nos hace concluir que la USE fue capaz de evitar más CPREs innecesarias a los pacientes, así como de detectar un mayor número de litiasis de pequeño tamaño que sí se beneficiaron de la realización de CPRE terapéutica. Por tanto, en comparación con CPRM, la USE evitó mayor número de CPREs junto con sus potenciales riesgos; así como posibles complicaciones derivadas de las coledocolitiasis (pancreatitis aguda, colangitis, ingresos hospitalarios) que no hubiesen sido evitadas en caso de haberse basado la decisión del tratamiento únicamente en los hallazgos de la CPRM. Nuestros hallazgos están en línea con lo publicado previamente por otros autores. Vazquez Sequeiros et al, observaron en un análisis similar llevado a cabo en 76 pacientes de riesgo intermedio, que la USE propició un cambio significativo en la actitud terapéutica (realización de CPRE terapéutica) en el 38% de los pacientes, en los que la CPRM había descartado coledocolitiasis y contraindicado la CPRE³⁸.

4. Fortalezas, debilidades e implicaciones prácticas del estudio.

Se puede concluir por tanto, que en nuestro medio la ultrasonografía endoscópica es un método preciso para predecir la necesidad de una CPRE terapéutica en pacientes con probabilidad intermedia de coledocolitiasis, con índices de precisión diagnóstica superiores a los de la colangiopancreatografía por resonancia magnética.

La ultrasonografía endoscópica proporciona una elevada certeza para el endoscopista que realiza la técnica y previene de los riesgos derivados de una CPRE innecesaria como pancreatitis, colelitiasis o perforaciones. Sería

necesario, por tanto, implantar la ecoendoscopia como método de referencia para el diagnóstico de coledocolitiasis en pacientes con criterios de riesgo intermedio de padecerla, sustituyendo a la CPRM, salvo en casos especiales ya comentados que imposibiliten la realización de la técnica.

Las limitaciones del presente trabajo radican principalmente en que se trata de un estudio prospectivo realizado en un solo centro y el escaso tamaño de muestra de algunos grupos. No obstante, la fortaleza del mismo radica en que estos son los primeros resultados obtenidos en la práctica clínica real en nuestro medio y entorno que permiten evaluar el papel de la ecoendoscopia previa a la CPRE ante la sospecha de coledocolitiasis. Nuestros resultados están en consonancia con los publicados hasta la fecha acerca de la validez y precisión diagnóstica de la USE, y sirven de base para la planificación de un estudio multicéntrico para realizar un análisis en profundidad de la costo-efectividad de la USE como método diagnóstico en pacientes con riesgo bajo o intermedio de coledocolitiasis en nuestro medio.

Aunque el equipo para la realización de la ecoendoscopia es caro, diferentes publicaciones han determinado que es un método coste-efectivo en patologías biliopancreáticas y en el estudio de ciertas lesiones tumorales. Una evaluación prospectiva de Buscarini et al.²³¹ de 463 pacientes indicó que la sensibilidad y especificidad de detección de coledocolitiasis mediante USE fue el 98% y 99% respectivamente. Gracias a los hallazgos obtenidos por USE se evitaron estudios más invasivos en 214 pacientes (46%) y se calculó que el coste medio por persona sometida a ultrasonografía era significativamente menor que el coste medio teórico por someterse a una CPRE, poniendo en evidencia que la ultrasonografía endoscópica además de altamente precisa en el diagnóstico de la coledocolitiasis ofrece ventajas clínicas y económicas considerables.

Desafortunadamente, la USE todavía no es una técnica ampliamente disponible y es muy dependiente del operador que la ejecuta, teniendo una curva de aprendizaje muy prolongada². No obstante, en los últimos años ha aumentado la disponibilidad de la USE en nuestros hospitales y sería recomendable que se estableciera como técnica de referencia para el diagnóstico en casos de sospecha de riesgo bajo o intermedio de

coledocolitiasis. Para ello, se requeriría que un mayor número de endoscopistas aprendieran esta técnica, con el objetivo de minimizar en la medida de lo posible las complicaciones derivadas de la USE, que son las mismas que las de una exploración endoscópica estándar incluyendo eventos cardiovasculares, complicaciones derivadas de la sedación y reacciones alérgicas a medicamentos^{140,190,191,192}, como ya se ha comentado en apartados previos (ver complicaciones generales de la CPRE) .

VI. Conclusiones Finales

1. Los resultados de este estudio demuestran la elevada validez diagnóstica de la USE medida en términos de Sensibilidad, Especificidad, Precisión diagnóstica, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo.
2. Los resultados de este estudio demuestran que el algoritmo de estratificación en diferentes grupos de riesgo y la USE previa a CPRE en los grupos de riesgo bajo e intermedio permite evitar la CPRE en un elevado número de pacientes (45,1%).
3. Los resultados de este estudio demuestran que la USE posee una validez diagnóstica superior a la de la Colangio-Resonancia Magnética, y debe ser la técnica de elección para el diagnóstico de enfermedad obstructiva de la vía biliar en grupos de riesgo bajo e intermedio.
4. Los resultados de este estudio confirman que la USE es un procedimiento seguro con una tasa de complicaciones baja, muy inferior a la de la CPRE.

VII. Índice de tablas y figuras.

1. Tablas

Tabla 1	Factores predictores de riesgo de padecer coledocolitiasis y estratificación de los pacientes según el riesgo.....:	9
Tabla 2	Factores de riesgo de pancreatitis post-CPRE.....:	27
Tabla 3	Indicaciones diagnósticas de la USE.....:	40
Tabla 4	Indicaciones terapéuticas de la USE.....:	40
Tabla 5	Análisis estadístico de los datos.....:	59
Tabla 6	Características de los participantes.....:	64
Tabla 7	Diagnóstico por USE.....:	67
Tabla 8	Tamaño de litiasis biliar en función del grupo de riesgo.....:	69
Tabla 9	Verdaderos positivos, Verdaderos negativos, Falsos positivos y Falsos negativos obtenidos por la EUS, en función del grupo de riesgo.....:	73
Tabla 10	Índices de diagnóstico para la USE.....:	73
Tabla 11	Diagnóstico por CPRM en función de grupos de riesgo.....:	75
Tabla 12	Índices de diagnóstico para la Colangio-RM en la población global y en el grupo de riesgo intermedio.....:	76
Tabla 13	Resultados de EUS y CPRM en el estudio de pacientes con sospecha de coledocolitiasis en el grupo de riesgo intermedio.....:	77
Tabla 14	Diagnóstico de CPRM en función de tamaño de litiasis en USE en pacientes de riesgo intermedio.....:	78

2. Figuras

Fig.1	Estratificación de los pacientes en grupos de riesgo basados en criterios clínicos, radiológicos y radiográficos.....:	8
Fig.2	Diagrama de estratificación de pacientes y tratamiento y seguimiento en función del riesgo.....:	57
Fig.3	Síntomas y alteraciones analíticas en función de riesgo de los pacientes.....:	61
Fig.4	Hallazgos ecográficos.....:	62
Fig.5	Proporción de pacientes en régimen ambulatorio o ingresado en función del riesgo.....:	63
Fig.6	Pacientes de riesgo intermedio agrupados por factores clínico, analítico y ecográfico.....:	65
Fig.7	Presentación clínica, analítica y ecográfica en función del grupo de riesgo.....:	66
Fig.8	Hallazgos Ecoendoscopia.....:	67
Fig.9	Hallazgos de la USE en el grupo de riesgo bajo.....:	68
Fig.10	Hallazgos de la USE en el grupo de riesgo intermedio.....:	68
Fig.11	Hallazgos de la USE en el grupo de riesgo alto.....:	69
Fig.12	Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de coledocolitiasis en función del riesgo estimado.....:	71

VIII. Iconografía



Fig. 1. USE en la que se observa una vía biliar normal.

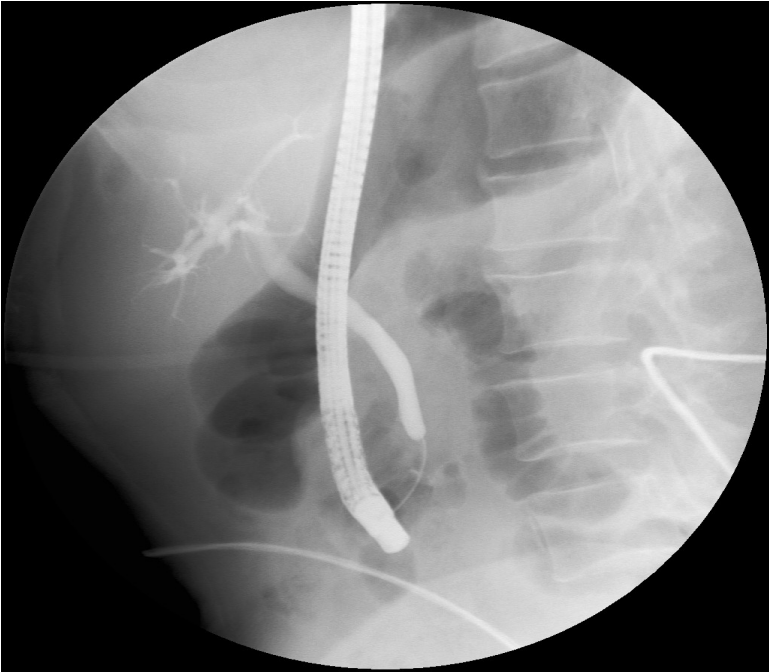


Fig. 2. CPRE en la que se aprecia una vía normal.

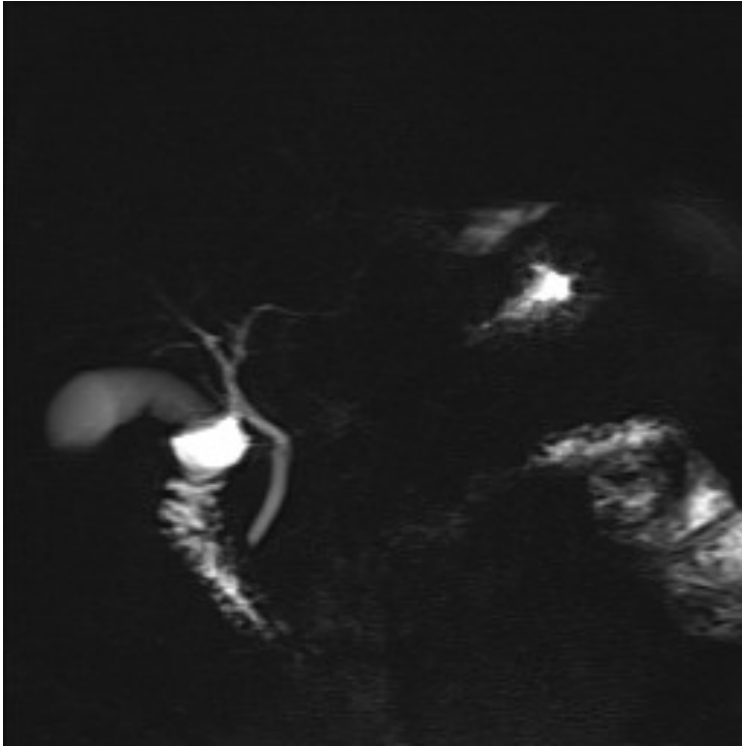


Fig. 3. Imagen por CPRM en la que se observa una vía biliar de características normales.



Fig. 4. USE en la que se observa una microlitiasis en el interior del colédoco.



Fig. 5. USE en la que se observa una coledocolitiasis única.

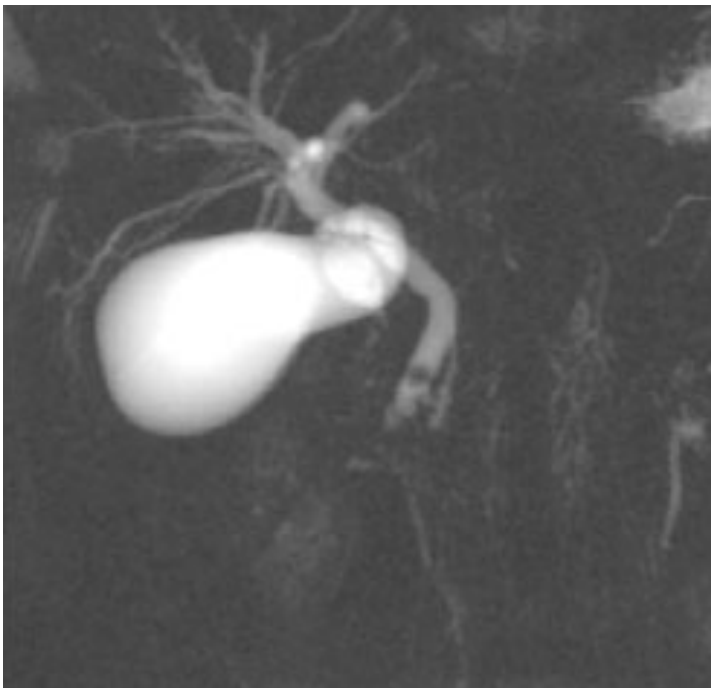


Fig. 6. CPRM en la que se aprecia una coledocolitiasis única.



Fig. 7. CPRE en la que se observa la presencia de una coledocolitiasis.

IX. Bibliografía

- ¹ Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. NIH Consens Statement 1992; 10(3):1-28.
- ² ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2010;71(1):1-9.
- ³ Okuda K. Advances in hepatobiliary ultrasonography. *Hepatology* 1981;1(6):662-72.
- ⁴ NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19(1):1-26.
- ⁵ Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48 (1):1-10.
- ⁶ Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D et al. Risk factors for complication following ERCP: results of a large scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007;39(9):793- 801.
- ⁷ Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J and Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009;70(1):80-8.
- ⁸ Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335(13):909-18.
- ⁹ 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(3):383-93.
- ¹⁰ O'Toole D and Palazzo L. Choledocholithiasis a practical approach from the endosonographer. *Endoscopy* 2006;38(Supl. 1):S23-9.
- ¹¹ Trondsen E, Edwin B, Reiertsen O, Faerden AE, Fagertun H and Rosseland AR. Prediction of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a prospective validation of a discriminant analysis function. *Arch Surg* 1998;133(2):162-6.
- ¹² Canto MI, Chak A, Stellato T and Sivak MV Jr. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 1998;47(6):439-48.

-
- ¹³ Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R and Pelletier G. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg* 1999;229(3):362-8.
- ¹⁴ Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D and Lombard M; British Society of Gastroenterology. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008;57(7):1004-21.
- ¹⁵ De Lédinghen V ,Lecesne R, Raymond JM, Gense V , Amouretti M, Drouillard J, et al. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999;49(1):26-31.
- ¹⁶ Browning JD, Sreenarasimhaiah J. Colelitiasis. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas*. 8a ed. España: Elsevier; 2008. p. 1333-358.
- ¹⁷ Moreno A, Vicente López E. Anatomía e histología del hígado y de las vías biliares. En Vilardell F, Rodés J, Malagelada JR, Pajares JM, Pérez Mota A, Moreno González E, Puig La Calle J (eds.). *Enfermedades Digestivas*. Grupo Aula Médica SA. Madrid-Barcelona, 1998: 1629-1639.
- ¹⁸ Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:981-96.
- ¹⁹ Browning JD, Sreenarasimhaiah J. Colelitiasis. En: feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas*. 8a ed. España: Elsevier; 2008. p. 1387-418.
- ²⁰ Dooley JS. Gallstones and benign biliary diseases. En: Sherlock´s diseases of the liver and biliary system. Dooley JS, Lok ASf, Burroughs AK, Heathcote EJ, editors. 12a ed. oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 257-93.
- ²¹ De Dios Vega Jf, Reyes López A, Vignote Alguacil ML. Ecografía de la vesícula y vías biliares. En: *Tratado de ultrasonografía abdominal*. Cuenca Morón B, García González M, Garre Sánchez MC, Gil Grande LA, Gómez Rodríguez RA, López Cano A, et al, editores. España: Díaz de Santos; 2011. p. 109-22.
- ²² Oría A, Álvarez J, Chiapetta L, Fontana JJ, Lovaldi M, Paladino A, et al. Risk factors for acute pancreatitis in patients with migrating gallstones. *Arch Surg*. 1989;124:1295-6.
- ²³ Frossard JL, Hadengue A, Amouyal G, Choury A, Marty o, Giostra E, et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:175-9.

-
- ²⁴ Lee SH, Hwang JH, Yang KY, Lee KH, Park YS, Park JK et al. Does endoscopic sphincterotomy reduce the recurrence rate of cholangitis in patients with cholangitis and suspected of a common bile duct stone not detected by ERCp? *Gastrointest Endosc.* 2008;67:51-7.
- ²⁵ Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E and O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg.* 2004;239:28-33.
- ²⁶ Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery (E.A.E.S.). Diagnosis and treatment of common bile duct stones (CBDS). Results of a consensus development conference. *Surg Endosc.* 1998;12:856-64.
- ²⁷ Tse F, Barkun JS and Barkun AN. The elective evaluation of patients with suspected choledocholithiasis undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:437-48.
- ²⁸ Parulekar SG. Ultrasound evaluation of common bile duct size. *Radiology* 1979; 133: 703-707
- ²⁹ Bowie JD. What is the upper limit of normal for the common bile duct on ultrasound: how much do you want it to be? *Am J Gastroenterol* 2000; 95:897-900.
- ³⁰ Perret RS, Sloop GD and Borne JA. Common bile duct measurements in an elderly population. *J Ultrasound Med* 2000; 19:727-30.
- ³¹ Kaim A, Steinke K, Frank M Enriquez R, Kirsch E, Bongartz G, et al. Diameter of the common bile duct in the elderly patient: measurement by ultrasound. *Eur Radiol* 1998; 8:1413-5.
- ³² Bachar GN, Cohen M, Belenky A, Atar E and Gideon S. Effect of aging on the adult extrahepatic bile duct: a sonographic study. *J Ultrasound Med* 2003;22:879-82.
- ³³ Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RT et al. Comparison of early endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of acute biliary pancreatitis: a prospective randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1238 – 1244.
- ³⁴ Janssen J, Halboos A and Greiner L, MD. EUS accurately predicts the need for therapeutic ERCP in patients with a low probability of biliary obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(3) : 470-6
- ³⁵ Lee YT, Chan FK, Leung WK, Chan HL, Wu JC, Yung MY et al. Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by choledocholithiasis: a randomized study. *Gastrointest Endosc* 2008;67(4):660–8.

-
- ³⁶ Karakan T, Cindoruk M, Alagozlu H, Ergun M, Dumlu S and Unal S. EUS versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2009;69:244 – 52.
- ³⁷ Polkowski M, Regula J, Tilszer A and Butruk E. Endoscopic ultrasound versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a randomized trial comparing two management strategies. *Endoscopy* 2007; 39: 296–303.
- ³⁸ Vázquez-Sequeiros E, González-Panizo Tamargo F, Boixeda-Miquel D and Milicua JM. Diagnostic accuracy and therapeutic impact of endoscopic ultrasonography in patients with intermediate suspicion of choledocholithiasis and absence of findings in magnetic resonance cholangiography. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011;103:464–71.
- ³⁹ Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG van der Heijden GJ, van Erpecum KJ and Gooszen HG. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg* 2008; 247:250-7.
- ⁴⁰ Tse F and Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5:CD009779.
- ⁴¹ Freeman ML. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1354-65.
- ⁴² 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.
- ⁴³ Einstein DM, Lapin SA, Ralls PW and Halls JM. The insensitivity of sonography in the detection of choledocholithiasis. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142:725-8.
- ⁴⁴ O'Connor HJ, Hamilton I, Ellis WR, Watters J, Lintott DJ and Axon AT, Ultrasound detection of choledocholithiasis: prospective comparison with ERCP in the postcholecystectomy patient. *Gastrointest Radiol* 1986; 11:161-4.
- ⁴⁵ Pasanen PA, Partanen KP, Pikkarainen PH, Alhava EM, Janatuinen EK and Pirinen AE. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. *Eur J Surg* 1993; 159:23-9.
- ⁴⁶ Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:450-5.

-
- ⁴⁷ Houdart R, Perniceni T, Darne B, Salmeron M, and Simon JF,. Predicting common bile duct lithiasis: determination and prospective validation of a model predicting low risk. *Am J Surg* 1995; 170:38-43.
- ⁴⁸ Urquhart P, Speer T and Gibson R. Challenging clinical paradigms of common bile duct diameter. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:378-9.
- ⁴⁹ Hunt DR. Common bile duct stones in non-dilated bile ducts? An ultrasound study. *Australas Radiol* 1996; 40:221-2.
- ⁵⁰ Prat F, Amouyal G, Amouyal P, et al. Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bile duct lithiasis. *Lancet* 1996; 347:75-79.
- ⁵¹ Tse F, Liu L, Barkun AN, Armstrong D and Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:235-44.
- ⁵² Kaltenthaler E, Vergel YB, Chilcott J Thomas S, Blakeborough T, Walters SJ et al. A systematic review and economic evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography compared with diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Health Technol Assess* 2004; 8:iii, 1-89.
- ⁵³ Verma D, Kapadia A, Eisen GM and Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:248-54.
- ⁵⁴ Ledro-Cano D. Suspected choledocholithiasis: endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangio-pancreatography? A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:1007-11.
- ⁵⁵ Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol* 2005;54(2):271-5.
- ⁵⁶ Aubé C, Delorme B, Yzet T, Burtin P, Lebigot J, Pessaux P, et al. MR cholangiopancreatography versus endoscopic sonography in suspected common bile duct lithiasis: a prospective, comparative study. *AJR* 2005;184(1):55-62.
- ⁵⁷ Machi J, Tateishi T, Oishi AJ, Furumoto NL, Oishi RH, Uchida S, et al. Laparoscopic ultrasonography versus operative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: review of the literature and a comparison with open intraoperative ultrasonography. *J Am Coll Surg* 1999; 188:360-7.

-
- ⁵⁸ Videhult P, Sandblom G and Rasmussen IC. How reliable is intraoperative cholangiography as a method for detecting common bile duct stones?: A prospective population-based study on 1171 patients. *Surg Endosc* 2009; 23:304-12.
- ⁵⁹ Massarweh NN, Devlin A, Elrod JA, Symons RG and Flum DR.. Surgeon knowledge behavior, and opinions regarding intraoperative cholangiography. *J Am Coll Surg* 2008; 207:821-30.
- ⁶⁰ MacFadyen BV. Intraoperative cholangiography: past, present, and future. *Surg Endosc* 2006; 20 Suppl 2:S436-40.
- ⁶¹ Vezakis A, Davides D, Ammori BJ, Martin IG, Larvin M and McMahon MJ. Intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000; 14:1118-22.
- ⁶² Nickkholgh A, Soltaniyekta S and Kalbasi H. Routine versus selective intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a survey of 2,130 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2006; 20:868-74.
- ⁶³ Machi J, Oishi AJ, Tajiri T, Murayama KM, Furumoto NL and Oishi RH. Routine laparoscopic ultrasound can significantly reduce the need for selective intraoperative cholangiography during cholecystectomy. *Surg Endosc* 2007; 21:270-4.
- ⁶⁴ Machi J, Johnson JO, Deziel DJ, Soper NJ, Berber E, Siperstein A et al. The routine use of laparoscopic ultrasound decreases bile duct injury: a multicenter study. *Surg Endosc* 2009; 23:384-8.
- ⁶⁵ Soto JA, Alvarez O, Múnera F, Velez SM, Valencia J and Ramírez N. Diagnosing bile duct stones: comparison of unenhanced helical CT, oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:1127-34.
- ⁶⁶ Polkowski M, Palucki J, Regula J, Tilszer A and Butruk E. Helical computed tomographic cholangiography versus endosonography for suspected bile duct stones: a prospective blinded study in non-jaundiced patients. *Gut* 1999; 45:744-9.
- ⁶⁷ Jiménez Cuenca I, del Olmo Martínez L and Pérez Homs M. Helical CT without contrast in choledocholithiasis diagnosis. *Eur Radiol* 2001; 11:197-201.
- ⁶⁸ Tseng CW, Chen CC, Chen TS, Chang FY, Lin HC, and Lee SD. Can computed tomography with coronal reconstruction improve the diagnosis of choledocholithiasis? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:1586-9.
- ⁶⁹ Young HS, Keeffe EB. Complications of gastrointestinal endoscopy. In: Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, 6th ed, WB Saunders, Philadelphia 1998. p.301.

-
- ⁷⁰ Jowell PS, Baillie J, Branch MS, Affronti J, Browning CL and Bute BP. Quantitative assessment of procedural competence. A prospective study of training in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Ann Intern Med* 1996; 125:983-9.
- ⁷¹ Huibregtse K. Complications of endoscopic sphincterotomy and their prevention. *N Engl J Med* 1996; 335:961-3.
- ⁷² Rabenstein T, Schneider HT, Nicklas M, Ruppert T, Katalinic A, Hahn EG, et al. Impact of skill and experience of the endoscopist on the outcome of endoscopic sphincterotomy techniques. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:628-36.
- ⁷³ Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, Fleischer D, Hecht GA, Loehrer PJ Sr et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:803-9.
- ⁷⁴ ASGE Standards of Practice Committee. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:1-8.
- ⁷⁵ Cotton PB. Analysis of 59 ERCP lawsuits; mainly about indications. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:378-82.
- ⁷⁶ Petrini JL Jr. Fools rush in ... *Gastrointest Endosc* 2006; 63:383-4.
- ⁷⁷ Frakes JT. The ERCP-related lawsuit: "Best avoid it!". *Gastrointest Endosc* 2006; 63:385-8.
- ⁷⁸ Trap R, Adamsen S, Hart-Hansen O and Henriksen M. Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals. *Endoscopy* 1999; 31:125-30.
- ⁷⁹ Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M and Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974; 20:148-51.
- ⁸⁰ Classen M and Demling L. Endoscopic sphincterotomy of the papilla of vater and extraction of stones from the choledochal duct (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99:496-7.
- ⁸¹ ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ikenberry SO, Anderson MA, Appalaneni V, Decker GA, Early D, et al. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:731-744.
- ⁸² Teoh AY, Cheung FK, Hu B, Pan YM, Lai LH, Chiu PW, et al. Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy alone for removal of bile duct stones. *Gastroenterology* 2013; 144:341-345.

-
- ⁸³ Liu Y, Su P, Lin Y, Lin S, Xiao K, Chen P, et al. Endoscopic sphincterotomy plus balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28:937-45.
- ⁸⁴ Cohello R, Bordas JM, Guevara MC, Liach J, Mondelo F, Ginès A et al. Mechanical lithotripsy during retrograde cholangiography in choledocholithiasis untreatable by conventional endoscopic sphincterotomy. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20:124-7.
- ⁸⁵ Chang WH, Chu CH, Wang TE, Chen MJ and Lin CC. Outcome of simple use of mechanical lithotripsy of difficult common bile duct stones. *World J Gastroenterol* 2005; 11:593-6.
- ⁸⁶ Thomas M, Howell DA, Carr-Locke D, Mel Wilcox C, Chak A, Rajiman I, et al. Mechanical lithotripsy of pancreatic and biliary stones: complications and available treatment options collected from expert centers. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1896-902.
- ⁸⁷ Stefanidis G, Viazis N, Pleskow D, Manolakopoulos S, Theocharis L, Christodoulou C et al. Large balloon dilation vs. mechanical lithotripsy for the management of large bile duct stones: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:278-85.
- ⁸⁸ Sackmann M, Holl J, Sauter GH, Pauletzki J, von Ritter C and Paumgartner G. Extracorporeal shock wave lithotripsy for clearance of bile duct stones resistant to endoscopic extraction. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:27-32.
- ⁸⁹ Ferreira LE, Topazian MD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, and Baron TH. Dietary approaches following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A survey of selected endoscopists. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2:397-403.
- ⁹⁰ Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, Esber E and Lehman GA.. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1553-7.
- ⁹¹ Ho KY, Montes H, Sossenheimer MJ, Tham TC, Ruyman F, Van Dam J et al. Features that may predict hospital admission following outpatient therapeutic ERCP. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:587-92.
- ⁹² Cotton PB. Outcomes of endoscopy procedures: struggling towards definitions. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:514-8.
- ⁹³ Petersen BT. ERCP outcomes: defining the operators, experience, and environments. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:953-8.
- ⁹⁴ ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Eloubeidi MA, Fanelli RD et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2017; 85:32–47.

-
- ⁹⁵ Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59:845-64.
- ⁹⁶ Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastro- enterol* 2007;102:1781-8.
- ⁹⁷ Romagnuolo J, Bardou M, Rahme Joseph L, Reinhold C, and Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547-57.
- ⁹⁸ Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH Taylor JR, Fehmi SM and Higgins PD. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008;57:1262-7.
- ⁹⁹ Zheng MH, Xia HH and Chen YP. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut* 2008;57:1632-3.
- ¹⁰⁰ Dai HF, Wang XW and Zhao K. Role of non steroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:11-6.
- ¹⁰¹ Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, et al. Efficacy of diclofenaco in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:1126-32.
- ¹⁰² Bang UC, Nojgaard C, Andersen PK and Matzen P. Meta-analysis: nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29: 1078-85.
- ¹⁰³ Shao LM, Chen QY, Chen MY, and Cai JT. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1-7.
- ¹⁰⁴ George S, Kulkarni AA, Stevens G Forsmark CE, and Draganov P.. Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metanalysis. *Dig Dis Sci* 2004;49:503-8.
- ¹⁰⁵ Zheng M, Bai J, Yuan B, Lin F, You J, Lu M, et al. Meta-analysis of prophylactic corticosteroid use in post-ERCP pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2008;8:6.
- ¹⁰⁶ Zheng M, Chen Y, Yang X, Li J, Zhang Y and Zeng Q. Gabexate in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2007;7:6.
- ¹⁰⁷ Bai Y, Gao J, Shi X, Zou D and Li Z. Prophylactic corticosteroids do not prevent post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology* 2008;8:504-9.

-
- ¹⁰⁸ Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Obana T, Horaguchi J et al. Can pancreatic duct stenting prevent post- ERCP pancreatitis in patients who undergo pancreatic duct guidewire placement for achieving selective biliary cannulation? A prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2010;45:1183-91.
- ¹⁰⁹ Mazaki T, Masuda H and Takayama T. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta- analysis. *Endoscopy* 2010;42:842-53.
- ¹¹⁰ Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Ceroni L, Laterza L et al. Can a wire-guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis?: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2343-50.
- ¹¹¹ Tse F, Yuan Y, Moayyedi P and Leontiadis GI. Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2013; 45: 605-618
- ¹¹² Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Halwan B, Ishioka S and Kumar A. Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2147-53.
- ¹¹³ Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI and Barkun AN. Double-guidewire technique in difficult biliary cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2017; 49(01): 15-26.
- ¹¹⁴ Verma D, Kapadia A and Adler DG. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointest Endosc* 2007;66:283-90.
- ¹¹⁵ Costa Macedo T, Maldonado R, Valente A, Palma R, Raimundo M, Liberato M et al. Hemobilia in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an unusual complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2003;35:531-3.
- ¹¹⁶ Kingsley DD, Schermer CR and Jamal MM. Rare complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: two case reports. *JLS* 2001;5:171-3.
- ¹¹⁷ McArthur KS and Mills PR. Subcapsular hepatic hematoma after ERCP. *Gastrointest Endosc* 2008;67:379-80.
- ¹¹⁸ Rustagi T and Jamidar PA. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography- related adverse events: general overview. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25:97-106.
- ¹¹⁹ Freeman ML. Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: avoidance and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003;13:775-98.

-
- ¹²⁰ Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:417-23.
- ¹²¹ Ferreira LE and Baron TH. Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2850-8.
- ¹²² ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, Eloubeidi MA, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:3–16.
- ¹²³ Veitch, AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith LA, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut* 2016; 65; 374–389.
- ¹²⁴ De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P and Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 2001;53:547-53.
- ¹²⁵ Hintze RE, Abou-Rebyeh H, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Felix R and Wiedenmann B. Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskin tumors. *Gastrointest Endosc* 2001;53:40-6.
- ¹²⁶ Pisello F, Geraci G, Modica G and Sciumè C. Cholangitis prevention in endoscopic Klatskin tumor palliation: air cholangiography technique. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:1109-14.
- ¹²⁷ Park JS, Jeong S, Lee DH, Moon JH, Lee KT, Dong SH. A Double-Layered Covered Biliary Metal Stent for the Management of Unresectable Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Feasibility Study. *Gut Liver.* 2016 Nov 15;10(6):969-974.
- ¹²⁸ Fumex F, Coumaros D, Napoleon B, Barthet M, Laugier R, Yzet T, et al. Similar performance but higher cholecystitis rate with covered biliary stents: results from a prospective multicenter evaluation. *Endoscopy* 2006;38:787-92.
- ¹²⁹ Harris A, Chan AC, Torres-Viera C, Hammett R and Carr-Locke D. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999;31:718-24.
- ¹³⁰ Bai Y, Gao F, Gao J, Zou DW and Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2009;38:126-30.

-
- ¹³¹ ASGE Standards of Practice Committee, Khashab MA, Chithadi KV, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, Eloubeidi MA, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015;81:81-89.
- ¹³² ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2012; 75:467-73.
- ¹³³ Howard TJ, Tan T, Lehman GA, Sherman S, Madura JA, Fogel E, et al. Classification and management of perforations complicating endoscopic sphincterotomy. *Surgery* 1999; 126:658-63; discussion 664-5.
- ¹³⁴ Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, Jowell PS, Branch MS, Pappas TM, et al. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy* 2002;34:293-8.
- ¹³⁵ Lai CH and Lau WY. Management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforation. *Surgeon* 2008;6:45-8.
- ¹³⁶ Mishkin D, Carpenter S, Croffie J, Chuttani R, DiSario J, Hussain N, et al. ASGE Technology Status Evaluation Report: radiographic contrast media used in ERCP. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:480-4.
- ¹³⁷ Draganov P and Cotton PB. Iodinated contrast sensitivity in ERCP. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1398-401.
- ¹³⁸ Lawrence C and Cotton PB. Gadolinium as an alternative contrast agent for therapeutic ERCP in the iodine-allergic patient. *Endoscopy* 2009; 41:564-7.
- ¹³⁹ Etzkorn KP, Diab F, Brown RD, Dodda G, Edelstein B, Bedford R, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography under general anesthesia: indications and results. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:363-7.
- ¹⁴⁰ ASGE Standard of Practice Committee, Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, Banerjee S, Dominitz JA, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;68:815-26.
- ¹⁴¹ Graber RG. Propofol in the endoscopy suite: an anesthesiologist's perspective. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:803-6.
- ¹⁴² Nelson DB, Barkun AN, Block KP, Burdick JS, Ginsberg GG, Greenwald DA, et al. Propofol use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:876-9.
- ¹⁴³ Vargo JJ, Cohen LB, Rex DK and Kwo PY. Position statement: nonanesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:1053-9.

-
- ¹⁴⁴ Dumonceau JM, Riphaus A, Aparicio JR, Beilenhoff U, Knape JT, Ortmann M et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Endoscopy* 2010; 42:960-74.
- ¹⁴⁵ Fisher L, Fisher A and Thomson A. Cardiopulmonary complications of ERCP in older patients. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:948-55.
- ¹⁴⁶ Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleischer DE and Benjamin SB. Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:421-7.
- ¹⁴⁷ Michalodimitrakis M, Christodoulou P, Tsatsakis AM, Askoxilakis I, Stiakakis I and Mouzas I. Death related to midazolam overdose during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Forensic Med Pathol* 1999; 20:93-7.
- ¹⁴⁸ Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, de Garmo P, and Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:27-34.
- ¹⁴⁹ Cheng Y, Xiong XZ, Wu SJ, Lu J, Lin YX, Cheng NS, et al. Carbon dioxide insufflation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2012; 18:5622-31.
- ¹⁵⁰ Petersen BT, Hussain N, Marine JE, Trohman RG, Carpenter S, Chuttani R et al. Endoscopy in patients with implanted electronic devices. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:561-8.
- ¹⁵¹ Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34.
- ¹⁵² Di Magno EP, Buxton JL, Regan PT, Hattery RR, Wilson DA, Suarez JR, et al. Ultrasonic endoscope. *Lancet* 1980; 1:629-31.
- ¹⁵³ Inui K, Kida M, Fujita N, Maguchi H, Yasuda K and Yamao K. Standard imaging techniques in the pancreatobiliary region using radial scanning endoscopic ultrasonography. *Digestive Endoscopy* 2004; 16(Suppl):S118-33.
- ¹⁵⁴ Chong AK, Caddy GR, Desmond PV and Chen RY. Prospective study of the clinical impact of EUS. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:406-10.

-
- ¹⁵⁵ Cubiella Fernandez J, Lancho Seco A, Echarri Piudo A, Ulla Rocha JL and Fernandez-Seara J; Sociedad Gallega de Patología Digestiva. Sedation at endoscopic units in Galicia: results of the “Sociedad Gallega de Patología digestiva” inquiry. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005 Jan; 97(1):24-37.
- ¹⁵⁶ Trummel JM, Surgenor SD, Cravero JP Gordon SR and Blike GT.. Comparison of differing sedation practice for upper endoscopic ultrasound using expert observational analysis of the procedural sedation. *J Patient Saf.* 2009 Sep;5(3):153-9
- ¹⁵⁷ Bournet B, Miguères I, Delacroix M Vigouroux D, Bornet JL, Escourrou J, et al. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years´ experience at a referral center. *Endoscopy.* 2006 Apr;38(4):349-354.
- ¹⁵⁸ Buscail L, Faure P, Bournet B, Selves J, and Escourrou J. Interventional endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. *Pancreatology* 2006,6(1-2):7-16.
- ¹⁵⁹ Mortensen MB, Fristrup C, Holm FS Pless T, Durup J, Ainsworth AP, et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information , and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2005.Feb ;37(2):146-53.
- ¹⁶⁰ Wilcox CM and Kilgore M. Cost minimization analysis comparing diagnostic strategies in unexplained pancreatitis. *Pancreas* 2009 Mar;38(2):117-121.
- ¹⁶¹ Chen VK, Arguedas MR, Kilgore ML and Eloubeidi MA. A cost-minimization analysis of alternative strategies in diagnosing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2004 Nov;99(11):2223-34.
- ¹⁶² Pompa RL and Anderson MA. The “super-endosonographer”: can we and should we do it all?. *Gastrointest Endosc.* 2007 Jun;65(7):958-9.
- ¹⁶³ Papanikolaou IS, Delicha Em, Adler A Wegener K, Pohl H, Wiedenmann B et al. Prospective, randomized comparison of mechanical and electronic radial endoscopic ultrasound systems: assessment of performance parameters and image quality. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:93-9.
- ¹⁶⁴ Sreenarasimhaiah J. Interventional endoscopic ultrasound: the next frontier in gastrointestinal endoscopy. *Am J Med Sci.*2009 Oct;338(4):319-24.
- ¹⁶⁵ ASGE Standards of Practice Committee; Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, Eloubeidi MA et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections. *Gastrointest Endosc* 2016;83:481-8.
- ¹⁶⁶ Manuel Perez-Miranda M and De la Serna-Higuera C. EUS Access to the Biliary Tree. *Current Gastroenterology Reports.* 2013, 15:349

-
- ¹⁶⁷ Wang K, Zhu J, Xing L, Wang Y, Jin Z, and Li Z. Assessment of efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2016 Jun;83(6):1218-27.
- ¹⁶⁸ Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, Tyberg A, Tombazzi CR, Ali B et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017 85(5):904-914
- ¹⁶⁹ Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak MV Jr and Chak A, et al. Wireguided intraductal US: an adjunct to ERCP in the Management of bile duct Stones. *Gastrointest Endosc* 2001;31-36.
- ¹⁷⁰ Lu J, Guo CY, Xu XF, Wang XP, and Wan R. Efficacy of intraductal ultrasonography in the diagnosis of non-opaque choledocholith. *World J Gastroenterol*. 2012;18:275-278.
- ¹⁷¹ Seicean A, Mosteanu O and Seicean R. Maximizing the endosonography: The role of contrast harmonics, elastography and confocal endomicroscopy. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 7;23(1):25-41.
- ¹⁷² Cui XW, Chang JM, Kan QC, Chiorean L, Ignee A and Dietrich CF. Endoscopic ultrasound elastography: Current status and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015 Dec 21;21(47):13212-24.
- ¹⁷³ Lariño Noia J. Latest advances in pancreatic tumors. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36 (Suppl 2):90-97.
- ¹⁷⁴ Dietrich CF. Contrast-enhanced low mechanical index endoscopic ultrasound (CELMi-EUS). *Endoscopy*. 2009;41 Suppl 2:E43-4.
- ¹⁷⁵ Hocke M, Ignee A and Dietrich CF. Advanced endosonographic diagnostic tools for discrimination of focal chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma--elastography, contrast enhanced high mechanical index (CEHMI) and low mechanical index (CELMi) endosonography in direct comparison. *Z Gastroenterol*. 2012 Feb;50(2):199-203.
- ¹⁷⁶ Saftoiu A and Gheonea DI. Tridimensional (3D) endoscopic ultrasound – pictorial review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009 Dec;18(4):501-5.
- ¹⁷⁷ Săftoiu A. State-of-the-art imaging techniques in endoscopic ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2011 Feb 14;17(6):691-6.
- ¹⁷⁸ Byrne MF and Jowell PS. Gastrointestinal Imaging: Endoscopic Ultrasound. *Gastroenterology* 2002;122:1631–48.
- ¹⁷⁹ Mekky MA and Abbas WA. Endoscopic ultrasound in gastroenterology: From diagnosis to therapeutic implications. *World J Gastroenterol* 2014; 20(24): 7801-7807

-
- ¹⁸⁰ Bhutani MS, Aveyard M and Stills HF Jr. Improved model for teaching interventional EUS. *Gastrointest Endosc* 2000; 52:400-3.
- ¹⁸¹ Bhutani MS, Wong RF and Hoffman BJ. Training facilities in gastrointestinal endoscopy: an animal model as an aid to learning endoscopic ultrasound. *Endoscopy*. 2006 Sep;38(9):932-4.
- ¹⁸² Barthet M. Endoscopic ultrasound teaching and learning. *Minerva Med*. 2007 Aug;98(4):247-51.
- ¹⁸³ Barthet M, Gasmi M, Boustiere C, Giovannini M, Grimaud JC, Berdah S, et al. EUS training in a live pig model: does it improve echo endoscope hands-on and trainee competence? *Endoscopy* 2007; 39:535-9.
- ¹⁸⁴ Lee JH and Topazian M. Pancreatic endosonography after Billroth II gastrectomy. *Endoscopy*. 2004. Nov;36(11):972-5.
- ¹⁸⁵ Wilson JA, Hoffman B, Hawes RH and Romagnuolo J. EUS in patients with surgically altered upper GI anatomy. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:947-53.
- ¹⁸⁶ Lachter J, Rubin A, Shiller M, Lavy A, Yasin K, Suissa A, et al. Linear EUS for bile duct stones. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:51-54.
- ¹⁸⁷ Kohut M, Nowakowska-Dulawa E, Marek T, Kaczor R and Nowak A. Accuracy of linear endoscopic ultrasonography in the evaluation of patients with suspected common bile duct stones. *Endoscopy*. 2002;34:299-303.
- ¹⁸⁸ Kohut M, Nowak A, Nowakowska-Dulawa E, Marek T and Kaczor R. Endosonography with linear array instead of endoscopic retrograde cholangiography as the diagnostic tool in patients with moderate suspicion of common bile duct stones. *World J Gastroenterol*. 2003;9:612-4.
- ¹⁸⁹ Bordas JM. Ecoendoscopia digestiva: aspectos técnicos y utillaje. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25(1):2-6.
- ¹⁹⁰ Lakhtakia S. Complications of diagnostic and therapeutic Endoscopic Ultrasound. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Oct;30(5):807-823.
- ¹⁹¹ Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF et al. Complications of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;55:784-93.
- ¹⁹² ASGE Standard of Practice Committee. Early DS, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Evans JA, et al. Adverse events associated with EUS and EUS with FNA *Gastrointest Endosc* 2013;77:839-843.

-
- ¹⁹³ Silvis SE, Nebel O, Rogers G, Sugawa C and Mandelstam P. Endoscopic complications Results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy Survey. *JAMA* 1976;235:928-30.
- ¹⁹⁴ Eloubeidi MA, Tamhane A, Lopes TL, Morgan DE and Cerfolio RJ.. Cervical esophageal perforations at the time of endoscopic ultrasound: a prospective evaluation of frequency, outcomes, and patient management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:53-6.
- ¹⁹⁵ Rathod VD and Maydeo A. How safe is endoscopic ultrasound? A retrospective analysis of complications encountered during diagnosis and interventional endosonography in a large individual series of 3006 patients from India [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2002;56:AB169.
- ¹⁹⁶ Das A, Sivak MV Jr and Chak A. Cervical esophageal perforation Turing EUS: a national survey. *Gastrointest Endosc* 2001;53:599-602.
- ¹⁹⁷ Wang KX, Ben QW, Jin ZD, Du YQ, Zou DW, Liao Z, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011;73:283-90.
- ¹⁹⁸ Schulze S, Møller Pedersen V and Høier-Madsen K, et al. Iatrogenic perforation of the esophagus. Causes and management. *Acta Chir Scand* 1982; 148:679-82.
- ¹⁹⁹ Pettersson G, Larsson S, Gatzinsky P and Södow G. Differentiated treatment of intrathoracic oesophageal perforations. *Scand J Thorac Card Surg* 1981; 15:321-4.
- ²⁰⁰ Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, Meyers BF, Sharma A, Govindan R, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69: 1210-7.
- ²⁰¹ Catalano MF, Van Dam J and Sivak MV Jr. Malignant esophageal strictures: staging accuracy of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1995;41:535-9.
- ²⁰² Van Dam J, Rice TW, Catalano MF, Kirby T and Sivak MV Jr. High-grade malignant stricture is predictive of esophageal tumor stage. Risks of endosonographic evaluation. *Cancer* 1993;71:2910-7.
- ²⁰³ Kallimanis GE, Gupta PK, al-Kawas FH, Tio LT, Benjamin SB, Bertagnolli ME, et al. Endoscopic ultrasound for staging esophageal cancer, with or without dilation, is clinically important and safe. *Gastrointest Endosc* 1995;41:540-6.
- ²⁰⁴ Pfau PR, Ginsberg GG, Lew RJ, Faigel DO, Smith DB and Kochman ML. Esophageal dilation for endosonographic evaluation of malignant esophageal strictures is safe and effective. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2813-5.

-
- ²⁰⁵ Wallace MB, Hawes RH, Sahai AV, Van Velse A and Hoffman BJ. Dilation of malignant esophageal stenosis to allow EUS guided fine-needle aspiration: safety and effect on patient management. *Gastrointest Endosc* 2000;51:309-13.
- ²⁰⁶ Mallery S and Van Dam J. Increased rate of complete EUS staging of patients with esophageal cancer using the nonoptical, wire-guided echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 1999;50:53-7.
- ²⁰⁷ Menzel J, Hoepffner N, Nottberg H, Schulz C, Senninger N and Domschke W. Preoperative staging of esophageal carcinoma: miniprobe sonography versus conventional endoscopic ultrasound in a prospective histopathologically verified study. *Endoscopy* 1999;31:291-7.
- ²⁰⁸ Fockens P, van Dullemen HM and Tytgat GN. Endosonography of stenotic esophageal carcinomas: preliminary experience with an ultra-thin, balloon-fitted ultrasound probe in four patients. *Gastrointest Endosc* 1994;40:226-8.
- ²⁰⁹ Chak A, Canto M, Stevens PD, Lightdale CJ, Van de Mierop F, Cooper G, et al. Clinical applications of a new through-the-scope ultrasound probe: prospective comparison with an ultrasound endoscope. *Gastrointest Endosc* 1997;45:291-5.
- ²¹⁰ Raut CP, Grau AM, Staerke GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2003;7:118-26; discussion 127-8.
- ²¹¹ ASGE Standards of Practice committee, Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. Management of anti-thrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1060-70.
- ²¹² ASGE Standards of Practice committee, Banerjee S, Shen B, Baron TH, Nelson DB, Anderson MA, Cash BD et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;67:791-8.
- ²¹³ Howden JK and Baillie J. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate pancreatitis: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53:834-6.
- ²¹⁴ 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 Jun;42(6):503-15.
- ²¹⁵ Casella G. Refining binomial confidence intervals. *Canadian Journal of Statistics* 1986;14:113-129.
- ²¹⁶ Motulsky H. In: *Intuitive biostatistics*. New York: Oxford University Press; 1995. p. 272-6

-
- ²¹⁷ Petrov MS and Savides TJ. Systematic review of endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis. *Br J Surg* 2009; 96: 967-974.
- ²¹⁸ Ang TL, Teo EK and Fock KM. Endosonography- vs. endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based strategies in the evaluation of suspected common bile duct stones in patients with normal transabdominal imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26, 1163–1170
- ²¹⁹ ASGE Standards of Practice Committee, Eloubeidi MA, Decker GA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, Evans JA, et al, The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2016;83:17–28.
- ²²⁰ Varadarajulu S and Eloubeidi MA. The role of endoscopic ultrasonography in the evaluation of pancreatico-biliary cancer. *Surg Clin North Am*. 2010;90:251–263.
- ²²¹ ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, , Decker GA, Early DS, Evans JA, et al. The role of endoscopy in the evaluation and treatment of patients with biliary neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:167–174.
- ²²² Okano N, Igarashi Y, Hara S, Takuma K, Kamata I, Kishimoto Y et al. Endosonographic preoperative evaluation for tumors of the ampulla of Vater using endoscopic ultrasonography and intraductal ultrasonography. *Clin Endosc* 2014;47:174-7.
- ²²³ ASGE Standards of Practice Committee; Chathadi KV, Khashab MA, Acosta RD, Chandrasekhara V, Eloubeidi MA, Faulx AL et al. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. *Gastrointest Endosc* 2015;82:773-81.
- ²²⁴ ASGE Standards of Practice Committee, Wani S, Wallace MB, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Kochman ML et al. Quality indicators for EUS. *Gastrointest Endosc* 2015;81:67-80.
- ²²⁵ De Castro VL, Moura EG, Chaves DM, Bernardo WM, Matuguma SE and Artifon EL. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography in suspected choledocholithiasis: A systematic review. *Endosc Ultrasound*. 2016 Mar-Apr;5(2):118-28
- ²²⁶ Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *Gastrointest Endosc* 1997;45 (2):143-6.
- ²²⁷ Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Rocher L, Fritsch J, et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999;44(11):118-22.

²²⁸ Sugiyama M, Atomi Y, Hachiya J. Magnetic resonance cholangio- graphy using half-Fourier acquisition for diagnosing choledocholithiasis. *Am J Gastroenterol* 1998;93(10):1886-90.

²²⁹ Boraschi P, Neri E, Braccini G, Gigoni R, Caramella D, Perri G, et al. Choledocholithiasis: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreato- graphy. Three-year experience. *Magn Reson Imaging* 1999; 17(9):1245- 53.

²³⁰ McMahon CJ. The relative roles of magnetic resonance cholangiopan- creatography (MRCP) and endoscopic ultrasound in diagnosis of com- mon bile duct calculi: a critically appraised topic. *Abdom Imaging* 2008;33(1):6-9.

²³¹ Buscarini E, Tansini P, Vallisa D, Zambelli A, and Buscarini L. EUS for suspected choledocholithiasis: do benefits outweigh costs? A prospective, controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2003 Apr;57(4):510-8.