



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

# PANCREATITIS AGUDA POST – COLANGIOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA. FACTORES PROTECTORES Y DE RIESGO. PAPEL DE LAS ESTATINAS

---

Emma Martínez Moneo

Bilbao, 2023

Director: D. Luis Castaños

Codirector: D. Enrique de Madaria

# AGRADECIMIENTOS



A todas las personas que han contribuido en la realización no sólo de este trabajo, sino que también me han ayudado en el aprendizaje de la investigación y en la pasión que siento hoy en día por ella, no quisiera dejarme a nadie, así que GRACIAS.

Gracias al Dr. Moretó, mi primer “jefe”, que, pese a nuestras diferencias en el modo de hacer, fue el “culpable” de que me iniciara en la investigación, siempre fue un apoyo y he de reconocer que, aunque ya no esté y sólo trabajáramos unos años juntos, ha sido y será mi punto de partida. Marije, fue un auténtico placer tenerte como jefa, creíste en nosotras y potenciaste la clínica e investigación en el área bilio – pancreática de nuestro hospital. Javi, que decir, gracias a ti y a tus consejos en aquella tarde de prolongación, siendo yo R3, hiciste que “abandonara” el camino de la hepatología y buscara mi hueco en el páncreas, nunca lo olvidaré. Sin vosotros, nada de esto hubiera sido posible. GRACIAS

Cristina y Nerea, siempre habéis estado a mi lado, Inés que te has sumado a nosotras en los últimos meses, ¿qué haría sin vosotras?, el “equipo bilio – páncreas”, sois las mejores, hacéis que todo esto se pueda llevar a cabo, siempre sacando el trabajo con una sonrisa y mostrando vuestro apoyo en todo, sin ninguna duda, sino os hubiera tenido a mi lado, este trabajo nunca hubiera visto la luz. GRACIAS

Karina, Ana Belén, Judith, Ainara, Silvia, Enrique y Guillermo, compañeros y amigos de otros centros hospitalarios que habéis ayudado a la realización de este trabajo de manera desinteresada. GRACIAS

Iñaki, Ángel, César, mis endoscopistas de referencia, vuestras son las exploraciones que han servido de base para la realización de este trabajo. GRACIAS por vuestro buen hacer, vuestro apoyo y vuestra comprensión para favorecer la investigación, algo que en nuestro día a día no resulta nada fácil.

Joserra, siempre has estado al lado para escuchar y aportar consejos y sabiduría. GRACIAS. Olga, supiste transmitirme tu ilusión por la investigación y por querer cambiar las cosas, tener a una persona con tu perfil investigador en nuestro servicio me ha servido de referencia y ha sido como un faro en los momentos difíciles. GRACIAS. A mis compañeras de residencia, Laura, Pilar, Raquel, Laura Buendía, siempre habéis sido un

apoyo y un pilar de referencia tanto en los momentos buenos como en los malos. GRACIAS. En definitiva, al resto de compañeros, mayores y pequeños, sin dejarme a nadie, que en mayor o menor medida habéis contribuido en el desarrollo de este trabajo, siempre favoreciendo un ambiente de trabajo excepcional pese a la enorme carga asistencial que tenemos. GRACIAS.

No me olvido de las “secres”, Marisol y Elisa y en los últimos años Lidia, piezas fundamentales del Servicio, sin las cuales nada funcionaría, compañeras de confesiones y “chascarrillos” que entre informe e informe hacíais más amenas las mañanas. Todo hacéis que sea más fácil. GRACIAS. Al personal de enfermería, Soco, Charo, Jone, Irene, Mikel..., que me habéis acompañado durante todos estos años, siempre apoyándome en todo y facilitándome el trabajo. GRACIAS.

A mis directores de tesis, Luis Castaños y Enrique de Madaria que me habéis ayudado en la elaboración de este trabajo. Enrique, que decir, eres mi mentor, GRACIAS por confiar en mí y GRACIAS por darme la oportunidad de investigar a tu lado, darme todas las facilidades para que este trabajo llegue a buen puerto y darme la posibilidad de aprender de ti. Ha sido para mí un gran honor.

A mis padres, sin los cuales nunca hubiera llegado hasta aquí, siempre me habéis apoyado en todo, pese a lo que suponía para vosotros que vuestra “pequeña” se marchara de casa. GRACIAS. A mis tíos, Javi y Agustín que sois parte fundamental de mi vida y que me siempre habéis estado a mi lado. GRACIAS. A mis abuelos, que estéis donde estéis espero que estéis orgullosa de la nieta que habéis tenido. GRACIAS.

Y por supuesto a ti...Galder, pilar fundamental de mi vida, estímulo constante e inspirador y roca a la que abrazarme en los momentos difíciles, simplemente GRACIAS por ser quien y como eres y estar a mi lado. Y a vosotros, pequeños, Alain y Luken, que quizás en estos momentos no entenderéis nada de esto, pero habéis sido parte fundamental del desarrollo de este trabajo, sois todo en mi vida. Os quiero familia. GRACIAS

# I.ABREVIATURAS



**AEG:** Asociación Española de Gastroenterología

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y de productos sanitarios

**AESPANC:** Asociación Española de Pancreatología

**AINEs:** Antiinflamatorios no esteroideos

**CA:** Clasificación de Atlanta

**CEIC:** Comité ético de investigación clínica de Euskadi

**CPRE:** Colangiografía retrógrada endoscópica

**DBC:** Clasificación basada en determinantes

**EPA – OD:** Estudio postautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo

**ESGE:** *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*

**FO:** Fallo orgánico

**FR:** *French*

**HDL:** Lipoproteínas de alta intensidad

**HMG – CoA:** hidroximetilglutaril (HMG) CoA reductasa

**IC:** Intervalo de confianza

**LDL:** Lipoproteínas de baja densidad

**OR:** *Odds Ratio*

**PA:** Pancreatitis aguda



**PAPC:** Pancreatitis aguda post colangiografía retrógrada endoscópica

**RAC:** Clasificación revisada de Atlanta

**RMN:** Resonancia magnética

**SDO:** Sospecha disfunción esfínter de Oddi

**SRIS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

**TAC:** Tomografía axial computerizada

**VLDL:** Lipoproteínas de muy baja densidad

## II.ÍNDICE



<b><u>1. INTRODUCCIÓN:</u></b> .....	17
<b><u>1.1 El páncreas:</u></b> .....	17
<b><u>1.2 Pancreatitis aguda:</u></b> .....	19
<b>1.2.1 Definición:</b> .....	19
<b>1.2.2 Perspectiva histórica:</b> .....	19
<b>1.2.3 Fisiopatología:</b> .....	20
<b>1.2.4 Epidemiología:</b> .....	21
<b>1.2.5 Etiología:</b> .....	22
<b>1.2.6 Diagnóstico:</b> .....	24
1.2.6.1 Signos y síntomas:.....	24
1.2.6.2 Parámetros de laboratorio:.....	25
1.2.6.3 Pruebas de imagen:.....	26
<b>1.2.7 Historia natural de la pancreatitis aguda y pronóstico</b> .....	27
1.2.7.1 Tipos de pancreatitis aguda: .....	27
1.2.7.2 Clasificación de gravedad:.....	28
1.2.7.3 Pronóstico: .....	29
<b>1.2.8 Tratamiento:</b> .....	30
1.2.8.1 Fluidoterapia .....	31
1.2.8.2 Analgesia: .....	33
1.2.8.3 Dieta: .....	33
1.2.8.4 Tratamiento de las complicaciones locales de la pancreatitis aguda.....	34
<b><u>1.3 Colangiografía retrógrada endoscópica</u></b> .....	36

<b>1.3.1 Perspectiva histórica:</b> .....	36
<b>1.3.2 Introducción:</b> .....	36
1.3.2.1 Características del duodenoscopio .....	37
1.3.2.2 Posición y preparación del paciente .....	38
<b>1.3.3 Indicaciones de colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE):</b> .....	39
<b>1.3.4 Técnica de CPRE:</b> .....	39
1.3.4.1 Canulación:.....	40
1.3.4.2 Esfinterotomía:.....	41
1.3.4.2.1 <i>Esfinterotomía biliar:</i> .....	41
1.3.4.2.2 <i>Esfinterotomía con precorte:</i> .....	42
1.3.4.2.3 <i>Esfinterotomía pancreática:</i> .....	43
<b>1.3.5 Complicaciones de la CPRE:</b> .....	43
<b><u>1.4 Pancreatitis aguda post colangiografía retrógrada endoscópica (PAPC):</u></b> .....	45
<b>1.4.1 Introducción:</b> .....	45
<b>1.4.2 Mecanismos patogénicos de PAPC:</b> .....	45
<b>1.4.3 Factores de riesgo de PAPC:</b> .....	46
<b>1.4.3 Profilaxis de PAPC</b> .....	48
1.4.3.1 Adecuada selección del paciente:.....	48
1.4.3.2 Farmaco prevención: .....	48
1.4.3.3 Técnicas endoscópicas: .....	50
<b><u>1.5 Estatinas.</u></b> .....	51
<b>1.5.1 Perspectiva histórica:</b> .....	51

1.5.2 Indicaciones terapéuticas: .....	52
1.5.3 Mecanismos de acción:.....	53
1.5.3.1. Efecto hipolipemiante:.....	53
1.5.3.2 Efecto antiinflamatorio: .....	54
1.5.4 Efectos secundarios: .....	55
<b><u>1.6 Pancreatitis aguda y consumo de estatinas:</u></b> .....	56
<b>2. <u>HIPÓTESIS:</u></b> .....	60
<b>3. <u>OBJETIVOS:</u></b> .....	65
3.1 Objetivo principal: .....	65
3.2 Objetivos secundarios: .....	65
<b>4. <u>MATERIAL Y MÉTODOS:</u></b> .....	67
<b><u>4.1 Diseño del estudio:</u></b> .....	67
4.1.1 Consideraciones éticas:.....	67
<b><u>4.2 Población de estudio:</u></b> .....	69
<b><u>4.3 Tamaño muestral:</u></b> .....	70
<b><u>4.4 Evaluación de exposición:</u></b> .....	70
<b><u>4.5 Realización de CPRE:</u></b> .....	71
<b><u>4.6 Evaluación de desarrollo de PA:</u></b> .....	71
<b><u>4.7 Análisis de datos:</u></b> .....	73
<b>5. <u>RESULTADOS:</u></b> .....	77
<b>6. <u>DISCUSIÓN:</u></b> .....	87
<b>7. <u>CONCLUSIÓN:</u></b> .....	95

<b>8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	99
<b>9. <u>ARTÍCULO PUBLICADO</u></b> .....	115
<b>10. <u>ANEXOS</u></b> .....	121
<b>10.1 <u>Anexo 1</u></b> .....	123
<b>10.2 <u>Anexo 2</u></b> .....	125
<b>10.3 <u>Anexo 3</u></b> .....	126

# III.ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS





## II. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS:

Tabla 1. Etiología de la pancreatitis aguda.....	23
Tabla 2. Tipos de colecciones en pancreatitis aguda .....	28
Tabla 3. Diferencias entre las distintas clasificaciones de gravedad de pancreatitis aguda .....	29
Tabla 4. Objetivos para valoración de respuesta a fluidoterapia. ....	33
Figura 1. Duodenoscopio.....	37
Tabla 5. Indicaciones de realización de colangiografía retrógrada endoscópica...	39
Tabla 6. Factores de riesgo de la pancreatitis aguda post-colangiografía retrógrada endoscópica.....	47
Figura 2. Inhibición síntesis de isoprenoides. Vía mevalonato.....	55
Tabla 7. Factores de riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda post - colangiografía retrógrada endoscópica .....	74
Figura 3. Pacientes incluidos.....	77
Fugra 4. Indicaciones de colangiografía retrógrada endoscópica.....	77
Tabla 8. Características basales y del procedimiento según el consumo de estatinas.....	79
Tabla 9. Análisis univariante del consumo de estatinas y posibles factores de confusión en el desarrollo de pancreatitis aguda post – colangiografía retrógrada endoscópica.....	81
Tabla 10. Análisis multivariante del consumo de estatinas y posibles factores de confusión en el desarrollo de pancreatitis aguda post – colangiografía retrógrada endoscópica.....	82

Tabla 11. Relación entre el consumo de estatinas y gravedad de la pancreatitis  
aguda post – colangiografía retrógrada endoscópica. .... 84

# 1.INTRODUCCIÓN



## **1. INTRODUCCIÓN:**

### **1.1 El páncreas:**

El páncreas es un órgano situado en el retroperitoneo a nivel de la segunda vértebra lumbar. Sus principales funciones son endocrinas y exocrinas, siendo la principal fuente de enzimas digestivas.

Las primeras observaciones sobre el páncreas fueron probablemente realizadas por los rabinos en el *Talmud de Babilonia*, quienes se refirieron al páncreas como “un dedo del hígado”(1)(2). El páncreas desde el principio fue considerado como un órgano inusual dado que carecía de cartílago y de hueso, siendo esta observación la que dio lugar a su nombre por parte de *Rufos de Éfeso* (100 d.C.): páncreas (del griego *pan*: todo + *kreas*: carne) (3, 4).

A pesar del conocimiento de la existencia del páncreas, se realizaron pocos esfuerzos en tratar de comprender cuál era el papel que desempeñaba en el organismo. No fue hasta finales del siglo XVII cuando *Franciscus de le Boe Sylvius* (1614 - 1672) propuso que el fenómeno de la digestión contaba con una primera fase que se iniciaba en la boca y en el estómago, y de una segunda fase en la que se involucraba el páncreas (5). A partir de aquí, se inició un incremento en el interés del estudio de la fisiología pancreática.

Anatómicamente el páncreas se divide en cuatro partes: cabeza de páncreas, proceso uncinado, cuerpo y cola. A nivel fisiológico el páncreas tiene dos partes bien diferenciadas, aunque entremezcladas entre sí, se trata del páncreas exocrino y del páncreas endocrino.

El páncreas exocrino está básicamente compuesto por dos tipos celulares diferentes: las células pancreáticas acinares y por otro las células pancreáticas ductales (6).

La función de las células pancreáticas acinares es liberar enzimas digestivas inactivas (proenzimas – zimógenos). El hecho de que estas proenzimas estén inactivas protege al páncreas de un fenómeno de autodigestión. Dentro de las proenzimas liberadas por las células acinares se encuentra el tripsinógeno, que al llegar a la luz duodenal mediante la acción de una enteroquinasa se transforma en su forma activa denominada tripsina (7). La tripsina, a su vez, activa otras moléculas de tripsinógeno, así como a otras proenzimas en una reacción en cadena.

Las células pancreáticas ductales son las encargadas de secretar agua y bicarbonato cuya misión será la de vehiculizar las proenzimas hasta el duodeno y neutralizar el ácido gástrico.

Tanto la secreción acinar como ductal están controladas por un complejo mecanismo a nivel neurológico (nervio vago) y endocrino (colecistoquinina y secretina).

El páncreas endocrino está formado por las células que se encuentran en los islotes de Langerhans entremezcladas a lo largo de todo el tejido pancreático exocrino. Las dos principales hormonas liberadas por el páncreas endocrino son la insulina y el glucagón. La insulina interactúa con las células acinares de forma que también regula la secreción enzimática exocrina (8).

## **1.2 Pancreatitis aguda:**

### **1.2.1 Definición:**

Se define la pancreatitis aguda (PA) como la enfermedad producida por la inflamación aguda del páncreas.

### **1.2.2 Perspectiva histórica:**

La primera descripción clínica de una PA se cree que fue publicada en 1652 por el anatomopatólogo *Nichoaloes Tulp* (1593 – 1674) (5). En ella se hace referencia al caso de una mujer que fallece como consecuencia de una enfermedad caracterizada por intensa fiebre y distrés; en la autopsia se evidenció que el páncreas se encontraba inflamado, con contenido purulento y moco. Durante ese siglo y el siguiente se sucedieron publicaciones en las que se describían en las autopsias necrosis pancreática en pacientes fallecidos tras un intenso dolor en hemiabdomen superior.

En 1882, *Karl von Rokitansky* estableció por primera vez la PA hemorrágica como entidad propia (9). Posteriormente en 1889, *Reginald Herber Fitz* describió los signos y síntomas de la PA así como sus diferentes etapas en un artículo que publicó en la revista *Boston Medical and Surgical Journal* (embrión de la actual *New England Journal of Medicine*) (10).

A partir de entonces, en las siguientes décadas, se fueron realizando avances, tanto a nivel de investigación básica como clínica, que han permitido llegar al conocimiento que tenemos en la actualidad sobre la PA, que iremos



abordando a continuación: fisiopatología, epidemiología, etiología, diagnóstico y tratamiento.

### **1.2.3 Fisiopatología:**

El desencadenante inicial de la PA es el daño acinar celular. En la primera fase de la PA, independientemente de la etiología, se produce una alteración en la señal de calcio, existiendo un pico de concentración de calcio en el interior del citosol. Ésta alteración del calcio va a producir una desestabilización de los gránulos de zimógeno, que se encuentran en el interior de la célula acinar, produciendo la activación intracelular del tripsinógeno en tripsina. El daño acinar se relaciona con la activación de factores de transcripción tales como factor nuclear kappa B, que a su vez induce la secreción de moléculas proinflamatorias tales como citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión. Estas sustancias reclutarán células inmunes hacia el tejido dañado: neutrófilos, monocitos y otras células que infiltrarán el páncreas y favorecerán la inflamación. Asimismo, estas citocinas proinflamatorias contribuirán a la toxicidad sistémica (11).

Otro de los mecanismos relevantes en la patogénesis de la PA parece ser el bloqueo de la autofagia. La autofagia se define como aquel mecanismo mediante el cual los materiales citoplasmáticos son liberados al lisosoma y son autodigeridos por las hidrolasas lisosomales (12). El daño inicial producido en la célula acinar parece que bloquea el proceso de la autofagia, favoreciendo la activación del tripsinógeno con la consiguiente muerte celular y aumento de la inflamación

subyacente. A día de hoy se necesita una mayor investigación para saber qué relación existe entre la PA y la autofagia.

Por otro lado, la activación del tripsinógeno transformándose en tripsina va a favorecer la activación intracelular de otras proenzimas, dando lugar a una reacción en cascada que culminará con una disfunción mitocondrial, necrosis celular y autodigestión del páncreas (13).

#### **1.2.4 Epidemiología:**

La pancreatitis aguda (PA) representa la tercera causa de ingreso por patología digestiva (14), representando por lo tanto un importante peso en la carga asistencial de los sistemas sanitarios.

La incidencia varía dependiendo de la región analizada, aproximadamente se calcula que la incidencia anual es de 13 – 45 casos por cada 100.000 habitantes, si bien se está observando que en los últimos años esta incidencia va en aumento, probablemente por varios factores como un mayor diagnóstico, y a un aumento de factores de riesgo, como el consumo de alcohol y la obesidad (ésta relacionada con litiasis vesicular) (15).

Por lo general, la incidencia de PA se ve incrementada con la edad. En la mayoría de los estudios, la incidencia aumenta rápidamente a partir de los 40 años (a raíz de una etiología alcohólica), manteniéndose más o menos en una línea constante hasta los 60 años, donde vuelve a aumentar de manera muy marcada (a costa de la etiología litiásica, ver más adelante), siendo la edad más frecuente de

padecer una PA la sexta década de la vida. Atendiendo a la distribución por sexos parece que existe una incidencia similar tanto en hombres como en mujeres, o quizás levemente inclinada hacia los varones (7, 16). Si atendemos a la etiología y valoramos la edad de los pacientes y el sexo, se observa que aproximadamente entre los 25 – 44 años existe un pico de PA de etiología alcohólica, similar para ambos sexos, y que a partir de la sexta década el predominio de la PA de etiología biliar es prácticamente total. (16)

A nivel de España, según los datos provenientes de un estudio multicéntrico realizado a nivel nacional con más de 1600 pacientes incluidos, la edad media de los pacientes era de 66 años, siendo un 53.8% varones (17).

#### **1.2.5 Etiología:**

Las dos principales causas de PA son la etiología biliar y la etiología alcohólica, siendo otras etiologías tales como la secundaria a hipertrigliceridemia o la iatrogénica (tras la realización colangiografía retrógrada endoscópica – CPRE), menos frecuentes, pero no por ello menos relevantes en lo que a pronóstico y gravedad se refiere. En la tabla 1 se detallan las principales causas de PA, así como sus respectivas frecuencias (18, 19).

Tabla 1. Etiología de la PA.

Causas frecuentes	
Litiasis biliar	40%
Alcohol	30%
Hipertrigliceridemia	2 – 5%
Post-CPRE	5 – 10%
Causa genética (variantes patológicas de <i>PRSS-1</i> , <i>CFTR</i> , <i>SPINK- 1</i> y <i>CTRC</i> )	<10%
Fármacos (Azatioprina, 6 -mercaptipurina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclinas, ácido valproico, medicación VIH positivo, 5 – aminosalicilato)	< 5%
Causas infrecuentes	
Autoinmune	< 1%
Traumatismo abdominal	< 1%
Infecciones (Citomegalovirus, Epstein Barr, parásitos)	< 1%
Post- cirugía abdominal ( <i>by pass</i> coronario)	5 – 10%
Hipercalcemia	< 1%
Otros: trasplante renal, diálisis peritoneal, hemodiálisis, vasculitis	< 1%

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, *PRSS-1*: Gen del tripsinógeno catiónico, *CFTR*: *Cystic fibrosis transmembrane regulator gen*, *SPINK-1*: *Serine protease inhibitor Kazal type 1 gene*, *CTRC*: *Chymotrypsin C gene*.

A nivel europeo, se puede observar que, en los países del Este y el Norte de Europa, existe una mayor proporción de PA de etiología alcohólica en comparación con los países del Sur de Europa. En el Sur de Europa predomina la PA de etiología biliar en detrimento de la de etiología alcohólica (16).

En España, la etiología más frecuente en el estudio multicéntrico ya comentado fue la litiasica 59.5% seguida de la etiología alcohólica (15.2%), la idiopática (14.2%) y otras (11.2%) (17).

### **1.2.6 Diagnóstico:**

El diagnóstico de PA requiere la presencia de al menos dos de los tres siguientes criterios según la clasificación modificada de Atlanta (20): dolor abdominal característico, elevación de enzimas pancreáticas en sangre (mayor a tres veces su valor superior de la normalidad), y/o prueba de imagen compatible con PA.

#### **1.2.6.1 Signos y síntomas:**

La gran mayoría de los pacientes con diagnóstico de PA refieren dolor abdominal epigástrico, de inicio súbito, que se irradia a ambos flancos, de manera continua y frecuentemente asociado a náuseas y vómitos. Sin embargo, a veces el establecer un diagnóstico correcto puede representar todo un desafío dado que la PA puede ir acompañada de otros signos y síntomas tales como:

- Ictericia, normalmente va asociada a la presencia de coledocolitiasis, pero que en el contexto de una PA puede aparecer justificada por la presencia de una marcada inflamación, edema o colección a nivel de la cabeza del páncreas que comprima la vía biliar.
- Fiebre que sobre todo si va a unido a ictericia normalmente indica la presencia de colangitis. Sin embargo, en ocasiones nos podemos encontrar con la presencia de fiebre “estéril” en el contexto de una inflamación importante. Resulta muy raro que la fiebre en las fases precoces de la enfermedad sea debida a una infección de las colecciones o la necrosis pancreática.

- Íleo paralítico como consecuencia de la inflamación y/o isquemia intestinal.
- Alteración del nivel de conciencia: alucinaciones (encefalopatía pancreática), o simplemente deterioro de conciencia secundario al desarrollo de fallo orgánico.
- Alteraciones cutáneas: son muy raras: signo de Cullen: Equimosis periumbilical, signo de Grey Turner: Equimosis en los flancos, signo de Fox: Equimosis en el ligamento inguinal y signo de Bryant: equimosis escrotal. En ocasiones también se observa la aparición de nódulos subcutáneos debido a la digestión de la grasa subcutánea producida por la lipasa circulante: paniculitis pancreática. Todos estos signos cutáneos van asociados a un peor pronóstico.

#### 1.2.6.2 Parámetros de laboratorio:

En la gran mayoría de los pacientes con PA se va a producir una elevación de amilasa y lipasa más de 3 veces el límite superior de la normalidad. A mayor elevación de las mismas, mayor especificidad en el diagnóstico de PA. La amilasa se produce fundamentalmente en el páncreas y en las glándulas salivares y es aclarada por el sistema reticuloendotelial (75%) y los riñones (25%), mientras que el páncreas es la mayor fuente de lipasa del organismo en adultos (6).

La amilasa comienza a elevarse en sangre aproximadamente a las 2 – 12 horas del inicio de la PA siendo uno de los marcadores más precoces, alcanzando

su pico máximo a las 12 – 72 horas y finalmente se normaliza a los 5 días. La lipasa comienza a elevarse aproximadamente a las 4 – 8 horas, presentando el pico a las 24 horas y normalizándose más tardíamente que la amilasa, siendo aproximadamente a los 8-14 días (21).

No debemos olvidar que existen otras causas de elevación de amilasa/lipasa en sangre, por lo que su diagnóstico diferencial resulta fundamental, dado que la mayoría van a requerir de un tratamiento específico:

- Asociadas a dolor abdominal: colecistitis aguda, colangitis, isquemia mesentérica aguda, perforación abdominal, patología ginecológica (torsión ovárica, quiste ovario complicado), gastroenteritis aguda, cetoacidosis diabética, enfermedades vasculares.
- Sin dolor abdominal: Patología de las glándulas salivares, cáncer de páncreas, hepatitis, cirrosis, alcoholismo, fracaso renal, macroamilasemia, fármacos, fibrosis quística, enfermedad celiaca (6).

#### 1.2.6.3 Pruebas de imagen:

La tomografía axial computerizada (TAC) es la mejor prueba diagnóstica de PA seguida de la Resonancia magnética (RMN), sin embargo, en muchas de las PA no es necesario la realización de estas pruebas complementarias; es más, su realización debe ser reservada tan solo para aquellos pacientes en los que puedan aportar información complementaria (síntomas atípicos, diagnóstico diferencial,

evolución tórpida del paciente). La ecografía abdominal puede ser de gran utilidad en el diagnóstico etiológico (sobre todo en patología biliar).

Se pueden tener criterios de PA sin presentar alteración en las pruebas de imagen.

### **1.2.7 Historia natural de la PA y pronóstico**

#### **1.2.7.1 Tipos de pancreatitis aguda:**

Dentro de la PA podemos encontrarnos dos tipos: PA edematosa o intersticial y la PA necrosante (20).

La PA edematosa o intersticial es la más frecuente y normalmente presenta un curso evolutivo leve. Consiste en un edema generalizado o en ocasiones focal de la glándula pancreática. En las pruebas de imagen el parénquima pancreático se realza de forma más o menos homogénea, pudiendo estar la grasa peripancreática también afectada, pero sin presencia de necrosis. Pueden existir o no láminas o colecciones de líquido peripancreático. Las colecciones asociadas a la PA edematosa se definen en la tabla 2.

La PA necrosante, por el contrario, es menos frecuente (17% de las PA) y en ella se produce una necrosis del parénquima pancreático y/o peripancreático. En las pruebas de imagen se puede observar o bien una ausencia de captación de contraste por parte del parénquima pancreático de mayor o menor extensión y/o una colección líquida heterogénea a nivel de grasa peripancreática (17). La historia natural de la pancreatitis necrosante se determina básicamente por el tamaño de



la colección necrótica y los síntomas que produce (dolor, compresión de estructuras locales como tubo digestivo o venas peripancreáticas) y la presencia o no de infección. Si la colección necrótica persiste más de 4 semanas se denomina colección necrótica encapsulada. (Tabla 2). Por esas potenciales complicaciones y por una mayor tendencia al desarrollo de fallo orgánico, ya sea estéril (en primera fase de la enfermedad) o tardía (asociado a sepsis), la PA necrosante se asocia a una mayor morbimortalidad.

Tabla 2. Tipos de colecciones en pancreatitis aguda

	Colecciones líquidas (propias de PA edematosa o intersticial)	Colecciones necróticas (propias de la PA necrosante)
Primeras 4 semanas	Colección aguda líquida (peri) pancreática	Colección necrótica aguda
A partir 4ª semana	Pseudoquiste	Colección necrótica encapsulada

#### 1.2.7.2 Clasificación de gravedad:

Aunque hubo intentos previos, el primer gran consenso de clasificación de PA que fue aceptado y usado en práctica clínica habitual fue la clasificación de Atlanta (CA) publicada en 1993 (22). Posteriormente en 2012 y 2013 fueron publicadas dos nuevas clasificaciones: la clasificación basada en determinantes (DBC) (23) y la clasificación revisada de Atlanta (RAC) (20). En ambas clasificaciones se procede a estratificar las PA en leve, moderada, grave y crítica (DBC) y en leve, moderada y grave (RAC), atendiendo a la presencia o no de fallo orgánico y/o de complicaciones locales. En la Tabla 3 se pueden ver las diferencias entre las distintas clasificaciones. Tanto la DBC como la RAC son clasificaciones validadas y

utilizadas en la práctica clínica habitual en el estadiaje de la gravedad de las diferentes PA (17).

Tabla 3. Diferencias entre las distintas clasificaciones de gravedad de PA.

	CA	RAC	DBC
Leve	No FO ni complicación local	No FO ni complicación local o sistémica	No necrosis (peri) pancreática ni FO
Moderadamente grave		FO transitorio (<48h) y/o complicación local o sistémica sin FO persistente	Necrosis (peri) pancreática estéril y/o FO transitorio (<48h)
Grave	Complicaciones locales y/o FO	FO persistente (>48h)	Necrosis (peri) pancreática infectada o FO persistente
Crítica			Necrosis (peri) pancreática infectada y FO persistente

CA: Clasificación de Atlanta (1992); RAC: Clasificación de Atlanta revisada (2012); DBC: Clasificación basada en determinantes; FO: fallo orgánico.

### 1.2.7.3 Pronóstico:

La gran mayoría de las PA tienen un curso evolutivo leve (65%), resultando su manejo clínico relativamente sencillo; por el contrario, el manejo de las PA moderadas – graves (aproximadamente 28% y 7%, respectivamente) (17), representa todo un desafío.

El riesgo de mortalidad tras un episodio de PA se estima en aproximadamente 1.16 (95% intervalo de confianza 0.85 – 1.58)/100.000 habitantes/año en población general. (24) Este riesgo, está claramente relacionado con la persistencia del fallo orgánico y con la infección de la necrosis.

Cabe destacar que, a pesar de los avances médicos globales en las últimas décadas, la mortalidad apenas ha variado (14).

### **1.2.8 Tratamiento:**

A pesar de la elevada incidencia de PA, a día de hoy no disponemos de un tratamiento farmacológico anti-inflamatorio eficaz en tratar la fase inicial de la enfermedad que sea capaz de prevenir las complicaciones y la aparición de fallo orgánico.

Aunque los pacientes con PA al diagnóstico presenten buen estado general, puede aparecer deterioro clínico - analítico en un breve periodo de tiempo, incluso en las siguientes horas del ingreso; si en este momento no se ajusta el tratamiento de una manera adecuada podemos tener unas consecuencias perjudiciales. Es por ello que en la PA resulta de vital importancia una correcta vigilancia y monitorización del paciente, incluso con el traslado a una unidad de cuidados intermedios o intensivos si lo requiere, con el objetivo fundamental de optimizar los pilares de tratamiento que tenemos a día de hoy que son: fluidoterapia, control del dolor y manejo nutricional.

Ya una vez evolucionada la PA, nos centraremos en el tratamiento de las posibles complicaciones locales que hayan podido aparecer.

#### 1.2.8.1 Fluidoterapia

La administración de agua y electrolitos es esencial en el manejo de la PA. En el curso evolutivo de una PA existen diversos factores que hacen que se produzca en el paciente una tendencia a depleción del volumen intravascular:

1. En la primera fase de una PA el dolor abdominal, las náuseas y los vómitos que lo acompañan hacen difícil la correcta tolerancia de la nutrición oral de líquidos con lo que no hay aporte de los mismos (cese de ingesta), habiendo aumento de pérdidas (vómitos)
2. Por otro lado, las complicaciones locales (coleciones líquidas), así como las complicaciones sistémicas (íleo paralítico), van a producir un secuestro de fluidos. La PA se asocia a un incremento de la permeabilidad sistémica vascular que conlleva a una extravasación de fluidos y proteínas hacia los tejidos, que a su vez incrementa el secuestro de fluidos.
3. Asimismo, el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatorio sistémico (SRIS) va asociado a un incremento de las pérdidas de fluidos.
4. En pacientes con pancreatitis aguda grave, la cascada proinflamatoria puede producir una disminución del tono arteriolar con la consiguiente

hipotensión refractaria dando lugar a la aparición de un shock distributivo.

En resumen, la inflamación pancreática y el daño tisular van a dar lugar a una tendencia a la extravasación de fluidos. Por otro lado, el tratamiento del shock distributivo precisa de una administración intensa de fluidos para conseguir mantener cifras de tensión arterial adecuadas y preservar la perfusión de los diferentes órganos.

Cada paciente con PA debe ser valorado de manera individual, puesto que en función de su gravedad va a necesitar diferentes requerimientos de fluidos (25).

La administración de fluidos, a día de hoy, se recomienda ajustarla a objetivos (Tabla 4). Recientemente ha sido publicado un ensayo clínico en el que se ha demostrado que la fluidoterapia agresiva precoz está asociada a un aumento de la incidencia de sobrecarga de fluidos sin mejorar la evolución del paciente (26). En la mayoría de los casos es suficiente con una infusión total de 2500 – 4000 ml en las primeras 24 horas. Asimismo, no debemos de olvidar que el tratamiento debe ser individualizado, ya que tanto la edad como la comorbilidad de los pacientes deben ser tenidas en cuenta a la hora de ajustar la fluidoterapia, no siendo lo mismo una PA leve que una PA moderada o grave (27, 28).

Sobre qué tipo de fluido se debe administrar, parece que la solución Ringer Lactato tiene efectos anti-inflamatorios si se compara con el suero salino convencional (29-32), si bien es cierto que a día de hoy se necesitan más estudios. Mientras tanto parece recomendable la elección de Ringer Lactato.

Tabla 4. Objetivos para valoración de respuesta a fluidoterapia.

No invasivos:	
Frecuencia cardiaca	< 120 lpm
Presión arterial media	65 – 85 mmHg
Diuresis	> 0,5 – 1 ml/kg/hora
Hematocrito	< 44
Invasivos:	
Presión venosa central	Normal

Lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio (27, 28).

#### 1.2.8.2 Analgesia:

El dolor es una de las primeras manifestaciones de la PA, y pese a que su tratamiento es fundamental, dado el impacto de este síntoma en los pacientes, no se han realizado muchos estudios que aclaren cuál es la mejor pauta basada en la evidencia. Los diferentes estudios son muy heterogéneos, antiguos y en general de baja calidad, muy pocos son doble ciego. Es por ello que, a día de hoy, permanece incierto cual es el mejor analgésico en el tratamiento de la PA, así como cuál es la mejor vía de administración (33).

#### 1.2.8.3 Dieta:

El tratamiento clásico de la PA era mantener a los pacientes en dieta absoluta durante unos días, con el fin de inhibir y/o disminuir la secreción pancreática al máximo para tratar de minimizar los fenómenos de autodigestión. Sin embargo, a día de hoy sabemos que el inicio de una nutrición oral de manera precoz (en cuanto el paciente no tenga náuseas y el dolor abdominal esté controlado) ha demostrado ser bien tolerada y que además podría disminuir la

posibilidad de translocación bacteriana en el contexto de la atrofia vellositaria que produce el ayuno (27, 28, 34).

En el caso de que la tolerancia por vía oral no fuera posible, la administración de nutrición enteral ha mostrado su superioridad frente a la nutrición parenteral en aras de disminución de infecciones sistémicas, fracaso multiorgánico, necesidad de intervención quirúrgica y mortalidad (35).

#### 1.2.8.4 Tratamiento de las complicaciones locales de la PA

El manejo de las colecciones líquidas debe ser conservador a menos que se infecten o que produzcan síntomas refractarios (36). Siempre que la situación del paciente con PA lo permita deberemos esperar al menos que hayan transcurrido 3-4 semanas del inicio de los síntomas para poder realizar un tratamiento invasivo de las complicaciones locales, por lo que estaremos hablando de tratamiento de pseudoquiste y tratamiento de la necrosis pancreática (27, 37, 38).

Los pseudoquistes normalmente desaparecen con el paso del tiempo sin necesidad de realizar ningún tipo de terapéutica, y es raro que sea necesario drenarlos. Por el contrario, en el caso de la colección necrótica sí que es más frecuente que tengamos que realizar terapéutica dada su tendencia a producir sintomatología e infectarse.

En el caso de las colecciones necróticas infectadas, inicialmente se recomienda la instauración de un tratamiento antibiótico de manera empírica, y en el caso de que con ello no fuera suficiente, se recomienda proceder a drenaje o

desbridamiento de la misma de una manera escalonada, mediante drenaje percutáneo o endoscópico, seguido de necrosectomía endoscópica o quirúrgica mínimamente invasiva si no mejora, dejando como última opción la cirugía abierta (25, 37, 39).



### **1.3 Colangiografía retrógrada endoscópica**

#### **1.3.1 Perspectiva histórica:**

La colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una técnica de endoscopia avanzada con capacidad diagnóstica y terapéutica. Mediante esta técnica podemos acceder a través de la papila de Vater tanto a la vía biliar como a la pancreática. En la actualidad prácticamente se utiliza únicamente con fines terapéuticos por sus posibles efectos secundarios y por la existencia de técnicas diagnósticas precisas no invasivas.

La CPRE diagnóstica fue descrita por primera vez en 1968 por McCune, y ya en 1970 Olympus comercializó el primer duodenoscopio. En 1973, Kawai, Classen, Soma *et al*, realizaron las primeras esfinterotomías endoscópicas comenzando la parte terapéutica de la prueba (40).

#### **1.3.2 Introducción:**

La CPRE se considera la técnica endoscópica más compleja y la que tiene una mayor tasa de complicaciones asociadas. Precisa de la utilización de un endoscopio especial denominado duodenoscopio.

La CPRE suele realizarse por un médico endoscopista con soporte por parte del personal de enfermería, auxiliar y personal encargado de la sedación del paciente.

### 1.3.2.1 Características del duodenoscopio

El duodenoscopio es un tubo endoscópico cuyo diámetro es de 11,3 mm y el grosor de su punta de 13,7 mm, siendo justificado este grosor por el diámetro de su canal instrumental terapéutico (4,2mm), necesario para insertar el material fungible con facilidad.

A diferencia del gastroscopio y colonoscopio, la óptica, el canal de trabajo y el canal de aspiración, no están en la parte frontal del endoscopio, sino que se encuentran en la parte lateral, esta diferencia es la que hace que una vez introducido el duodenoscopio hasta segunda porción duodenal, podamos situarnos de frente a la papila de Vater y abordarla sin dificultad.

El duodenoscopio cuenta además con otro accesorio llamado “pestaña” que también se encuentra situado en la porción distal justo a la salida del canal instrumental y que permite empujar y dirigir el material fungible: esfinterotomo, cuchillo de precorte, balón de extracción, cesta de Dormia, prótesis, etcétera.



Figura 1. Duodenoscopio

### 1.3.2.2 Posición y preparación del paciente

La CPRE se realiza en una sala de rayos X en donde se tiene visión endoscópica y radiológica.

El paciente debe acudir a la exploración en ayunas de 8 horas. Inicialmente se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo de manera que se facilite la intubación de la laringe y el paso a través del píloro. Una vez alcanzado el duodeno se hace girar al paciente hasta colocarlo en decúbito prono de manera que se facilite la canulación de la papila de Vater. Alternativamente se puede realizar toda la prueba en decúbito prono.

La exploración se realiza bajo sedación bien sea bajo control por parte de anestesista o de un endoscopista, según el centro. El paciente se encuentra monitorizado con electrocardiograma, pulsioximetría, capnografía y tensión arterial. Se aporta O2 suplementario. En algunos centros se realiza con el paciente intubado y conectado a ventilación mecánica.

La duración de la exploración es muy variable, ya que depende de la complejidad asociada a la prueba (anatomía del paciente, dificultad de canulación, motivo de realización de la misma, CPRE previas...). Se prefiere la utilización de CO2 en lugar de aire ambiente, con el fin de disminuir las molestias derivadas de exploraciones prolongadas en el tiempo y las posibles complicaciones que pudieran existir.

### 1.3.3 Indicaciones de CPRE:

Como se ha mencionado previamente la CPRE es una exploración endoscópica cuya finalidad en sus inicios fue diagnóstica y terapéutica, pero a día de hoy se considera una exploración exclusivamente terapéutica. En la tabla 5 se encuentran descritas las principales indicaciones de la misma. La principal indicación en patología benigna es la coledocolitiasis (41-43), y en patología maligna el colangiocarcinoma.

Tabla 5. Indicaciones de realización de CPRE

Patología benigna biliopancreática
Coledocolitiasis
Disfunción del esfínter de Oddi
Colangitis esclerosante primaria
Páncreas <i>divisum</i>
Estenosis y litiasis del conducto de Wirsung
Estenosis biliar secundaria a pancreatitis crónica
Complicaciones post quirúrgicas
Retirada de prótesis
Complicaciones biliares del trasplante hepático
Patología neoplásica biliopancreática
Colangiocarcinoma
Cáncer de páncreas
Tumores ampulares

### 1.3.4 Técnica de CPRE:

Se procede a la introducción del duodenoscopio a través de la faringe, esófago, estómago alcanzando finalmente el duodeno en donde nos colocamos mediante diferentes maniobras endoscópicas justo enfrente de la teórica situación de la papila. Una vez en segunda porción duodenal y localizada la papila

procederemos a realizar la canulación de la misma. Tras la canulación, accederemos a la vía biliar o pancreática, dependiendo de cuál sea la indicación de la CPRE y realizaremos o no esfinterotomía en función de las necesidades.

A continuación, procederemos a describir brevemente en qué consisten estas dos técnicas endoscópicas que se relacionan especialmente con el desarrollo de PA post-CPRE.

#### 1.3.4.1 Canulación:

Una vez situados en el duodeno y encontrándonos enfrente de la papila es el momento de la canulación. La canulación dirigida del conducto biliar y/o pancreático es el elemento fundamental de la CPRE.

A continuación, se describe la técnica básica de canulación (44):

1. Se coloca el endoscopio rectificado y enfrentado a la papila, en el centro de la imagen o ligeramente hacia arriba o a la izquierda de ésta.

2. El procedimiento estándar de canulación se realiza preferentemente con esfinterotomo y guía hidrofílica de 0,035mm.

El esfinterotomo, es un catéter que lleva incorporado en su porción más distal un hilo de corte. Este hilo de corte va conectado a una torre de electrocauterio monopolar que al activarse funciona como un bisturí. Permite el tensado y la rotación de su extremo distal, sumándose a los movimientos de los mandos del endoscopio.

La manipulación de la guía puede realizarla el propio endoscopista o la persona que instrumenta, habitualmente personal de enfermería.

3. Se procede a explorar la papila con el fin de localizar el orificio de entrada que permita el acceso. Una vez localizado, se procede a insertar con mucha precaución los últimos mm del esfinterotomo en el interior del orificio papilar. Si la canulación es sencilla, se podrá seguir progresando con el esfinterotomo y acceder directamente bien sea a la vía biliar y/o pancreática. Sabremos dentro de que vía estamos en función de la orientación de la guía utilizando la escopia junto con la administración o no de contraste. En general es más sencillo por la posición anatómica acceder al conducto de Wirsung.

Se denomina canulación difícil aquella que supone más de 5 intentos sobre la papila sin acceder a la vía biliar o que lleva más de 5 minutos para acceder a la vía biliar o más de un paso de contraste o guía al conducto pancreático (45-47).

#### 1.3.4.2 Esfinterotomía:

La esfinterotomía endoscópica es un procedimiento esencial de la CPRE terapéutica. Existen dos tipos de esfinterotomía: biliar y pancreática. A continuación, se realizará una breve descripción de las mismas:

##### *1.3.4.2.1 Esfinterotomía biliar:*

Es la técnica que permite la apertura de la parte distal del conducto biliar realizando una pequeña incisión a nivel de la papila y del esfínter de Oddi. Se realiza con un electrocauterio de corriente mixta (corte y coagulación), utilizando el esfinterotomo una vez que hemos realizado la canulación anteriormente descrita.

La esfinterotomía biliar, permite la realización de la mayoría de la terapéutica que se realiza vía CPRE (extracción de litiasis, colocación de endoprótesis...) pero también es la responsable de la mayoría de las complicaciones asociadas a la CPRE.

La esfinterotomía biliar se puede clasificar en 3 grupos en función del tamaño: grande, mediana y pequeña. La esfinterotomía grande es aquella que sobrepasa el margen superior del conducto biliar intramural, esfinterotomía pequeña es aquella que se extiende hasta el pliegue duodenal transversal y mediana la que se encuentra entre ambas. El tamaño de la esfinterotomía debe ser individualizado en función de la terapéutica que se vaya a realizar.

#### *1.3.4.2.2 Esfinterotomía con precorte:*

Se realiza cuando existe una canulación fallida o difícil de realizar. Consiste en la realización de un corte en la mucosa papilar y esfínter biliar para exponer el conducto biliar. Existen 3 tipos de precorte: precorte transpancreático, precorte con bisturí puntiforme desde el orificio papilar (papilotomía con bisturí) y el precorte con bisturí desde el infundíbulo papilar (fistulotomía con bisturí); esta última es la técnica más utilizada.

Pese a que el precorte no está exento de complicaciones y se recomienda solo su realización por endoscopistas expertos (éxito de canulación biliar > 80%) su realización de manera precoz disminuye el riesgo de desarrollar una PA post-CPRE. A pesar de que no hay un momento establecido para su realización la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* recomienda su realización si la

canulación biliar no se consigue tras 5 minutos de intento o 5 canulaciones fallidas (46).

#### *1.3.4.2.3 Esfinterotomía pancreática:*

Esta técnica solamente se realiza en centros altamente especializados en CPRE dada su asociación a complicaciones importantes si es realizada por manos no expertas.

El material necesario para su realización es el mismo que el de la esfinterotomía biliar (esfinterotomo y electrocoagulador de corriente mixta).

Para su realización se procede a la canulación selectiva del conducto pancreático, y se procede a la realización del corte a dicho nivel (48).

#### **1.3.5 Complicaciones de la CPRE:**

En los últimos años el número de pruebas realizadas ha aumentado dramáticamente dado que la endoscopia biliopancreática avanzada está ganando terreno y desplazando a la cirugía en muchas indicaciones clásicamente quirúrgicas. Como consecuencia de lo anterior, las complicaciones derivadas de la realización de la misma están sufriendo un aumento.

Por lo general, la CPRE se considera un procedimiento seguro, incluso en personas con comorbilidad asociada (49). A pesar de ello, es el procedimiento endoscópico que acarrea un mayor riesgo asociado, en función de los diferentes estudios y a pesar de las mejoras en cuanto a técnicas endoscópicas y material



fungible. Se estima que aproximadamente la tasa de complicaciones es de alrededor 10-12% y de mortalidad 0.4 – 1.4% (50, 51).

Entre las principales complicaciones de la CPRE se encuentran: PA, hemorragia digestiva, colecistitis, colangitis y perforación intestinal. De todas ellas la más frecuente es la PA (52).

## **1.4 Pancreatitis aguda post colangiografía retrógrada endoscópica:**

### **1.4.1 Introducción:**

La PAPC es la complicación más frecuente de la CPRE. Su incidencia varía en torno al 3 – 4% según la mayoría de los estudios publicados (46). El curso evolutivo es generalmente favorable siendo aproximadamente un 90% de las PAPC leves o moderadas en cuanto a gravedad (53). Sin embargo, el desarrollo de una PAPC va unido a una potencial morbilidad y mortalidad, ocurriendo esta última en aproximadamente un 3% (54) de los pacientes con PAPC. Además, la PAPC tiene un incremento de costes asociados a la misma.

### **1.4.2 Mecanismos patogénicos de PAPC:**

A día de hoy, se desconoce de manera clara cuál es el mecanismo patogénico de la PAPC, aunque varias teorías han sido adoptadas en la literatura.

La principal hipótesis es que el daño inicial que se produce a nivel pancreático y desencadena la cascada inflamatoria se produce por un mecanismo traumático derivado de la propia técnica de la CPRE, bien sea por un traumatismo directo, por dificultad en la canulación o por traumatismo secundario a la guía. Este traumatismo puede ser el causante de un edema a nivel ductal que acaba produciendo una obstrucción a la secreción pancreática (45, 55).

Otra teoría posible es que en vez de ser un daño traumático como el anteriormente descrito sea un daño químico producido por la administración de

contraste e incluso un daño térmico secundario a la cauterización que se produce durante la esfinterotomía.

#### **1.4.3 Factores de riesgo de PAPC:**

Entender cuáles son los factores de riesgo de desarrollo de PAPC resulta fundamental si queremos disminuir la incidencia de PAPC. Éstos son muy diferentes a los factores de riesgo de desarrollar una pancreatitis aguda en la población general. Identificarlos antes del procedimiento nos hará tomar las medidas necesarias antes de la prueba e incluso replantearnos si realmente la valoración del riesgo/beneficio de realizar la prueba resulta positiva.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de PAPC se muestran en la Tabla 6. Fundamentalmente, se pueden clasificar en aquellos que dependen del propio paciente y en aquellos que dependen de la técnica utilizada (47).

Tabla 6. Factores de riesgo de la pancreatitis aguda post-colangiografía retrógrada endoscópica.

	<i>Odds ratio</i> (95% intervalo de confianza)	Incidencia acumulada de PAPC en pacientes con el factor de riesgo vs sin factor de riesgo
<b>Factores dependientes del paciente</b>		
<i>Factores de riesgo seguros</i>		
Disfunción de esfínter de Oddi	1.91 (1,37 – 2,65)	8.6% vs 2.5%
Sexo femenino	3.50 (1.1 – 10.6)	4% vs 2.1%
Pancreatitis previa	2.46 (1.93 – 3.12)	6.7% vs 3.8%
<i>Factores de riesgo probables</i>		
PAPC previa	8.70 (3.2 – 23.86)	30% vs 3.5%
Edad joven (< 60 años)		6.2% vs 2.6%
Vía biliar extrahepática no dilatada		3.8% vs 2.3%
Ausencia de pancreatitis crónica	1.87 (1.00 – 3.48)	4% vs 3.1%
Bilirrubina sérica normal	1.89 (1.22 – 2.93)	4.15% vs 1.43%
<b>Factores dependientes del procedimiento</b>		
<i>Factores de riesgo seguros</i>		
Tiempo de canulación > 10 minutos	1.76 (1.13 – 2.74)	3.8% vs 10.8%
Pases guía intrapancreática > 1	2.77 (1.79 – 4.30)	2.9% vs 9.5%
Inyección contraste intrapancreático	2.20 (1.6 – 3.01)	3.3% vs 1.7%
<i>Factores de riesgo probables</i>		
Precorte	2.30 (1.4 – 3.7)	5.3% vs 3.1%
Esfinterotomía pancreática	3.07 (1.64 – 5.75)	2.6% vs 2.3%
Dilatación biliar con balón	4.51 (1.51 – 13.46)	9.3% vs 2.6%
Fallo en extracción biliar de cálculos	3.35 (1.33 – 9.10)	1.7% vs 1.6%
Ecografía intraductal	2.41 (1.33 – 4.39)	8.37% vs 2.76%

Modificado de Prophylaxis of post – ERCP pancreatitis, Dumonceau Jean Marc et al. Endoscopy 2014 (46). PAPC: pancreatitis aguda post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. *Odd ratio*: razón de probabilidad

No debemos olvidar que estos factores de riesgo tienen un efecto acumulativo, y que el riesgo de PAPC se ve incrementado por la presencia de más

de un factor de riesgo. Esto explica el por qué en ocasiones, dependiendo de qué población seleccionemos se hayan reportado incidencias de hasta un 40% de PAPC (20, 45).

### **1.4.3 Profilaxis de PAPC**

Dada la morbimortalidad que presenta la PAPC, y que a pesar de ser realizada por manos expertas, parece inevitable que se produzca en determinadas ocasiones y debemos tratar de utilizar todos los medios posibles disponibles para lograr disminuir su incidencia. Existen tres pilares fundamentales sobre los que apoyarnos: selección apropiada del paciente, fármaco prevención y utilización de diferentes técnicas endoscópicas.

#### **1.4.3.1 Adecuada selección del paciente:**

La CPRE deberá reservarse siempre que se pueda para realizar procedimientos terapéuticos, evitando en la medida de lo posible la CPRE diagnóstica.

#### **1.4.3.2 Farmaco prevención:**

Con el objetivo de disminuir la incidencia de PAPC se ha valorado la utilización de diferentes fármacos, algunos de ellos han mostrado su efectividad y otros no han contado con la suficiente evidencia que apoye su uso. A continuación describiremos brevemente los fármacos que se han utilizado en la prevención de la PAPC.

Según los diferentes estudios llevados a cabo, la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), disminuye la incidencia de PAPC, aunque solo se ha demostrado con la administración de 100 mg de diclofenaco o con indometacina vía rectal en pacientes con factores de riesgo de desarrollo de PAPC, sin embargo, el papel que pueden representar en pacientes sin factores de riesgo asociados resulta controvertido (56, 57).

Cuando los AINEs están contraindicados, la administración de somatostatina parece que puede aportar beneficios reduciendo la incidencia de PAPC en individuos de alto riesgo, sin embargo, parece que este efecto aparece solamente si se administra en bolo o durante el procedimiento (58).

Otros fármacos investigados y que parecen que pueden disminuir la incidencia de PAPC son el óxido nítrico y el glucagón, ya que facilitan la canulación al disminuir la presión del esfínter de Oddi y al disminuir la motilidad intestinal respectivamente (59, 60).

La administración durante la CPRE de solución Ringer Lactato parece que puede ser beneficiosa ya que previene la acidosis que se exacerba con la pancreatitis. En una reciente revisión sistemática y metaanálisis se ha observado que la hidratación agresiva con solución Ringer lactato se asocia a una menor incidencia de PAPC y si se desarrolla tiene una menor gravedad y menor estancia hospitalaria (61).

Se ha hipotetizado sobre el efecto de otros fármacos en la reducción de PAPC, tales como antioxidantes, glucocorticoides, heparina o interleukina 10, sin

haberse encontrado una clara evidencia científica y no recomendándose su uso de rutina a día de hoy (46, 62-66).

#### 1.4.3.3 Técnicas endoscópicas:

La colocación de una endoprótesis intrapancreática (5 Fr de diámetro y corto en longitud) se recomienda para la prevención de PAPC en individuos de alto riesgo ya que según diferentes estudios publicados ha demostrado una disminución marcada de la incidencia y de la gravedad de la PAPC (67, 68). En individuos de bajo riesgo, sin embargo, no se recomienda de rutina.

La colocación de una guía intrapancreática en aquellos casos en los que la canulación biliar resulte dificultosa debe seguirse de la colocación de un *stent* intrapancreático con el fin de disminuir la PAPC (69).

Dado que repetidos intentos de canulación pancreática están claramente relacionados con el desarrollo de PAPC, se recomienda que debe disminuirse en la medida de lo posible, al igual que la cantidad de contraste intrapancreático administrado. Para tratar de disminuir ambos factores en la medida de lo posible se recomienda la canulación asistida mediante una guía, ya que mejora la eficiencia y limita la inyección de contraste intrapancreático (70). Recientemente, se ha descrito la realización de fistulotomía papilar como alternativa a la canulación asistida con guía (71).

## **1.5 Estatinas.**

### **1.5.1 Perspectiva histórica:**

La molécula de colesterol se descubrió en 1794, desde entonces ahondar en su conocimiento ha fascinado a los científicos, quienes han recibido hasta trece premios Nobel por el avance en su conocimiento (72). El colesterol es un lípido simple esteroideo que se encuentra en la membrana plasmática de la célula eucariota, en los tejidos corporales de los animales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados.

En el siglo XIX se descubrió la arteriosclerosis, pero hubo que esperar hasta principios del siglo XX para que se relacionara la presencia de arteriosclerosis con el colesterol. A partir de ese momento empezaron a aparecer estudios en los que se correlacionaban niveles elevados de colesterol con patología cardiovascular (73, 74).

A medida que esta correlación se hacía cada vez más intensa, los científicos comenzaron a investigar diferentes vías cuyo fin último era disminuir las cifras de colesterol sanguíneas, siendo una de las principales líneas de investigación la inhibición de la hidroximetilglutaril (HMG) CoA reductasa (75). En 1976, Endo *et al*, descubrieron la primera estatina denominada *compactina* que era capaz de inhibir la función de la enzima HMG – CoA (76). Posteriormente la *compactina* tuvo que dejar de utilizarse en los diferentes estudios, al sospecharse que podía inducir la aparición de determinados cánceres (linfoma) en animales. Posteriormente, se



observó que este efecto estaba más relacionado con las altas dosis que se estaban administrando que con la propia molécula en sí.

En 1979, el mismo grupo desarrolló otra estatina denominada *lovastatina* con efectos igual de potentes que la *compactina*, en lo que a la reducción de cifras de colesterol sanguíneo se refiere. En 1986, una vez descartada la hipótesis sobre la inducción de cáncer por parte de las estatinas, la *lovastatina* obtuvo el aprobado para su uso por parte de la FDA siendo la primera estatina comercializada en 1987 (77). Dos años antes, Brown y Goldstein recibieron el premio nobel en Fisiología de la Medicina por sus descubrimientos en el metabolismo del colesterol.

Desde entonces se han comercializado seis estatinas más (simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina). Hoy en día se estima que aproximadamente 30 millones de personas en el mundo tienen como tratamiento crónico de base estatinas.

### **1.5.2 Indicaciones terapéuticas:**

Las estatinas se utilizan en la práctica clínica habitual para el tratamiento de la hipercolesterolemia y de la dislipemia mixta, sirviendo como mecanismo tanto de profilaxis primaria como secundaria de la enfermedad cardiovascular, por lo que son una familia de fármacos ampliamente utilizados y comercializados en la actualidad (78-80).

Los efectos beneficiosos de su uso han sido ampliamente demostrados en pacientes con enfermedad cardíaca, arteriosclerosis y riesgo cardiovascular, así como en la prevención primaria de dichas enfermedades (81, 82).

Su prescripción puede ser realizada tanto de manera especializada como a nivel de atención primaria, por lo que unido a sus efectos beneficiosos hacen de las estatinas unos fármacos cuyo uso está aumentando casi de manera exponencial en los últimos años.

### **1.5.3 Mecanismos de acción:**

#### **1.5.3.1. Efecto hipolipemiante:**

Las estatinas disponibles en la actualidad son inhibidores competitivos de la HMG CoA reductasa, bloqueando el acceso del sustrato que activa el enzima.

Mediante ese mecanismo, las estatinas consiguen una disminución de los niveles de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) siendo capaces de reducir sus niveles en rangos que oscilan entre 30 – 63% (83, 84). También han demostrado su efecto en disminuir los niveles de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y la mayoría de las estatinas también poseen el efecto de incrementar los niveles de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), entorno a un 5% aproximadamente (85).

Sin embargo, los beneficios obtenidos a nivel de prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares gracias a la toma de estatinas no pueden ser del todo justificados con el simple hecho de conseguir la reducción de los niveles de lípidos en sangre. A día de hoy, se considera que las estatinas tienen

también un efecto importante en la estabilización de placas de aterosclerosis, disminución de la inflamación, mejora de la disfunción endotelial y disminución de la trombogenicidad (86).

#### 1.5.3.2 Efecto antiinflamatorio:

Las estatinas poseen diversos efectos a nivel de los mediadores celulares de inflamación y de inmunidad (87, 88), produciendo una disminución de la respuesta inmune innata y adaptativa con la consiguiente disminución de la inflamación. Estas propiedades antiinflamatorias se producen fundamentalmente por una disminución de la producción de citocinas proinflamatorias, tales como interleucina – 1, interleucina – 6 y factor de necrosis tumoral alfa (89).

Hoy en día existen diferentes teorías que apoyan los mecanismos de disminución de la inflamación mediada por el consumo de estatinas independientemente de la disminución de los niveles lipídicos en sangre:

- La inhibición de la síntesis de isoprenoide a través de la vía del mevalonato es un mecanismo común del efecto antiinflamatorio de las estatinas, si bien es cierto que no todas ellas lo producen.

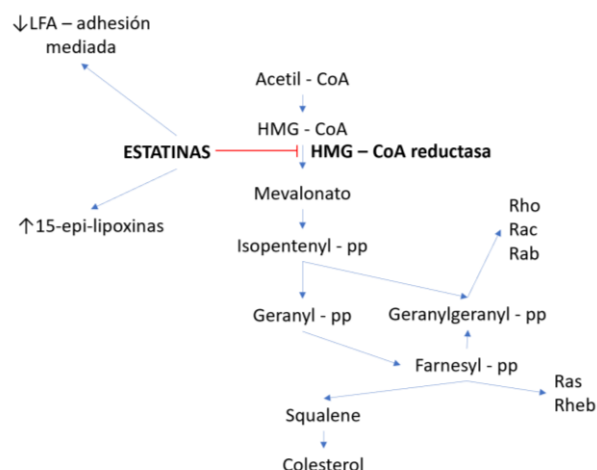


Figura 2. Inhibición síntesis de isoprenoides. Vía mevalonato

- Las estatinas bloquean la respuesta inflamatoria de las células endoteliales y células T mediante la inducción de los factores de transcripción Kruppel – like.

- Los ensayos clínicos en los que se miden marcadores inflamatorios apoyan el efecto antiinflamatorio de las estatinas sin tener en cuenta los niveles lipídicos.

#### 1.5.4 Efectos secundarios:

Las reacciones adversas asociadas al consumo de estatinas son poco frecuentes según los diferentes ensayos clínicos (90, 91), si bien es cierto que en la práctica clínica habitual parecen ser más frecuentes, siendo la afectación muscular la más relevante (92).

Otros efectos secundarios descritos son la disfunción hepática, la disfunción renal, las alteraciones del comportamiento y la diabetes mellitus.

### **1.6 Pancreatitis aguda y consumo de estatinas:**

El consumo de estatinas ha sido clásicamente considerado como factor etiológico farmacológico de PA, basándose en reportes de casos. Según la clasificación de Badalov *et al*, las estatinas eran consideradas como fármacos pertenecientes a la clase Ia (mayor evidencia disponible de desarrollo de PA) a pesar de que su mecanismo de producción no estaba claramente definido (93).

Sin embargo, estudios observacionales y apoyados por metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados posteriores, a diferencia de lo que aportan los reportes de casos (mayor riesgo de sesgos), sugieren todo lo contrario, un efecto protector y disminución del riesgo de desarrollo de PA (94-97). En 2013, un estudio prospectivo de cohortes mostró que el consumo de estatinas podía estar asociado a un mejor curso evolutivo de la enfermedad (menor gravedad) con la consecuente menor mortalidad asociada (94)

En 2015, fue publicado un estudio retrospectivo de cohortes basado en los datos provenientes de un sistema de salud integrado con información de más de 4 millones de ciudadanos. En este estudio el consumo de simvastatina o atorvastatina era un factor asociado independientemente a una menor probabilidad de padecer una PA, a pesar de la presencia o ausencia de otros factores etiológicos para el desarrollo de la enfermedad, incluidos la litiasis, la hipertrigliceridemia o la dependencia alcohólica (98).

Por otro lado, estudios realizados en investigación básica sobre el efecto de las estatinas en la PA sugieren un papel potencial en disminuir la gravedad de la

enfermedad (99). En modelos realizados con ratones con pancreatitis crónica, el uso de pravastatina mostró una disminución sustancial de la progresión de la inflamación pancreática, la fibrosis y la disfunción exocrina, probablemente debido a su capacidad antioxidante, así como a la sobreproducción de interleucina – 10 (100). Además, el consumo de lovastatina parece estar asociado a la inhibición de la activación de la célula estrellada pancreática que son las encargadas de la producción de la matriz extracelular y la consiguiente fibrosis pancreática (101). La administración de estatinas antes de inducir una PA en ratas produce una disminución de la gravedad (102), disminuye los niveles de interleucina – 10 y la actividad de la mieloperoxidasa (103), así como prevención del daño celular (104).

Con todo lo anteriormente descrito, dadas las propiedades antiinflamatorias de las estatinas, unidas a una posible disminución de la incidencia de desarrollo de PA, se plantea la posibilidad en esta tesis de si el consumo de estatinas puede estar asociado a una disminución del riesgo de pancreatitis aguda tras CPRE y/o una disminución de su gravedad en el caso de que tenga lugar.



## 2. HIPÓTESIS





## **2. HIPÓTESIS:**

La PAPC es la complicación más frecuente de la CPRE y está asociada a una importante morbimortalidad. Sin embargo, a día de hoy, apenas existen mecanismos de prevención que hayan demostrado que disminuyen su incidencia.

Las estatinas, son fármacos ampliamente utilizados en la práctica clínica habitual para el control del riesgo cardiovascular y que se ha visto que tienen propiedades antiinflamatorias; además, atendiendo a estas propiedades antiinflamatorias se ha visto en diferentes estudios que pudiera existir un mecanismo de reducción de incidencia de PA.

Atendiendo a todo lo anterior, especulamos que el consumo de estatinas podría estar asociado a una disminución de la *ratio* de PAPC y/o que en el caso de que ésta se desencadenara, tuviera un curso evolutivo más leve y por tanto un mejor pronóstico.



## 3. OBJETIVOS

### **3. OBJETIVOS:**

#### **3.1 Objetivo principal:**

Conocer si el consumo crónico de estatinas se asocia a una menor incidencia de pancreatitis aguda post - colangiografía retrógrada endoscópica (PAPC).

#### **3.2 Objetivos secundarios:**

Conocer si el consumo de estatinas se asocia a una menor gravedad de la PAPC.

Analizar otros posibles factores de riesgo que pudieran verse implicados en el desarrollo de una PAPC.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **4.1 Diseño del estudio:**

Se diseñó un estudio multicéntrico, retrospectivo en una cohorte de pacientes proveniente de cuatro hospitales españoles de tercer nivel pertenecientes al sistema público de salud: Hospital Universitario Cruces (Barakaldo – Bizkaia), Hospital General Universitario de Alicante (Alicante), Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza) y Hospital Universitario Araba (Álava). Por cada uno de los centros hospitalarios referenciados se contó con la participación de 2 – 3 médicos gastroenterólogos que ayudaron en la recogida de datos.

El diseño del estudio, así como su realización y redacción siguen las recomendaciones de los estudios observacionales en epidemiología de las guías STROBE (105). Este estudio está avalado por la *Asociación Española de Pancreatología* (AESPANC) y por la *Asociación Española de Gastroenterología* (AEG).

#### **4.1.1 Consideraciones éticas:**

Se solicitó la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC – E) referenciado con el código de identificación PI20116028/EPA – OD) siendo aprobado en junio de 2016 (Anexo 1). El estudio fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como “Estudio

postautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” (EPA – OD) (Anexo 2).

El desarrollo del ensayo se ajustó a las normas de Buenas Prácticas Clínicas Internacionales, a la declaración de Helsinki (106) en su última revisión activa y a las normas y regulaciones internacionales y nacionales.

Privacidad: Se crearon dos bases de datos, una de ellas con los datos personales de los pacientes, con protección por contraseña, a la que se le asignó un código a cada paciente. La otra base de datos, la utilizada para realizar este trabajo, contenía las variables del estudio, identificándose al paciente por el código alfanumérico asignado en la primera base de datos, sin que hubieran otros datos que permitieran su identificación. El nombre del/de la paciente, su fecha de nacimiento, o números de identificación personal no aparecen en la base de datos analizada, y por lo tanto, no se muestran en ninguna publicación o comunicación de este trabajo.

Dado que este estudio es de tipo observacional retrospectivo, que los datos recogidos han sido anonimizados, y que no tiene interés comercial, se solicitó al CEIC correspondiente de cada centro la exención de recogida de consentimiento informado siendo concedido.

Solamente han tenido acceso a la documentación clínica del participante los investigadores y el personal encargado de garantizar la calidad de los datos y el análisis de los mismos. La información personal no está, ha estado ni estará



disponible al público, cumpliendo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de datos de Carácter Personal.

#### **4.2 Población de estudio:**

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes mayores de 18 años de manera consecutiva que fueron sometidos a la realización de una CPRE en cualquiera de los 4 centros hospitalarios participantes en el estudio. El periodo de inclusión fue de un año (enero 2015 – enero 2016).

Fueron excluidos del estudio todos aquellos pacientes que tenían:

- Diagnóstico previo compatible con pancreatitis crónica atendiendo a la clasificación de M-ANNHEIM (107);
- Pacientes que se encontraban en el curso evolutivo de una PA (pacientes con dolor persistente debido a una PA reciente o persistencia de niveles elevados de amilasa y/o lipasa previos a la realización de CPRE);
- Pacientes con una alteración del perfil hepático;
- Pacientes que tras la realización de la CPRE presentaron una complicación diferente a la PAPC (perforación y/o colangitis);
- Pacientes cuya indicación de CPRE fuera recambio prótesis o retirada de la misma.

### **4.3 Tamaño muestral:**

Dado que la proporción de los/las pacientes a los que se les realiza CPRE y tienen prescrita la toma de estatinas no está descrito en la literatura, el cálculo de tamaño muestral fue difícil, motivo por el que se decidió la realización de un estudio piloto que contaría como tamaño muestral a los pacientes que durante un año se someten a una CPRE cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión en cada uno de los centros hospitalarios participantes en el estudio.

### **4.4 Evaluación de exposición:**

En el Sistema Público de Salud Español están disponibles y se puede acceder a los fármacos de prescripción crónica, así como a la fecha del inicio de prescripción, duración de la pauta e incluso en algunos hospitales a la adherencia al mismo.

Para valorar si los pacientes incluidos en el estudio a los que se sometía a CPRE eran consumidores de estatinas o no, se utilizaron estos registros electrónicos médicos que aportaron la información necesaria.

Una vez seleccionados los pacientes estos fueron divididos en 2 grupos atendiendo a su ingesta o no de estatinas durante el momento de la realización de la prueba. Se consideró **grupo E** a aquellos pacientes que en ese momento se encontraban bajo tratamiento con estatinas o que las habían tomado al menos 30 días antes de la realización de la CPRE, (indistintamente de tipo y/o dosis). El resto de pacientes fueron considerados como pertenecientes al grupo control (**grupo C**).

#### **4.5 Realización de CPRE:**

Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron sometidos a la realización de una CPRE. El procedimiento se realizó en una sala plomada bajo control endoscópico y radioscópico, con el paciente colocado en decúbito prono y bajo control anestésico por parte de anestesista o endoscopista.

La CPRE se realizó en todos los casos en un único procedimiento empleando el duodenoscopio marca Olympus 145 y 190. Todos los procedimientos fueron realizados por expertos endoscopistas (más de 400 CPRE realizadas).

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se intervino en la forma de proceder de cara a la realización de CPRE, todos los pacientes indistintamente del centro hospitalario fueron atendidos siguiendo la práctica clínica habitual de cada centro.

Una vez realizado el procedimiento, el/la paciente permanece en todos los centros en observación durante al menos 6 horas, siendo posteriormente dado/a de alta en el Hospital Universitario de Cruces a domicilio si se encuentra asintomático/a con instrucciones de acudir al Servicio de Urgencias en el caso de aparición de síntomas, y en el resto de centros hospitalarios permanece ingresado en observación al menos 24 horas.

#### **4.6 Evaluación de desarrollo de PA:**

Una vez seleccionados los/las pacientes a los que se les había realizado una CPRE durante el periodo comprendido en el estudio, se accedió a su historia clínica

electrónica, de donde se obtuvieron los datos del procedimiento realizado, así como los datos médicos. Se recogieron las variables adjuntas en el Anexo 3 (Cuaderno de recogida de datos).

El diagnóstico y la gravedad de PAPC fue definido atendiendo a los criterios de la revisión de Atlanta modificada (19):

Para el diagnóstico, debían cumplirse al menos 2 de los 3 criterios siguientes:

1) Dolor abdominal característico.

2) Elevación de amilasa y/o lipasa sérica más de tres veces el límite superior de la normalidad.

3) Prueba de imagen con cambios a nivel abdominal compatibles con PA.

La gravedad de la PAPC se definió de acuerdo a los siguientes criterios:

1) PA leve: ausencia de fallo orgánico, complicación local o sistémica.

2) PA moderadamente grave: presencia de fallo orgánico transitorio ( $\leq$  48horas) y/o complicación local o sistémica siempre que no cumpla criterios de PA grave.

3) PA grave: fallo orgánico persistente (más de 48 horas), puede ser un único o múltiple.

#### **4.7 Análisis de datos:**

La normalidad de las variables continuas fueron evaluadas mediante el test de Shapiro-Wilk y fueron resumidas utilizando la media y la desviación estándar o mediana y rango intercuartílico dependiente de la distribución de la variable.

Las variables cualitativas fueron descritas utilizando porcentajes.

Para el análisis de las características basales, las diferencias entre los dos grupos fueron valoradas mediante medias de test de T de Student para aquellas que tenían una distribución normal, mientras que para aquellas variables con una distribución no paramétrica se utilizó el test de Mann – Whitney para las variables cuantitativas. En las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado o bien el test exacto de Fisher si era preciso.

Para el análisis univariante y multivariante de la asociación entre el uso de estatinas y otros posibles factores que pudieran estar implicados en el desarrollo de la PAPC y/o gravedad de la PAPC se utilizó el test de regresión logística binaria.

Formaron parte del modelo de análisis multivariante todos aquellos factores definitivos de riesgo de desarrollo de PAPC (Tabla 7) que venían definidos en la guía clínica actualizada de la ESGE de 2014: “Prophylaxis of post – ERCP pancreatitis: *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline*” (41).

Tabla 7. Factores de riesgo de desarrollo de PAPC

<b>Factores de riesgo de desarrollo de PAPC:</b>
Sospecha de disfunción de esfínter de Oddi
Sexo femenino
Pancreatitis aguda previa
Canulación difícil (tiempo mayor de 10 minutos de canulación)
Pases intrapancreáticos con guía > 1 e inyección de contraste intrapancreático

Además, se introdujo en el modelo multivariante: el centro hospitalario en el que se había realizado la prueba y si se colocaba de manera profiláctica una prótesis intrapancreática.

Finalmente, después del análisis de las características basales (Tabla 8), se decidió incluir otras 2 variables más en el análisis multivariante para valorar su relación con la PAPC. Estas dos variables: edad y presencia de coledocolitiasis presentaban un valor de  $p < 0.010$  en cuanto a riesgo de PAPC. Asimismo, se calculó la *Odds ratio* (OR) y el valor de OR ajustada con un intervalo de confianza del 95% para la valoración de la magnitud de la asociación.

Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa estadístico IBM SPSS v 21 (Armonk, NY, USA).



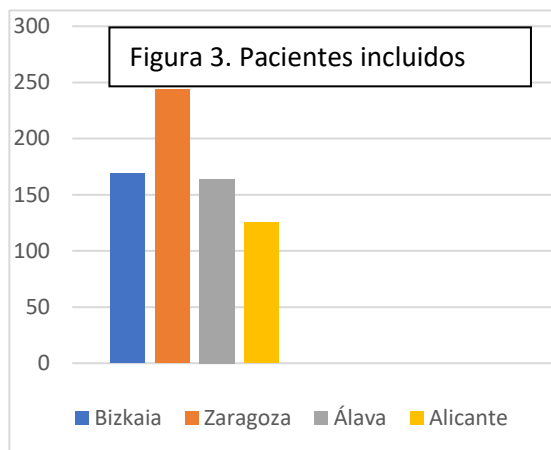
## 5. RESULTADOS





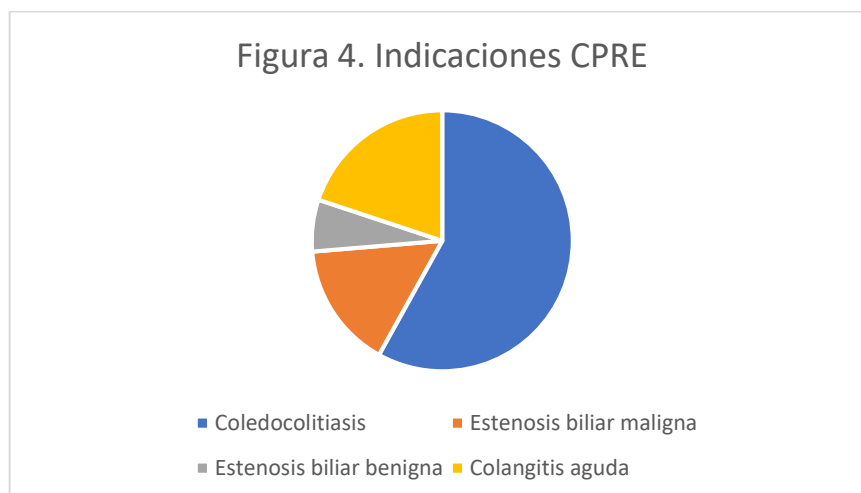
## 5. RESULTADOS:

Se incluyeron en el estudio un total de 702 pacientes de los cuales 244 provenían de Zaragoza, 169 de Barakaldo (Bizkaia), 164 de Álava y 125 de Alicante. La mediana de edad fue de 74 años con un rango intercuartílico entre 62 – 82 años. Con respecto al sexo, 330 de los



pacientes incluidos fueron mujeres (47%) y la gran mayoría, el 98% fueron de etnia caucásica.

Las principales indicaciones para la realización de CPRE fueron la presencia de coledocolitiasis en 461 pacientes (66%), la existencia de una estenosis biliar maligna en 124 (18%), estenosis de etiología benigna en 51 (7%) y finalmente la existencia de colangitis aguda en 158 (23%). En algunos pacientes con colangitis aguda existió un solapamiento con las otras indicaciones, por ejemplo, existían pacientes con colangitis aguda y coledocolitiasis simultáneamente.



A la hora de analizar los grupos con respecto al consumo o no de estatinas previo a la realización de CPRE, se observó que el 32% de los pacientes, un total de 223, estaban bajo tratamiento con estatinas a los que se les denominó **grupo E**; y un 68% de los pacientes, 479, no se encontraban en tratamiento con estos fármacos por lo que fueron incluidos en el **grupo C**.

Las características basales y del procedimiento endoscópico de acuerdo al consumo o no de estatinas pueden verse en la Tabla 8.

Tabla 8. Características basales y del procedimiento según el consumo de estatinas.

Características		Grupo E n=223	Grupo C n=479	p
Datos epidemiológicos	Centro			0.512
	Barakaldo	51 (30%)	118 (70%)	
	Alicante	44 (35%)	81 (65%)	
	Zaragoza	82 (34%)	162 (66%)	
	Álava	46 (28%)	118 (72%)	
	Edad mediana (IQR)	78 (70-83)	71 (58-82)	<b>&lt;0.001</b>
	Sexo femenino n (%)	108 (48%)	222 (46%)	0.607
	Pancreatitis previa	16 (7%)	49 (10%)	0.194
Indicación de CPRE	Coledocolitiasis	158 (71%)	303 (63%)	<b>0.048</b>
	Estenosis biliar maligna	35 (16%)	89 (19%)	0.351
	Estenosis biliar benigna	13 (6%)	38 (8%)	0.317
	Colangitis aguda	53 (24%)	105 (22%)	0.586
Características procedimiento	Canulación difícil	52 (23%)	97 (20%)	0.362
	Pases guía páncreas >1	30 (14%)	82 (17%)	0.226
	Inyección pancreática contraste	24 (11%)	53 (11%)	0.905
	Prótesis pancreática	6 (3%)	22 (5%)	0.230

Grupo E: pacientes bajo tratamiento con estatinas; grupo C: grupo control. p: p-valor. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. IQR: rango intercuartilico.

Los pacientes en tratamiento con estatinas presentaban una edad más avanzada (mediana de edad 78 vs 71,  $p < 0.001$ ) y a su vez tenían una significativa mayor frecuencia de tener coledocolitiasis frente a los que no estaban en tratamiento (71 vs 63%,  $p 0.048$ ).

De los 702 pacientes incluidos en el estudio, un total de 35 pacientes desarrollaron una P APC (5%), de ellos 6 (3%) pertenecían al **grupo E** y 29 (6%) pertenecían al **grupo C**,  $p= 0.06$ . El análisis univariante de posibles factores asociados a la P APC se muestra en la Tabla 9, y el análisis multivariante en la Tabla 10.

El consumo de estatinas mostró una tendencia no estadísticamente significativa hacia una menor frecuencia de P APC en el análisis univariante (OR 0.439,  $p=0.06$ , Tabla 9) pero no en el análisis multivariante (OR ajustada,  $p = 0.16$ , Tabla 10). Uno de los factores que demostró estar asociado a un menor riesgo de P APC en ambos análisis univariante y multivariante fue el de presentar una edad mayor de 75 años (Tablas 9 y 10).

La canulación difícil, se asoció a un mayor riesgo de P APC en ambos análisis univariante y multivariante (Tablas 9 y 10), mientras que el acceso intrapancreático con la guía en más de una ocasión, la inyección de contraste intrapancreático así como el uso de prótesis intrapancreáticas se asociaron a un mayor riesgo de P APC solamente en el análisis univariable (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis univariante del consumo de estatinas y posibles factores de confusión en el desarrollo de pancreatitis aguda post – colangiografía retrógrada endoscópica.

Variable		PAPC n (%)	Análisis univariante: OR (95% IC), p
Consumo estatinas	Si (n=223)	6 (3%)	0.429 (0.176-1.05), p=0.06
	No* (n=479)	29 (6%)	
Edad	>75 (n=336)	8 (2%)	<b>0.31 (0.14-0.68), p&lt;0.01</b>
	≤75* (n=366)	27 (7%)	
Centro	Zaragoza* (n=244)	7 (3%)	*
	Alicante (n=125)	9 (7%)	2.63 (0.95-7.23), p=0.06
	Álava (n=164)	9 (6%)	1.97 (0.72-5.39), p=0.19
	Barakaldo (n=169)	10 (6%)	2.13 (0.79-5.71), p=0.13
Sexo femenino	Si (n=330)	21 (6%)	0.58 (0.29-1.15), p=0.12
	No* (n=372)	14 (4%)	
Pancreatitis previa	Si (n=65)	5 (8%)	1.69 (0.63-4.51), p=0.3
	No* (n=637)	30 (5%)	
SDO	Si (n=9)	0	Incalculable, p=0.99
	No* (n=693)	35 (5%)	
Coledocolitiasis	Si (n=461)	23 (5%)	1 (0.49-2.05), p=0.99
	No* (n=241)	12 (5%)	
Canulación difícil	Si (n=149)	17 (11%)	<b>4.01 (2.02-8.15), p&lt;0.01</b>
	No* (n=552)	17 (3%)	
Canulación pancreática con guía	Si (n=112)	16 (14%)	<b>5 (2.49-10.06), p&lt;0.01</b>
	No* (n=589)	19 (3%)	
Inyección pancreática contraste	Si (n=77)	11 (14%)	<b>4.2 (2-8.9), p&lt;0.01</b>
	No* (n=625)	24 (4%)	
Prótesis pancreática	Si (n=28)	5 (18%)	<b>4.67 (1.66-13.13), p&lt;0.01</b>
	No* (n=674)	30 (5%)	

IC: Intervalo de confianza. OR: *odds ratio*. p: valor de p. PAPC: Pancreatitis aguda post – colangiografía retrógrada endoscópica. SDO: Sospecha de disfunción del esfínter de Oddi. \* Referencia para OR. Incalculable: debido a la ausencia de PAPC en el grupo de SDO, OR es incalculable

Tabla 10. Análisis multivariante del consumo de estatinas y posibles factores de confusión en el desarrollo de pancreatitis aguda post – colangiografía retrógrada endoscópica.

Variable		PAPC n (%)	Análisis multivariable: OR ajustada (95%IC), p
Consumo estatinas	Si (n=223)	6 (3%)	0.50 (0.19-1.32), p=0.16
	No* (n=479)	29 (6%)	
Edad	>75 (n=336)	8 (2%)	<b>0.28 (0.22-0.69), p&lt;0.01</b>
	≤75* (n=366)	27 (7%)	
Centro	Zaragoza* (n=244)	7 (3%)	*
	Alicante (n=125)	9 (7%)	2.91 (0.92-9.17). p=0.07
	Álava (n=164)	9 (6%)	3.09 (0.95-9.99), p=0.06
	Barakaldo (n=169)	10 (6%)	<b>3.38 (1.02-11.15), p=0.046</b>
Sexo femenino	Si (n=330)	21 (6%)	1.69 (0.79-3.60), p=0.18
	No* (n=372)	14 (4%)	
Pancreatitis previa	Si (n=65)	5 (8%)	1.60 (0.54-4.88), p=0.39
	No* (n=637)	30 (5%)	
SDO	Si (n=9)	0	Incalculable, p=0.99
	No* (n=693)	35 (5%)	
Coledocolitiasis	Si (n=461)	23 (5%)	1.55 (0.67-3.59), p=0.31
	No* (n=241)	12 (5%)	
Canulación difícil	Si (n=149)	17 (11%)	<b>3.85 (1.65-9), p&lt;0.01</b>
	No* (n=552)	17 (3%)	
Pases guía intrapancreática	Si (n=112)	16 (14%)	1.41 (0.51-3.92), p=0.51
	No* (n=589)	19 (3%)	
Inyección contraste intrapancreático	Si (n=77)	11 (14%)	3.19 (0.99-10.27), p=0.05
	No* (n=625)	24 (4%)	
Prótesis pancreática	Si (n=28)	5 (18%)	1.50 (0.37-6.10), p=0.57
	No* (n=674)	30 (5%)	

IC: intervalo confianza. OR: *odds ratio*. p: valor de p. PAPC: Pancreatitis aguda post – colangiografía retrógrada endoscópica. SDO: Sospecha de disfunción de esfínter de Oddi. \* Referencia para OR. Incalculable: debido a la ausencia de PAPC en el grupo de SDO, OR es incalculable

Con respecto al tiempo de consumo de estatinas se perdieron datos en 26 de los pacientes (12%) pertenecientes al grupo E (todos ellos sin P APC). El tratamiento crónico con estatinas previo a la realización de la CPRE no parece ser un factor protector frente al desarrollo de P APC, dado que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes que desarrollaron una P APC la mediana de tratamiento con estatinas fue de 24 meses con un rango (7 – 78) y aquellos que no desarrollaron una P APC, mediana de 37 meses con un rango (21 – 81),  $p = 0.355$ .

El consumo de estatinas tampoco se encontró asociado a una menor gravedad de la P APC ni en el análisis univariante ni en el multivariante (Tabla 11)  $p = 0.306$ . Entre los consumidores de estatinas, 2 pacientes (33,3%) tuvieron una pancreatitis aguda moderadamente grave y 1 (16.7%) tuvo una pancreatitis aguda grave. Entre los no consumidores de estatinas, 4 (14.3%) tuvieron una pancreatitis aguda moderadamente grave y 2 (7.1%) grave

Tabla 11. Relación entre el consumo de estatinas y gravedad de la pancreatitis aguda post – colangiografía retrógrada endoscópica.

Consumo de estatinas	Gravedad	
	Leve	Moderadamente grave o grave
Sí	3 (50%)	3 (50%)
No	22 (78.6%)	6 (21.4%)





## 6. DISCUSIÓN



## **6. DISCUSIÓN:**

En este trabajo se analizan los diversos factores tanto protectores como de riesgo que están implicados en el desarrollo de una pancreatitis aguda post – colangiografía retrógrada endoscópica, entre ellos las estatinas.

Según nuestros datos obtenidos en este estudio multicéntrico retrospectivo no podemos confirmar que el consumo crónico de estatinas esté asociado ni con la disminución del riesgo del desarrollo de PAPC ni tampoco con una evolución más leve.

Las estatinas son la piedra angular y fundamental en el tratamiento y prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular (82, 108) por lo que su consumo está ampliamente extendido en la población general adulta (78-80). Tal y como se puede observar en nuestros datos, el 30% de los pacientes que acuden al Servicio de Gastroenterología – Endoscopia para la realización de una CPRE pertenecen al grupo E, es decir aquellos que consumen de manera crónica estatinas. El impacto que produce el consumo crónico de estatinas en la aparición de efectos cardiovasculares se atribuye fundamentalmente al efecto que producen las estatinas en la disminución de las cifras de colesterol plasmático (78-80), sin embargo, no debemos de olvidar que al consumo crónico de estatinas se le han atribuido otras propiedades recientemente, entre las que se incluyen efectos de carácter antiinflamatorio (87, 88, 109).

Las estatinas han sido consideradas clásicamente unos fármacos que por sí solos podían desencadenar un episodio de PA mediante un mecanismo

desconocido y es por ello que fueron clasificados por Badalov y colaboradores, como fármacos de clase Ia (fármacos con la más alta evidencia de poder inducir una PA de etiología farmacológica) (93). Sin embargo, revisando la literatura, aparece ya en el año 2006, un estudio danés de casos y controles que mostró un posible efecto leve protector de desarrollar PA en aquellos pacientes que consumían estatinas (110). Posteriormente, en el año 2012 se publicó un metaanálisis cuyo principal objetivo era investigar si existía algún tipo de asociación entre el consumo de estatinas o fibratos y el desarrollo incidental de PA; se incluyeron únicamente estudios con más de 1000 participantes con un seguimiento mayor de un año desde el inicio del consumo de estatinas, concluyendo que el consumo de estatinas se asociaba con un menor riesgo de PA (95).

Existen diferentes hipótesis que se plantean para tratar de esclarecer cuál es el mecanismo mediante el que las estatinas pueden presentar este efecto protector frente al desarrollo de PA. Una de ellas podría ser que el efecto protector aparece gracias a sus propiedades antioxidantes, o bien debido a la interacción que producen con la interleucina – 10, o bien que gracias a la inhibición que las estatinas realizan en la célula pancreática estrellada a través de la interrupción de la señal RAS se vea disminuida la progresión hacia el desarrollo de una pancreatitis crónica (99).

En el año 2015, Bechien Wu y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en una cohorte de pacientes con datos provenientes del sistema integrado de salud pública de los Estados Unidos en los que se incluían casi 4.000.000 pacientes (98). El objetivo de este estudio fue tratar de esclarecer y

caracterizar la asociación existente entre el consumo de estatinas, bien fuera simvastatina o atorvastatina y el riesgo de desarrollar una PA. En este estudio se describió que aquellos pacientes que consumían de una manera crónica estatinas tuvieron un efecto protector frente a un primer episodio de PA respecto a aquellos pacientes que no las consumían. Esta protección se encontraba presente en pacientes con diferentes factores de riesgo para el desarrollo de PA tales como la hipertrigliceridemia, la litiasis de la vía biliar, el consumo crónico de alcohol, así como el tabaco, por lo que se pudo afirmar que ésta era independiente de la etiología.

Asimismo, existe un reciente metaanálisis de estudios observacionales en los que no se ha observado asociación entre el consumo de estatinas y el desarrollo de PA (97). Estudios poblacionales de casos y controles sí que han descrito, por el contrario, que el consumo de estatinas está asociado a un aumento del riesgo de desarrollo de PA (111, 112). Los estudios en relación con el efecto de las estatinas en la gravedad de la enfermedad son muy heterogéneos y algunos de ellos no han mostrado ningún efecto (96, 113) y otros han mostrado que su consumo va asociado a mejor pronóstico (94, 114).

En resumen, estudios más robustos (metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes poblacionales) sugieren un efecto protector del consumo de estatinas frente al desarrollo de una PA incidental, sin embargo, los datos existentes en la actualidad sobre un mejor curso evolutivo de la enfermedad a día de hoy son todavía conflictivos (99).

Las estatinas son un fármaco seguro, ampliamente utilizados, por lo que es importante determinar si existe o no un posible efecto protector.

En nuestro estudio, el consumo crónico de estatinas no resultó ser un factor que tuviera un carácter protector en el desarrollo de una PAPC. En el análisis univariante, el consumo de estatinas tenía una tendencia hacia ser estadísticamente significativo ( $p = 0.06$ ); sin embargo, en el análisis multivariante el resultado fue claramente no significativo. El mero hecho de tener una edad por encima de los 75 años, resultó ser un factor de confusión ya que estaba claramente relacionado con una disminución del desarrollo de PAPC, y esta población es la que consume estatinas en una mayor proporción que el resto.

En nuestro estudio, no se incluyó el uso de indometacina rectal en el análisis multivariante, ya que esta variable estaba asociada a un importante número de datos perdidos (109 pacientes, 16% de la muestra global). A pesar de ello, con los datos disponibles, la proporción de indometacina rectal administrada fue similar en ambos grupos (123/403 (31%) en los pacientes del grupo control y 61/190 (32%) en los pacientes del grupo que consumían estatinas)  $p = 0.697$ . Más allá, en un subanálisis realizado excluyendo a aquellos pacientes de los que desconocíamos ese dato, se realizó un análisis multivariante incluyendo la aplicación rectal de indometacina, no encontrándose asociación estadísticamente significativa entre el grupo que consumía estatinas de manera crónica y el desarrollo de PAPC (datos no mostrados, accesibles en la publicación de este estudio (115)). Sin embargo, en un estudio retrospectivo realizado en Israel, se estudió la relación entre el consumo de estatinas y la incidencia de PAPC (116) mostrando un efecto protector. Ese

estudio que, incluyó únicamente 2 centros, parece que solamente se valoró la ingesta de simvastatina, y usaron un modelo limitado para la realización del análisis multivariante, por lo que su capacidad para detectar la existencia de diferentes sesgos parece más limitada.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. Se trata de un estudio multicéntrico y hemos realizado un análisis multivariante incluyendo la posibilidad de existencia de otros factores de confusión.

Por otro lado, al tratarse de un estudio retrospectivo el tiempo de tratamiento previo a la CPRE con estatinas no estaba disponible en alguno de los pacientes. El consumo de estatinas de cara a los criterios de inclusión se definió como la prescripción de éstas en el sistema electrónico de recetas, sin embargo, la adherencia terapéutica no fue valorada. El volumen de pacientes incluidos en el estudio resulta limitado y la frecuencia de efectos adversos tales como la PA resulta muy baja, con un número de eventos bajo en ambos grupos de pacientes de manera que el estudio tiene una limitación a nivel estadístico de cara a explorar el efecto protector de las estatinas en la PAPC. Por otro lado, debido a la limitación del número de eventos (PAPC), el estudio no tiene suficiente poder estadístico para la evaluación de otros posibles efectos que pudieran verse disminuidos o aumentados gracias al consumo de estatinas tales como complicaciones locales, fallo orgánico o estancia hospitalaria.

Asimismo, y pese a que en los centros involucrados en el estudio se insiste en la inclusión dentro de cada informe de CPRE de aquellos casos en los que la canulación ha sido difícil (> 10 minutos, tal y como se define en las guías de la ESGE



de 2014) (46), en algunos de los informes este dato no se aporta, de forma que probablemente hay canulaciones falsamente codificadas como “fáciles”. De cualquier modo, encontramos una asociación positiva entre aquellos informes en los que se afirmaba que la canulación había sido difícil y el posterior desarrollo de PAPC. La canulación difícil ha sido descrita como el factor fundamental en el desarrollo de la PAPC (46, 47).

En el análisis univariante, la canulación y pase de la guía intrapancreática, así como la inyección de contraste se encontraron también asociados al desarrollo de PAPC, sin embargo, la canulación difícil fue la única que se mantuvo como factor de riesgo en el análisis multivariante. La canulación difícil del árbol biliar, puede acabar produciendo un daño a nivel ampular y este daño podría acabar produciendo una obstrucción al flujo de la secreción pancreática desencadenando la aparición de una PAPC(117).

En resumen, nuestros resultados sugieren que la canulación difícil es uno de los principales y más importantes factores determinantes en el desarrollo de una PAPC.

## 7. CONCLUSIÓN



## **7. CONCLUSION:**

El consumo crónico de estatinas no está asociado con una disminución del riesgo de desarrollo de PAPC o un curso evolutivo más leve en nuestra muestra de pacientes.

Es necesario la realización de otros estudios más robustos para la confirmación de nuestros hallazgos.



## 8. BIBLIOGRAFÍA



## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute pancreatitis: a historical perspective. *Pancreas*. 2009;38(4):355-66.
2. CC M. *The History of Medicine*. Philadelphia, PA: The Blakiston Co; 1947.
3. Daremberg CV, Ruelle CEm. \0152uvres de Rufus d'E\0301phe\0300se, texte collationne\0301 sur les manuscrits, traduit pour la premie\0300re fois en franc\0327ais, avec une introduction. Publication commence\0301e par ... C. Daremberg, continue\0301e et termine\0301e par C. E. Ruelle. Gr. & Fr: Paris; 1879.
4. Howard JM, Hess W. *History of the pancreas : mysteries of a hidden organ*. New York, N.Y. ; London: Kluwer Academic; 2002.
5. Kidd M, Modlin IM. The luminati of Leiden: from Bontius to Boerhaave. *World J Surg*. 1999;23(12):1307-14.
6. De-Madaria E, Lo\hr M. *Acute and recurrent pancreatitis*. Abingdon, Oxford: Karger; 2020.
7. Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1683-91.
8. Chandra R, Liddle RA. Recent advances in the regulation of pancreatic secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(5):490-4.
9. K. R. *Lehrbuch der pathologischen anatomis.*, 3.: Portal,Vienna: Braümuller; 1842.
10. Fitz RH. *Acute pancreatitis : a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative, and gangrenous pancreatitis, and of disseminated fat-necrosis*. Boston: Cupples and Hurd; 1889. 91 p. p.
11. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(5):523-30.



12. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algul H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1212-26.
13. Gerasimenko JV, Peng S, Tsugorka T, Gerasimenko OV. *Ca. Cell Calcium*. 2018;70:95-101.
14. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-72 e11.
15. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61.
16. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017;17(2):155-65.
17. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, Marra-López C, Hernando-Alonso AI, Del-Val-Antoñana A, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2019;270(2):348-55.
18. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1972-81.
19. Gardner TB. Acute Pancreatitis. *Ann Intern Med*. 2021;174(2):ITC17-ITC32.
20. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
21. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD012010.

22. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* 1993;128(5):586-90.
23. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 2012;256(6):875-80.
24. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(1):45-55.
25. Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology.* 2019;156(7):1994-2007.e3.
26. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, García García de Paredes A, Zapater P, Guilabert L, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2022;387(11):989-1000.
27. Guidelines WGIAAP. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
28. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, Committee AGAICG. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1096-101.
29. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(8):710-7.e1.
30. de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vázquez N, Almenta-Saavedra I, et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs

normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(1):63-72.

31. Choosakul S, Harinwan K, Chirapongsathorn S, Opuchar K, Sanpajit T, Piyanirun W, et al. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, A randomized controlled trial. *Pancreatology.* 2018;18(5):507-12.

32. Lee A, Ko C, Buitrago C, Hiramoto B, Hilson L, Buxbaum J, et al. Lactated Ringers vs Normal Saline Resuscitation for Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2021;160(3):955-7.e4.

33. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Dig Liver Dis.* 2017;49(6):585-94.

34. Lariño-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-García J, Seijo-Ríos S, Iglesias-Canle J, Domínguez-Muñoz JE. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. *Pancreatology.* 2014;14(3):167-73.

35. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg.* 2008;143(11):1111-7.

36. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology.* 2020;158(1):67-75.e1.

37. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy.* 2018;50(5):524-46.

38. Lee PJ, Papachristou GI. Management of Severe Acute Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020;1-12.
39. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(16):1491-502.
40. Haycock A, Cohen J, Saunders BP, Cotton PB, Williams CB. Cotton and Williams' practical gastrointestinal endoscopy : the fundamentals. Seventh edition. ed. Chichester, West Sussex, UK: Wiley Blackwell; 2014. xvi, 192 pages p.
41. Chathadi KV, Chandrasekhara V, Acosta RD, Decker GA, Early DS, Eloubeidi MA, et al. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(4):795-803.
42. Chandrasekhara V, Chathadi KV, Acosta RD, Decker GA, Early DS, Eloubeidi MA, et al. The role of endoscopy in benign pancreatic disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(2):203-14.
43. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, Blero D, Mangiavillano B, Schmidt A, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy.* 2018;50(9):910-30.
44. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis M, Bories E, Costamagna G, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2016;48(7):657-83.
45. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, 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.

46. 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(9):799-815.
47. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001;54(4):425-34.
48. Joo YW, Yoon JH, Cho SC, Lee KN, Ha NR, Lee HL, et al. Endoscopic pancreatic sphincterotomy: indications and complications. *Korean J Intern Med*. 2009;24(3):190-5.
49. Galeazzi M, Mazzola P, Valcarcel B, Bellelli G, Dinelli M, Pasinetti GM, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the elderly: results of a retrospective study and a geriatricians' point of view. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):38.
50. Kapral C, Mühlberger A, Wewalka F, Duller C, Knoflach P, Schreiber F, et al. Quality assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a running nationwide Austrian benchmarking project after 5 years of implementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(12):1447-54.
51. Glomsaker T, Hoff G, Kvaløy JT, Søreide K, Aabakken L, Søreide JA, et al. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Br J Surg*. 2013;100(3):373-80.
52. Johnson KD, Perisetti A, Tharian B, Thandassery R, Jamidar P, Goyal H, et al. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Complications and Their Management Strategies: A "Scoping" Literature Review. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):361-75.
53. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(1):143-9.e9.

54. 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 Gastroenterol*. 2007;102(8):1781-8.
55. Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C, Masci E, Macarri G, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(8):1753-61.
56. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1414-22.
57. Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, Levy LC, Rockacy MJ, Hyder SM, et al. Rectal Indomethacin Does Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients. *Gastroenterology*. 2016;150(4):911-7
58. Wang G, Xiao G, Xu L, Qiu P, Li T, Wang X, et al. Effect of somatostatin on prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and hyperamylasemia: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2018;18(4):370-8.
59. Kaufman HS, Shermak MA, May CA, Pitt HA, Lillemoe KD. Nitric oxide inhibits resting sphincter of Oddi activity. *Am J Surg*. 1993;165(1):74-80.
60. Carr-Locke DL, Gregg JA, Aoki TT. Effects of exogenous glucagon on pancreatic and biliary ductal and sphincteric pressures in man demonstrated by endoscopic manometry and correlation with plasma glucagon. *Dig Dis Sci*. 1983;28(4):312-20.
61. Wu D, Wan J, Xia L, Chen J, Zhu Y, Lu N. The Efficiency of Aggressive Hydration With Lactated Ringer Solution for the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(8):e68-e76.

62. Gooshe M, Abdolghaffari AH, Nikfar S, Mahdaviani P, Abdollahi M. Antioxidant therapy in acute, chronic and post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(30):9189-208.
63. 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.
64. Sherman S, Cheng CL, Costamagna G, Binmoeller KF, Puespoek A, Aithal GP, et al. Efficacy of recombinant human interleukin-10 in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in subjects with increased risk. *Pancreas.* 2009;38(3):267-74.
65. Devière J, Le Moine O, Van Laethem JL, Eisendrath P, Ghilain A, Severs N, et al. Interleukin 10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology.* 2001;120(2):498-505.
66. Barkay O, Niv E, Santo E, Bruck R, Hallak A, Konikoff FM. Low-dose heparin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Surg Endosc.* 2008;22(9):1971-6.
67. Mazaki T, Mado K, Masuda H, Shiono M. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2014;49(2):343-55.
68. Choudhary A, Bechtold ML, Arif M, Szary NM, Puli SR, Othman MO, et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(2):275-82.
69. 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(11):1183-91.

70. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD009662.
71. Furuya CK, Sakai P, Marinho FRT, Otoch JP, Cheng S, Prudencio LL, et al. Papillary fistulotomy. *World J Gastroenterol.* 2018;24(16):1803-11.
72. Mathew B, Daniel R. Cholesterol: a century of research and debate. *Libyan J Med.* 2008;3(2):63.
73. GOFMAN JW, LINDGREN FT, ELLIOTT H. Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. *J Biol Chem.* 1949;179(2):973-9.
74. GOFMAN JW. Serum lipoproteins and the evaluation of atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1956;64(4):590-5.
75. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5):484-93.
76. Brown MS, Faust JR, Goldstein JL, Kaneko I, Endo A. Induction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts incubated with compactin (ML-236B), a competitive inhibitor of the reductase. *J Biol Chem.* 1978;253(4):1121-8.
77. Galambos L. *Medicine, science and Merck.* Cambridge: Cambridge University Press; 2004.
78. Wallach Kildemoes H, Vass M, Hendriksen C, Andersen M. Statin utilization according to indication and age: a Danish cohort study on changing prescribing and purchasing behaviour. *Health Policy.* 2012;108(2-3):216-27.
79. Fuksa L, Vocelka M, Vytrisalova M. The impact of changes in national prescribing conditions for statins on their public expenditure and utilization in the Czech Republic 1997-2013. *Health Policy.* 2015;119(9):1255-64.



80. Sakshaug S, Furu K, Karlstad Ø, Rønning M, Skurtveit S. Switching statins in Norway after new reimbursement policy: a nationwide prescription study. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(4):476-81.
81. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(1):CD004816.
82. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Goff DC, Lloyd-Jones DM, Smith SC, et al. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160(5):339-43.
83. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol.* 1998;81(5):582-7.
84. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2003;1(4):495-505.
85. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res.* 2010;51(6):1546-53.
86. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III39-43.
87. Bu DX, Griffin G, Lichtman AH. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22(3):165-70.
88. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.

89. Zhang J, Cheng X, Liao YH, Lu B, Yang Y, Li B, et al. Simvastatin regulates myocardial cytokine expression and improves ventricular remodeling in rats after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(1):13-21.
90. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation.* 2006;114(25):2788-97.
91. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* 2007;370(9601):1781-90.
92. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3 Suppl):S58-71.
93. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(6):648-61; quiz 4.
94. Gornik I, Gašparović V, Gubarev Vrdoljak N, Haxiu A, Vucelić B. Prior statin therapy is associated with milder course and better outcome in acute pancreatitis--a cohort study. *Pancreatology.* 2013;13(3):196-200.
95. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(8):804-11.
96. Shiu SI, Su PF, Jang LH, Lee BJ, Wang CY. Prior statin use and the outcomes in patients with first-attack acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2015;26(6):425-8.
97. Poropat G, Archibugi L, Korpela T, Cárdenas-Jaén K, de-Madaria E, Capurso G. Statin use is not associated with an increased risk of acute pancreatitis-A meta-analysis of observational studies. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(8):1206-14.

98. Wu BU, Pandol SJ, Liu IL. Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated healthcare system. *Gut*. 2015;64(1):133-8.
99. de-Madaria E. Statins for the Prevention of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(12):1765-7.
100. Wei L, Yamamoto M, Harada M, Otsuki M. Treatment with pravastatin attenuates progression of chronic pancreatitis in rat. *Lab Invest*. 2011;91(6):872-84.
101. Jaster R, Brock P, Sparmann G, Emmrich J, Liebe S. Inhibition of pancreatic stellate cell activation by the hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor lovastatin. *Biochem Pharmacol*. 2003;65(8):1295-303.
102. Choi OS, Park SJ, Seo SW, Park CS, Cho JJ, Ahn HJ. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, lovastatin (statin) ameliorates CCK-induced acute pancreatitis in rats. *Biol Pharm Bull*. 2005;28(8):1394-7.
103. Almeida JL, Sampietre SN, Mendonça Coelho AM, Trindade Molan NA, Machado MC, Monteiro da Cunha JE, et al. Statin pretreatment in experimental acute pancreatitis. *JOP*. 2008;9(4):431-9.
104. Matalka II, Mhaidat NM, Fatlawi LA. Antioxidant activity of simvastatin prevents L-arginine-induced acute toxicity of pancreas. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2013;5(2):102-8.
105. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies]. *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82(3):251-9.
106. General Assembly of the World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):14-8.

107. Schneider A, Loehr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *Journal of Gastroenterology*. 2007;42(2):101-19.
108. Agouridis AP, Elisaf MS, Nair DR, Mikhailidis DP. All for Statins and Statins for All; An Update. *Curr Pharm Des*. 2016;22(1):18-27.
109. Matsubara T, Tanaka N, Krausz KW, Manna SK, Kang DW, Anderson ER, et al. Metabolomics identifies an inflammatory cascade involved in dioxin- and diet-induced steatohepatitis. *Cell Metab*. 2012;16(5):634-44.
110. Thisted H, Jacobsen J, Munk EM, Nørgaard B, Friis S, McLaughlin JK, et al. Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(1):185-90.
111. Kuoppala J, Pulkkinen J, Kastarinen H, Kiviniemi V, Jyrkkä J, Enlund H, et al. Use of statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(10):1085-92.
112. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Rosuvastatin and risk of acute pancreatitis in a population-based case-control study. *Int J Cardiol*. 2015;187:417-20.
113. Pulkkinen J, Eskelinen M, Kiviniemi V, Kotilainen T, Pöyhönen M, Kilpeläinen L, et al. Effect of statin use on outcome of symptomatic cholelithiasis: a case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:119.
114. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:27.
115. Martinez-Moneo E, Cardenas-Jaen K, Fernandez-Laso AB, Millastre-Bocos J, Torralba-Gallego A, Martin-Arriero S, et al. Statin consumption and risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2020.

116. Mahamid M, Watad A, Bragazzi NL, Wengrower D, Wolff J, Livovsky D, et al. Chronic Use of Statins and Their Effect on Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Front Pharmacol.* 2018;9:704.
117. Parekh PJ, Majithia R, Sikka SK, Baron TH. The "Scope" of Post-ERCP Pancreatitis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(3):434-48.

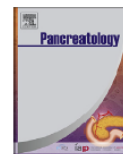
## 9. ARTÍCULO PUBLICADO





Contents lists available at ScienceDirect

Pancreatology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pan](http://www.elsevier.com/locate/pan)

Original Article

## Statin consumption and risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis

Emma Martínez-Moneo<sup>a</sup>, Karina Cárdenas-Jaén<sup>b</sup>, Ana B. Fernández-Laso<sup>c</sup>,  
Judith Millastre-Bocos<sup>d</sup>, Ainara Torralba-Gallego<sup>a</sup>, Silvia Martín-Arriero<sup>c</sup>,  
Enrique Alfaro-Almajano<sup>d</sup>, Guillermo García-Rayado<sup>d</sup>, Enrique de-Madaria<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Gastroenterology Department, Cruces University Hospital, Barakaldo, Vizcaya, Spain<sup>b</sup> Gastroenterology Department, Alicante University General Hospital, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain<sup>c</sup> Gastroenterology Department, Hospital Universitario Araba, Álava, Spain<sup>d</sup> Gastroenterology Department, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Aragon Health Research Institute (ISS Aragon), Zaragoza, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 November 2019

Received in revised form

3 April 2020

Accepted 1 May 2020

Available online 7 May 2020

#### Keywords:

Prevention

Prophylaxis

Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase

inhibitors

Acute pancreatitis

ERCP

### ABSTRACT

**Background:** The most frequent complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is post-ERCP acute pancreatitis (PEP). Statin consumption seems to lower the incidence of acute pancreatitis. We aimed to investigate the relationship between the use of statins and the incidence of PEP.

**Methods:** multicenter (4 Spanish tertiary-level public hospitals) retrospective cohort study. Adult patients undergoing an ERCP were included in the study. We excluded patients with chronic pancreatitis, with ongoing acute pancreatitis and those who developed other complications after ERCP. Patients were classified into 2 groups: those under statin treatment (group S) and controls (group C). A multivariate analysis was performed (binary logistic regression) including age, center, female gender, previous pancreatitis, suspected sphincter of Oddi dysfunction, difficult cannulation (>10 min), >1 pancreatic guidewire passages, pancreatic injection, pancreatic stenting and presence of choledocholithiasis.

**Results:** seven hundred and two patients were included, median age 74 (62–82 years), 330 (47%) females, 223 (32%) in group S. Thirty-five (5%) patients developed PEP, 6 (3%) in group S and 29 (6%) in group C. Statin use was not associated with a lower frequency of PEP in univariate analysis, OR 0.429 (95% confidence interval 0.176–1.05,  $p = 0.06$ ) or in multivariate analysis, adjusted OR 0.5 (0.19–1.32),  $p = 0.16$ . Statin use had no effect on severity of PEP, being mild in 50% vs 78.6% in non-statin users,  $p = 0.306$ .

**Conclusions:** the chronic use of statins was not associated with a decreased risk of PEP or a milder course of disease in our sample of patients.

© 2020 IAP and EPC. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

### Introduction

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a commonly performed procedure in second- and third-level hospitals. Approximately 3–4% of patients undergoing an ERCP develop an acute post-ERCP pancreatitis (PEP) [1], with PEP being the most frequent complication of this endoscopic procedure [2]. A PEP implies morbidity, increased risk of mortality (3% [2]) as well as

increased costs. Several strategies have been described to prevent the development of PEP [1], but their role (in particular, the use of rectal indomethacin) in patients without risk factors for PEP has been challenged [3,4].

Statins are a widely-consumed family of drugs [5–7], used in the primary and secondary prevention of ischemic cardiovascular diseases. Statins have diverse effects on the cellular mediators of inflammation and immunity that may be partially responsible for their efficacy in preventing cardiovascular disease, and which have encouraged their use in treating immune/inflammatory diseases [8]. A recent population-based study suggested that patients consuming simvastatin or atorvastatin have a lower incidence of acute pancreatitis (AP), regardless of the presence or absence of

\* Corresponding author. Gastroenterology Department, Alicante University General Hospital, C/ Pintor Baeza 12, 03010, Alicante, Spain.  
E-mail address: [madaria@hotmail.com](mailto:madaria@hotmail.com) (E. de-Madaria).

<https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.002>

1424-3903/© 2020 IAP and EPC. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.



etiologic factors for this disease, including gallstone-related disorders, hypertriglyceridemia, smoking and alcohol dependence [9]. In 2013, a retrospective study published as an abstract with 124 patients, showed a non-significant lower proportion of PEP and severe PEP in patients consuming statins [10].

Given the anti-inflammatory properties of statins as well as the above-mentioned possible reduction in the incidence of AP, we speculated that these drugs may be associated with a decreased rate of PEP and/or a milder course of disease [11].

## Methods

The study was initially approved by the Ethic Committee of Clinical Research of Euskadi (project identification code P12016028/EPA-OD), and later by the Institutional Review Boards of all collaborating centers. This manuscript follows the recommendations of the Strengthening reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) guidelines [12].

### Study design

Under the auspices of the Spanish Association of Pancreatology (AESPANC) and the Spanish Association of Gastroenterology (AEG), we conducted a multicenter retrospective cohort study in four Spanish tertiary-level public hospitals: Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo), Hospital General Universitario de Alicante (Alicante), Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza) and Hospital Universitario Araba (Álava).

### Patient population

Consecutive patients  $\geq 18$  years old undergoing an ERCP in any of the participating centers between January 2015 and January 2016 were included in the study. We excluded patients with a diagnosis of definitive chronic pancreatitis according to the M-ANNHEIM classification [13] and those with ongoing AP (patients with persistent pain due to a recent AP and/or increased amylase levels at the time of ERCP).

### Sample size

Sample size calculation was difficult, as the proportion of adult patients consuming statins among those undergoing ERCP was not available in the literature, so we decided to analyze a pilot sample: patients undergoing an ERCP in all four centers during a 1-year period.

### Exposure assessment

Drugs consumed at the time of the ERCP were retrieved from electronic medical records (electronic records of chronic drug prescription are available in the Spanish Public Health System. Statins were defined as any drug classified by the Spanish Drug Agency (AEMPS) as a Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitor. Patients were divided into 2 groups: group S (under statin treatment) and group C (control group). Patients consuming any statin in the 30 days prior to the ERCP procedure were included in group S. Epidemiological, clinical and procedure-related data were retrieved from medical records.

### Outcome assessment

Procedural data and subsequent clinical course of patients after ERCP was obtained from medical records. PEP was defined according to the revised Atlanta classification [14]: at least 2 of the

following 3 criteria [1]: characteristic abdominal pain [2], serum amylase and/or lipase greater than 3 times the upper limit of normality, and [3] cross-sectional abdominal imaging demonstrating changes consistent with AP. Severity was also defined according to the above-mentioned classification [14].

### Data analysis

Continuous data were evaluated for normality by the Shapiro-Wilk test and were summarized using mean and standard deviation or median and interquartile range depending on the variable distribution. Qualitative data were described using percentages (decimals were rounded to the nearest whole number). Analysis of basal characteristics: differences between the two groups were assessed by means of the Student-t test for normal and Mann-Whitney for non-normal distributions (quantitative variables) or Chi-square/Fisher exact test when necessary (qualitative variables). The univariate and multivariate analysis of the association of statin use and other possible confounders and PEP/severity of PEP was investigated by means of binary logistic regression analysis. We introduced the definitive risk factors for PEP according to the 2014 updated "Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline" in the multivariate analysis model [1]: suspected sphincter of Oddi dysfunction, female gender, previous confirmed pancreatitis (according to the revision of the Atlanta classification [14]), difficult cannulation (defined as a time to cannulate higher than 10 min [1]), pancreatic guidewire passages  $>1$  and pancreatic injection. We also entered in the model center of origin and pancreatic stenting. Finally, after the analysis of basal characteristics (Table 1), we decided to include 2 variables associated to PEP with a p-value  $<0.10$ : age and choledocholithiasis. The odds ratio (OR) and adjusted OR with 95% confidence intervals were calculated.

A two-sided p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. All the analyses were performed with IBM SPSS v21 (Armonk, NY, USA).

## Results

A total of 702 patients were included (244 from Zaragoza, 125 from Alicante, 164 from Alava and 169 from Bilbao), median age 74 (62–82) years, 330 (47%) females, 688 (98%) Caucasians. Main indications for ERCP were: choledocholithiasis in 461 (66%) patients, malignant biliary stenosis in 124 (18%), benign biliary stenosis in 51 (7%) and acute cholangitis in 158 (23%); there was some overlap regarding acute cholangitis and the other indications (i.e. a patient could have cholangitis and choledocholithiasis).

Two hundred and twenty-three (32%) patients were under statin treatment (group S) and 479 (68%) patients did not consume these drugs (group C). Basal and procedural characteristics according to statin use are displayed in Table 1: patients under statin use were older (median age 78 vs 71,  $p < 0.001$ ) and had a significantly higher frequency of choledocholithiasis (71 vs 63%,  $p 0.048$ ).

Thirty-five (5%) patients developed a PEP, 6 (3%) in group S and 29 (6%) in group C,  $p = 0.06$ . Univariate analysis of possible factors associated to PEP is shown in Table 2, and multivariate analysis in Table 3. Statin use showed a trend towards a lower frequency of PEP in univariate analysis (OR 0.439,  $p = 0.06$ , Table 2) but not in multivariate analysis (adjusted OR 0.5,  $p = 0.16$ , Table 3). Being over 75 years old was associated to a decreased risk of PEP in both univariate and multivariate analysis (Tables 2 and 3). Since older people are more likely to take statins (42% in  $>75$  years versus 23% in  $\leq 75$  years in our sample,  $p < 0.001$ ), age was a major confounder. Difficult cannulation was associated to a higher risk of PEP in both univariate and multivariate analysis (Tables 2 and 3). Pancreatic

**Table 1**  
Basal and procedural characteristics according to statin consumption.

Characteristic		Group S n = 223	Group C n = 479	p	
Epidemiological features	Center	Bilbao	51 (30%)	118 (70%)	0.512
		Alicante	44 (35%)	81 (65%)	
		Zaragoza	82 (34%)	162 (66%)	
		Álava	46 (28%)	118 (72%)	
	Age	78 (70–83)	71 (58–82)	<0.001	
Indication for ERCP	Median (IQR)				
	Female n (%)	108 (48%)	222 (46%)	0.607	
	Previous pancreatitis	16 (7%)	49 (10%)	0.194	
	Choledocholithiasis	158 (71%)	303 (63%)	0.048	
	Malignant biliary stenosis	35 (16%)	89 (19%)	0.351	
	Benign biliary stenosis	13 (6%)	38 (8%)	0.317	
	Acute cholangitis	53 (24%)	105 (22%)	0.586	
Procedural characteristics	Difficult cannulation (>10 min)	52 (23%)	97 (20%)	0.362	
	Pancreatic guidewire passages >1	30 (14%)	82 (17%)	0.226	
	Pancreatic injection	24 (11%)	53 (11%)	0.905	
	Pancreatic stent	6 (3%)	22 (5%)	0.230	

Group S: patients under statin treatment; group C: control group. p: p-value. ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography. IQR: interquartile range.

**Table 2**  
Factors for developing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (univariate analysis).

Variable	PEP n (%)	Univariate analysis: OR (95% CI), p
Statin use	Yes (n = 223) No* (n = 479)	6 (3%) 29 (6%) 0.439 (0.176–1.05), p = 0.06
Age	>75 (n = 336) ≤75* (n = 366)	8 (2%) 27 (7%) <b>0.31 (0.14–0.68), p &lt; 0.01</b>
Center	Zaragoza* (n = 244) Alicante (n = 125) Álava (n = 164) Bilbao (n = 169)	7 (3%) 9 (7%) 9 (6%) 10 (6%) *
Female gender	Yes (n = 330) No* (n = 372)	21 (6%) 14 (4%) 0.58 (0.29–1.15), p = 0.12
Previous pancreatitis	Yes (n = 65) No* (n = 637)	5 (8%) 30 (5%) 1.69 (0.63–4.51), p = 0.3
SOD	Yes (n = 9) No* (n = 693)	0 35 (5%) Incalculable, p = 0.99
Choledocholithiasis	Yes (n = 461) No* (n = 241)	23 (5%) 12 (5%) 1 (0.49–2.05), p = 0.99
Difficult cannulation (>10 min)	Yes (n = 149) No* (n = 552)	17 (11%) 17 (3%) <b>4.01 (2.02–8.15), p &lt; 0.01</b>
Pancreatic guidewire passages >1	Yes (n = 112) No* (n = 589)	16 (14%) 19 (3%) <b>5 (2.49–10.06), p &lt; 0.01</b>
Pancreatic injection	Yes (n = 77) No* (n = 625)	11 (14%) 24 (4%) <b>4.2 (2–8.9), p &lt; 0.01</b>
Pancreatic stent	Yes (n = 28) No* (n = 674)	5 (18%) 30 (5%) <b>4.67 (1.66–13.13), p &lt; 0.01</b>

CI: confidence interval. OR: odds ratio. p: p-value. PEP: post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. SOD: Suspected sphincter of Oddi dysfunction. \* Reference for OR. Incalculable: due to the absence of PEP in the SOD group, OR was incalculable.

guidewire passages >1, pancreatic injection and use of pancreatic stent were associated to an increased risk of PEP only in the univariate analysis (Table 2).

Regarding time under statin treatment, we had missing data for 26 (12%) of the patients in group S (all of them without PEP). A longer time consuming statins did not seem a protective factor against PEP, as no significant differences were found between patients who develop PEP, mean time under statin treatment 24 (7–78) months, and those who didn't, mean 37 (21–81) months, p = 0.355.

Statin use was not associated to a milder course of disease in univariate analysis (Table 4) or multivariate analysis (data not shown).

## Discussion

We have described in a multicenter retrospective cohort study

that the chronic use of statins is not associated with either a decreased risk of PEP or a milder course of disease.

Statins are the cornerstone of primary and secondary prevention of cardiovascular disease [15,16], and are taken by a high proportion of the adult population [5–7], as shown in our data: 30% of patients undergoing an ERCP pertained to group S. The impact on cardiovascular events achieved by statin therapy seems to be mostly attributable to their cholesterol-lowering effect [15,16] but other properties have been described, including an anti-inflammatory effect [8,17,18].

Statins have been classically considered as a cause of pharmacologic AP by an unknown mechanism, and even they were classified by Badalov et al. as class Ia drugs (drugs with the highest evidence for an etiological role in AP) [19]. In 2006, a Danish case-control study suggested a mild protective effect of statins against AP [20]. A meta-analysis published in 2012, aiming to investigate the association between statin or fibrate therapy and incident

**Table 3**  
Factors for developing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (multivariate analysis).

Variable	PEP n (%)	Multivariate analysis: adjusted OR (95%CI), p
Statin use	Yes (n = 223) No <sup>a</sup> (n = 479)	6 (3%) 29 (6%) 0.5 (0.19–1.32), p = 0.16
Age	>75 (n = 336) ≤75 <sup>a</sup> (n = 366)	8 (2%) 27 (7%) <b>0.28 (0.22–0.69), p &lt; 0.01</b>
Center	Zaragoza <sup>a</sup> (n = 244) Alicante (n = 125) Alava (n = 164) Bilbao (n = 169)	7 (3%) 9 (7%) 9 (6%) 10 (6%) <b>2.91 (0.92–9.17), P = 0.07</b> <b>3.09 (0.95–9.99), p = 0.06</b> <b>3.38 (1.02–11.15), p = 0.046</b>
Female gender	Yes (n = 330) No <sup>a</sup> (n = 372)	21 (6%) 14 (4%) 1.69 (0.79–3.6), p = 0.18
Previous pancreatitis	Yes (n = 65) No <sup>a</sup> (n = 637)	5 (8%) 30 (5%) 1.6 (0.54–4.88), p = 0.39
SOD	Yes (n = 9) No <sup>a</sup> (n = 693)	0 35 (5%) Incalculable, p = 0.99
Choledocholithiasis	Yes (n = 461) No <sup>a</sup> (n = 241)	23 (5%) 12 (5%) 1.55 (0.67–3.59), p = 0.31
Difficult cannulation (>10 min)	Yes (n = 149) No <sup>a</sup> (n = 552)	17 (11%) 17 (3%) <b>3.85 (1.65–9), p &lt; 0.01</b>
Pancreatic guidewire passages >1	Yes (n = 112) No <sup>a</sup> (n = 589)	16 (14%) 19 (3%) 1.41 (0.51–3.92), p = 0.51
Pancreatic injection	Yes (n = 77) No <sup>a</sup> (n = 625)	11 (14%) 24 (4%) 3.19 (0.99–10.27), p = 0.05
Pancreatic stent	Yes (n = 28) No <sup>a</sup> (n = 674)	5 (18%) 30 (5%) 1.5 (0.37–6.1), p = 0.57

CI: confidence interval. OR: odds ratio. p: p-value. PEP: post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. SOD: Suspected sphincter of Oddi dysfunction.  
<sup>a</sup> Reference for OR. Incalculable: due to the absence of PEP in the SOD group, OR was incalculable.

**Table 4**  
Relationship between statin use and severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis.

Statin use	Severity	
	Mild	Moderately severe or severe
Yes	3 (50%)	3 (50%)
No	22 (78.6%)	6 (21.4%)

p = 0.306. Among statin users, 2 patients (33.3%) had moderately severe and 1 (16.7%) had a severe acute pancreatitis. In non-statin users 4 (14.3%) pancreatitis were moderately severe and 2 (7.1%) severe.

pancreatitis in large randomized trials, suggested that statins are associated with a lower risk of AP [21]. Statins may prevent AP due to their antioxidative properties, due to interaction with interleukin-10, and may decrease progression to chronic pancreatitis due to inhibition of pancreatic stellate cells through the interruption of RAS signaling [11]. Dr. Bechien Wu and colleagues performed a retrospective cohort study with data from an integrated healthcare system in the USA (involving almost 4,000,000 patients) [9], aiming to characterize the relationship between statin (simvastatin and atorvastatin) use and risk of AP. They described that simvastatin and atorvastatin had a protective effect against the development of a first episode of AP. This protective effect was present in patients with different risk factors for AP, including hypertriglyceridemia, gallstone disease, chronic alcohol use and smoking, so the effect was independent from etiology. A very recent meta-analysis of observational studies found no association between statins and AP [22]. Population-based case-control studies have described, on the contrary, that statins are a risk factor for AP [23,24]. Reports addressing the effect of statins on disease severity are heterogeneous, with some studies showing no effect [25,26] and others describing better outcomes [27–29]. To sum-up [11], more robust studies (meta-analysis of randomized trials and population-based cohort studies) suggest a protective effect of statins against incident AP, but data regarding the role of statin use in ameliorating disease severity are conflicting. Statins are safe, widely used cheap drugs, so it is important to determine this

possible protective effect.

In our study, chronic use of statins was not found to be a protective factor against the development of PEP. In univariate analysis, statin use was non-significantly associated with a lower frequency of PEP but it was close to being significant (p = 0.06); however, in the multivariate analysis the result was clearly not significant. Being over 75 years old proved to be a confounder as it was clearly associated to a decrease in the incidence of PEP, and this population of patients take statins more frequently. We did not include the use of prophylactic rectal indomethacin in the multivariable model as this variable was associated to missing data (109 patients, 16% of the global sample). Regarding this issue, with the available data, the proportion was similar in both groups: rectal indomethacin was used in 123/403 (31%) of patients in group C and 61/190 (32%) in group S, p = 0.697. Furthermore, a multivariable analysis that included the use of rectal indomethacin (excluding those 109 patients) did not change the lack of association between statins and PEP (data not shown). A retrospective study from Israel explored the relationship between statins and the incidence of PEP [30], showing a protective effect. That study involved just 2 centers, it seems it only addressed simvastatin, and used a limited model for multivariate analysis, so its ability to deal with bias was more limited.

This study has several strengths. It is a multicenter study and we performed a multivariate analysis including possible confounding factors. On the other hand, this was a retrospective study, time under statin treatment was not available in most patients, statin use was defined as the prescription of these drugs but compliance couldn't be assessed, we had a limited sample size with a low frequency of events among statin users (6 patients with PEP) so the study had a limited statistic power to detect a protective effect for PEP, and lacked enough power to study the effect on other outcomes like local complications, organ failure or hospital stay. In the participating centers it is encouraged to include in the ERCP report those cases of difficult cannulation (>10 min, as defined by the 2014 ESGE guidelines [1]), but some reports may not have included it resulting in falsely easy cannulations. Anyway, we found a positive association between reported difficult cannulation and PEP

suggesting that the endoscopists were accurate on their reports. Difficult cannulation has been described as a definitive risk factor for PEP [1,31]. In univariate analysis >1 guidewire passage and pancreatic injection were also associated to PEP, but difficult cannulation was the only one to remain a risk factor in multivariate analysis. Difficult cannulation of the biliary tree may result in injury to the ampulla, which may obstruct the outflow of pancreatic secretion resulting in PEP [32]. Our results suggest that difficult cannulation is one of the most important determinants for the development of PEP.

### Conclusion

The chronic use of statins was not associated with a decreased risk of PEP or a milder course of disease in our sample of patients. More robust studies are needed to confirm our findings.

### Funding

This study did not receive any funding.

### References

- [1] 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(9):799–815.
- [2] 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 Gastroenterol* 2007;102(8):1781–8.
- [3] Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366(15):1414–22.
- [4] Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, Levy LC, Rockacy MJ, Hyder SM, et al. Rectal indomethacin does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive patients. *Gastroenterology* 2016;150(4):911–7. quiz e19.
- [5] Wallach Kildemoes H, Vass M, Hendriksen C, Andersen M. Statin utilization according to indication and age: a Danish cohort study on changing prescribing and purchasing behaviour. *Health Pol* 2012;108(2–3):216–27.
- [6] Fuksa L, Vocelka M, Vytrisalova M. The impact of changes in national prescribing conditions for statins on their public expenditure and utilization in the Czech Republic 1997–2013. *Health Pol* 2015;119(9):1255–64.
- [7] Sakshaug S, Furu K, Karlstad O, Ronning M, Skurtveit S. Switching statins in Norway after new reimbursement policy: a nationwide prescription study. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(4):476–81.
- [8] Bu DX, Griffin G, Lichtman AH. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 2011;22(3):165–70.
- [9] Wu BU, Pandol SJ, Liu IL. Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated healthcare system. *Gut* 2015;64(1):133–8.
- [10] Abdelfatah MM, Agito M, Lee A, Haller N. Oral NSAIDs and statins (simvastatin or atorvastatin) might decrease the incidence and severity of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2013;77(5 Suppl).
- [11] de-Madaria E. Statins for the prevention of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2017;112(12):1765–7. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.396>.
- [12] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61(4):344–9.
- [13] Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 2007;42(2):101–19.
- [14] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102–11.
- [15] Agouridis AP, Elisaf MS, Nair DR, Mikhailidis DP. All for statins and statins for all; an update. *Curr Pharmaceut Des* 2016;22(1):18–27.
- [16] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;63(25 Pt B):2889–934. 2014.
- [17] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195–207.
- [18] Matsubara T, Tanaka N, Krausz KW, Manna SK, Kang DW, Anderson ER, et al. Metabolomics identifies an inflammatory cascade involved in dioxin- and diet-induced steatohepatitis. *Cell Metabol* 2012;16(5):634–44.
- [19] Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(6):648–61. quiz 4.
- [20] Thisted H, Jacobsen J, Munk EM, Norgaard B, Friis S, McLaughlin JK, et al. Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(1):185–90.
- [21] Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2012;308(8):804–11.
- [22] Poropat G, Archibugi L, Korpela T, Cardenas-Jaen K, de-Madaria E, Capurso G. Statin use is not associated with an increased risk of acute pancreatitis-A meta-analysis of observational studies. *United European Gastroenterol J* 2018;6(8):1206–14.
- [23] Kuoppala J, Pulkkinen J, Kastarinen H, Kiviniemi V, Jyrkka J, Enlund H, et al. Use of statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24(10):1085–92.
- [24] Lai SW, Lin CL, Liao KF. Rosuvastatin and risk of acute pancreatitis in a population-based case-control study. *Int J Cardiol* 2015;187:417–20.
- [25] Pulkkinen J, Eskelinen M, Kiviniemi V, Kotilainen P, Poyhonen M, Kilpeläinen L, et al. Effect of statin use on outcome of symptomatic cholelithiasis: a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2014;14:119.
- [26] Shiu SI, Su PF, Jang LH, Lee BJ, Wang CY. Prior statin use and the outcomes in patients with first-attack acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2015;26(6):425–8.
- [27] Gornik I, Gasparovic V, Gubarev Vrdoljak N, Haxiu A, Vucelic B. Prior statin therapy is associated with milder course and better outcome in acute pancreatitis—a cohort study. *Pancreatology* 2013;13(3):196–200.
- [28] Leppaniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019;14:27. 2019.
- [29] Ruiz-Rebollo ML, Munoz-Moreno MF, Mayo-Iscar A, Udaondo-Cascante MA, Nistal RB. Statin intake can decrease acute pancreatitis severity. *Pancreatology* 2019;19(6):807–12.
- [30] Mahamid M, Watad A, Bragazzi NL, Wengrower D, Wolff J, Livovsky D, et al. Chronic use of statins and their effect on prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Front Pharmacol* 2018;9:704.
- [31] 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(4):425–34.
- [32] Parekh PJ, Majithia R, Sikka SK, Baron TH. The “scope” of post-ERCP pancreatitis. *Mayo Clin Proc* 2017;92(3):434–48.



## 10. ANEXOS



## 10.1 Anexo 1



**EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

### **DICTAMEN DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DE EUSKADI (CEIC-E)**

D<sup>a</sup>. **María Rodríguez Velasco** como Secretaria del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

#### **CERTIFICA**

Que este Comité, de conformidad con lo dispuesto, y con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, y con el resto de normativa aplicable, ha evaluado la propuestas del promotor Investigador, para que se realice el estudio:

Título: ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN DE PANCREATITIS AGUDA POST – CPRE (EPA-OD)  
Código Promotor: Código Interno: PI2016028 (EPA-OD)  
Versión Protocolo Evaluada: Protocolo v3.0. 16/05/2016

Y que este Comité reunido el día 25/05/2016 (recogido en acta 05/2016)) considera, como organismo asesor, que este estudio no presenta impedimento ético para que sea realizado por los siguientes investigadores:

- Emma Martínez Moneo *Hospital Universitario Cruces*

Lo que firmo en Vitoria, a 8 de junio de 2016

Fdo:



D<sup>a</sup>. **María Rodríguez Velasco**  
Secretaria del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)



Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 23/11/2016, Acta Nº 20/2016 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN DE PANCREATITIS AGUDA POST - CPRE**

**Investigador Principal: Judith Millastre Bocos, HCU Lozano Blesa**

**Versión protocolo: v 3. 16/05/2016**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

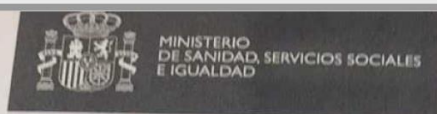
**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 23 de noviembre de 2016



María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## 10.2 Anexo 2



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

**am** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO:** PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE  
CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

**DESTINATARIO:** D<sup>a</sup> EMMA MARTÍNEZ MONEO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **7 de marzo de 2016**, por D<sup>a</sup> **EMMA MARTÍNEZ MONEO**, para la clasificación del estudio titulado **"Estatinas en la prevención de la pancreatitis aguda post - CPRE"**, con código **EMM-EST-2016-01** y cuyo promotor es D<sup>a</sup> **EMMA MARTÍNEZ MONEO**, se emite propuesta de resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> propone clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)<sup>(2)</sup>. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS <sup>(3)</sup> la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

### **10.3 Anexo 3**

#### **CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

##### **ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN DE PANCREATITIS AGUDA POST – CPRE**

**CODIGO PACIENTE**

**FECHA NACIMIENTO**

**SEXO**

**RAZA**

**FECHA CPRE**

**TÓXICOS:**

- Tabaco: No /Ex fumador /Sí

- Alcohol: No Sí < 60gr/etanol/día Sí > 60gr/etanol/día Ex – OH (6meses)

**COMORBILIDADES:**

- HTA: Sí / No

- DM: Sí / No

Tratamiento: Antidiabéticos orales / Insulina / Ambos

**PESO:**

**TALLA:**

**TRATAMIENTO ESTATINA**

**Si / No**

**En caso afirmativo:**

**Nombre:**

**Dosis**

**Fecha inicio:**

**Causa tratamiento:**

\* Prev. Primaria Sí / No

\* Prev. Secundaria Sí / No

- C. Isquémica: Sí / No

--- Enf. vascular cerebral Sí / No

--- Otra arter. periférica Sí / No

#### **FACTORES PACIENTE:**

- Motivo realización de CPRE:
  - Colangitis aguda
  - Coledocolitiasis
  - Obstrucción biliar benigna
  - Obstrucción biliar maligna
  - Recambio stent
  - Estenosis vía biliar
  - Disfunción E. Oddi
  - Litiasis pancreática
  - Rotura del conducto pancreático
  - Estenosis pancreática
  - Otros:
  
- Episodios previos de pancreatitis aguda
  - Etiología:
  - Número de PA previas

#### **FACTORES CPRE:**

- Dilatación de vía biliar      Sí / No
  
- CPRE previa                      Sí / No
  
- Esfinterotomía previa        Sí / No
  
- Manipulación esfínter:
  - Canulación difícil (> 8 intentos)    Sí / No
  - Realización de precorte            Sí / No
  - Realización de esfinterotomía      Sí / No
  - Dilatación con balón                Sí / No
  
- Manipulación de vía pancreática:
  - Canulación pancreática            Sí/No
  - Pancreatografía                    Sí / No
  
- Profilaxis de PA:
  - Supositorio Indometacina/Diclofenaco

- Stent vía pancreática

**PANCREATITIS AGUDA POST – CPRE:**

- Sí/No
  - Gravedad de pancreatitis aguda
  - Fallo renal
  - PCR 48h
  - PCR 72h
  - Fallo pulmonar
  - Fallo cardíaco
  - Fallo orgánico persistente
  - Colecciones agudas
  - Necrosis pancreática
  - Tto invasivo de PA
  - Ingreso en UCI
  - Mortalidad
  - Soporte nutricional
- 
- Tiempo estancia hospitalaria